چگـــونگی تولیـــد، کاربرد و مؤثریت واکسین‌های دی‌ان‌ای در پیش‌گـیری بیماری‌ها

پوهنمل حکیم الله حکیم[۱۹]
تقریظ‌دهنده: پوهندوی اسدالله صمدی

مجلۀ علمی-تحقیقی حوزۀ علوم طبیعی پوهنتون کابل، ۱ (۳) ۱۳۹۹

چکیده

وقوع بیماری‌ها به‌عنوان یک چالش‌عمده فراراه صنعت مال‌داری و صحت عامه قرار دارد. در طول تاریخ، واکسینا سیون به‌عنوان مؤفق‌ترین راه‌کار برای کنترل و جلوگیری بیماری‌ها و تأمین صحت حیوانی و انسانی کاربرد داشته است. در هر صورت، مؤثریت واکسین‌ها نیازمند مرور دوام‌دار بوده و بررسی مصؤونیت آن‌ها نیز موضوع بسیار مهم را تشکیل می‌دهد. در حال حاضر، پیشرفت های صورت گرفته در زمینۀ بیوتکنالوژی همراه با تکنیک های جدیدی که در زمینه‌ی بیولوژی‌مالیکولی به‌وجود آمده، زمینه را برای تولید واکسین‌های جدید از جمله واکسین‌های دی‌ان‌ای (DNA Vaccine) که هم مصؤون اند و هم از مؤثریت بهتر برخوردار اند، فراهم ساخته است. هدف از این مقاله را مروری پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه‌ی چگونگی تولید واکسین های دی‌ان‌ای، کاربرد، اهمیت و مؤثر یت آن ها در پیش‌گیری بیماری‌های مختلف عفونی و غیرعفونی تشکیل می‌دهد.

اصطلاحات کلیدی: بیماری‌ها؛ پیش‌گیری؛ معافیت؛ واکسیناسیون؛ واکسین‌های دی ان ای

The way of production, application and efficacies of DNA vaccine on prevention of diseases

Sr Teaching Asstt. Hakimullah Hakim

Abstract

Outbreaks of diseases remain as one of the most important challenges forwards the animal industry and public health. Along the history, vaccination has played fundamental roles on the control and prevention of infectious diseases. However, efficacies of vaccine need to be reviewed and their safety should be checked continuously. Recent advances in the molecular biology, increased the possibility to make new vaccines such as DNA vaccine, which in compare to the conventional vaccine, they are safer, cheaper and easy to maintain and transport. The aims behind the present study were to overview the current advances on DNA vaccine technology, along with their production mechanism, application, efficacies and their advantages on diseases prevention.

Keywords: Antibiotics-resistance; Bacteria; Dissemination; Public health; Animal health, Treatment

ارجاع

حکیم، حکیم الله. (۱۳۹۹). چگـــونگی تولیـــد، کاربرد و مؤثریت واکســـین‌های دی ان ای در پیش‌گیـــری بیماری‌ها. مجلۀ علمی- تحقیقی حوزۀ علوم طبیعی پوهنتون کابل، شمارۀ ۱ (۳)، صص ۲۲۹ – ۲۴۱.

---

[۱۹] استاد پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل

مقدمه

موضـــوع تولید واکســـین و واکســـیناســـیون جهت معافیت‌دهی در برابر بیماری‌ها به دو قرن پیش بر می‌گردد. یعنی، زمانی‌که ادوارد جینر در ســـال ۱۳۸۹میلادی برای اولین بار با اســـتفاده از ارچق‌های جداشده از جلد یک گاو مصاب به بیماری چیچک، سوسپنشن را تهیه نمود. پس از آن، سوسپنشن متذکره را به یک شـــخص شـــیردوش تزریق کرد و در نتیجه شـــخص مذکور در برابر چیچک‌انســـانی معافیت کســـب نمود. ازین‌رو، ادوارد جینر به‌عنوان آغازگر علم امیونولوژی شـــناخته می‌شـــود [۱]. به‌دنبال آن، واکسینا سیون افراد به‌طور سریع سبب ریشه‌کن سازی بیماری چیچک انسانی از طریق یک پروسه مبتکرانه‌ی معافیت‌دهی کتله‌وی در سطح جهانی گردید [۲].

تجربهٔ ادوارد جینر در حقیقت سرآغاز علم واکسین، اساس تجرید عوامل بیماری‌زا و غیرفعال سازی آن‌ها را همراه با تداوی بیماری‌ها تشـکیل می‌دهد. چراکه، پس از آن پیشرفت‌های غیرقابل توقع در زمینه‌ی تولید واکسـین‌های مختلف که از یک طرف بسـیار مصـؤون اند و از جانب دیگر از مؤثریت بلند نیز برخوردار می‌باشـــند صـــورت گرفت و در نتیجه در برابر تعداد زیادی از بیماری‌های بســـیار معمول و کشنده‌ی انسانی و حیوانی واکسین‌ها تولید و به شکل مؤفقانه به‌کار برده شدند. واکسین‌ها شـــامل توکســـوئید باکتری‌ها (مانند تیتانوس، ســـالمونیلوز، دفتریا و غیره)؛ ارگانیزم‌های کشـــته شـــده/غیرفعال شـــده (مانند تیفوئید، کولرا، طبق و غیره)؛ یا واکســـین‌های زنده ضـــعیف‌شـــده (مانند سرخکان، مرغ‌مرگی، پولیو، کله چرک و غیره) می‌گردد [۳، ۵]

در حال حاضر، اکثریت واکســـین‌های موجود در بازار که جواز اســـتفاده در پیش‌گیری بیماری‌ها را دارند، عمدتاً یا از عوامل بیماری‌زای کشـــته‌شـــده تهیه شـــده اند؛ یاهم از واحدهای فرعی عوامل بیماری‌زا به‌دست آمده اند؛ و یاهم از عوامل بیماری‌زای زنده‌ی ضعیف شده تهیه گردیده اند. در هر صـــورت، واکســـین‌های کشـــته‌شـــده/غیرفعال‌شـــده اغلباً از طریق فعال‌ســـازی میکانیزم‌های حجره‌وی (Cellolar immunity) به‌خصوص از طریق فعال سازی لمفوسایت‌های T و یا فعال سازی معافیت خونی (Humoral immunity) که عمدتاً معافیت کوتاه مدت را در قبال دارند، معافیت تولید می‌کنند. حال آن‌که، در مقایسه با آن‌ها، واکسین‌های زنده ضعیف شده سبب ایجاد عکس‌العمل و هماهنگ شـدن هردو میکانیزم حجره‌وی و خونی شـده و عمدتاً به معافیت طولانی مدت می‌انجامند. در هر صـــورت، درجه تضـــعیف نمودن عوامل بیماری‌زا مســـتقیماً ارتباط به قابلیت تحریک نمودن سیستم معافیتی توسط واکسین‌های زنده‌ی ضعیف شده دارد. اکنون پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه بیوتکنالوژی و به‌میان آمدن میتودهای جدید در عرصـــه بیولوژی مالیکولی، امکان تولید

واکسین‌های جدید را به سادگی فراهم نموده است. به‌طورمثال؛ استفاده از حجرات خمیرمایه (Yeast) در تولید انتیجن‌های هپتایت B به‌عنوان اولین دست‌آورد مثمر در تولید واکسین‌های پروتین ترکیبی (Recombinant protein vaccines) به‌حساب می‌آید. این واکسین در پیش‌گیری بیماری هپتایت B در انسان‌ها بسیار مؤثر بوده است [٦]. از این‌رو، به‌عنوان اولین واکسینی که توانست به‌طور مؤفقانه و مؤثر از وقوع بیماری سرطان در انسان پیش‌گیری کند، ثبت تاریخ گردیده است [٦، ٧].

در گذشته‌ها دانشمندان از یک طرف در برابر برخی عوامل بیماری‌زای که از لحاظ انتیجنیک قابلیت تغییر پذیری زیاد (Antigenic hyper variability) را دارند مانند؛ ویروس عامل ایدز (Human Immunodeficiency Virus) هم‌چنان ویروس عامل هیپاتیت C (Hepatitis C virus) و ویروس عامل انفلوانزا (Influenza virus)؛ ویا هم در برابر آن‌عده عوامل بیماری‌زای که یکی از مراحل زیست شان را به شکل داخل حجره‌وی سپری می‌نمایند؛ مانند بیماری‌های ملاریا و توبرکلوز قادر به تولید واکسین نبودند.

ازجانب دیگر، انکشاف واکسین‌های معمولی نیاز به‌کار و وقت زیاد دارد که این موضوع باعث شده بود تا دانشمندان در صورت نیاز به یک واکسین جدید "به‌شکل فوری"؛ به‌طور مثال در هنگام بروز یک پاندیمی جدید انفلوانزا و یا کدام بیماری دیگر، قادر به تولید واکسین در برابر آن نباشند [٨]. ازین‌رو، دانشمندان جهت غلبه بر مشکلات موجود فراراه تولید واکسین در جست‌جوی راه‌حل‌ها برآمدند تا این‌که در جریان سه دهه‌ی اخیر توانستند راه‌حل‌های جدید "به‌طور مثال تولید واکسین‌های دی‌ان‌ای" را پیدا نموده و عملاً از آن‌ها به هدف پیش‌گیری بیماری‌ها استفاده نمایند.

لازم به یاد آوری است که افزون بر پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه تولید واکسین، هنوز هم مشکلات زیادی پیشروی تولید و تطبیق واکسین‌ها "به‌خصوص در مواقع اضطراری" وجود دارد. اکنون که جهان دچار یک پاندیمی جدید ویروسی به‌نام "کوید-١٩" شده است، دانشمندان در گوشه‌های مختلف دنیا در تلاش تهیه واکسین در برابر آن اند و قادر شده اند تا واکسین های مختلف دی‌ان‌ای را در برابر آن تولید کنند که هنوز هم در مراحل آزمایش‌گاهی قرار دارند. از آن جمله چندین مورد آن تابه‌حال به‌شکل کلینیکی در انسان‌ها مورد آزمایش قرار گرفته است که ظاهراً برخی آن‌ها مؤفق نیز بوده است، اما هنوزهم نیاز به آزمایشات بیشتر روی انسان ها دارند (https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker).

واکسین‌های معمولی

در حال حاضر بسیاری از واکسین‌های موجود در بازار که جواز استفاده در طبابت حیوانی و انسانی را دارند، اکثراً از جمله واکسین‌های معمولی به شمار می‌روند. کاربرد این دسته واکسین‌ها نه تنها سبب پیش‌گیری بیماری‌های مختلفی چون؛ تیتانوس، انفلوانزا، فلج اطفال، سرخکان، مرغ‌مرگی، طبق، دستمپرسگ‌ها، برونشیت ساری وغیره گردیده [۹، ۱۰]، بل‌که در مواردی حتی سبب ریشه‌کن سازی یک عده بیماری های چون چیچک انسانی و طاعون گاوها نیز شده است [۱۱، ۱۲]. تولید واکسین‌های معمولی از یکسو بسیار زمان‌بر بوده و به سال‌ها تحقیق نیاز دارند، از جانب دیگر، تولید این دسته واکسین‌ها برای برخی بیماری‌های که عامل آن‌ها در محیط‌های مصنوعی غیر قابل کشت اند ویا هم تضعیف نمودن آن‌ها به‌منظور تولید واکسین سبب از دست دادن قابلیت انتیجنیک شان می‌گردد، عملی نمی‌باشد. افزون بر این‌ها، در مواردی احتمال برگشت قابلیت یک عده مایکروارگانیزم‌ها از حالت تضعیف شده به حالت اولی آن‌ها نیز موجود می‌باشد که دراین صورت تطبیق آن‌ها به‌عنوان واکسین نه تنها که سبب معافیت میزبان از بیماری نمی‌گردد، بلکه حتی سبب بروز عفونت فعال در نزد میزبان‌ها نیز شده می‌تواند. از این جهت، دانشمندان به‌دنبال راه‌حل‌های جدید برآمدند تا این‌که بالآخره توانستند روش‌های مختلف تولید واکسین را ایجاد کنند که از آن جمله مؤفق‌ترین آن‌ها را تولید و کاربرد واکسین‌های دی‌ان‌ای تشکیل می‌دهد.

واکسین‌های دی‌ان‌ای

معاف سازی جنیتیکی حیوانات یا معاف سازی توسط دی‌ان‌ای به‌عنوان یک تکنالوژی در حال رشد بوده که از آن به‌عنوان نسل سوم واکسین‌ها نیز نام‌برده می‌شود [۱۳]. کاربرد این دسته واکسین‌ها سبب کاهش در میزان مصابیت و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عفونی و سرطان‌ها در سراسر جهان شده است [۱٤]. از زمان معرفی واکسین‌های دی‌ان‌ای تاکنون در حدود سه دهه می‌گذرد [۱۵] و اکنون به صدها مقالات علمی در باره کارد واکسین‌های دی‌ان‌ای در معاف‌سازی حیوانات لابراتواری به‌ویژه موش‌ها به نشر رسیده است [۱٦، ۲۰]. گزارش‌های موجود نشان می‌دهند که کاربرد واکسین‌های دی‌ان‌ای به‌منظور معاف‌سازی موش‌ها "به‌عنوان مودل" بسیار مؤثر بوده و از مصؤونیت بالایی نیز برخوردار می باشند [۱۳]. به‌هر صورت، کاربرد تکنالوژی نام‌برده باعث دست‌آوردهای جدید در زمینه پیش‌گیری و تداوی بیماری‌های مختلف ویروسی و باکتریایی شده است [۲۱]. معاف‌سازی به کمک دی‌ان‌ای تبدیل به یک دست‌آورد بسیار عمده در زمینهٔ پیش‌گیری معافیتی (Immnoprophylaxis) شده [۲۲] و در جریان یک‌ونیم دهه اخیر به‌شکل بسیار گسترده در

معاف‌ســـازی موش‌ها و پریمایت‌ها غـــرض تحـــریک سیستم معافیت حجره‌وی و تولید انتی بادی به‌کار برده شـــده اســـت [۱۵، ۲۳]. بر اســـاس یافته‌های دانشـــمندان، می‌توان گفت که واکســـین‌های دی‌ان‌ای می‌توانند ســـبب فعال شدن هر دو ســـیـــستم معافیتی حجره‌وی و خونی در برابر پارازیت‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها گردند [۱٤].

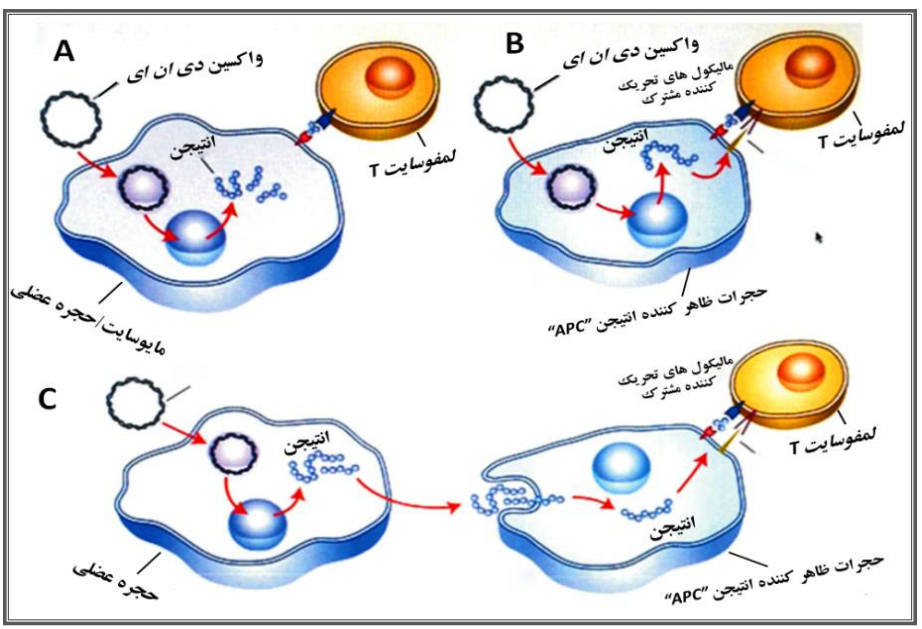
ساختن واکسین‌های دی‌ان‌ای

برای تهیه واکســـین‌های دی‌ان‌ای ابتدا جین مورد نظر از ارگانیزم مشـــخصـــی بیماری‌زا تجرید، بعداً به یک وکتوری "پلازمید" حاوی پروموتور (Promoter) وصـــل، پس از آن به‌شـــکل هم‌زمان و به‌طور مستقیم در عضله‌ی حیوان موردنظر زرق می‌گردد. در مواردی این دسته واکسین‌ها به‌شکل غیرمستقیم هنگامی‌که جین مورد نظر با ذرات بســـیار کوچک طلا (Gold micro particles) کد شـــده اســـت با استفاده از یک وسیله مخصوص به‌نام جین گن (Gene gun) در سطح جلد تطبیق می‌شود. تطبیق این دســـته واکســـین‌ها برای یک مدت طولانی ســـبب تحریک ســـیســـتم معافیتی حجره‌وی و خونی در حیوانات تجربوی گردیده اســـت. بعد از تطبیق واکســـین‌های دی‌ان‌ای، دی‌ان‌ای مورد نظر وارد حجره میزبان شـــده و در نتیجه جین مورد نظر ســـبب کدگذاری انتیجن مشـــخص در ســـطح حجره میزبان می‌گردد و این باعث می‌شـــود تاســـیســـتم معافیتی میزبان علیه انتیجن به‌وجود آمده در ســـطح حجره خودش فعال گردیده و انتی بادی تولید نماید [۲٤]. طریقۀ تطبیق و میکانیزم عمل واکســـین های دی‌ان‌ای در (شکل ۱) به‌تصویر کشیده شده است.

عکس‌العمل میزبان در برابر تطبیق واکســـین‌های دی ان ای مرتبط به هدف تطبیق واکســـین که همانا تأثیر روی سیستم معافیتی میزبان و تولید معافیت برای آن است، می‌باشد. معافیت خونی در حقیقت یک بخشی از سیستم معافیتی است که در صورت فعال شدن آن انتی‌بادی در عضویت تولید و در پلازما (Plasma)، لمف (Lymph) و سایر مایعات حجره‌وی ظاهر می‌گردد. ازین‌رو، فعال شدن این ســـیســـتم ســـبب محافظت عضـــویت در برابر باکتری‌های خارج از حجره و مالیکول‌های مر بوط به لمفوسایت‌های-T مختص به انتیجن و حجرات دیگر غیراختصاصی مربوط به سیستم معافیتی می‌شود و این بخش از سیستم معافیتی سبب محافظت بدن در برابر باکتری‌های داخل حجره‌وی می‌شود.

واکســـین‌های *دی ان ای* ســـبب فعال شـــدن هر دو بخش از ســـیســـتم معافیتی خونی و حجره‌وی در عضـــویت می‌گردد. بعد از تطبیق واکســـین‌های *دی ان ای* به‌شـــکل داخل عضـــلی، جین یا *دی ان ای* موجود در واکسین به‌داخل حجرات عضلی راه یافته و در نتیجه *دی ان ای* مورد نظر با استفاده از دو مسیر مختلف (MHC class I & II) مورد نسخه برداری قرار می‌گیرد. پس از عملیه‌ی ترجمه به‌تشکل

پروتین "انتیجن" های که ساختار پپتایدی دارند، در سطح دیوار حجرات میزبان می‌انجامد که این دسته حجرات را به‌نام حجرات ظاهر کننده انتیجن (Antigen presenting cell "APC") می‌نامند. پروتین‌های تولید شده با استفاده از مسیر اولی در سطح حجره میزبان ظاهر شده و سبب تولید یک نوع لمفو سایت‌های T (Cytotoxic) می شود (شکل ۱). پروتین‌های کد شده از مسیر دومی به شکل پروتین‌های منحل‌در آب درآمده و سبب فعال شدن معافیت مرتبط به لمفو سایت‌های B می‌گردد. در نتیجه، فعال شدن این بخش از سیستم معافیتی منجر به‌تولید انتی‌بادی و تولید لمفوسایت‌های B دارای حافظه (B-cell memory) در برابر این دسته پروتین‌ها می‌شود. این مجموعه‌ی از عکس‌العمل‌های معافیتی در عضویت میزبان سبب محافظت آن در برابر مایکروارگانیزمی می شود که از آن *دی ان ای* گرفته شده بود *واکسین* ساخته شده بود [۲٤].



شکل ٤: میکانیزم ظهور انتیجن در سطح حجره بعد از زرق واکسین های دی ان ای. A: ظاهرشدن انتیجن در سطح حجره مستقیما توسط حجرات عضلی و ساطت می شود. B: نشان دهنده‌ی میکانیزم تحریک شدن لمفو سایت‌های T است. C: میکانیزم انتقال انتیجن از حجره‌ی واکسین شده به حجره دیگر و فعال شدن آن [۲۵].

خاطرنشان باید کرد که بعد از راه یافتن جین *ادی ان ای* موجود در واکسین به‌داخل حجره، جین راه یافته کاپی نمی‌شود بل‌که صرف مورد عملیه نسخه‌برداری و ترجمه قرار گرفته و به تولید پروتین "انتیجن" می‌انجامد. پس از آن، سیستم معافیتی بدن در برابر انتیجن تولید شده مشابه به هر انتیجن دیگری وارد شده به عضویت، عکس‌العمل نشان داده و انتی‌بادی تولید می‌کند.

استراتیژی تهیه و تطبیق واکسین‌های دی‌ان‌ای

در زمان طرح ساختن واکسین‌های دی‌ان‌ای یک عده فکتورها از قبیل انتخاب جین، وکتور مورد استفاده، راه تطبیق، دوز/مقدار زرق، استفاده از ادجوانت (Adjuvant) و تطبیق دوز دوم باید درنظر گرفته شوند. علت آن این است که هر کدام از فکتورهای یاد شده می‌توانند اندازه و کیفیت معافیت تولیدشده توسط واکسین‌های *دی ان ای* را تحت تأثیر قراربدهند. در هنگام طرح ساخت یک واکسین دی‌ان‌ای انتخاب جین موردنظر باید در اولویت قرار داده شود. جین باید از مایکروارگانیزمی بیماری‌زا انتخاب شود و در آن شکل جین و این‌که جین موردنظر دچار جهش شده یانه؛ باید مورد دقت قرار بگیرد. بعد از انتخاب جین مورد نظر در مورد اصلاح آن و این‌که چه‌طور بتوان معافیت‌زایی آن‌را تقویت نمود، می‌توان کار کرد. انتخاب وکتور برای معرفی واکسین *دی ان ای* نیز می‌تواند در معافیت آن بسیار مهم باشد. آوردن اصلاحات دیگر در سطح جین مورد نظر از قبیل بهینه‌سازی کدون (Codon optimization) سبب افزایش تولید پروتین موردنظر در حجره‌ی میزبان می‌گردد. یک عده فکتورهای دیگر در روش تطبیق واکسین می‌توانند اثر داشته باشند، ولی در کل از این دسته واکسین‌ها به سادگی سلاین تهیه گردیده و با استفاده از سوزن تطبیق شده می‌تواند که برای این هدف تکنالوژی بیولستیک مانند جین‌گن (Bio-rad, USA) و بایوجگتو ۲۰۰۰ (BiojectMedical Technologies, USA) از مؤثریت فوق العاده برخوردار می‌باشند [۲۶].

فواید واکسین‌های دی‌ان‌ای

بعد از زرق واکسین‌های دی‌ان‌ای در حیوانات تجربوی، قابلیت بلند تحریک هر دو سیستم معافیتی خونی و حجره‌وی توسط آن‌ها به اثبات رسیده است. ازین‌رو، کاربرد این دسته واکسین‌ها امیدواری‌های زیاد را در زمینه‌ی پیش‌گیری و حتی تداوی بیماری‌های مختلف حیوانات و انسان‌ها به‌بار آورده است [۲۷، ۲۸]. بعد از کاربرد اولین واکسین *دی ان ای* در برابر بیماری‌های عفونی در حیوانات، گزارشات متعددی در زمینه مصؤونیت و قابلیت‌های انتیجنیک آن‌ها در انسان‌ها نیز به ثبت رسیده است [۲٤].

واکسین‌های دی‌ان‌ای نسبت به واکسین‌های پروتین‌های ترکیبی ارزان‌تر می‌باشند. نقل و انتقال این دسته واکسین‌ها بسیار آسان "بدون ضرورت به یخ‌چال" صورت گرفته می‌تواند و این موضوع بیشتر در کشورهای عقب‌نگه‌دا شته شده‌ی مثل افغانستان؛ جایی‌که هنوزهم به برق ۲٤ ساعته دسترسی ندارند، بسیار مهم پنداشته می‌شود. کار برد واکسین‌های *دی ان ای* نسبت به واکسین‌های معمولی که از عوامل بیماری‌زای زنده، زنده ضعیف‌شده، کشته‌شده و پروتین‌ها و یا پیپتایدهای ترکیبی به‌دست آمده اند، از اهمیت فوق العاده‌تری برخوردار اند. به‌طورمثال؛ یکی از فواید مهم واکسین های دی‌ان‌ای را هدف قراردادن/تحریک نمودن یک بخشی از سیستم معافیتی به‌طور مثال معافیت حجره‌وی یا خونی و یاهم هردوی آن ها را بدون ضرورت به استفاده از یک وکتور زنده و یا

تخنیک‌های مغلق کیمیاوی، تشکیل می‌دهد. از فواید مهم دیگر واکسین‌های *دی ان ای* را ویژه بودن آن‌ها تشکیل می‌دهد. طوری‌که، مالیکول‌های تولیدشده توسط آن‌ها دقیقاً مشابه به عملیه گلایکوزیلشن (Glycosylation) و اصلاحی پس از عملیه ترجمه کاملاً به شکل طبیعی صورت‌گرفته و مشابه به عفونت‌های ویروسی می‌باشد. افزون بر این‌ها، عملیه پیوند نمودن انتیجن تغییرشکل یافته به واکسین پلازمید نسبتاً ساده‌تر است. انتخاب انتیجن/انتیجن های کاندید موردنظر از سکونس/تسلسل جینوم باکتری صورت گرفته و واکسین‌های پلازمید به سادگی اجازه استفاده از دیتای به‌دست آمده را نظر به استفاده از راه‌های بدیل چون انکشاف یک سیستم مولد برای هر انتیجن و تنظیم پروتین‌های ترکیبی را می‌دهد. این یکی از فواید بسیار مهم در زمینه‌ی تولید واکسین در برابر انتیجن‌های سرطانی (Tumor antigens) که ممکن است به‌عنوان یک سکونس *دی ان ای* عادی برای جینوم انسان و سرطان شناسایی شود، تشکیل می‌دهد. فواید کلی واکسین‌های *دی ان ای* را تولید آسان، ارزان بودن و نقل و انتقال ساده آن‌ها تشکیل می‌دهد که با این او صاف در کشورهای جهان سوم نظر به‌تولید و کاربرد واکسین‌های معمولی بسیار مناسب می‌باشد. خلاصه‌ای از فواید واکسین‌های *دی ان ای* را در (جدول ۱) مشاهده کرده می‌توانید.

جدول ۱: خلاصه‌ی فواید واکسین‌های دی‌ان‌ای

فواید	منابع
- ارزان‌تر هستند	[۲۹، ۳۰]
- سبب ایجاد معافیت دوام‌دار می‌شوند	[۲۱، ۳۱]
- خطرتولید عفونت‌فعال به اثر برگشت قابلیت بیماری‌زایی مایکروارگانیزم را ندارند	[۳۲]
- انکشاف و تولید آن‌ها آسان‌تر است	[۲۹، ۳۲]
- در هنگام انتقال و ذخیره از ثبات خوب‌تر برخوردار اند	[۳۰]
- از مصؤونیت بیشتر برخوردار اند	[۳۳]
- به‌طور هم‌زمان سبب فعال شدن هردو سیستم معافیتی خونی و حجره‌وی شده می‌توانند	[۱٤]
- در برابر حرارت مقاوم اند	[۳٤]
- در پیش‌گیری بیماری‌های سرطانی مؤثر اند	[۳۵، ۳۷]

نواقص واکسین‌های دی‌ان‌ای

نواقص واکسین‌های دی‌ان‌ای عمدتاً به‌مصؤونیت و صحی بودن آن‌ها مربوط می‌شود. یکی از نواقص عمده‌ی این دسته واکسین‌ها را فعال‌سازی جین‌های سرطانی (Oncogens) که در نتیجه‌ی ملحق شدن *دی ان ای* واکسین به آن‌ها صورت می‌گیرد، تشکیل می‌دهد. افزون برآن، واکسین‌های متذکره سبب

تولید انتی‌بادی بر ضد *دی ان ای* (anti-DNA antibody) نیز می‌گردد. در هر صورت، این نقیصه‌ی واکسین‌های *دی ان ای* به‌ندرت در حیوانات تجربوی به ثبت رسیده است، در حالی‌که این موضوع در صورت تنظیم درست و استفاده از جین‌گن در حیوانات فارم بسیار به ندرت اتفاق خواهد افتاد چراکه در صورت استفاده از جین‌گن نسبت به روش زرق *دی ان ای* در عضله در حدود ۱۰۰ مراتبه به مقدار کم‌تری *دی ان ای* نیاز می‌باشد. خلاصه‌ی نواقص واکسین‌های دی ان را در (جدول ۲) مشاهده کرده می‌توانید.

جدول ۱: خلاصه‌ی نواقص واکسین‌های دی‌ان‌ای

نواقص	منابع
- محدود به ایجاد معافیت توسط پروتین اند (برای انتیجن‌های غیرپروتینی مانند پولی سکرایدهای باکتریایی غیر قابل استفاده اند). لازم به تذکر است که یک عده واکسین‌های مشخص که معمولی اند مانند؛ آن‌هایی‌که در برابرعفونت‌های پنوموکوک‌ها (Pneumococcus) و منینجوکوک‌ها (Meningecoccus) و یا ستافلوکوک‌ها (Staphylococcus) استفاده می شوند، از انتیجن‌های پولی‌سکرایدی استفاده می‌کنند.	[۳۸، ۳۹]
- بعضاً سبب تولید انتی‌بادی در برابر *دی ان ای* می‌شوند	[۲٤]
- ممکن است به بی‌تفاوتی سیستم معافیتی در برابر انتیجن‌های تولید شده در عضویت بی‌انجامند	[۲٤]
- بعضاً ممکن است قابلیت انتیجنیک ضعیف داشته باشند	[٤۰]
- ممکن است سبب پروسس غیر معمول پروتین‌های باکتریایی و پارازیتی در عضویت شوند	[۳۲]
- در صورت پیوند خوردن دی ان ای واکسین با جینوم حجره‌ی میزبان سبب سرطانی شدن آن می‌گردند	[٤۱]

کاربرد واکسین‌های دی‌ان‌ای به‌هدف پیش‌گیری بیماری‌ها

کاربرد واکسین‌های دی‌ان‌ای در حیوانات لابراتواری به‌خوبی نشان داده اند که قابلیت تحریک سیستم معافیتی را در برابر عوامل مختلف بیماری‌زا دارا می‌باشند. از این دسته واکسین‌ها تا به‌حال در پیش‌گیری بیماری‌های مختلف عفونی و غیرعفونی "به‌ویژه سرطان‌ها" در انسان‌ها و حیوانات مختلف کار گرفته شده است. تاکنون از واکسین‌های دی‌ان‌ای در انسان‌ها جهت پیش‌گیری بیماری‌های چون؛ توبرکلوز، انترکس، ملاریا، ایدز، انفلوانزا، تب دانگو، تیفوئید، هیپاتیت، ایبولا وغیره استفاده شده است [۲٤، ۳۵، ٤۲، ٤٤]. افزون برآن، از این دسته واکسین‌ها در طب‌وترنری تا به‌حال به‌منظور پیش‌گیری بیماری‌های چون انفلوانزای مرغی، طبق، بیماری دیوانگی سگ‌ها، بیماری اویسکی، تب

خوک‌ها، دستمپر سگ‌ها و بروسلوز گاوها به‌شکل کلینیکی در حیوانات مختلف مانند سگ، پشک، گاو، گوسفند، اسپ، خوک و حتی پرنده‌ها به‌کار رفته است. واکسین‌های دی‌ان‌ای نیز مانند واکسین‌های معمولی به روش‌های مختلف چون زرق عضلی، انداختن قطره در چشم و بینی، از طریق مجراهای تنفسی و غیره به‌طور مؤفقانه به‌کار برده شده اند [٤٥، ٤٦].

نتیجه‌گیری

در قرن بیست‌ویکم، انکشاف و تولید واکسین‌های جدید به‌عنوان یکی از جمله بهترین و مهم‌ترین دست‌آوردها در علم امینونولوژی به‌حساب می‌آید. اکتشافات جدید دراین بخش باعث نجات جان میلیون‌ها انسان و حیوان از بیماری‌های شدیداً ساری و کشنده گردیده است. تولید آسان و سریع "ضرورت داشتن به وقت کم" واکسین‌های دی‌ان‌ای باعث شده است تا دانشمندان در صورت شیوع یک بیماری جدید به زودترین فرصت به فکر تولید واکسین دی‌ان‌ای آن شوند ولی با آن هم از تولید تا تطبیق کتلوی واکسین‌های دی‌ان‌ای در حدود یک الی یک‌ونیم سال زمان می‌برد.

در هر صورت، اگرچه در حال‌حاضر اکثریت واکسین‌های موجود در بازار که جواز استفاده به‌منظور پیش‌گیری بیماری‌های مختلف حیوانی و انسانی را دارند از جمله واکسین‌های معمولی به‌شمار می‌روند، اما در مقایسه با آن‌ها واکسین‌های دی‌ان‌ای بسیار ارزان بوده و نقل و انتقال شان آسان صورت گرفته و به‌سادگی نیز تطبیق شده می‌توانند. افزون بر این‌ها، طوری‌که دیده می‌شود، واکسین‌های دی‌ان‌ای نظر به‌واکسین‌های معمولی دارای فواید بسیار زیادی هستند.

از همه مهم‌تر این‌که در صورت تطبیق واکسین‌های دی‌ان‌ای به‌صورت انتخابی امکان تحریک نمودن تنها بخشی از سیستم معافیتی؛ به‌طور مثال خونی یا حجره‌وی ویا هم امکان فعال نمودن هر دو سیستم نام‌برده؛ بدون این‌که ضرورت به یک وکتور زنده ویا هم تخنیک‌های مغلق بیو شمیک وجود داشته باشد، به‌صورت انتخابی ممکن می‌باشد.

منابع

[1]. K. A. Smith, "Edward Jenner and the small pox vaccine," Front. Immunol. 2011. Avialable from https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00021

[2]. S. Lakhani, “Early clinical pathologists: Edward Jenner (1749-1823)," J. Clin. Pathol, 1992. pp 756-758.

[3]. Z. Zhang-Barber, A. K. Turner, and P. A. Barrow, "Vaccination for control of Salmonella in poultry," Vaccine, 1999. pp 2538-2545.

[4]. D. Salk and J. Salk, "Vaccinology of poliomyelitis," Vaccine. 1984. pp 59-74.

[5]. M. S. Kim, T. H. Lim, D. H. Lee, H. N. Youn, S. Yuk, B. Y. Kim, S. W. Choi, C. H. Jung, J. H. Han and C. S. Song, "An inactivated oil-emulsion fowl Adenovirus

[6]. serotype 4 vaccine provides broad cross-protection against various serotypes of fowl Adenovirus," Vaccine, 2014. pp 3564-3568.

[7]. W. J. McAleer, E. B. Buynak, R. Z. Maigetter, D. E. Wampler, W. J. Miller, and M. R. Hilleman, "Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast," Nature, 1984. pp 178-180.

[8]. M. R. Hilleman, "Yeast recombinant hepatitis B vaccine," Infection. 1987. pp 3-7.

[9]. S. Plotkin, "History of vaccination," Proceedings the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014. pp 12283-12287.

[10]. P. Dubey and S. B. Mukherjee, "Vaccine preventable diseases," J. Intl. Med. Sci. Academy. 2004. Doi: 10.1201/b13526-10

[11]. T. A. Free, "Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Seventh Edition," Nurse Pract., 2003. Doi :00013-200302000-00006205/10.1097

[12]. A.E. Birn, "Small (pox) success?" Cien. Saude Colet., 2011. pp 591-597.

[13]. C. Plague, “Rinderpest Rinderpest," Organization, 2008. pp 1-5. Available from: https://www.mendeley.com/catalogue/rinderpest-rinderpest/

[14]. S. Babiuk and L. A. Babiuk, “DNA Vaccines," in Encyclopedia of Virology, 2008. Doi: 10.1016/B978-012374410-4.00587-2.

[15]. D. J. Shedlock and D. B. Weiner, "DNA vaccination: antigen presentation and the induction of immunity." J. Leukoc. Biol, 2000. pp 739-806.

[16]. M. A. Kutzler and D. B. Weiner, "DNA vaccines: Ready for prime time?" Nat. Rev. Genet. 2008. pp 776-788.

[17]. J. Heppell and H. L. Davis, “Application of DNA vaccine technology to aquaculture," Adv. Drug Deliv. Rev., 2000. pp 29-43.

[18]. Bolhassani and S. R. Yazdi, "DNA immunization as an efficient strategy for vaccination." Aricenna J. Med. Biotechnol., 2009. pp 71-88.

[19]. P. T. UIlas, A. Desai, and S. N. Madhusudana, "Rabies DNA Vaccines: Current Status and Future," World J. Vaccines, 2012. pp 36-45.

[20]. E. Behzadi, R. Halabian, H. M. Hosseini, and A. A. I. Fooladi, "Bacterial toxin's DNA vaccine serves as a strategy for the treatment of cancer, infectious and autoimmune diseases," Microb. Pathog. 2016. pp 184-194.

[21]. F. Ferrera, A. La Cava, M. Rizzi, B. H. Hahn, F. Indiveri, and G. Filaci, "Gene vaccination for the induction of immune tolerance," in Annals of the New York Academry of Sciences, 2007. pp 99-111.
[22]. J. B. Alarcon, G. W. Waine, and D. P. McManus, "DNA vaccines: Technology and application as anti-parasite and anti-microbial agents," Adv. Parasitol. 1999. pp 343-410.
[23]. M. Prince and M. T. Shata, "Immunoprophylaxis of hepatitis C virus infection," Clin. Liver Dis., 2001. pp 1091-1103.
[24]. D. J. Laddy, J. Yan, N. Corbitt, D. Kobasa, G. P. Kobinger, and D. B. Weiner, "Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against avian influenza," Vaccine, 2007. pp 5128-5134.
[25]. K. H. Khan, "DNA vaccines: Roles against diseases," Germs. 2013. pp 26-35.
[26]. S. S. A. A. Hasson, J. K. Z. Al-Busaidi, and T. A. Sallam, "The past, current and future trends in DNA vaccine immunisations," Asian Pacific J. Trop. Biomed. 2015. pp 344-353.
[27]. N. A. Doria-Rose and N. L. Haigwood, "DNA vaccine strategies: Candidates for immune modulation and immunization regimens," Methods, 2003. pp 207-216.
[28]. H. S. Garmory, K. A. Brown, and R. Titball, "DNA vaccines: Improving expression of antigens," Genetic Vaccines and Therapy. 2003. Doi: 10.1186/1479- 0556.
[29]. S. Gurunathan, D. M. Klinman, and R. A. Seder, "DNA Vaccines: Immunology, Application, and Optimization," Annu. Rev. Immunol., 2000. pp 927-974.
[30]. R. Tuteja, "DNA vaccines: A ray of hope," Crit. Rev. in Bioch. Molec. Biol. 1999. pp 1-24.
[31]. B. Yang, J. Jeang, A. Yang, T. C. Wu, and C. F. Hung, "DNA vaccine for cancer immunotherapy," Hum. Vaccines Immunother. 2014. pp 3153-3164.
[32]. S. Gurunathan, C. Y. Wu, B. L. Freidag, and R. Seder, "DNA vaccines: A key for inducing long-term cellular immunity," Cur. Opin. Immunol. 2000. pp 442-447.
[33]. H. L. Robinson and T. M. Pertmer, "DNA vaccines for viral infections: Basic studies and applications," Advan. Virus Res. 2000. pp 89-106.
[34]. Y. Sun, Y. hua Hu, C. sheng Liu, and L. Sun, "Construction and analysis of an experimental Streptococcus iniae DNA vaccine," Vacine, 2010. pp 3905-3912.
[35]. S. Sasaki, F. Takeshita, K. Q. Xin, N. Ishii, and K. Okuda, "Adjuvant formulations and delivery systems for DNA vaccines," Methods, 2003. pp 243-254.
[36]. J. J. Donnelly, B. Wahren, and M. A. Liu, "DNA Vaccines: Progress and Challenges," J. Immunol, 2005. pp 633-639.
[37]. M. A. Liu, "DNA vaccines: A review," J. Intern. Med. 2003. pp 402- 410.
[38]. F. K. Stevenson et al, "DNA vaccines to attack cancer," Proc. Natl. Acad. SA. U. S. A., 2004. pp 14646-14652.
[39]. T. J. Foster, "Potential for vaccination against infections caused by Staphylococcus aureus," Vaccine. 1991. pp 221-227.
[40]. T. J. Kindt, R. A. Goldsby, and B. A. Osborne, "Kuby immunology, Sixth edition," in Immunology, 2007. ISBN-10: 1429202114

[41]. D. Kim, C. F. Hung, T. C. Wu, and Y. M. Park, "DNA vaccine with a-galactosylceramide at prime phase enhances anti-tumor immunity after boosting with antigen-expressing dendritic cells," Vaccine, 2010. pp 7297-7305.

[42]. P. Parham, "Elements of the Immune System and their Roles in Defense," Immune Syst., 2009. ISBN: 9780815341468

[43]. Ø. Evensen and J. A. C. Leong, "DNA vaccines against viral diseases of farmed fish," Fish Shellfish Immunol., 2013. Doi: 10.3390/microorganisms7110569

[44]. Y. Xu, P. W. Yuen, and J. K. W. Lam, "Intranasal DNA vaccine for protection against respiratory infectious diseases: The delivery perspectives," Pharmaceutics. 2014. pp 378-415.

[45]. D. Fioretti, S. Iurescia, V. M. Fazio, and M. Rinaldi, "DNA vaccines: Developing new strategies against cancer," J. Biomed. Biotech. 2010. Doi: https://doi.org/ 10.1155/2010/174378

[46]. L. Redding and D. B. Weiner, "DNA vaccines in veterinary use," Expert Rev. Vaccines. 2009. pp 1251-1276.

[47]. K. Dhama, M. Mahendran, P. K. Gupta, and A. Rai, "DNA vaccines and their applications in veterinary practice: Current perspectives," Vet. Res. Comm. 2008. pp 341-356.