ایمن‌سازی از راه سطوح مخاطی

دکتر محسن تفقدی، دکتر سید ابوالقاسم سجادی، دکتر محمود رضا جعفری

گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

■ مشکلات واکسن‌های فعلی

یکی از اصلی‌ترین مشکلات واکسن‌های فعلی، نیاز به تجویزهای مکرر است. در تزریق یادآورهای مکرر - چه در کشورهای پیشرفته و چه در کشورهای در حال توسعه - تعدادی از کودکان بخشی از یادآورها را دریافت نمی‌کنند. در کشورهای در حال توسعه مشکلات پشتیبانی از جمله تسهیلات مورد نیاز برای نگهداری واکسن‌ها در شرایط خنک، تعداد ناکافی کارکنان مراکز بهداشتی و زندگی مردم در مناطقی که دسترسی به واکسن را مشکل می‌کند، برنامه‌های واکسیناسیون را پیچیده می‌کند. مساله دیگر هزینه واکسیناسیون است، ارزش واقعی یک واکسن به خودی خود بخش کوچکی (۲۰ - ۱۰ درصد) از بهای یک واکسیناسیون را تشکیل می‌دهد و بقیه مربوط به حمل و نقل، نگهداری و کارکنان می‌باشد.

در راستای حل مشکل نیاز به تجویزهای چند باره واکسن‌ها، دو کار می‌توان انجام داد: اول این که با استفاده از فن‌آوری پلیمرهای زیستی تجزیه‌پذیر، یک مخزن آهسته رهش از آنتی‌ژن ایجاد کرد که پس از تزریق، جای تزریقات مکرر واکسن‌های فعلی را پر کند. در این راستا کارهای بسیاری انجام گرفته و بیشتر از میکروسفرهای تهیه شده از پلی استرهای آلیفاتیک هیدروکسی اسیدها به ویژه پلی لاکتیک اسید (PLA) و پلی لاکتاید کو گلیکولاید (PLGA) استفاده گردیده است. دومین کاری که می‌توان

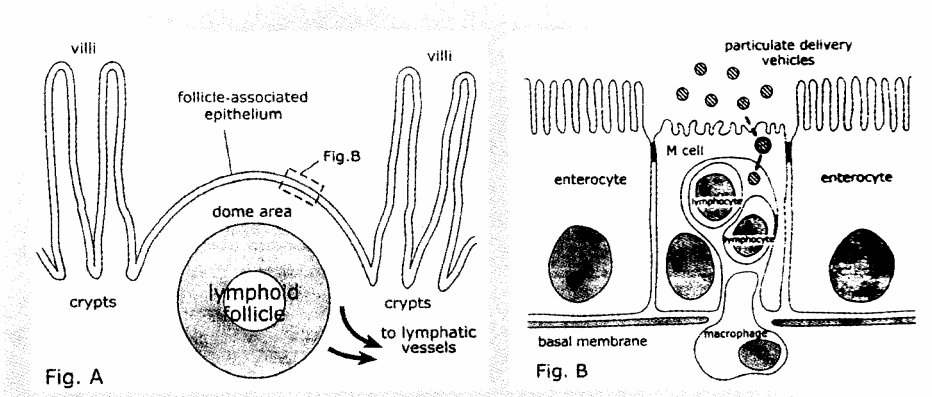
برای بهبود واکسیناسیون در مناطق مذکور انجام داد، تهیه یک واکسن غیرتزریقی موثر است که بتوان آن را به راحتی توزیع کرد و قابل استفاده توسط خود افراد باشد. در این راستا، ایمن‌سازی از راه سطوح مخاطی و به‌ویژه از راه بینی با استفاده از ادجوانت‌های مختلف به‌صورت وسیعی مورد تحقیق قرار گرفته است. راه حل اخیر علاوه بر حل برخی از مشکلات موجود در تجویز دوزهای یادآور واکسن‌ها، مزایای متعدد دیگری نیز دارا می‌باشد.

■ سیستم ایمنی مخاطی

سیستم ایمنی مخاطی یک ساختمان تخصص یافته است که نقش اصلی‌اش محدود کردن تکثیر عوامل بیماری‌زا در سطح و درون سطوح مخاطی نظیر دستگاه تنفس، گوارشی و ادراری - تناسلی است. بیشتر عفونت‌های بیماری‌زا محدود به سطوح مخاطی هستند یا راه دستیابی‌شان به جریان سیستمیک از اپیتلیوم مخاطی می‌باشد. به این دلیل، پاسخ ایمنی مخاطی خط اول دفاعی بدن محسوب می‌شود. یکی از ساز و کارهای عمل کننده در سطوح مخاطی که بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته است ایمونوگلوبولین A ترشحی (sIgA) است. ساز و کار مهم دیگر که در سطوح مخاطی عمل می‌کند کشتار سلولی با لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک (CTLs) می‌باشد. CTLs اثرشان را از طریق کشتن سلول‌های آلوده به ویروس اعمال می‌کنند. این کشتن در بهبود از عفونت‌های ویروسی در جایگاه‌های مخاطی اهمیت دارد. در مجموع واکسنی که بتواند هم sIgA و هم CTLs را در سطوح مخاطی ایجاد کند، نسبت به واکسن‌های تزریقی موجود که این جایگاه‌ها را هدف قرار نمی‌دهند، برتری دارد.

بیشتر آنتی‌ژن‌هایی که با سطوح مخاطی تماس پیدا می‌کنند، باعث ایجاد پاسخ ایمنی ضعیفی می‌شوند. تنها بخش کوچکی از آنتی‌ژن‌های طبیعی شامل لیگاندهای باکتریایی و توکسین‌ها توان ایجاد پاسخ‌های ایمنی مخاطی بالایی را دارند. این طبیعت به نسبت انتخابی سیستم ایمنی مخاطی، استفاده از واکسن‌های فعلی را به‌عنوان ایمونوژن‌های مخاطی محدود می‌کند و استفاده از راه‌کاری‌هایی که ایمن‌سازی مخاطی را ممکن سازد، الزامی می‌کند.

آنتی‌ژن‌های موجود در محیط‌های مخاطی در تماس با محیط‌های بیوشیمیایی (مثل آنزیم‌ها) و فیزیکی (مثل لایه مخاطی) هستند که نقش آن‌ها محافظت از مخاط در مقابل عفونت و جذب ترکیبات و مواد غذایی ضروری مثل لیپیدها، آب و اکسیژن است. بنابراین، آنتی‌ژن‌های مخاطی باید مقاومت کافی داشته باشند تا بتوانند قبل از برداشت و فراوری توسط سلول‌های تخصص یافته سیستم ایمنی مخاطی که به سلول‌های لنفوییدی متصل به مخاط (Mucosa associated lymphid tissue = MALT) معروف هستند، در مقابل این شرایط مقاومت کنند. MALT خود به بخش‌هایی همانند بافت لنفوییدی متصل به روده (Gut associated lymphoid tissue = GALT) که شامل ندول‌های لنفوییدی است و به پلاک‌های پیر (Peyer's patches) معروف هستند (شکل ۱)، بافت



شکل ۱ ـ فولیکول لنفوییدی موسوم به پلاک پیر و اپیتلیوم رویی مربوط به فولیکول می‌باشد (بخش A). این اپیتلیوم با حضور سلول‌های M که تخصص یافته برای نمونه‌برداری آنتی‌ژن هستند (بخش B) مشخص می‌شود. این سلول‌ها دارای تعداد کمی میکروویلی نامنظم در سطح خارجی و یک فرورفتگی سیتوپلاسمی در سطح تحتانی‌شان هستند. این فرورفتگی ایجاد یک حفره می‌نماید که حاوی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌باشد. حامل‌های دارورسانی ذره‌ای برای عبور از اپیتلیوم مواجه با اتصالات محکم بین سلولی هستند اما از آنجایی که سلول‌های M در مقایسه با سلول‌های روده‌ای ظرفیت بیشتری برای ترانس سیتوز دارا می‌باشند، می‌توانند از راه مناسبی برای عبور سیستم‌های دارورسانی ذره‌ای حاوی داروها و واکسن‌ها از سد اپیتلیال روده باشند.

لنفوییدی متصل به برونش (Bronchus associated lymphid tissue = BALT) و بافت لنفوییدی متصل به بینی (Nasal associated lymphid tissue = NALT) در انسان تقسیم گردند. دو بخش اخیر دارای ساختمان‌های لنفوییدیی می‌باشند که به حلقه‌های والدیر (Waldeyeyer's rings) معروف هستند. سطوح اپیتلیال مخاطی حاوی سلول‌های تخصص یافته‌ای برای برداشت آنتی‌ژن هستند که به سلول‌های میکروفولد (Microfold) یا M معروف هستند.

سدهای اپیتلیال در مخاط‌های مختلف بدن از نظر نظم سلولی و ساز و کار نمونه‌گیری آنتی‌ژن متفاوت هستند. بخش‌هایی از سطوح مخاطی همانند حفره دهانی، حنجره، مری، پیشابراه و واژن از اپیتلیوم مطبق فلسی یا ستونی تشکیل شده‌اند. در این مخاط‌ها سلول‌های ارایه دهنده آنتی‌ژن (Antigen presenting cell = APC) به خارجی‌ترین حد اپیتلیوم مهاجرت و از آنتی‌ژن‌ها نمونه‌برداری می‌کنند. این سلول‌های APC در اپیتلیوم ساده (مانند حفره بینی) نیز می‌توانند از آنتی‌ژن نمونه‌برداری کنند.

برداشت ماکرومولکول‌ها، آنتی‌ژن‌های ذره‌ای و میکروارگانیسم‌ها در اپیتلیوم ساده سالم تنها به‌وسیله انتقال وزیکولی در عرض سلول اپیتلیال یا از طریق سلول‌های دندرتیک داخل اپیتلیومی ممکن است. سلول‌های دندرتیک داخل اپیتلیومی در مخاط حفره دهان، واژن، پیشابراه و همچنین اپیتلیوم مطبق کاذب راه‌های هوایی و اپیتلیوم مطبق روده یافت شده است. این سلول‌ها بر خلاف ماکروفاژها دارای

تحرک هستند و می‌توانند به خارجی‌ترین حد اپیتلیوم رفته و مستقیماً از غدد خارجی نمونه‌برداری کنند. فولیکول‌های لنفوییدی مربوط به MALT از محیط داخلی بدن به‌وسیله یک اپیتلیوم تخصص یافته جدا می‌شوند. این اپیتلیوم تخصص یافته دارای سلول‌های M عبور دهنده آنتی‌ژن می‌باشند. سلول‌های M مواد خارجی و میکروارگانیسم‌ها را برداشت کرده و با انتقال در عرض اپیتلیوم به بافت‌های لنفاوی درون مخاط تحویل می‌دهند. دو ویژگی عمده سلول‌های M عبارت است از:

۱ـ سطح خارجی این سلول‌ها دارای پرز (میکروویلی‌های) نامنظم و کم پشت است.

۲ـ این سلول‌ها دارای تورفتگی سیتوپلاسمی بزرگی در سطح تحتانی خود هستند که در اثر چین‌خوردگی غشا پایه پلاسمایی ایجاد شده است. این تورفتگی‌ها (حفره) پر از سلول‌های B، T و APC حرفه‌ای می‌باشند که بین فولیکل‌های زیرین و اپیتلیوم در حرکت هستند، در این بافت‌ها آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های APC نمونه‌برداری می‌شوند. برداشت آنتی‌ژن توسط این سلول‌ها، با ضعف ویژگی بالا تسهیل می‌شود. کم‌پشتی و پراکندگی پرزها باعث می‌گردد که سطح خارجی این سلول‌ها برای آنتی‌ژن موجود در محیط خارجی دسترس‌پذیر باشد. پس از چسبیدن آنتی‌ژن به سطح خارجی سلول‌های M، آنتی‌ژن تنها نیاز به انتقال از یک مسیر کوتاه در حلقه سیتوپلاسمی نازک دارند. پس از طی این مسیر کوتاه (شکل ۱) آنتی‌ژن یا هر عامل مورد نظر دیگر به حفره سلول M و سلول‌های لنفاوی زیرینش می‌رسد. این خصوصیت باعث تجویز سریع آنتی‌ژن‌ها به MALT می‌شود.

علیرغم اهمیت بسیار سلول‌های M برای تجویز واکسن‌ها و داروها، محدودیت‌هایی نیز در این راه وجود دارد. عمده‌ترین محدودیت این است که سلول‌های M تنها بخش کوچکی از سطح مخاطی را تشکیل می‌دهند و به این خاطر می‌توان فرض کرد تنها بخش ناچیزی از یک دارو یا واکسن به‌وسیله این سلول‌ها عبور داده می‌شود اما کفایت سلول‌های M در مقابل بسیاری از پاتوژن‌ها نشان می‌دهد که سطح نسبی کم این سلول‌ها در سطوح مخاطی حداقل تا حدی به‌وسیله ظرفیت ترانس سیتوز بالای آن‌ها جبران می‌شود. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که مقدار و شکل سلول‌های M می‌تواند تحت تاثیر فرآیندهای پاتولوژیک، وضعیت ایمنی و عفونت قرار گیرد.

بیشتر سطوح مخاطی دستگاه گوارش و راه‌های هوایی به‌وسیله یک لایه از سلول‌های اپیتلیال پوشانده شده است که فضای بین سلولی در آن‌ها به‌وسیله اتصالات محکم (tight junctions) مسدود گردیده است. این اتصال‌ها مانع عبور پپتیدها و ماکرومولکول‌هایی که اثر آنتی‌ژنی دارند، می‌شوند.

■ ایمن‌سازی مخاطی

همواره ایمن‌سازی بر روی القای هومورال بر تزریق واکسن‌ها متکی بوده است. آنتی‌بادی‌هایی که از این طریق ایجاد می‌شوند لزوماً به سطوح مخاطی نمی‌رسند، در حالی

که بیشتر عوامل عفونت‌زا از این راه وارد بدن میزبان خود می‌شوند. سطوح مخاطی بدن انسان یکی از عمده‌ترین جایگاه‌های ورود عوامل بیماری‌زا است و به این خاطر محافظت کلیه ارگانیسم‌های بیماری‌زا بیشتر با وجود آنتی‌بادی در ترشحات موضعی مرتبط است تا آنتی‌بادی سرم.

برای ایمن‌سازی مخاطی مزایای زیادی ذکر شده است که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱ـ کفایت واکسن‌های فعلی را می‌توان با تجویز مخاطی آن‌ها و در نتیجه ایجاد ایمنی مخاطی و سیستمیک علیه آن‌ها افزایش داد.

۲ـ می‌توان با تجویز مخاطی واکسن‌ها بسیاری از عوارض ناشی از تزریق آن‌ها را کاهش داد. عوارض تزریق سلول‌های کاملاً غیر فعال شده (مثل حصبه و سیاه‌سرفه) به‌عنوان واکسن را می‌توان با تجویز مخاطی آن‌ها کاهش داد.

۳ـ عدم نیاز به کارکنان آموزش دیده برای تجویز خوراکی یا راه‌های مخاطی دیگر باعث می‌شود بتوان واکسن‌ها را در خانه و توسط خود افراد استفاده کرد. این مساله نه تنها برای کشورهای کمتر توسعه یافته مزیت به شمار می‌رود، بلکه پذیرش عامه در ملل صنعتی را نیز افزایش می‌دهد.

۴ـ تجویز مخاطی می‌تواند اثربخشی واکسن در افراد مسن را افزایش دهد. با افزایش سن، سیستم ایمنی مخاطی رو به تضعیف می‌رود اما مطالعات بر روی موش نشان داده که سیستم لنفوییدی مخاطی دچار چنین تضعیفی نمی‌شود. چنانچه در انسان نیز همانند موش با تضعیف سیستم ایمنی عمومی در افراد مسن، سیستم لنفوییدی مخاطی قوی باقی بماند، می‌توان از ایمن‌سازی مخاطی برای واکسینه کردن کهن‌سالان استفاده کرد.

۵ـ ایمن‌سازی مخاطی می‌تواند در ریشه‌کنی بیماری‌هایی که با تجمع عامل بیماری‌زا در سطح مخاطی (بدون ایجاد علایم بالینی) گسترش می‌یابد، کمک کند. به‌عنوان مثال عامل بیماری سیاه‌سرفه (Bordetella pertussis) تنها در منافذ بینی انسان باقی می‌ماند و ایمن‌سازی موضعی علیه این عامل بیماری‌زا می‌تواند باعث کاهش یا حذف حاملین آن شود و منجر به ریشه‌کنی عامل بیماری‌زا شود.

۶ـ با پیدایش واکسن‌های جدید، تقویم‌های واکسیناسیون پیچیده‌تر می‌شوند مگر این که تعدادی از این واکسن‌ها همراه هم تجویز شوند. با توجه به محدودیت حجم تزریق در کودکان، می‌توان حجم‌های بیشتری از واکسن‌ها را از راه‌های مخاطی تجویز کرد.

از آنجایی که ایمنی مخاطی خط اول دفاع ایمنی می‌باشد، ایمنی محافظتی باید از آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌هایی که در جایگاه‌های مخاطی فعالیت داشته باشند، تشکیل شده باشد و برای القا ایمنی در سطوح مخاطی، آنتی‌ژن را باید به‌طور مستقیم به سطوح مخاطی تجویز کرد. تجویز مخاطی واکسن‌ها تنها راه ایجاد پاسخ ایمنی در ترشحات مخاطی است. در تجویز مخاطی واکسن‌ها آنتی‌بادی‌های IgA ترشحی (sIgA) تولید می‌شود، در حالی که چنین آنتی‌بادی‌هایی در واکسیناسیون تزریقی هیچ‌گاه ایجاد نمی‌شوند. به خوبی مشخص

شده است که IgA ترشحی (sIgA) مانع اتصال باکتری‌ها و ویروس‌ها به مخاط شده، تعداد ارگانیسم‌های مهاجم به میزبان را کاهش می‌دهد. sIgA موضعی مانع تشکیل کلونی در بافت‌های مخاطی و گسترش آن‌ها به جریان سیستمیک می‌شود و این اثر از فعالیت آنتی‌بادی‌های سیستمیک بیشتر است. تولید sIgA بر روی سطوح مخاطی، نتیجه تماس موضعی آنتی‌ژن‌ها با MALT به‌ویژه GALT و NALT و فرآوری آنتی‌ژن‌ها در این اندام‌های لنفوییدی است. به این خاطر، احتمال زیادی می‌رود که نسل آینده واکسن‌هایی که برای عوامل بیماری‌زا که از سطوح مخاطی تهاجم پیدا کنند، بر اساس القای ایمنی از طریق تجویز مخاطی آنتی‌ژن‌ها باشد.

اهمیت نقش IgA در ایمنی مخاطی نباید سهم احتمالی IgG و IgM را در محافظت مخاطی از نظر دور نگهدارد. IgG موجود در ترشحات مخاطی می‌تواند از سرم آمده یا این که در موضع تولید شده باشد.

از جمله محدودیت‌های ایمن‌سازی مخاطی می‌توان به محدودیت اطلاعات در زمینه برداشت، انتقال و ارایه آنتی‌ژن‌ها در سطوح مخاطی؛ نیاز به دوز بیشتر از آنتی‌ژن در ایمن‌سازی مخاطی به دلیل حذف آنتی‌ژن در سدهای مکانیکی (سلول‌های اپیتلیال) و شیمیایی (مثل موسین‌ها) اشاره کرد. سدهای دیگری از جمله حرکت دودی در دستگاه گوارش یا روبش مخاطی - مژکی در بینی و غشای مخاطی و همچنین وجود پروتئازها، نمک‌های صفراوی و pH نامساعد در سطوح مخاطی نیز اهمیت بسیاری در کاهش پاسخ ایمنی در این سطوح دارند.

این عوامل در اندک بودن میزان موفقیت در ایمن‌سازی مخاطی نقش دارند. به این دلیل راه‌کارهای متعددی برای افزایش فرآوری و ارایه آنتی‌ژن به‌کار گرفته شده است که از جمله استفاده از ادجوانت‌های قوی را می‌توان نام برد.

اصولاً ایمن‌سازی خوراکی با آنتی‌ژن‌های ذره‌ای در مقایسه با آنتی‌ژن محلول مشابه، باعث ایجاد میزان بالاتری از آنتی‌بادی در بزاق می‌شود که احتمالاً به خاطر توانایی بیشتر مواد ذره‌ای برای دستیابی به بافت پلاک‌های پیر است. به این ترتیب آنتی‌ژن‌هایی که مسئول ایجاد ایمنی محافظتی در مقابل پاتوژن‌های مختلف هستند را می‌توان با یک حاصل ذره‌ای مناسب با خواص ادجوانتی همراه کرد.

در برداشت سیستم‌های ذره‌ای از سطوح مخاطی عواملی مثل طبیعت ذره، حیوان مدل، اندازه ذره‌ای، ترکیب پلیمری، هیدروفوبیسیته و بار ذرات اهمیت دارند.

که خوب مشخص شده که ذرات خیلی کوچک

توسط پلاک‌های پیر ممکن است توسط جریان لنفاوی به غدد لنفاوی مزانتریک بروند و در برخی موارد از طریق لنف به جریان سیستمیک و برخی اندام‌ها مثل کبد و طحال انتشار یابند. سرنوشت بیولوژیک ذرات برداشت شده توسط پلاک‌های پیر حداقل تا حدی به‌وسیله اندازه ذره‌ای آن‌ها تعیین می‌شود. اندازه ذره‌ای مناسب برای تجویز از راه مخاطی کوچک‌تر از ۱۰ میکرون (حدود ۵ میکرون) است. ذرات μm

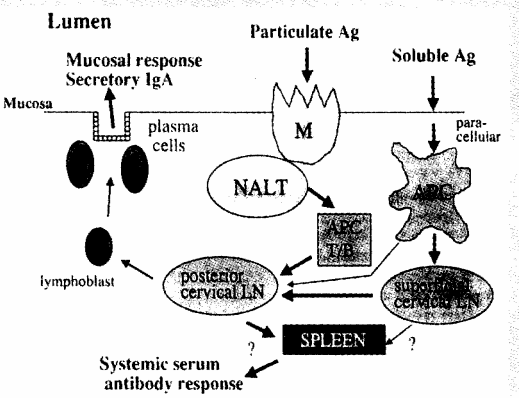
۱۰ ـ ۵ در محل پلاک‌های پیر تا ۳۵ روز باقی می‌مانند و احتمالاً تنها پاسخ ایمنی مخاطی ایجاد می‌کنند، حال آن‌که ذرات کوچک‌تر به وسیله ماکروفاژها به گره‌های لنفاوی مزانتریک منتقل می‌شوند و از طریق لنفاتیک‌ها به مکان‌های دورتری منتشر می‌شوند و می‌توانند ایجاد پاسخ ایمنی سیستمیک نمایند (شکل ۲).

ارتباط میان MALT و سطوح مخاطی دوردست از طریق عبور و مرور سلولی به «سیستم ایمنی مخاطی مشترک» (CMIS) معروف است.

به دلیل نقش سیستم ایمنی مخاطی مشترک، القای پاسخ ایمنی در یک بخش از سیستم مخاطی می‌تواند باعث ایجاد پاسخ در همان بخش و همچنین در برخی از مخاط‌های دوردست شود. از این ویژگی سیستم ایمنی مخاطی مشترک می‌توان در تهیه واکسن استفاده کرد. به این ترتیب، تجویز واکسن‌ها به MALT چه از راه خوراکی، بینی یا داخل برونشی باعث ایجاد ایمنی محافظتی در جایگاه‌های مخاطی دیگر نیز می‌شود اما شواهد فزاینده‌ای حکایت از آن دارند که ساز و کارهای منطقه‌ای را نیز باید در نظر داشت. به‌عنوان مثال در ایجاد IgG و IgA اختصاصی در دستگاه تنفس فوقانی، تجویز واکسن از راه بینی در مقایسه با راه خوراکی پاسخ بهتری ایجاد می‌کند.

■ نتیجه‌گیری

با توجه به محدودیت‌های واکسن‌های فعلی و مزایای متعددی که می‌توان با ایمن‌سازی از راه مخاطی به دست آورد، تهیه واکسن‌هایی که قادر باشند از راه تجویز از سطوح مخاطی ایجاد ایمنی نمایند یکی از موضوعات مهم تحقیقاتی روز می‌باشد. یکی از مهم‌ترین مزایای ایمن‌سازی مخاطی ایجاد ایمنی در سطوح مخاطی در مقابل بیماری‌هایی که عامل ایجاد



شکل ۲ ـ شکل نمایش شماتیکی از مسیرهایی در مخاط بینی و NALT است که می‌توانند باعث ایجاد یک پاسخ مخاطی موضعی، یک پاسخ سیستمیک یا تحمل به آنتی‌ژن شوند. آنتی‌ژن‌های محلول کوچک قادرند که از اپیتلیوم بینی عبور کنند (می‌توان با اضافه کردن افزودنی‌های فرمولاسیونی مثل نفوذافزاها به عبور این آنتی‌ژن‌ها کمک کرد) و با سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها (درون اپیتلیومی و زیر بینی) تداخل نمایند. سپس APCها به غدد لنفاوی سطح گردنی رفته و از آنجا به غدد لنفاوی خلف گردنی می‌روند. آنتی‌ژن‌های ذره‌ای به‌طور عمده به‌وسیله سلول‌های M موجود در NALT برداشت می‌شوند. سلول‌های NALT به غدد لنفاوی گردنی می‌روند. در هر دو حالت آنتی‌ژن می‌تواند ایجاد پاسخ ایمنی مخاطی موضعی (یا دوردست) یا ایجاد تحمل نماید یا این که ایجاد پاسخ آنتی‌بادی سیستمیک نماید. APC : سلول ارایه دهنده آنتی‌ژن (مثل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک)؛ M : سلول‌های میکروفولد اپیتلیال؛ NALT : بافت لنفوییدی مربوط به بینی؛ LN : غده لنفاوی.

کننده آن ها از راه این سطوح وارد بدن می‌شود یا در این بخش‌ها تکثیر پیدا می‌کند، می‌باشد اما یک محدودیت عمده در این راه، عدم ایجاد پاسخ ایمنی کافی پس از تجویز مخاطی آنتی‌ژن‌ها است. به این منظور در تحقیقات بر روی واکسن‌های مخاطی یکی از رویکردهای عمده به‌کارگیری ادجوانت‌ها برای افزایش پاسخ ایمنی می‌باشد.

منابع

1. Clark MA. Jepson MA. Hirst BH. Exploiting M cells for drug and vaccine delivery. Adv Drug Del Rev. 2001; 50: 81-106.

2. Kersten GFA. Donders D. Akkermans A. Beuvery EC. Single shot with tetanus toxoid in biodegradable microspheres protects mice despite despite acid-induced denaturation of the antigen. Vaccine. 1996; 14: 1627-1632.

3. Kraehenbuhl JP. Pringault E. Neutra MR. Antigen sampling and presentation in mucosal tissues. In: Gander B. Merkle HP (Eds.). Antigen delivery systems. New York: Harwood academic publishers; 1997: 35-46, 73-100.

4. Vadolas J. Wijburg O. Strugell RA. Lipisomes as systemic and mucosal delivery vehicles. In: Gander B. Merkle HP (Eds). Antigen delivers systems. 1st ed. New York: Harwood academic publishers; 1997: 73-100.

5. Walker RI. New strategies for using mucosal vaccination to achieve more effective immunization. Vaccine. 1994; 12: 387-400.

تذکر: این مقاله دارای ۱۷ منبع است که طبق روال نشریه رازی ۵ منبع درج و مابقی در دفتر نشریه رازی بایگانی شده است. علاقمندان در این زمینه می‌توانند با دفتر ماهنامه رازی مکاتبه نمایند.

پی‌در پی ۱۷۵/ ۵۵۸