(مقاله مروری)

ذرات شبه ویروسی: ساختمان، ویژگی و کاربرد آنها در واکسن

سید امیرحسینی[۱*]، فیروز ابراهیمی[۲]، مجتبی سعادتی[۳]، جواد فتحی[۴]

۱-دانشجوی دکتری تخصصی نانوبیوتکنولوژی.
۲-استادیار گروه بیوشیمی.
۳-استاد گروه میکروبیولوژی صنعتی.
۴-دانشجوی کارشناسی ارشد زیست سلولی و مولکولی.

چکیده

ذرات شبه ویروسی (VLPs) گروهی از واکسن های زیرواحدی هستند که به واسطه ی ایمنی زایی حفاظتی قوی مرتبط با ساختارVLP، خود را از آنتی ژن های نوترکیب محلول متمایز می سازند. شبیه ویروس های والدی (اصلی)، ذرات شبه ویروسی می توانند بصورت پوشش دار (enveloped) و غیر پوشش دار (non-enveloped) باشند و همچنین می توانند پس از بیان یک یا چندین پروتئین ساختاری ویروسی در یک سیستم غیر یکسان نوترکیب تشکیل شوند. بسته به پیچیدگی VLP می توان آن را در هر دو سیستم بیانی پروکاریوتی یا یوکاریوتی با استفاده از رمزگذاری هدفمند حامل های نوترکیب، یا دربرخی موارد می توان در شرایط عاری از سلول تولید و سرهم بندی نمود. ذرات شبه ویروسی می توانند در یک طیفی از سیستم های کشت سلولی شامل لاین های سلولی پستانداران، حشرات، مخمر، سلولهای گیاهی و همچنین در شرایط عاری از سلول(cell-free conditions) تولید شوند. تا امروز، طیف گسترده ای از واکسن های نامزد مبتنی بر VLP که عوامل بیماری زای مختلف ویروسی، باکتریایی، انگلی و قارچی و همچنین بیماری های غیر عفونی را هدف قرار می دهند در سیستم های بیانی مختلف تولید شده اند. برخی از ذرات شبه ویروسی وارد توسعه بالینی شده و تعداد کمی از آنها دارای مجوز و تجاری شده اند.

واژه‌های کلیدی: ذرات شبه ویروسی (VLPs)، واکسن، سیستم های بیانی، ایمنی زایی.

۱-دانشجوی دکتری تخصصی نانوبیوتکنولوژی، مرکز علم و فناوری زیست شناسی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین(ع)، تهران، ایران.
۲-گروه بیوشیمی، مرکز علم و فناوری زیست شناسی،دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین(ع)، تهران، ایران.
۳-گروه میکروبیولوژی صنعتی، مرکز علم و فناوری زیست شناسی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین(ع)، تهران، ایران.
۴-دانشجوی کارشناسی ارشد زیست سلولی و مولکولی، مرکز علم و فناوری زیست شناسی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین(ع)، تهران، ایران.

*نویسندهٔ مسؤول:
سید امیرحسینی؛ دانشجوی دکتری تخصصی نانوبیوتکنولوژی، مرکز علم و فناوری زیست شناسی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین(ع)، تهران، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۳۸۵۸۵۵۶۰۰
Email: s.a.hoseini360@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۲/۲۷ دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده: ۱۳۹۶/۵/۱۸ اعلام قبولی: ۱۳۹۶/۵/۲۱

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

ذرات شبه ویروسی (VLPs)، شبیه ویروس ها اما غیر عفونی هستند. زیرا آنها حاوی ماده ژنتیک ویروسی نیستند. بیان پروتئین های ساختاری ویروس، مانند پوشش یا کپسید می‌تواند منجر به سرهم بندی خود به خودی ذرات شبه ویروسی شود. بیش از ۴۰ سال است که ذرات شبه ویروسی بدست آمده از ویروس هپاتیت B (HBV) متشکل از آنتی ژن سطحی(HBsAg) بدست آمده از سرم بیمار مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است(۱). ذرات شبه ویروسی از طیف وسیعی از ویروس های پوششدار و غیر پوششی حاصل می شوند. چندین نامزد واکسن مبتنی بر VLP در مرحله آزمایشات و مطالعات بالینی و یا تحت ارزیابی پیش بالینی قرار دارند در حالی که بسیاری دیگر هنوز در مراحل اولیه توسعه هستند. پیچیدگی ساخت و همچنین نگرانی های نظارتی، موافقت و تجویز برای بازاریابی واکسن های مبتنی بر VLP را به تاخیر انداخته است. با این حال اخیرا واکسن های مبتنی بر تکنولوژی VLP مانند واکسن های نوترکیب (HBV) Engerix® و Cervarix® (HPV) توسط شرکت GlaxoSmithKline's (NC, USA) و واکسن های نوترکیب Recombivax HB® (HBV) و Gardasil® (HPV) توسط شرکت Merck and Co., Inc.'s (NJ, USA). مورد تایید قرار گرفته و تجاری شده اند. زمینه های تولید واکسن مبتنی بر VLP در حال گسترش می باشد و مشخص شده که می تواند بهترین روش واکسن جایگزین برای عفونت های ویروسی خاص و مهم باشد که ممکن است مانند ویروس آنفولانزا نیازمند آمادگی های تولید بزرگ و به جا باشد(۲).

تا به امروز واکسیناسیون موثرترین راه برای کنترل و پیشگیری از بیماری های عفونی است. اکثر واکسن هایی که در حال حاضر در دسترس هستند مبتنی بر پاتوژن های غیر فعال یا زنده ضعیف شده می باشند. اگر چه این واکسن ها بسیار مؤثر هستند اما اغلب عوارض جانبی را در برخی از جمعیت ها القاء می کنند(۳). که این امر نیاز به توسعه واکسن های امن تر را تاکید می کند. در طول سال های اخیر پیشرفت ها در فن آوری های DNA نوترکیب و مهندسی ژنتیک منجر به توسعه واکسن های زیر واحدی (SUVs) شده است(۴). تاکنون مطالعات زیادی بر روی واکسن های زیر واحدی و نوترکیب برای پاتوژن هایی مانند بوتولینوم، شیگلا دسانتری و ... صورت گرفته است که نتایج خوبی در مطالعات بررسی ایمنی زایی آنها حاصل شده است(۵, ۶). واکسن های زیر واحدی بر ترکیبات ویژه ای از پاتوژن ها مبتنی هستند که اغلب در سطح آنها قرار گرفته اند. بنابراین واکسن های زیرواحدی امن تر از واکسن های مبتنی بر پاتوژن کامل غیر فعال شده یا زنده ضعیف شده در نظر گرفته می شوند. با این حال ایمنی زایی واکسن های زیرواحدی بطور کلی و معمول نسبت به واکسن های مبتنی بر پاتوژن کامل غیر فعال یا زنده ضعیف شده کمتر است. بنابراین به دوز های بالاتر، استفاده از تقویت کننده و استفاده همزمان از ادجوانت ها یا روش های جایگزین در حال توسعه برای افزایش ایمنی ویژه هدف نیاز می باشد(۷). در حال حاضر برای طراحی واکسن های چند ظرفیتی کلاسیک بر اساس ذرات شبه ویروسی(VLPs) دو روش الحاق ژنتیکی و الحاق شیمیایی وجود دارد. در روش الحاق ژنتیکی از مهندسی ژنتیک استفاده می شود که در آن آنتی ژن در سطح ذرات شبه ویروسی با راندمان بالا عرضه می شود با این حال در مواردی الحاق ژنتیکی پروتئین های چند ظرفیتی باعث تشکیل اجسام توده ای به جای ذرات شبه ویروسی می شود.الحاق شیمیایی شامل اتصال غیر کووالانسی و اتصال کووالانسی است که اتصال غیر کووالان آنتی ژن متصل شده در سطح VLP گاهی اوقات موفق به القای پاسخ ایمنی می شود(۸).

Archive of SID

www.SID.ir

مزایا و معایب استفاده از ذرات شبه ویروسی (VLPs)

ذرات شبه ویروسی ایمنی زایی بسیار بالایی دارند و اخیرا برای کاربرد های متنوعشان در واکسیناسیون، دارورسانی هدفمند، ژن درمانی و ایمنی درمانی مورد توجه قرار گرفته اند. هر چهار واکسن نوترکیب زیر که در بازار هستند مبتنی بر ذرات شبه ویروسی بسیار خالص می باشند(۹).

1-GlaxoSmithKline (GSK)'s Engerix® (hepatitis B virus [HBV])
2-Cervarix® (human papillomavirus [HPV])
3-Recombivax HB® (HBV)
4-Gardasil® (HPV)

اما چندین مانع بالقوه برای توسعه واکسن ها بر پایه ی ویروس با توجه به آوردن این ذرات از مرحله تحقیقاتی به فاز بالینی وجود دارد. یکی از این مشکلات عدم تاخوردگی و ساختار صحیح این ذرات با ویروس عفونت زای والدی می باشد. از مشکلات دیگر این ذرات این است که الگوی اتصال این ذرات همانند ویروس عفونت زای والدی نمی باشد.این ذرات اگر چه حاوی پروتئین های کپسید هستند و میتوانند سیستم ایمنی بدن را تحریک کنند اما چون فاقد سایر اجزای ویروسی هستند ایمنی زایی آنها نسبت به ویروس های والدی کمتر می باشد.مشکل دیگر پیچیدگی مطالعات بالینی است. با این حال سلامتی انسان در طول تاریخ ارزشمند تر از این مشکلات و نقص ها است که برای این واکسن ها در نظر گرفته می شوند(۸).

تقسیم بندی ذرات شبه ویروسی (VLPs) براساس ساختار

ذرات شبه ویروسی بر اساس ساختار ویروس های والدینی می توانند به دو دسته عمده تقسیم شوند(۹):

۱. ذرات شبه ویروسی غیر پوششی (non-enveloped VLPs)

۲. ذرات شبه ویروسی پوشش دار (enveloped VLPs)

ذرات شبه ویروسی غیر پوششی (non-enveloped VLPs)

ذرات شبه ویروسی غیر پوششی بطور معمول از یک یا چند جزء پاتوژن که قابلیت خود سرهم بندی به ذرات رو داشته باشند تشکیل می شوند. و همچنین هیچ یک از اجزاء میزبان را شامل نمی شوند.(شکل۱، A) این روش برای توسعه ی واکسن ها علیه پاتوژن هایی از قبیل HPV و RV مورد استفاده قرار گرفته است(۹).

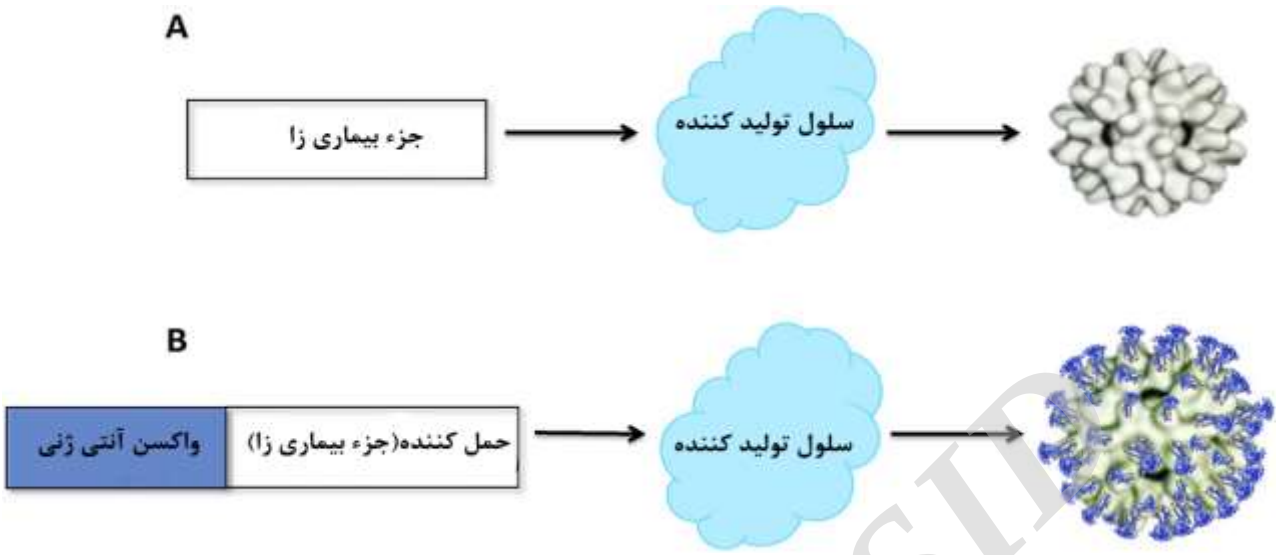
بطور خلاصه ذرات شبه ویروسی غیر پوشش دار می توانند متشکل از یک یا چند ترکیب از یک عامل بیماری زای هدف و یا از یک یا چند آنتی ژن هدف واکسن نشان داده شده روی سطح ذرات شبه ویروسی به عنوان یک ترکیب الحاقی به یک پروتئین ویروسی غیر یکسان با قابلیت خود آرایی یا خود سرهم بندی باشند(۹).

ذرات شبه ویروسی پوششی (enveloped VLPs)

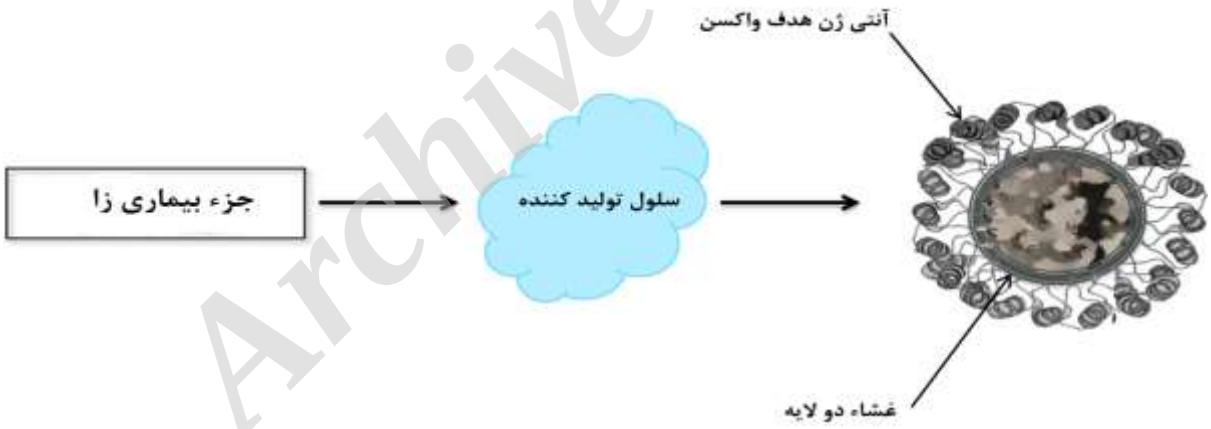
ذرات شبه ویروسی پوشش دار ساختار های نسبتا پیچیده متشکل از غشاء سلول میزبان(به عنوان پوشش) با آنتی ژن های هدف در سطح خارجی می باشند(۹). (شکل ۲)

ذرات شبه ویروسی پوشش دار درجه بالاتری از انعطاف پذیری را برای یکپارچه سازی اغلب آنتی ژن ها از پاتوژن های یکسان یا غیر یکسان فراهم می کنند. برجسته ترین نمونه های ذرات شبه ویروسی پوششدار ذرات شبه ویروسی مهندسی شده برای بیان آنتی ژن های هدف واکسن از ویروس های آنفولانزا، رتروویروس ها و ویروس هپاتیت C (HCV) می باشند(۹).

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱: طرح کلی از تولید VLP غیر پوششی. (A) VLP متشکل از یک جزء پاتوژن (B) VLP کایمریک تشکیل شده از یک جزء پاتوژن به عنوان حامل ترکیب شده با یک آنتی ژن هدف واکسن(۹).



شکل ۲: طرح کلی از تولید VLP پوششی(۹).

کاربرد های ذرات شبه ویروسی

VLP ها کاربرد های فراوانی دارند که در زیر به چند مورد از آنها اشاره می شود:

الف) در پژوهش ها و تحقیقات ویروس شناسی، اغلب در مطالعات شناسایی اجزای پروتئینی مورد نیاز برای سرهم بندی ویروسی مورد استفاده قرار گرفته اند(۱۰).

Archive of SID
www.SID.ir

ب) ژن درمانی، تلاش ها بر روی استفاده از VLP ها به عنوان یک سیستم تحویل برای ژن ها و دیگر درمان ها متمرکز شده اند(۱۰).

ج) به عنوان یک سیستم واکسن رسانی(۱۰).

د) به عنوان یک واکسن بسیار کارآمد(۹).

ذرات شبه ویروسی بعنوان سیستم واکسن رسانی و واکسن اساسی بسیار کارآمد

واکسن های بیماری های ویروسی بطور مرسوم و رایج بر سویه های ویروس ضعیف شده یا غیر فعال از ویروس عفونی متکی هستند. واکسن های زیرواحدی مبتنی بر پروتئین های ویروسی بیان شده در سیستم های غیر یکسان برای بعضی از پاتوژن ها موثر بوده ولی اغلب به دلیل تغییر یا تاب خوردگی غیر صحیح پروتئین از ایمنی زایی ضعیفی برخوردارند. در اینجا روی یک کلاس خاص از واکسن های زیرواحد ویروسی تمرکز می کنیم که از ساختار کلی ذرات ویروس تقلید می کنند و در نتیجه ترکیب طبیعی آنتی ژنیک پروتئین های ایمنی زا را حفظ می کنند. این ذرات شبه ویروسی برای طیف گسترده ای از ویروس های مشخص به لحاظ ساختاری و رده بندی تولید شده اند و دارای مزیت های منحصر به فرد بیشتری نسبت به روش های قبلی از نظر ایمنی و ایمنی زایی هستند. با واکسن های جدید VLP برای ویروس پاپیلوما که شروع به عرضه در بازار شدند استدلال می شود که این فناوری در حال بالغ شدن است و باید به عنوان یک استراتژی واکسن قابل دوام در نظر گرفته شود(۱۰). ذرات شبه ویروسی چندین ویژگی ارزشمند را ارائه می دهند و یک مدل بسیار جذاب را به نمایش می گذارند. با این حال برخی از عوارض جانبی و سوء را نشان داده اند و این مساله نگرانی‌ها را در مورد امنیتشان افزایش می‌دهد. به منظور رسیدگی به چنین نگرانی‌هایی، چندین استراتژی واکسن جایگزین بطور مداوم با هدف افزایش ایمنی بدون کاهش معنی دار ایمنی زایی توسعه یافته اند یا در حال توسعه هستند. در میان این طیف وسیع از استراتژی ها، ذرات شبه ویروسی (VLPs) چندین ویژگی ارزشمند را ارائه و یک مدل بسیار جذاب را نشان می دهند(۲).

سیستم های بیانی و ایمنی زائی ذرات شبه ویروسی در مطالعات پیش بالینی و بالینی

واکسن های مبتنی بر ذرات شبه ویروسی امن، سالم و ایمنی زا هستند. دلیل و مدرک این واقعیت این است که در حال حاضر همه واکسن های زیرواحدی نوترکیب مجوز دار مبتنی بر ذرات شبه ویروسی هستند(۹). هر دو نوع ذرات شبه ویروسی پوششدار و غیر پوششدار در ایجاد پاسخ های ایمنی هومورال و سلولی کارآمد هستند. رده های سلولی مختلف از جمله سیستم های بیانی باکتریایی، مخمر، حشره، پستانداران و گیاهی برای تولید ذرات شبه ویروسی استفاده شده اند(۹).

سیستم بیانی باکتریایی

سیستم بیانی باکتریایی که بطور خیلی وسیع برای تولید پروتئین های نوترکیب استفاده شده است، با توجه به تعدادی از فاکتورها از قبیل عدم وجود سیستم تغییر پس از ترجمه(PTM) مشابه با پستانداران، یک طرح و روش ارجح برای تولید ذرات شبه ویروسی نمی باشد. با این وجود باکتری ها برای تولید ذرات شبه ویروسی غیر پوششدار مبتنی بر اجزائی از یک پاتوژن با قابلیت خود سرهم بندی در میزبان باکتریایی یا به عنوان اتصالاتی از آنتی ژن های هدف واکسن به پروتئین های سطحی باکتریوفاژ استفاده شده اند(۹).

از بین بسیاری از انواع HPV منتقله از راه جنسی، انواع ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ بالاترین خطر سرطان زایی را دارند و باعث سرطان گردن رحم می شوند(۹). ذرات شبه ویروسی HPV مشتق شده ی باکتریایی بوسیله بیان پروتئین کپسید اصلی L1 از انواع ۱۱ و ۱۶ ویروس HPV تولید شده اند. همچنین سرهم بندی داخل سلولی ذرات شبه ویروسی از پروتئین L1 ویروس HPV در لاکتوباسیلوس کازئی، یک سیستم بیان القایی لاکتوز به

Archive of SID

www.SID.ir

ثبت رسیده است. این ذرات شبه ویروسی برای نمایش اپی توپ های ساختمانی و استخراج آنتی بادی های سرمی ویژه پروتئین L1 ویروس HPV در موش مورد بررسی قرار گرفته اند(۹). از طرف دیگر، Sominskaya و همکاران ذرات شبه ویروسی کایمریک متشکل از آنتی ژن هسته ویروس HBV (HBcAg)، استفاده شده به عنوان یک حامل از آنتی ژن های هر دو ویروس HBV (pre-S1) و HCV (highly conserved N-terminal core epitope)، در اشریشیاکولی مهندسی و تولید کرده اند. موش ایمن شده با این ذرات شبه ویروسی کایمریک دو ظرفیتی تیتر بالایی از پاسخ های آنتی بادی ضد pre-S1 و پاسخ های CTL (cytotoxic T lymphocyte) ویژه هر دو ویروس هدف را تولید کرد(۹).

سیستم بیانی مخمر

مخمر یک میزبان تثبیت شده خوب برای بیان پروتئین نوترکیب می باشد و همچنین برای تولید VLP استفاده می شود. دو شرکت Merck و Co., Inc.'s با مجوز واکسن های مبتنی بر VLP، Recombivax HB® و Gardasil® را با استفاده از این سیستم تولید کرده اند. با وجود موفقیت این سیستم محدودیت هایی هم دارد. و در سیستم تغییر پس از ترجمه پروتئین(PTM) بویژه در گلیکوزیلاسیون پروتئین با سلول های پستانداران متفاوت است(۱۱). با توجه به این و برخی از محدودیت های دیگر این سیستم عموما برای تولید VLP های غیر پوشش دار استفاده شده است. با این وجود تولید VLP های پوشش دار HIV-1 Pr55Gag در مخمر با استفاده از ساکرومایسس سرویزیه اسفروپلاست ها بدست آمده است. VLP های کروی تولید شده با غشاء پلاسمایی سلول مخمر محصور بوده و از لحاظ مورفولوژی شبیه ذرات HIV نابالغ بودند(۹). VLP های HIV مشتق شده از مخمر بطور موثر و کارآمدی بوسیله سلول‌های دندریتیک (DCs) در شرایط in vitro از طریق هر دو واسطه ذره خواری و اندوسیتوز با کمک گیرنده های شناسایی کننده مانوز جذب و گرفته شده بودند و بلوغ DC و ترشح IL-12(p70) را القاء می کنند. بلوغ DC نیز توسط اجزای غشاء مخمر افزایش یافته بود و به احتمال زیاد از طریق سیگنالینگ گیرنده (Toll-like receptor 2 signaling)، به تحریک پاسخ های ایمنی ویژه Gag کمک می کند(۹). یک نامزد جایگزین واکسن VLP ویروس HIV-1 در مخمر به عنوان یک VLP کایمریک غیر پوششی با ادغام پروتئین های p17 و p24 از HIV-1 به پروتئین p1 از رتروترانسپوزون Ty مخمر ساکرو مایسس سرویزیه تولید شده است. در نتیجه VLP های کایمریک p17/p24:Ty ویروس HIV-1 آنتی بادی‌های سرمی ویژه HIV را در خرگوش برانگیخته بودند و زمانی که در مطالعات پیشگیری بالینی مورد ارزیابی قرار گرفتند ایمنی زا بودند ولی به عنوان یک واکسن درمانی موثر نبودند(۱۰). تعدادی از واکسن های هپاتیت B دارای مجوز در سراسر جهان مبتنی بر VLP های HBsAg S protein-formed بیان شده در مخمر هستند. از جمله Engerix-B® (GSK, Belgium)تایید شده توسط U.S. FDA و Recombivax HB® (Merck, USA) هر دو در مخمر ساکرومایسس سرویزیه تولید شده اند که پاسخ های آنتی بادی محافظ قوی ضد هپاتیت B را تولید می کنند(۹).

سیستم بیانی سلول های حشرات

یکی دیگر از سیستم هایی که بطور گسترده برای تولید VLP استفاده شده، باکلوویروس - سیستم بیانی سلول حشرات است. مانند مخمر سلول های حشرات برای تولید تعدادی از واکسن های مبتنی بر VLP خصوصا یکی از واکسن های رایج و متداول HPV، Cervarix®، استفاده شده اند. سلول های حشرات می توانند برای تولید هر دو نوع VLPهای پوشش دار و غیر پوششی استفاده شوند. واکسن‌های VLP پوشش دار

Archive of SID

www.SID.ir

شده در سلول‌های حشرات جزء پیشرفته‌ترین‌ها در توسعه بالینی هستند. سیستم سلول حشرات دارای تغییرات پس از ترجمه از نوع یوکاریوتی از جمله گلیکوزیلاسیون، جا دادن تجمع سطح بالایی از پروتئین های خارجی و فاقد پاتوژن‌های پستانداران می باشد(۱۲). به نظر می رسد که در بین تمام سیستم های بیانی، سلول-های حشرات همراه با سیستم بیانی باکلوویروس یکی از نویدبخش ترین سیستم ها برای فناوری VLP برای توسعه واکسن های ویروسی می باشد(۱۳). آلودگی هدف با تولید مشترک و همزمان ذرات باکلوویروس پوششی محدودیت اصلی این سیستم است و نیازمند توسعه طرح های پیچیده تر برای تخلیص VLP است.

VLPهای تولید شده در سلول حشرات برای توسعه واکسنی بر علیه ویروس HIV مورد هدف قرار گرفته اند. زمانی که در سلول های مشتق شده از باکلوویروس نوترکیب آلوده شده با Sf (*Spodoptera frugiperda*) بیان شدند، پلی پروتئین پیشرو Pr55Gag از HIV-1 در VLP های پوشش دار بزرگ خود سرهم بندی شد که بسیار ایمنی زا بودند و هردو پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک کردند. بطور خاص، VLP های Pr55Gag پاسخ های CTL قوی و طولانی مدت (بیش از ۸/۵ ماه) ویژه Gag را بر علیه چند اپی توپ بطور طبیعی پردازش شده ی Pr55Gag ویروس HIV-1 در پستانداران غیر از انسان القاء کرده اند(۹). سلول های حشرات به همان اندازه در تولید VLPهای بدون پوشش موثر هستند. بیان پروتئین های HPV11 L1 یا HPV16 L1 یا L1 به علاوه L2 در سلول‌های Sf-9 حشره‌آلوده به باکلوویروس نشان داده است که منجر به خود سرهم بندی موفق VLP هایی شده که تیتر های بالایی از آنتی بادی های خنثی کننده سرمی در موش و خرگوش تحت ایمن سازی IM یا SC را بدون حضور هیچ ادجوانتی القاء و تحریک نمودند. مطالعات توسعه واکسن مبتنی بر VLP تولید شده در سلول حشره با هدف قرار دادن تعدادی دیگر از پاتوژن ها شامل dengue virus، Rift Valley virus، Ebola virus، SARS CoV، human enterovirus 71، poliovirus، parvovirus، herpes simplex virus و polyoma viruses در حال انجام هستند(۹).

سیستم بیانی سلول های پستانداران و پرندگان

توانایی انجام تغییرات پس از ترجمه پیچیده پروتئین های نوترکیب مزیت اصلی سیستم های بیانی سلول پستانداران و پرندگان است در حالی که هزینه های تولید بالا و نگرانی های ایمنی بالقوه به عنوان یک چالش باقی می مانند. مشابه با دیگر سیستم های بیانی نوترکیب، سلول های پستانداران به طور فزاینده ای برای تولید نامزدهای واکسن مبتنی بر VLP در برابر مجموعه ای از عوامل بیماری زا استفاده می شوند. دو واکسن GenHevac B® و Sci-B-Vac®، که به ترتیب در کشور فرانسه و رژیم غاصب اسرائیل توسعه یافته اند در بازار موجود می باشند(۱۰). ویروس Hantaan، یک عامل تب هموراژیک(تب خونریزی) با سندرم کلیوی، پاتوژن دیگری است که نیازمند به توسعه اقدامات مقابله ای پزشکی از جمله واکسن ها می باشد. برای این منظور، VLP های حاوی NP و دو گلیکوپروتئین پوششی از ویروس Hantaan در سلول‌های Vero E6، BHK(baby hamster kidney) یا CHO (Chinese hamster ovary) آلوده شده به ویروس واکسن نوترکیب تولید شده اند. VLP های حاصل شده ایمنی زایی در یک مدل موش، القاء پاسخ های آنتی بادی بر علیه گلیکوپروتئین‌ها و پروتئین NP ویروس Hantaan و یک پاسخ سلولی بر علیه NP را تحت تجویز IM یا SC نشان دادند(۱۴). ویروس Nipah(NiV) باعث شیوع بیماری مشترک بین انسان و دام در جنوب آسیا در ارتباط با آنسفالیت های ناشی از تب بسیار کشنده در انسان و یک بیماری عمدتا تنفسی

Archive of SID

www.SID.ir

در خوک می‌شود و یک عامل بلقوه برای agro-terrorism است. برای توسعه یک واکسن NiV، VLP های کایمریک مبتنی بر NDV ساخته شده اند که در آنها پروتئین G به ترانس ممبران(TM) و دمین های سیتوپلاسمی از پروتئین HN ویروس NDV ترکیب و ممزوج شده بود و با استفاده از فیبروبلاست های پرندگان ترانسفکت شده(ELL-0 cells) با cDNA تولید شده اند. همچنین VLP های تشکیل شده با پروتئین های G ,F و M ویروس NiV در مقادیر قابل توجهی در سلول های HEK ترانسفکت شده با cDNA تولید شده بودند. VLP های سرهم بندی شده از نظر اندازه (nm ۵۰۰ – ۴۰) ، مورفولوژی و ترکیب سطح با ویریون های NiV والدی شبیه بودند. VLP های NiV مکانیسم های دفاعی ایمنی ذاتی (NFKB2, TBK1, IL-8 and MAPK8 genes) را فعال کرده اند. ایمن سازی با این VLP ها بدون ادجوانت پاسخ های آنتی بادی خنثی کننده در موش را تحریک و تولید کرده است و این پتانسیل واکسن بودنشان را نشان می دهد(۸). سویه های در حال ظهور از ویروس آنفولانزا مسئول بیماری های همه گیر فصلی هستند. این امر بر اهمیت توسعه سریع و در مقیاس وسیع واکسن ها بر علیه سویه های ویروس novel تاکید دارد. VLP های آنفولانزا در یک سیستم سلولی پستانداران با بیان همزمان پروتئین های HA و NA (با و یا بدون پروتئین M1) در سلول های HEK ترانسفکت شده با پلاسمید و پروتئین های HA, NA, M1 و M2 در سلول های Vero ترانسفکت شده تولید شده اند. VLP های آنفولانزای H3N2 و H5N1 تولید شده در سلول‌های Vero از نظر اندازه ذرات و مورفولوژی شبیه ویریون های آنفولانزای والدینی بودند. واکسیناسیون موش با VLPهای H5N1، آنتی بادی های IgG1 ویژه H5 و آنتی بادی های HAI را تولید کردند و حفاظت کامل بر علیه چالش کشنده با ویروس همولوگ را اعطاء کردند(۱۵).

سیستم بیانی سلول های گیاهی

در طول دو دهه گذشته گیاهان پتانسیل زیادی برای تولید پروتئین های نوترکیب جهت اهداف صنعتی یا دارویی از جمله توسعه واکسن نشان داده اند. به عنوان سیستم عامل های تولید، سیستم های بیان گیاهی سریع، بسیار مقیاس پذیر، مقرون به صرفه و عاری از عوامل بیماری زای پستانداران می باشند. علاوه بر این، ساختار پروتئین، سرهم بندی و تغییرات پس از ترجمه در گیاهان شبیه به آنهایی است که در سلول های پستانداران می باشد(۹). مشابه با سلول های پستانداران، حشرات و مخمر، گیاهان می توانند برای تولید هر دو نوع VLP های پوشش دار و غیر پوششی استفاده شده باشند(۱۶). هر دو نوع نامزدهای واکسن VLP پوشش دار و غیر پوششدار تولید شده در گیاه در مقیاس وسیع تحت شرایط cGMP (current Good Manufacturing Practice) تولید شده اند و به مرحله توسعه بالینی پیش رفته اند(۹). VLP های HIV-1 تشکیل شده با پروتئین Gag در گیاهان با انتقال موقت یا پایدار و دائم تولید شده اند. تراریخته سازی تنباکو(*Nicotiana tabacum*) با کمک بیولیستیک یا تفنگ ژنی با یک وکتور DNA حاوی توالی Pr55Gag ویروس HIV-1 منجر به بیان سطح بالایی از پلی پروتئین Pr55Gag در کلروپلاست های تراریخته و تشکیل VLP های Gag کروی شده است. همچنین VLP های با nm ۱۲۰–۱۱۰ قطر تحت بیان موقت سطح بالایی از Pr55Gag در تنباکو گونه benthamiana (*Nicotiana benthamiana*) با استفاده از وکتور مبتنی برTMV مشاهده شده اند. در هر دو مطالعه، VLP های Gag به لحاظ مورفولوژیکی شبیه VLP های تولید شده در سلول های حشره بودند. علاوه بر این VLP های Gag مشتق شده از کلروپلاست تراریخته، یک پاسخ آنتی بادی ویژه Gag را در موش بعد از سه تزریق القاء کردند که با VLPهای Gag تولید شده از سلول حشرات در همان دوز قابل مقایسه

Archive of SID

www.SID.ir

بود(۹). اخیرا نامزدهای واکسن VLP پوششدار برعلیه آنفلوانزا در گیاهان با استفاده از هر دو سیستم ویروس گیاهی و وکتور دوتایی(binary) بصورت موقت تولید شده اند که وقتی بدون ادجوانت در موش تجویز شدند پاسخ های ایمنی خاصی را تحریک کردند(۱۷).

سیستم های عاری از سلول(Cell-free systems)

یکی از آخرین پیشرفت‌ها و تحولات در این زمینه هستند و تنها در یک محیط پیش بالینی امتحان و ارزیابی شده اند(۱۸). ویروزوم ها اساسا نشان دهنده ذرات شبه ویروسی پوششدار سرهم بندی شده در شرایط آزمایشگاهی و نه درون یک سلول میزبان می باشند. برای تولید ویروزوم ها، یک ویروس والدی غیر فعال و خالص شده تحت تفکیک با مواد دترجنت(شوینده سطحی) برای جداسازی بخش پوشش حاوی لیپیدها و پروتئین های ویروسی همراه شده با غشاء از کمپلکس هسته که حاوی پروتئین های داخلی و مواد ژنتیکی می باشد قرار می گیرد. پس از حذف دترجنت ها اجزای بخش پوشش درون ذرات ویروزومال خالی سرهم بندی و جمع آوری می شوند. بسته به نوع مورد نظر از پاسخ ایمنی که با واکسن ویروزومال القاء شده باشد، آنتی ژن ساختگی (سنتتیک) یا نوترکیب می تواند بر سطح ویروزوم نشان داده شده باشد و یا درون لومن آن تلفیق شده باشد که به ترتیب تولید آنتی بادی یا پاسخ های CTL را تحریک می کنند(۹). ویروزوم های حامل HA و NA از ویروس آنفلوانزا که به عنوان نامزد های واکسن در اوایل دهه ۱۹۷۰ تولید و ارزیابی شده بودند(۱۸, ۱۹) ، منجر به تجاری شدن دو واکسن انسانی مجوزدار Crucell's Epaxal® بر علیه هپاتیت A (۲۰) و Inflexal® V بر علیه آنفلوانزا فصلی شدند(۲۱). چندین واکسن آنفلوانزا مبتنی بر ویروزوم بوسیله شرکت Pevion Biotech AG(برن، سوئیس) تولید شده اند و همچنین در مراحل مختلف توسعه بالینی هستند(جدول ۱).

ذرات شبه ویروسی همچنین تحت شرایط آزمایشگاهی و عاری از سلول ساخته شده و می توانند درون ویروزوم ها با استفاده از ساختار های شبیه غشاء، شبیه به غشا های VLP های پوششدار یا با استفاده از داربست پلی پپتیدی برای بدست آوردن نانو VLP ها، شبیه به VLP های غیر پوششدار سرهم بندی شده باشند. نانو VLP ها

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱: واکسن های VLP موجود در بازار و یا در حال توسعه بالینی(۹).

نام واکسن	کمپانی	روش تجویز (آدجوانت)	سیستم بیانی	اساس *VLP*	نوع *VLP*	آنتی ژن	مرحله توسعه بالینی
Allergic rhinoconjuctivitis and asthma CYT003-Q G10	Cytos Biotechnology	SC (none)	Bacteria (E. coli)	Q	Non-enveloped	G10 (CpG DNA)	Phase 2
Alzheimer's disease CAD106	Cytos Biotechnol-ogy/Novartis	SC, IM	Bacteria (E. coli)	Q	Non-enveloped	A 1-6	Phase 2
Breast cancer	Pevion Biotech	IM (none)	Cell-free	Influenza virosome	Enveloped	Her2/neu	Phase 1
C. albicans PEV7	Pevion Biotech	IM (none)	Cell-free	Influenza	Enveloped	C.a. SAP2	Phase 1
Type II diabetes mellitus CYT013-IL1bQ	Cytos	SC (none)	Bacteria (E. coli)	Q	Non-enveloped	IL-1	Phase 1/2a
Hepatitis A Epaxal®	Crucell	IM (none)	Cell-free	Influenza	Enveloped	Inactivated HAV RG-SB	Licensed
Hepatitis B GenHevac B®	Pasteur-Merieux	IM (aluminum	Mammalian (CHO	HBsAg	Non-envelopeda	HBsAg	Licensed
Bio-Hep-B® (Sci-B-Vac®)	BTG (SciGen, FDS	IM (aluminum	Mammalian (CHO	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
DTP-Hep B®	P.T. Bio Farma	IM (aluminum	Yeast (P. pastoris)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Engerix-B®	GSK	IM (aluminum	Yeast (S. cerevisiae)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Enivac HB®	Panacea Biotec	IM (aluminum	Yeast (P. pastoris)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed

Archive of SID

www.SID.ir

ادامه جدول ۱

نام واکسن	کمپانی	روش تجویز (آدجوانت)	سیستم بیانی	VLPاساس	VLPنوع	آنتی ژن	مرحله توسعه
Human parvovirus B19 VAI-VP705	NIH/Meridian Life	IM (MF59)	Insect (Sf-9 cells)	B19	Non-enveloped	B19 VP1, VP2	Phase 1/2
Hypertension CYT006-AngQ	Cytos	SC (none)	Bacteria (E. coli)	Q	Non-enveloped	Ang II	Phase 2
Influenza	Novavax	IM (none)	Insect (Sf-9 cells)	Influenza virus	Enveloped	A/California/04/09	Phase 2
Influenza	Medicago	IM (aluminum	Plant (transient N.	Influenza virus	Enveloped	A/Indonesia/05/05	Phase 2
Inflexal® V	Crucell	IM (none)	Cell-free	Influenza	Enveloped	A (H1N1), A (H3N2), B,	Licensed
Malaria (P. falciparum) MalariVax (ICC-1132)	Apovia	IM (aluminum	Bacteria (E. coli)	HBcAg	Non-enveloped	P.f. CSP	Phase 1
PEV3	Pevion Biotech	IM (none)	Cell-free	Influenza	Enveloped	P.f. CSP, AMA-1	Phase 1/2
Malignant melanoma CYT004-MelQ G10	Cytos Biotechnology	IM (±Montanide, Imiquimod)	Bacteria (E. coli)	Q	Non-enveloped	Melan-4, G10 DNA	Phase 2
Nicotine addiction NIC002	Cytos Biotechnol-ogy/Novartis/Duke University	SC (±aluminum hydroxide)	Bacteria (E. coli)	Q	Non-enveloped	Nicotine	Phase 2
NV	Baylor College of	Oral (none)	Insect (Sf-9 cells)	NV	Non-enveloped	NV CP	Phase 1
Rabies	TJU	Oral (none)	Plant (Tg spinach)	AlMV	Non-enveloped	Rabies GP/NP	Phase 1
RSV	Novavax	IM (aluminum	Insect (Sf-9 cells)	RSV	Non-enveloped	RSV-F	Phase 1

Archive of SID

www.SID.ir

ادامه جدول ۱

:

نام واکسن	کمپانی	روش تجویز (آدجوانت)	سیستم بیانی	اساس VLP	نوعVLP	آنتی ژن	مرحله توسعه بالینی
Euvax B®	LG Life Sciences	IM (aluminum	Yeast (S. cerevisiae)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Gene Vac-B®	Serum Inst. of India	IM (aluminum	Yeast (H.	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Heberbiovac HB®	CIGB-Heber Biotec	IM (aluminum	Yeast (P. pastoris)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Hepavax-Gene®	Crucell	IM (aluminum	Yeast (H.	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Recombivax HB®	Merck	IM (aluminum	Yeast (S. cerevisiae)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Revac-B®	Bharat Biotech	IM (aluminum	Yeast (P. pastoris)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Shanvac-B®	Shantha	IM (aluminum	Yeast (P. pastoris)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Hepatitis C	Pevion Biotech	IM (none)	Cell-free	Influenza	Enveloped	HCV peptides	Phase 1
HIV	British Biotech	SC/IM, IM	Yeast (S. cerevisiae)	Ty p1	Non-enveloped	HIV-1 Gag p17/p24	Phase 2
MYM-V101	Pevion Biotech/Mymetics Corporation	IM, IN (none)	Cell-free	Influenza	Enveloped	HIV-1 gp41	Phase 1
HPV Gardasil®	Merck	IM (aluminum hydroxyphosphate sulphate)	Yeast (S. cerevisiae)	HPV	Non-enveloped	HPV6/11/16/18 L1	Licensed
Cervarix® V503	GSK	IM (aluminum	Insect (High FiveTM	HPV	Non-enveloped	HPV16/18 L1	Licensed

اختصارات : AlMV: ویروس موزائیک یونجه، **AMA** -۱: غشای رأسی آنتی ژن-۱، **AngII**: آنژیوتانسین**II**، **CHO** : سلول های تخمدان هامستر چینی، **CP**: پروتئین پوشش،**GP**:گلیکوپروتئین، **HA**: هماگلوتینین، **HAV**: واکسن هپاتیت**A**، **HBcAg**: هپاتیت آنتی ژن هسته **B**، **HBsAg**: آنتی ژن سطحی هپاتیت **B**، **HCV**: ویروس هپاتیت**C**، **HIV**: ویروس نقص ایمنی انسانی، **HPV**: ویروس پاپیلومای انسانی، **IM**: عضلانی، **IN**: داخل بینی، **MPL**، **NA**:نورآمینیداز، **N / A**: قابل اجرا نیست،**NDV**:ویروس نیوکاسل، **NP**: پروتئین نوکلئوکپسید،**RSV** :ویروس سن سی شیال تنفسی، **SC**: زیر جلدی، **TG**: تراریخته.

Archive of SID

www.SID.ir

یک نامزد واکسن HCV ویروزومال درمانی برای روشن شدن عفونت مزمن هپاتیت C توسعه یافته است. این واکسن با کپسوله سازی دو پپتید ویروسی(اپی توپ های CTL) درون ویروزوم و یک پپتید ویروسی(اپی توپ CD4+ T cell) روی سطح ویروزوم طراحی و مهندسی شده بود، بنابراین برای القاء هردو پاسخ ایمنی سلولی و همورال در نظر گرفته شده است. در یک مطالعه فاز ۱، این واکسن به خوبی تحمل شده بود ولی سطوح پاسخ های T cell رضایت بخش نبودند(۹). بطور مشابه یک واکسن سرطان پستان برای نشان دادن سه پپتید سنتتیک از پروتئین Her-2/neu در یک ویروزوم طراحی شده است. در یک آزمایش بالینی فاز ۱ انجام شده در بیماران مبتلا به سرطان سینه پیشرفته (metastatic breast cancer)، این واکسن نشان داده بود که بسیار ایمن می باشد و تیترهای بالای آنتی بادی بر علیه این پپتید های خودی، حتی در یک دوز پایین را تحریک و تولید کرده بود و آنتی بادی هایی که شناخته شده اند را نه تنها برای پپتیدهای سنتتیک بلکه برای کل طول پروتئین Her-2/neu القاء کرد(۲۱).

نتیجه گیری

در طول چهار دهه گذشته، افزایش قابل توجهی در توسعه واکسن‌های زیرواحد(SUVs) نوترکیب با استفاده از سیستم های بیانی غیر یکسان وجود داشته است. آنتی ژن هایی از بسیاری از پاتوژن های ویروسی، باکتریایی، انگلی و قارچی برای توسعه واکسن موثر و بی‌خطر آزمایش شده اند. در تعدادی از موارد آنتی ژن‌های واکسن ویژه با استفاده از سیستم های بیانی مختلف تولید شده اند و در مقایسه انجام شده به خوبی واکسن های نوترکیب مجوز دار هستند و اهمیت حیاتی طراحی و ارائه آنتی ژن های خاص و تواناییشان در تولید پاسخ های ایمنی حفاظتی را نشان می‌دهد. اگرچه آنتی ژن های زیادی تولید شده اند و به عنوان اجزائی از واکسن های زیرواحد مورد ارزیابی قرار گرفته اند ولی تنها تعداد خیلی محدودی به بازار تجاری رسیده اند. امروزه تمام واکسن های زیرواحد نوترکیب در بازار مبتنی بر ذرات شبه ویروسی(VLP) هستند. تا به امروز واکسن های زیرواحد مبتنی بر ذرات شبه ویروسی در برانگیختن پاسخ های حفاظتی ویژه هدف در انسان برتر ظاهر شده اند. اگر چه مکانیسم‌های زیربنایی از پاسخ های ایمنی محافظ بدست آمده از واکسن های زیرواحد مبتنی بر VLP بطور کامل درک نشده است، اهمیت حیاتی VLP با پیچیدگی ساختاری بیشتر توسط بسیاری از مطالعات تاکید شده است. طرح های VLP اجازه تولید واکسن های چند جزئی که به لحاظ ساختاری شبیه پاتوژن های حیوانی یا انسانی هستند را می‌دهد و بنابراین بوسیله سیستم ایمنی بدن در یک شیوه مشابه با پاتوژن شناخته می شوند. با توجه به کنفرانس بین المللی هماهنگی الزامات فنی برای ثبت داروئی برای دستور العمل های نظارتی استفاده انسانی، آلودگی‌های سلول میزبان که سیستم ایمنی بدن را تحت تاثیر قرار می دهند نشان دهنده ی یک نگرانی عمده امنیت است که ممکن است تاثیر قابل توجهی در مسیر توسعه واکسن بر اساس این روش داشته باشد. بنابراین پیش بینی می شود که VLP های تولید شده در سیستم های نوترکیب در میان روش های دیگر برای تجاری کردن واکسن های زیرواحد بسیار برجسته باشند.

Archive of SID

www.SID.ir

منابع

1-Bayer ME, Blumberg BS, Werner B. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. Nature. 1968;218(5146):1057-9.

2-Buonaguro F, Buonaguro L. The application of virus-like particles to human diseases. Expert review of vaccines. 2013;12(2):99-.

3-Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nature medicine. 2005;11:S5-S11.

4-Murray K. Application of recombinant DNA techniques in the development of viral vaccines. Vaccine. 1988;6(2):164-74.

5-Ebrahimi F, Rabiee A. Study of adjuvant capability of the gold nanoparticles on immunity of botulinum neurotoxin serotype E in mouse. ADST Journal. 2013;4(2):87-92.

6- Najarasl M, Hashemzadeh MS, Honari H, Mousavy J, Ebrahimi F, Pourhakkak H. Production of Recombinant Construct by Cloning of Protective Antigen Domain 4 Gene and Fusion of it with Lethal Factor Domain 1 Gene of Bacillus anthracis in E. coli. www sjimu medilam ac ir. 2016;23(7):18-27.

7-Kushnir N, Streatfield SJ, Yusibov V. Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: diversity of targets and production systems and advances in clinical development. Vaccine. 2012;31(1):58-83.

8-Tang S, Xuan B, Ye X, Huang Z, Qian Z. A Modular Vaccine Development Platform Based on Sortase-Mediated Site-Specific Tagging of Antigens onto Virus-Like Particles. Scientific reports. 2016;6.

9-Roy P, Noad R. Virus-like particles as a vaccine delivery system: Myths and facts. Human vaccines. 2008;4(1):5-12.

10-Aires KA, Cianciarullo AM, Carneiro SM, Villa LL, Boccardo E, Pérez-Martinez G, et al. Production of human papillomavirus type 16 L1 virus-like particles by recombinant Lactobacillus casei cells. Applied and environmental microbiology. 2006;72(1):745-52.

11-Leaf-nosed bat. Encyclopædia Britannica: Encyclopædia Britannica Online; 2009.

12-Wu C-Y, Yeh Y-C, Yang Y-C, Chou C, Liu M-T, Wu H-S, et al. Mammalian expression of virus-like particles for advanced mimicry of authentic influenza virus. PLoS One. 2010;5(3):e9784.

13-Mett V, Farrance CE, Green BJ, Yusibov V. Plants as biofactories. Biologicals. 2008;36(6):354-8.

14-Santi L, Batchelor L, Huang Z, Hjelm B, Kilbourne J, Arntzen CJ, et al. An efficient plant viral expression system generating orally immunogenic Norwalk virus-like particles. Vaccine. 2008;26(15):1846-54.

15-Lico C, Mancini C, Italiani P, Betti C, Boraschi D, Benvenuto E, et al. Plant-produced potato virus X chimeric particles displaying an influenza virus-derived peptide activate specific CD8+ T cells in mice. Vaccine. 2009;27(37):5069-76.

16-Pimentel TA, Yan Z, Jeffers SA, Holmes KV, Hodges RS, Burkhard P. Peptide nanoparticles as novel immunogens: design and analysis of a prototypic severe acute respiratory syndrome vaccine. Chemical biology & drug design. 2009;73(1):53-61.

17-Bovier PA. Recent advances with a virosomal hepatitis A vaccine. Expert opinion on biological therapy. 2008;8(8):1177-85.

18-Herzog C, Hartmann K, Künzi V, Kürsteiner O, Mischler R, Lazar H, et al. Eleven years of Inflexal® V—a virosomal adjuvanted influenza vaccine. Vaccine. 2009;27(33):4381-7.

19-Wiedermann U, Wiltschke C, Jasinska J, Kundi M, Zurbriggen R, Garner-Spitzer E, et al. A virosomal formulated Her-2/neu multi-peptide vaccine induces Her-2/neu-specific immune responses in patients with metastatic breast cancer: a phase I study. Breast cancer research and treatment. 2010;119(3):673-83.

20-Olad G, Tavalaee M, Salimian J. Shigella dysentery stxA mutant (R170L-A231D-G234E) gene design and optimization of recombinant protein expression and purification. Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences. 2011;13.

21-Bagheripour M, Ebrahimi F, Hajizadeh A, NAZARIAN S, Arefpour M. Preparation of Chitosan Based Botulinum Neurotoxin E Recombinant Nanovaccine and Evaluation of its Immunogenicity as Oral & Intradermal Route in Mice. 2016.

Archive of SID

www.SID.ir

Virus-Like Particle: Structure, Characteristics and Application in Vaccine

Seyed Amir Hosseini[1*], Firouz Ebrahimi[2], Mojtaba Saadati[3], Javad Fathi[4]

1-PhD Student in Nanobiotechnology.
2-Assistant Professor of Biochemistry.
3-Professor of Biology.
4-Ms.c Student in Cell and Molecular Biology.

1-Department of Biology Research Center, Faculty of Basic Science, Imam Hossein University, Tehran, Iran.
2-Department of Biology, Faculty of Basic Science, Imam Hossein University, Tehran, Iran.
3-Department of Biology, Faculty of Basic Science, Imam Hossein University, Tehran, Iran.
4-Department of Biology Research Center, Faculty of Basic Science, Imam Hossein University, Tehran, Iran.

**Corresponding author:*
Seyed Amir Hosseini; Department of Biology Research Center, Faculty of Basic Science, Imam Hossein University, Tehran, Iran.
Tel: +989385855600
Email: s.a.hoseini360@gmail.com

Abstract

Virus-like particles (VLPs) are a group of subunit vaccines, which due to a stronger protective immunogenicity, are distinguished from soluble recombinant antigens. Like native viruses, virus-like particles can be both enveloped and non-enveloped. They are formed from the expression of one or more viral structural proteins in a heterologous system. Depending on the complexity of the VLP, the proteins can be produced in prokaryotic or eukaryotic expression systems, or in certain cases, they can be manufactured and assembled in the cell-free conditions. Virus-like particles can be produced in a range of cell culture systems, including mammalian cell lines, insect cells, yeast, plant cells and cell-free conditions. To date, a wide range of VLP-based vaccine candidates against viral, bacterial, parasitic, and fungal pathogens, as well as non-infectious diseases, have been produced in various expression systems. Some of VLPs have entered clinical development and few of them have licensed and commercialized.

Keywords: Virus-like particles, Expression systems, Vaccine, Immunogenicity.

►*Please cite this paper as:*
Hosseini SA, Ebrahimi F, Saadati M, Fathi J. Virus-Like Particle: Structure, Characteristics and Application in Vaccine. Jundishapur Sci Med J 2017; 16(5):575-589.

Received: May 16, 2016 **Revised: Aug 9, 2017** **Accepted: Aug 12, 2017**

Archive of SID

www.SID.ir