Archive of SID

مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۰

ISSN 2716-9804 الکترونیکی، ISSN 2717-0632 چاپی

الگوهای واکسیناسیون برای مقابله با بیماری‌های ناشی از انگل‌های تک‌یاخته‌ای و کرم‌ها

20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6

فهیم‌دخت مختاری[۱] و رضا سلطانی*[۱]

۱- گروه پژوهشی میکروبیولوژی و بیولوژی، پژوهشکده صنایع غذایی و کشاورزی، پژوهشگاه استاندارد، کرج، ایران

rezasoltani.rs.rs@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۳، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۳

صفحه ۱۴۰-۱۱۷

چکیده

انگل‌ها عوامل بیماری‌زای یوکاریوتیک هستند که در انسان و حیوانات بیماری‌های سخت، حاد یا مزمن ایجاد کرده و با صدمه به میزبان و نیاز به فرآیندهای درمانی پیچیده، موجب زیان و خسارت به سلامت عمومی و اقتصاد جامعه می‌شوند. با افزایش روزافزون گزارش‌های مربوط به مقاومت دارویی و فقدان یا عدم کارایی برنامه‌های درمانی برای بسیاری از بیماری‌های ناشی از انگل‌ها، واکسیناسیون به‌عنوان یک مکمل درمان یا راهکار پیشگیرانه برای بیماری‌ها می‌تواند به‌کارگرفته شود. با توجه به مشکلات مختلف اجتماعی، اقتصادی و علمی یا به دلایلی مانند پیچیدگی صدور مجوز، در حال حاضر، هیچ واکسنی برای بیماری‌های ناشی از انگل‌های تک‌یاخته برای انسان تجاری نشده است، ولی در حوزه دامپزشکی تعدادی واکسن با اثربخشی مختلف به بازار عرضه شده است. در راستای سیاست‌های امنیت و ایمنی غذایی و در پاسخ به تقاضای جهانی، در حوزه‌های پرورش دام و آبزی‌پروری، واکسن‌هایی با اثربخشی مناسب به بازار عرضه شده است. با این‌حال، بهره‌گیری از فناوری‌های با توان بالا، مانند توالی‌یابی نسل جدید و اُمیکس، امکان شناسایی دقیق‌تر آنتی‌ژن‌های هدف و پیش‌بینی واکنش‌های ایمونولوژیک را به‌وجود آورده که می‌تواند منجر به ساخت واکسن‌های کاربردی‌تر شود. در این مقاله واکسن‌های تولید شده یا در دست تحقیق در برابر برخی انگل‌های تک‌یاخته‌ای و کرم‌ها و جنبه‌های مختلف تولید آنها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: انگل‌های تک‌یاخته‌ای، کرم‌ها، بیماری‌های انگلی.

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

مقدمه

انگل‌ها و عوامل بیماری‌زای یوکاریوتیک می‌توانند در انسان و حیوانات بیماری‌های سخت حاد یا مزمن ایجاد کرده که با تضعیف میزبان و با پروسه‌های درمانی پیچیده موجب ایجاد زیان و خسارت شده و به‌طور مداوم به کشورهای غیراندمیک نیز گسترش یابند. همراه با تعداد روزافزون گزارش‌های مربوط به مقاومت به دارو و فقدان برنامه‌های درمانی مؤثر برای بسیاری از بیماری‌های ناشی از انگل‌های تک‌یاخته یا پرسلولی، تأثیر این ارگانیسم‌ها بر کیفیت زندگی همچنان یک چالش جهانی است. بیش از ۲۰۰ سال است که نقش واکسیناسیون به‌عنوان یک درمان پیشگیرانه مؤثر برای بیماری‌های باکتریایی و ویروسی اثبات شده است، ولی علیرغم موفقیت واکسیناسیون در سلامت عمومی در بسیاری موارد، هنوز در برابر عوامل بیماری‌زای متعددی، به‌ویژه انگل‌های تک‌یاخته یا پرسلولی واکسن مؤثری وجود ندارد. با اینحال، در زمینه‌های پرورش دام و آبزی‌پروری، با افزایش تقاضای جهانی برای غذاهای حاصل از دام و آبزیان و در راستای سیاست‌های امنیت غذایی و تأمین ایمنی مواد غذایی، استفاده از واکسن‌های حیوانات می‌تواند باعث افزایش کمیّت و کیفیت محصولات تولیدی حاصل از این موجودات باشد. چنانچه در این حوزه، تعدادی واکسن با اثربخشی مختلف با موفقیت به بازار عرضه شده است (Singh et al. 2014; Tran. 2018).

داروهای محافظتی بسیاری، نظیر داروهای ضدکرم و ضدپروتوزوآها و نیز داروهای ضدانگل‌های پوستی برای کاربردهای پزشکی و دامپزشکی با موفقیت تولید شده و در حال استفاده هستند، ولی در موارد متعدد نشان داده شده که استفاده از اقدامات درمانی همراه با پیشگیری با استفاده از واکسیناسیون، موفقیت‌آمیزتر بوده است. غالباً استفاده از واکسن‌ها باعث کاهش چشمگیری در میزان مرگ و میر و انتقال بیماری‌های مسری می‌شود. اگرچه واکسن‌های متعددی برای جلوگیری از بیماری‌های انگلی تولید و تا حدودی به‌صورت کاربردی توسعه یافته و تأثیر آنها بر برخی بیماری‌های انگلی نیز اثبات شده است، ولی در موارد همه‌گیری‌هایی مانند مالاریا، برنامه‌های واکسیناسیون با مشکل روبرو شده است. واکسن‌ها با دو مکانیسم محدود کردن تکثیر انگل و یا حفاظت میزبان در برابر بیماری‌زایی انگل عمل می‌کنند، که هر دو مکانیسم موجب پیشگیری از ایجاد بیماری بالینی می‌شود. در حال حاضر، هیچ واکسنی برای بیماری‌های ناشی از انگل‌های

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

تک‌یاخته برای انسان در دسترس نیست، ولی در حوزه دامپزشکی تعدادی واکسن با اثربخشی مختلف به بازار عرضه شده است (Singh et al. 2014; Patra et al. 2017).

در میان واکسن‌های موجود علیه بیماری‌های تک‌یاخته دام‌ها، بسیاری از آن‌ها با استفاده از انگل‌های زنده ضعیف‌شده یا کشته‌شده ساخته شده‌اند، اما به‌تازگی پیشرفت‌هایی در توسعه و تجاری‌سازی واکسن‌های زیرواحد (sub-unit) نیز به‌وجود آمده است. با وجود موفقیت برخی از این فعالیت‌ها در کشف اهداف برای واکسن‌های زیرواحد علیه بیمارگرهای پروکاریوتی، بسیاری از آنتی‌ژن‌های کشف شده هنوز نتوانسته‌اند به واکسن‌های انگل‌های پرسلولی کاربردی تبدیل شوند (Stutzer et al. 2018).

ظهور فناوری‌های پیشرفته‌ای همچون فناوری‌های اُمیکس همراه با روش‌های بیولوژیکی آنالیز داده‌ها، امکان کشف مکانیسم‌های مولکولی درون ارگانیسم را برای محققان به‌وجود آورد تا در کنار شناخت روابط ایمونولوژیک میزبان/انگل/وکتور و پاسخ‌های ایمنی، بتوانند اهداف مناسبی را برای تولید واکسن شناسایی کنند. برخی از این رویکردها در مورد کرم‌های انگلی و بندپایان توسعه یافته و منجر به شناسایی آنتی‌ژن‌های مناسبی شده است. ولی با وجود اینکه کاندیداهای متعددی به‌عنوان اهداف واکسن شناسایی شده‌اند، واکسنی تولید نشده است که در برابر طیف وسیعی از گونه‌های انگل‌های تک‌یاخته یا کرم‌ها ایمنی ایجاد کند (Dumonteil 2007; Patra et al. 2017; Tran. 2018).

واکسن‌های انگل‌های داخلی

واکسن برعلیه انواع کرم‌ها

کرم‌ها از عوامل اصلی بیماری‌زا در پزشکی و دامپزشکی محسوب شده و می‌توانند عامل ایجاد بیماری‌های مزمن یا تضعیف‌کننده شوند. بسیاری از انگل‌ها ممکن است در روند طبیعی رشد مبتلایان، به‌خصوص کودکان اختلال ایجاد کنند. تجویز داروهای ضد کرم، مانند پرازیکوآنتل (praziquantel) برای شیستوزومیازیس (schistosomiasis) و آلبندازول (albendazole) یا مبندازول (mebendazole) برای کرم‌های قابل انتقال از خاک، از عمده‌ترین مداخلات بهداشتی عمومی در کشورهای اندمیک برای کنترل بیماری‌های ناشی از کرم‌ها است، که البته با ریسک‌هایی نظیر مقاومت به عوامل شیمیایی دارویی نیز روبرو است (Bradbury and Graves, 2016; Tran. 2018).

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

برای کنترل کرم‌ها، واکسیناسیون به‌عنوان بخشی از راهکار یکپارچه دامپزشکی و بهداشت عمومی پیشنهاد شده است. در حال حاضر تعدادی واکسن برای درمان عفونت‌های کرمی در دسترس بوده و تعدادی پروتئین نیز به‌عنوان کاندید واکسن در دست مطالعه هستند.

ترماتودها

ترماتودها کرم‌های پهن برگی شکل و انگل‌های داخلی و خارجی پستانداران هستند که میزبان واسط آنها به‌طور معمول حلزون است. ترماتودها بر اساس محل جایگزینی در انسان به ۴ دسته کبدی (مانند *فاسیولا هپاتیکا* (*Fasciola hepatica*) و *فاسیولا ژیگانتیکا* (*Fasciola gigantica*))، روده‌ای (*فاسیولوپسیس بوسکی* (*Fasciolopsis buski*) و *گاستردیسکوئیدس همونیس* (*Gastrodiscoides hominis*))، ریوی (*پاراگونیموس وسترمانی* (Paragonimus westermani)) و خونی (*شیستوزوما هماتوبیوم* (*Schistosoma haematobium*)، *شیستوزوما مانسونی* (*Schistosoma mansoni*) و *شیستوزوما ژاپونیکوم* (*Schistosoma japonicum*)) تقسیم شده و در این نقاط ایجاد بیماری می‌کنند. این انگل‌ها در تماس مستقیم با بافت‌های سلولی و خون و لنف قرار گرفته و می‌توانند با رها کردن توکسین‌های ترشحی میزبان را درگیر کرده و در این نقاط انسداد ایجاد کنند. چسبیدن ترماتودهای روده‌ای به مخاط روده، مانع جذب غذا از اپیتلیوم روده شده و انگل‌های ریوی باعث اختلال در تبادل اکسیژن و دی‌اکسید کربن در ریه می‌شوند. *فاسیولا* نیز با تحریک و ایجاد هایپرپلازی در سلول‌های کبدی می‌تواند باعث انسداد صفراوی شود. علاوه‌بر این، جراحت‌های ایجاد شده توسط این انگل‌ها ممکن است توسط سایر میکروارگانیسم‌ها آلوده شده و باعث ایجاد عفونت‌های ثانوی شود (Castro. 1996; Doughty. 1996). با توجه به اهمیت بالینی این انگل‌ها و انتشار آنها در برخی مناطق اندمیک، کنترل آنها از طریق واکسیناسیون می‌تواند در پیشگیری و درمان بیماری‌های ایجادشده تسهیل ایجاد کند. در این مقاله نقش واکسیناسیون بر علیه این دسته از کرم‌ها، با تأکید بر *شیستوزوما* که عامل ایجاد بیماری‌های خونی در انسان و دام است (Doughty. 1996)، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واکسن‌های تولید شده یا در دست تحقیق برای *شیستوزوما*

ترماتودهای *شیستوزوما* از طریق حلزون‌های آب شیرین قابل انتقال به میزبان نهایی بوده و پس از

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

ورود به بدن پستاندار میزبان، وارد گردش خون شده و بیماری عروقی ناتوان‌کننده‌ای به نام شیستوزومیازیس یا بیلارزیا ایجاد می‌کند. *S. haematobium* و *S. mansoni* از عوامل اصلی ایجاد این بیماری به‌شمار می‌آیند. در مورد *شیستوزوما*، میزبان نهایی به‌طور مستقیم توسط سرکر (cercaria) (مرحله لاروی کرم‌های ترماتود) آلوده می‌شوند، بدون اینکه به شکل کیست درآمده و خورده شود. کارایی واکسیناسیون در برابر ترماتود *شیستوزوما* ابتدا در موش‌ها و پستاندارانی نظیر پریمات‌های واکسینه‌شده با سرکر طبیعی اشعه دیده مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که این واکسیناسیون حدود ۸۰ درصد حفاظت در برابر شیستوزومولا (schistosomula) (مرحله سرکر شیستوزوما که دارای دم دو شاخه است) ایجاد می‌کند (Stutzer et al. 2018).

استفاده از واکسن‌های زنده تضعیف‌شده انگل‌های کرمی در انسان تقریباً غیرعملی بوده، از این‌رو برای مقابله با انگل‌هایی مثل *شیستوزوما* در انسان، از واکسن‌های زیرواحد استفاده می‌شود. در واکسن‌های زیرواحد یک یا چند آنتی‌ژن عامل عفونی به سیستم ایمنی بدن ارائه می‌شود، بدون اینکه ذرات بیمارگر به‌طور کامل وارد بدن دریافت‌کننده واکسن شود. در واقع واکسن‌های زیرواحد، واکسن‌های نوترکیب حاوی پلی‌ساکاریدها و کونژوگه‌هایی از قطعات خاصی از جرم بیمارگر، مانند پروتئین، قند یا کپسید هستند. از آنجایی‌که در این واکسن‌ها فقط از قطعات خاصی از جرم بیمارگر استفاده می‌شود، پاسخ ایمنی بسیار قوی ایجاد می‌کنند که قسمت‌های اصلی بیمارگر را هدف قرار می‌دهند. همچنین می‌توان این واکسن‌ها را تقریباً برای همه کسانی که به آنها نیاز دارند، از جمله افرادی که دارای سیستم ایمنی ضعیف بوده یا سوابق بیماری های مزمن و طولانی مدت دارند، مورد استفاده قرار داد. یکی از محدودیت‌های این واکسن‌ها این است که ممکن است برای ادامه محافظت، استفاده از دُزهای مکمل ضرورت داشته باشد. در ابتدا با استفاده از تکنیک‌های بیوشیمیایی کلاسیک، برخی از بخش‌های پروتئینی انگل، مانند پروتئین ۲۸ کیلودالتونی گلوتاتیون ترانسفراز و آنتی‌ژن‌های پروتئینی قابل اتصال به اسیدهای چرب، که یک پروتئین ۱۴ کیلودالتونی است در *S. mansoni*، به‌عنوان اهداف واکسن‌های زیرواحد تعیین شدند، که بیشتر مولکول‌های سطحی دفعی-ترشحی در غشای تگومنت (tegument) (ساختار رابط حد فاصل انگل-میزبان که از نظر متابولیکی، حفاظت، جذب و ترشح فعال است) در مراحل

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

مهاجرت شیستوزومولا هستند. پروتئین ۲۸ کیلودالتونی *S. haematobium*، یعنی گلوتاتیون S-ترانسفراز (Sh28GST)، که در بافت‌های پارانشیمی و ساختارهای کرم‌های نابالغ و بالغ به‌صورت گسترده‌ای توزیع شده و در حال حاضر نیز در آزمایش‌های بالینی فاز III به اسم Bilhvax برای درمان شیستوزومیازیس ادراری ارزیابی می‌شود، به‌عنوان یک آنتی‌ژن تحریک کننده سیستم ایمنی میزبان، کلون شده و در برابر *S. mansoni* آزمایش شد و نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داد. نقش دقیق بیولوژیکی این آنتی‌ژن به‌طور کامل روشن نشده است، اما شواهدی از دخالت آن در سم‌زدایی سلولی انگل و تنظیم سیستم ایمنی میزبان ارائه شده است. از آنجایی‌که پروتئین‌های GST در مقاومت انگل در برابر درمان دارویی نقش اساسی دارند، استفاده از یک روش ترکیبی شامل استفاده از واکسن GST و درمان دارویی (به‌عنوان مثال پرازیکوانتل) می‌تواند پتانسیل درمانی عالی در برابر این انگل داشته باشد (Balloul et al. 1987; Ricciardi and Ndao, 2015).

در شیستوزومیازیس روده‌ای، یک پروتئین نوترکیب ۱۴ کیلودالتونی *S. mansoni*، که متصل به اسید چرب یک ظرفیتی (Sm14) است، در مراحل نهایی آزمایش فاز II قرار دارد و در مناطق اندمیک آفریقا و برزیل در افراد بالغ مورد بررسی است. این آنتی‌ژن در موش‌هایی که با *F. hepatica* مواجه هستند، باعث حفاظت کامل شده و نسبت به *S. mansoni* نیز ۶۷ درصد ایمنی ایجاد کرده است. پروتئین طبیعی مشابه جدا شده از *F. hepatica* (nFh12) نیز، موش‌ها را در برابر *S. mansoni* محافظت می‌کند. یعنی در واقع یک واکسن می‌تواند به‌صورت دو منظوره و بر ضد دو کرم به‌کار گرفته شود (Vicente et al. 2016; Santini-Oliveira et al. 2016).

پروتئین حلقه تترا اسپانین سطحی ۹ کیلودالتونی (Sm-TSP-2) نیز در مرحله اول آزمایش‌های بالینی انسانی است. مطالعات ایمن‌سازی پیش بالینی با استفاده از واکسن تهیه شده از این پروتئین، در موش‌های درگیر با *S. mansoni*، کاهش ۵۷ درصدی انگل‌های بالغ و ۶۴ درصدی تخم‌گذاری در کبد را نشان داد (Pearson et al. 2012).

در مورد انگل زئونوز *S. japonicum* واکسن‌های مسدودکننده زنجیره انتقال در دست مطالعه هستند، تا با محدود کردن انتقال انگل و حضور انگل در میزبانان مخزن باعث کاهش عفونت در انسان شوند. تعدادی از آنتی‌ژن‌های

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

کاندید واکسن *S. japonicum* (Sj97, Sj23 and SjTPI) در حیوانات اهلی شناسایی شده‌اند، اما برای تولید تجاری واکسن هنوز ارزیابی‌های بیشتری مورد نیاز است. تعداد معدودی از کاندیداهای واکسن‌های *شیستوزوما* در مرحله آزمایش‌های بالینی هستند و با رشد روزافزون سیستم‌های واکسینولوژی، واکسینومیکس، ایمونومیک و فناوری‌هایی مانند RNAi (RNA interference) و CRISPR/Cas9، ممکن است تولید یک واکسن مؤثر به واقعیت تبدیل شود (Dai et al. 2014; Molehin et al. 2016; Molehin. 2020.).

واکسن‌های تولید شده یا در دست تحقیق برای نماتودها

نماتودها، گروهی از انگل‌های داخلی مهم هستند، که شامل جنس *آسکاریس* مانند *آسکاریس لومبریکوئیدیس* (*Ascaris lumbricoides*)، کرم‌های شلاقی مانند *تریکوریس تریکیورا* (*Trichuris trichiura*) و کرم‌های قلاب‌دار مانند *انکیلوستوما دئودناله* (*Ancylostoma duodenale*) هستند. در حال حاضر تقریباً دو سوم بیماری‌های منتقله از خاک (soil- transmitted diseases) و قابل انتقال به انسان در جهان را می‌توان ناشی از کرم‌های قلاب‌دار دانست، به همین علت تلاش‌های زیادی برای تولید واکسن برای این بیمارگرها درحال انجام است (Garba Djirmay and Montresor, 2016; Murray et al. 2013.).

کرم‌های قلاب‌دار

بیماری‌های ناشی از کرم‌های قلاب‌دار انسان، شامل *نکاتور آمریکانوس* (*Necator americanus*) و *انکیلوستوما دئودنالـه* (*A. duodenale*) بیماری‌های مهمی هستند که باعث کم خونی شدید شده و میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان از آسیا تا جنوب صحرای آفریقا و آمریکای لاتین درگیر کرده است (Pullan et al. 2014).

تولید واکسن برای کرم‌های قلاب‌دار در زمینه دامپزشکی در ابتدا توسط میلر و همکاران از طریق تابش اشعه ایکس بر روی لارو L3 *انکیلوستوما کنینوم* (*Ancylostoma caninum*) به‌منظور غیرفعال کردن لاروهای این انگل و از بین بردن قابلیت عفونت‌زایی آنها انجام شد. مقدار تابانده‌شده موجب شد کرم‌های به‌وجود آمده از این لاروها، فاقد قابلیت بیماری‌زایی باشند. ایمن‌سازی سگ‌های ۳ تا ۴ ماهه با این واکسن انجام و نشان داده شد که این روش تا ۳۷ درصد در سگ‌ها ایمنی ایجاد کرده و تا ۹۱ درصد دفع

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

تخم در مدفوع را کاهش داده است و با بهبود و اصلاح روش، میزان ایمنی ایجاد شده به ۸۰ درصد رسید (Miller. 1964). در نهایت در سال ۱۹۷۳ یک واکسن تجاری در آمریکا برای سگ‌ها تولید شد. اما دو سال بعد به دلیل محدودیت‌های آن دوره زمانی، نظیر هزینه تولید، مشکلات ذخیره‌سازی، پایداری و ثبات پایین واکسن تولید آن متوقف شد. دلیل استفاده از لارو L3 به‌عنوان هدف واکسن این است که انگل در این مرحله، بسیاری از مواد اختصاصی مورد نیاز برای حمله به میزبان، تغییر سیستم ایمنی و استقرار انگل را تولید می‌کند (Stutzer et al. 2018).

واکسن دیگری با استفاده از مواد دفعی-ترشحی آزاد شده از کرم قلاب‌دار سگ، یعنی *A. caninum* شامل یک متالوپروتئاز مرتبط با حمله به بافت و دو پروتئین ترشحی (ASP-1 و ASP-2) تهیه شد. پروتئین‌های ترشحی فعال‌کننده *انکیلوستوما* (ASP; *Ancylostoma* secreted protein) غنی از سیستئین و دارای عملکرد ناشناخته هستند که با غربالگری سرم افراد دارای واکنش‌های ایمنی شدید در کشورهای اندمیک مثل برزیل و چین و ارتباط این آنتی‌ژن‌ها با بیماری شناسایی شده‌اند. آنتی‌ژن ASP-2 به‌عنوان کاندیدای اصلی در تولید واکسن کرم قلاب‌دار انسان در نظر گرفته شد و نتایج امیدوارکننده‌ای، هم در مدل‌های حیوانی و هم در بررسی‌های اولیه بالینی در انسان حاصل شد (Mendez et al. 2005; Bethony et al. 2008; Bottazzi. 2015).

نماتودهای دستگاه گوارش

دو انگل *استرتاژیا استرتاژی* (*Ostertagia ostertagi*) و *کوپریا انکوفورا* (*Cooperia oncophora*) از شایع‌ترین نماتودهای دستگاه گوارش گاوهایی هستند که چرای آزاد دارند، که اغلب به‌صورت هم‌زمان با هم یا با سایر نماتودهای گوارشی این حیوانات را آلوده می‌کنند. برای *O. ostertagi* چند واکسن برپایه مواد دفعی-ترشحی یا اجزای غشای کرم ساخته شده است که می‌تواند باروری کرم را تا ۵۰ درصد کاهش دهد. در حال حاضر پروتئین‌های ASP با عملکرد ناشناخته، به‌عنوان اهداف واکسن در *O. ostertagi* و *C. oncophora* در دست بررسی هستند. مواجهه همگن با یک پروتئین ASP دارای دو ناحیه یا دومین از انگل *C. oncophora* باعث کاهش تعداد تخم در مدفوع تا ۹۱ درصد شده است، در حالی که همین واکسن در مطالعات میدانی در مزرعه تنها ۵۸/۸ درصد کاهش تعداد تخم نشان داده است (Stutzer et al. 2018; Vlaminck. 2015).

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

در نشخوارکنندگان کوچک مانند گوسفند، نماتود *تلادورساژیا سیرکومسینکتا* (*Teladorsagia circumcincta*) انگل غالب روده‌ای در اکثر مناطق معتدل جهان بوده که عامل ایجاد گاستروانتریت انگلی شده و با کاهش وزن دام، می‌تواند تأثیرات جدی درکاهش تولیدات دامی داشته باشد. برای مقابله با این انگل، یک واکسن زیرواحد نوترکیب چندظرفیتی توسط Nisbet و همکاران ساخته شد که حاوی چهار آنتی‌ژن از مواد پروتئینی دفعی-ترشحی جدا شده از لارو انگل (شامل ASP-1، کاتپسین F، متالوپروتئیناز شبه آستاسین و یک پروتئین ۲۰ کیلو دالتونی ناشناخته)، یک آنتی‌ژن محافظ *A. caninum*، Tc-SAA1 هومولوگ *T. circumcincta* و سه مولکول سرکوب‌کننده سیستم ایمنی لارو (شامل فاکتور -۱ بازدارنده مهاجرت ماکروفاژها، آپیراز-۱ وابسته به کلسیم و Tci-TGH-2 هومولوگ TGF-α) بود. در یک مطالعه بر روی دو گروه بره واکسینه شده با این واکسن نوترکیب، کاهش قابل توجه در تولید و دفع تخم انگل و تولید انگل مشاهده شد و در مطالعه دیگری نیز نشان داده شد که ۴۵ درصداز تخم انگل‌های دفعی از میش‌های باردار واکسینه‌شده کاهش یافته است (Nisbet et al. 2016).

واکسن بر علیه انگل‌های تک سلولی

مهم‌ترین انگل‌های تک‌یاخته بیماری‌زای حیوانی و انسانی متعلق به راسته‌های اوکوکسیدیا شامل جنس‌های *بابزیا* (*Babesia*)، *تیلریا* (*Theileria*)، *پلاسمودیوم* (*Plasmodium*)، *کریپتوسپوریدیوم* (*Cryptosporidium*)، *ایمریا* (*Eimeria*) و *توکسوپلاسما* (*Toxoplasma*) و راسته کینتوپلاستیدیا (Kinetoplastida) شامل جنس‌های *تریپانوزوم* (*Trypanosoma*) و *لیشمانیا* (*Leishmania*) هستند. به‌طور معمول اکثر آلودگی‌ها و یا بیماری‌های ناشی از این انگل‌های تک‌یاخته توسط درمان با داروهای شیمیایی کنترل می‌شوند (Comelissen and Schetters, 1996; Patra et al. 2017). بسیاری از مشکلات تولید واکسن بر علیه انگل‌های تک‌یاخته مربوط به چرخه زندگی پیچیده آنها و فقدان سیستم‌های مناسب برای کشت آنها در شرایط آزمایشگاهی است (Singh et al. 2014).

انواع واکسن‌هایی که برای انگل‌های تک‌یاخته تولید شده یا در دست تهیه هستند، شامل واکسن‌های زنده تضعیف‌شده، انگل‌های کشته یا غیرفعال شده، زیرواحد و دی.ان.ای است. واکسن‌های زنده از سویه‌های ضعیف‌شده که تقریباً به‌طور کامل قابلیت بیماری‌زایی آنها از بین

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

رفته است، ولی دارای خاصیت ایمونوژنیسیته بوده و می‌توانند سیستم ایمنی میزبان را برانگیزند، تهیه می‌شوند. به دلیل اینکه این گونه واکسن‌ها از ارگانیسم‌های زنده تهیه شده‌اند، ممکن است با شرایط جدید سازگاری یافته و دوباره فعال شوند. واکسن‌هایی بر علیه *کوکسیدیا*، *بابزیا*، *توکسوپلاسما*، عامل سقط جنین در گوسفندان، *تیلریا* و *سارکوسیستیس* از دسته واکسن‌های زنده هستند. واکسن زنده بر علیه بیماری تیلریوز که با استفاده از شیزونت *تیلریا آنولاتا* (*Theileria annulata*) رشد کرده روی کشت سلولی تهیه شده، به‌طور وسیعی در مطالعات میدانی مورد استفاده قرار گرفته و موفقیت آن در پیشگیری این بیماری نشان داده شده است (Onuma et al. 1997; Patra et al. 2017).

واکسن‌های کشته‌شده که با کشتن عامل اتیولوژیک بیماری با عوامل شیمیایی یا حرارت یا پرتودهی بدست می‌آیند، نسبت به واکسن‌های زنده ایمن‌تر و پایدارتر بوده، ولی برای دستیابی به کارایی مناسب، مقادیر بیشتری از آنتی‌ژن مورد نیاز است. نمونه‌هایی از این واکسن‌ها بر علیه *ژیاردیا* (*Giardia*)، *نئوسپورا* (*Neospora*)، *لیشمانیا* و *تریکوموناس فتوس* (*Tritrichomonas foetus*) تولید شده است (Hagan et al. 1995).

واکسن‌های زیرواحد از بخش‌های خالص‌شده از مواد سلولی انگل شامل آنتی‌ژن‌های سوماتیک و ساختارهای مولکول‌های ترشحی تهیه می‌شوند. این واکسن‌ها نیز همانند واکسن‌های کشته‌شده، برای تحریک سیستم ایمنی نیاز به ادجووانت دارند. واکسن زیرواحد تهیه‌شده از مایع‌رویی کشت *بابزیا کنیس* (*Babesia canis*) برای سگ‌ها، و نیز *تیلریا هیرسی* (*Theileria hirci*) در برابر تیلریوز در گوسفندان و بزها، و واکسن‌هایی که برای *لیشمانیا* و *کوکسیدیا* تهیه شده است (Hagan et al. 1995; Doughty. 1996; Patra et al. 2017).

گسترش تکنولوژی‌های بیولوژی مولکولی و دی.ان.ای نوترکیب موجب رواج تولید دی.ان.ای واکسن‌ها برای مقابله با انواع انگل‌های تک‌یاخته شد. در این واکسن‌ها، دی.ان.ای رمزکننده یک پروتئین خاص که هدف سیستم ایمنی است، به‌طور مستقیم به میزبان تزریق می‌شود. از مهمترین دی.ان.ای واکسن‌های انگلی، می‌توان به واکسن‌های *لیشمانیا* و *تریپانوزوم کروزی* (*Trypanosoma cruzi*) اشاره کرد که اثربخشی حفاظتی و درمانی آنها در مدل‌های مختلف موش به‌خوبی نشان داده شده است (Stutzer et al. 2018; Patra et al. 2017).

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

واکسیناسیون با رده های سلولی انگل بر علیه *تیلریا*

انگل‌های *تیلریا* در شاخه اپی‌کمپلکس‌ها (Apicomplexa) طبقه‌بندی می‌شوند. اپی‌کمپلکس‌ها شامل چندین جنس با اهمیت پزشکی و دامپزشکی مانند *پلاسمودیوم*، *بابزیا*، *توکسوپلاسما* و *کریپتوسپوریدیوم* هستند. این تک‌یاخته‌ها روش‌های دقیقی برای تغییر شکل دیواره سلول برای ورود به درون سلول، به نفع خود ایجاد کرده‌اند و *تیلریا* نیز از این قاعده مستثنی نیست. این میکروارگانیسم از طریق کنه منتقل شده و در بین همه یوکاریوت‌ها منحصر به فرد است، زیرا مرحله شیزونت درون سلول آن می‌تواند لوکوسیت‌های پستانداران میزبان را به سلولی تبدیل کند که سلول‌های تومور را به‌طور مدام تکثیر کند. گونه‌های بیماری‌زای *تیلریا* باعث لنفوپرولیفراتیو می‌شوند که میزان بالایی از بیماری و مرگ و میر در جمعیت‌های حساس حیوانات ایجاد می‌کنند (Tajeri and Langsley, 2021).

در دهه ۱۹۶۰، سیستم‌های کشت سلولی مناسب برای تکثیر سلول‌های آلوده به *تیلریا* در شرایط برون‌تنی (*in vitro*) فرصتی آشکار برای بررسی استفاده از کشت انگل برای تولید واکسن‌ها فراهم کرد. مطالعات اولیه در اسرائیل در اوایل دهه ۱۹۷۰ منجر به برنامه واکسن ملی برای *T. annulata* با استفاده از کشت سلولی شد. به‌دنبال آن، در چندین کشور دیگر نیز با استفاده از رده‌های سلولی، واکسن‌های مشابهی مشتق‌شده از ایزوله‌های انگل تولید شد. این سلول‌ها به مقدار کم در نیتروژن مایع منجمد شده و بلافاصله قبل از استفاده ذوب می‌شوند. برای هر بار واکسیناسیون باید از دز تقریبی $۱-۵\times۱۰^{۶}$ سلول (معادل ۱ تا ۵ میلی‌لیتر سلول کشت داده شده) استفاده شود. زمانی که برای ذوب واکسن مورد نیاز است، باعث از دست رفتن و کاهش قابل توجه سلول‌ها و در نتیجه کاهش تعداد شیزونت انگل می‌شود (Pipano. 1989, Pipano and Tsur, 1966; Gill et al. 1976). گرچه تجویز ۱۰۵ سلول آلوده به *T. annulata* منجر به ایمنی در برابر انگل می‌شود، ولی در مطالعات مشابه نشان داده شده است که بر خلاف *T. annulata*، ایجاد ایمنی در برابر *Theileria parva*، به تعدادی معادل ۱۰۸ سلول آلوده نیاز دارد، که در صورت استفاده از کشت سلولی، با توجه به تعداد سلول موجود در هر میلی‌لیتر محیط کشت داده شده، تأمین این تعداد سلول امکان‌پذیر نیست. علاوه‌بر این مشکل، در مورد هر دو انگل، برای جلوگیری از ایجاد بیماری از طریق سلول‌های تلقیح شده، لازم است رده‌های سلولی در شرایط آزمایشگاهی، پاساژهای طولانی

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

(بیش از ۵۰ پاساژ) داده شوند. بنابراین، این روش واکسیناسیون از نظر اقتصادی مناسب ارزیابی نشده است (Brown. 1981, Emery et al. 1982; Innes et al. 1989).

برای القای موفقیت‌آمیز ایمنی در برابر هر دو گونه انگل، لازم است انگل از سلول‌های کشت‌داده شده به سلول‌های حیوانات گیرنده واکسن انتقال یابد. مطالعات نشان داد که انتقال با *T. parva* نسبت به *T. annulata* در تکرار بسیار کمتری اتفاق می‌افتد که ناشی از نیاز متفاوت سلول T و مولکول‌های سازگاری بافتی اصلی (major histocompatibility complex; MHC) حیوان میزبان برای شناسایی آنتی‌ژن‌های انگل‌های مختلف در است. تحلیل پاسخ‌های ایمنی در حیوانات واکسینه شده نشان داد که حیوانات طی ۷ تا ۱۰ روز، یک پاسخ سلول T $CD8^+$ ایجاد کردند، که برعلیه آلوآنتی‌ژن‌های سطح رده سلولی کشت داده شده بود و در هفته بعد پاسخ دوم سلول‌های Th-$CD8^+$ ایجاد شد که توسط MHC خاص انگل در حیوان گیرنده بوده و محدودتر است. مکانیسم انتقال شیزونت‌ها از یک سلول به سلول دیگر مشخص نبوده و همچنین مشخص نیست که چرا این امر در *T. annulata* با کارایی بیشتری اتفاق می افتد (Nene and Morrison, 2016). مطالعات انجام‌شده برای ایمن‌سازی حیوانات با استفاده از واکسن‌های زنده برای *تیلریا*، نشان داد که این گونه واکسن‌ها علیرغم سادگی نسبی در تولید، محدودیت‌ها و مشکلاتی دارند که منجر به تولید انواع واکسن غیرزنده شده است. برخی از این نقاط ضعف شامل محدودیت‌های عملی واکسیناسیون است، در حالی که ایجاد ایمنی محدود به سویه‌های خاصی از انگل نیز از دیگر نقاط ضعف واکسن‌های زنده به‌شمار می‌آید. در مورد محدودیت‌های عملی این واکسن‌ها، به‌طور مثال، واکسیناسیون با استفاده از کوکتل موگوگا (Muguga cocktail) (مخلوطی از سه ایزوله انگل) نیاز به تولید سه بچ بزرگ اسپوروزوئیت *T. parva* که با تغذیه کنه بر روی گاوهایی که با هر ایزوله‌ی انگل جداگانه آلوده شده‌اند، دارد. هر دسته باید به دقت در گاو تیتر شود تا دُزی که قادر باشد همه حیوانات را آلوده و ایمن سازد، تعیین شود (Radley et al. 1975). این پروتکل پیچیده همراه با نیاز به نیتروژن مایع برای توزیع واکسن چالش‌هایی برای کنترل کیفیت و بازاریابی است (Emery et al. 1988; Morrison et al. 2020).

همچنین آزمایش واکسن کوکتل موگوگا نشان داد که این نوع واکسیناسیون در مواجهه با

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

انگل‌های جدا شده از بوفالو، ایمنی کامل ایجاد نمی‌کند. در واقع در یک مطالعه، حیوانات واکسینه‌شده‌ای که به منطقه‌ای وارد شدند که فقط بوفالوها چرا داشتند، هیچ گونه محافظتی نداشته و نشان داده شد که ایجاد ایمنی محدود به سویه‌های خاصی از انگل است (Sitt et al. 2015; Bishop. et al. 2015). در مطالعات دیگری پایداری سویه‌های مورد استفاده در تولید واکسن با استفاده از مارکرهای ژنومی پلی‌مورفیک در گاوهای واکسینه شده بررسی شده و نشان داده که عناصر واکسن در حیوانات واکسینه شده به‌صورت حامل عمل کرده و در چراگاه‌های مشترک، امکان انتقال آلل‌های مربوط به سویه‌های مورد استفاده در تولید واکسن به گاوهای غیرواکسینه وجود دارد (McKeever. 2007). به دلیل محدودیت‌های ذکر شده، تلاش شده است تا واکسن‌های جایگزین بر اساس استفاده از آنتی‌ژن‌های تعریف شده تولید شود. در مورد انگل‌هایی مانند *تیلریا*، با توجه به چرخه زندگی آنها، چنین مطالعاتی بر روی مراحل رشد اسپوروزوئیت و شیزونت متمرکز شده است (Mendez et al. 2005).

این امر، ضرورت مطالعه برای درک پاسخ‌های ایمنی به انگل و نقش آنها در محافظت از سیستم ایمنی را بیشتر کرده است.

واکسیناسیون با اسپوروزوئیت‌های *تیلریا* و پاسخ‌های ایمنی در برابر آنها

غیرممکن بودن استفاده از انگل‌های کشت داده شده برای واکسیناسیون علیه *T. parva* منجر به ابداع روش‌های جایگزین ایمن‌سازی با انگل‌های زنده شد. با توسعه روش‌هایی برای انجماد ذخایر اسپوروزوئیت‌ها به‌صورت کنه‌های آلوده همگن، با استفاده از اسپوروزوئیت‌ها، تیتراسیون در گاوها انجام شد تا مقدار مناسب اسپوروزوئیت و قابلیت ایجاد عفونت خفیف همراه با ایجاد ایمنی تعیین شود. کمترین دزهایی که باعث ایجاد عفونت در تمام حیوانات شد، در برخی از حیوانات منجر به ایجاد واکنش‌های شدید شد (Cunningham et al. 1973; Cunningham et al. 1974). بنابراین، از یک روش جایگزین استفاده شد، که شامل ایجاد آلودگی و درمان هم‌زمان با اکسی تتراسایکلین بود، که با موفقیت به عفونت‌های گذرای خفیف در همه حیوانات منجر شد (Radley et al. 1975; Radley et al. 1975).

استفاده از فرمولاسیون اکسی تتراسایکلین طی ۵-۶ روز، برای کنترل عفونت لازم بود. این روش واکسیناسیون به اصطلاح عفونت و درمان منجر به ایمنی طولانی‌مدت در تمام حیوانات در برابر مقادیر بالای ایزوله جدا شده *T. parva* برای

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

ایمن‌سازی می‌شود، اما فقط بخشی از حیوانات ایمن‌شده در چالش با سایر ایزوله‌های انگل مقاومت نشان دادند (Morzaria. 1987).

توانایی آلوده‌سازی سلول‌های گاوی در شرایط *in vitro* با اسپوروزوئیت‌های گونه‌های مختلف *تیلریا* مشتق‌شده از کنه مورد بررسی قرار گرفته و مطالعات اولیه نشان داد که اسپروزوئیت‌های *T. parva* می‌توانند به سلول‌های B و همه لنفوسیت‌های T با عملکرد مشابه متصل شده و این سلول‌ها را آلوده کنند، در حالی که *T. annulata* لنفوسیت‌های B و مونوسیت‌ها را آلوده کرده و لنفوسیت‌های T را آلوده نمی‌کند (Baldwin et al. 1988; Spooner et al. 1989). تجزیه و تحلیل‌های بعدی از سلول‌های آلوده به *T. parva* در داخل بدن نشان داد که اکثریت سلول‌های T آلوده در حیواناتی که در مراحل اولیه عفونت هستند، از نوع $CD4^+$ و $CD8^+$ بودند. در مطالعه دیگری با تزریق سلول‌های B و T آلوده‌شده به اسپوروزوئیت به حیوانات به‌صورت اتولوگ، پس از ۲۴ ساعت مشاهده شد که هیچ اسپوروزوئیت زنده‌ای باقی نمانده است. در حیواناتی که سلول‌های B آلوده به *T. parva* را دریافت کرده بودند، تقریباً همزمان با حیواناتی که سلول‌های T آلوده را دریافت کرده بودند، عفونت ابتدا در غدد لنفاوی منطقه تشخیص داده شد. اما حیواناتی که سلول‌های B آلوده را دریافت کرده بودند، ۱۱-۱۲ روز پس از یک عفونت خفیف و گذرا از آلودگی پاک شده و در برابر انگل ایمن شدند، ولی سلول‌های T آلوده، عفونت‌های شدیدی ایجاد کردند. مشخص شده حیوانات تلقیح شده با سلول‌های T اتولوگ آلوده، که به مدت ۶ هفته یا بیشتر در شرایط *in vitro* کشت داده شده بودند نیز، دچار عفونت‌های خفیف می‌شوند (Emery et al. 1988; Morrison et al. 1996). بر اساس این یافته‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که و ویژگی‌ها و خصوصیات نامشخصی از سلول‌های T، آنها را قادر به ایجاد بیماری می‌کند. یک سویه *T. parva* در زامبیا شناسایی شده است که سلول‌های $CD8^+$ T را آلوده کرده، اما سلول‌های $CD4^+$ T یا γ/δ را آلوده نمی‌کند. عفونت با این ایزوله منجر به بیماری با شدت پایین‌تری نسبت به سایر ایزوله‌ها می‌شود (Tindih et al. 2012).

سهم نسبی مونوسیت‌ها و سلول‌های B در عفونت *T. annulata* در داخل بدن مشخص نشده است. علی‌رغم اختلاف گونه‌های *T. parva* و *T. annulata* در گرایش آنها به سلول‌های ایمنی، آسیب ناشی از آنها بسیار شبیه یکدیگر است. در

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

هر دو عفونت، انگل از محل عفونت مهاجرت کرده و در سراسر سیستم لنفاوی منتشر می‌شود و در هر دو مورد، در حیواناتی که به‌صورت تجربی با دُز کشنده اسپوروزوئیت آلوده شده‌اند، شواهدی از واکنش اولیه غیراختصاصی و قدرتمند سلول‌های T مشاهده می‌شود که به نظر می‌رسد این پاسخ در کنترل عفونت بی‌اثر باشد (Houston et al. 2008). اگرچه عفونت با *T. parva* یا *T. annulata* باعث القای سطح کم آنتی‌بادی در برابر آنتی‌ژن‌های اسپوروزوئیت می‌شود، اما در حیواناتی که تحت مواجهه مکرر با اسپوروزوئیت قرار گرفته‌اند، آنتی‌بادی‌هایی شناسایی شده که خنثی‌کننده کامل اسپوروزوئیت در شرایط *in vitro* هستند. برای هر دو انگل، مونوکلونال آنتی‌بادی‌هایی نیز برای ایمن‌سازی موش‌ها با اسپوروزوئیت تولید شده است (Dobbelaere et al. 1984; Williamson et al. 1989). اکثر این نوع آنتی‌بادی‌ها یک پروتئین را در سطح اسپوروزوئیت تشخیص می‌دهند که در *T. parva* و *T. annulata* به‌ترتیب p67 و SPAG1 نامیده شده (Katzer et al. 1994) و در شناسایی و ورود به سلول میزبان نقش داشته، اما در مرحله شیزونت بیان نمی‌شوند (Boulter et al. 1995; Boulter et al. 1999).

واکسیناسیون با آنتی‌ژن‌های شیزونت و پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های آلوده به شیزونت

بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که ایمنی ایجادشده توسط آلودگی با *T. parva* یا *T. annulata* با واکنش‌های ایمنی سلولی با واسطه لوکوسیت‌های آلوده به شیزونت ایجاد می‌شود (Morrison and McKeever, 2006; Morrison et al. 2015). از آنجایی‌که می‌توان با تجویز رده‌های سلولی آلوده به شیزونت در حیوانات ایمنی ایجاد کرد، بدیهی است که ایجاد ایمنی به قرار گرفتن در معرض مراحل پیش از شیزونت انگل بستگی ندارد. علاوه‌بر این، ایمن‌سازی با انگل‌های زنده، رده‌های سلولی یا اسپوروزوئیت‌ها، مانع ایجاد عفونت نمی‌شود، بلکه اغلب ۸ تا ۱۰ روز پس از مواجهه با انگل، می‌توان سلول‌های آلوده به شیزونت را به‌طور موقت در حیوانات شناسایی کرد، که نشان می‌دهد ایمنی در برابر این مرحله از انگل ایجاد می‌شود (Pearson et al. 2012). یافته‌های حاصل از آزمایش‌های *in vitro* از درگیر بودن سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ در حیوانات ایمن‌شده یا بکر حکایت دارد، هم‌چنین سلول‌های T $CD4^+$ اختصاصی انگل می‌توانند در جهت القاء و فراخوان پاسخ سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی انگل فعالیت کنند (Taracha et al. 1997).

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

آنتی‌ژن‌های شناسایی شده در سلول‌های آلوده به شیزونت

در یک سری از مطالعات با استفاده از سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی *T. parva* برای شناسایی سلول‌های آلوده شده با cDNAهای انگل، ۱۰ آنتی‌ژن شناسایی شده توسط سلول‌های T $CD8^+$ در گاوهای ایمن‌شده ردیابی شد (Hemmink et al. 2016). از ویژگی‌های بارز نتایج بررسی آنتی‌ژن در حیوانات این بود که ژنوتیپ‌های مختلف MHC تمایل به شناسایی آنتی‌ژن‌های مختلف *T. parva* دارند (Graham et al. 2008; Kerario et al. 2019). پنج آنتی‌ژن *T. parva* که توسط سلول‌های T $CD8^+$ شناسایی شده‌اند، از جمله Tp1 و Tp2، از نظر توانایی آنها در القای پاسخ‌های ایمنی و ایجاد حفاظت در برابر انگل مورد آزمایش قرار گرفتند. در این آزمایش‌ها از پروتکل‌هایی مثل پرایمینگ با دی.ان.ای پلاسمید یا با ویروس‌های نوترکیب آبله قناری استفاده شد. حیوانات به طور هم‌زمان با پنج آنتی‌ژن به‌طور مجزا ایمن شدند. پاسخ‌هایی مثل تولید IFN-γ از سلول‌های T $CD8^+$ در تعدادی از حیوانات (۱۹ حیوان از ۲۴ حیوان)، نشان‌دهنده آنتی‌ژنی بود که به راحتی توسط سلول‌های T قابل تشخیص است، اما فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های T $CD8^+$ فقط در چهار حیوان از ۲۴ حیوان واکسینه‌شده مشاهده شد (Radley etal. 1975).

بنابراین، مشخص شد که پروتکل‌های مورد استفاده در این مطالعه، سطحی از ایمنی را که برای واکسیناسیون ارزش عملی داشته باشد، ایجاد نمی‌کنند، بلکه تنها موجب کاهش شدت بیماری و زنده ماندن در تعدادی از حیوانات می‌شوند (Mwangi et al. 2011). نتایج بدست آمده از بررسی‌های اولیه واکسیناسیون نشان داد که پاسخ سلول‌های T $CD8^+$ که توسط واکسن‌های تولیدشده در برابر آنتی‌ژن‌های شیزونت ایجاد می‌شود، ممکن است برای محافظت در برابر انگل عملکرد مناسبی نداشته باشد.

چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده

به دلیل اهمیت انگل‌های تک‌یاخته و پرسلولی انسانی و دامی ، نمی‌توان تأثیر آنها را بر سلامتی و بهره‌وری دست کم گرفت. این مشکل با زیست‌گاه‌های مشترک عوامل بیماری‌زا و ناقل‌هایی که انتقال و گسترش بیماری‌های انگلی را داخل و بین میزبان‌های انسانی و حیوانی تسهیل می‌کنند و اینکه انسان و حیوانات می‌توانند میزبان چندین عفونت مشترک انگلی باشند، پیچیده‌تر می‌شود. این فعل و انفعالات می‌توانند اثرات

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

متنوعی بر حساسیت میزبان، مدت عفونت، شرایط انتقال و تظاهرات بالینی ایجاد کنند. حفاظت از طریق واکسیناسیون به‌عنوان یک رویکرد جایگزین یا مکمل برای درمان با داروهای پرهزینه و مقابله با نگرانی‌های فزاینده در مورد مقاومت دارویی و رهاشدن باقیمانده داروهای شیمیایی در محیط، به یک اصل مهم برای کنترل انگل‌ها تبدیل شده است.

تلاش‌های بسیاری برای تولید واکسن‌های کاربردی برعلیه انگل‌های تک‌یاخته و پرسلولی در انسان و دام انجام شده که منجر به تولید انواع واکسن برای مقابله با برخی انگل‌های پرسلولی و تک‌یاخته شده است. در حال حاضر، واکسنی برای انگل‌های تک‌یاخته انسان به‌صورت تجاری موجود نیست، ولی تعدادی واکسن با مصرف دامی با اثربخشی متفاوت به بازار عرضه شده است. در میان واکسن‌های موجود علیه بیماری‌های تک‌یاخته برای دام، بسیاری از آنها با استفاده از موجودات زنده ساخته شده‌اند. به‌طور مثال، واکسن زنده بر علیه بیماری تیلریوز با استفاده از شیزونت و اسپوروزوئیت‌های گونه‌های مختلف این انگل به‌طور وسیعی در مطالعات میدانی مورد استفاده قرار گرفته و در بسیاری موارد، موفقیت آن در پیشگیری یا کاهش شدت این بیماری نشان داده شده است. به‌تازگی پیشرفت‌هایی در توسعه و تجاری‌سازی واکسن‌های زیرواحد یا کشته‌شده انجام شده است. این واکسن‌ها نسبت به واکسن‌های زنده ایمن‌تر و پایدارتر بوده، ولی برای دستیابی به کارایی مناسب، مقادیر بیشتری از آنتی‌ژن مورد نیاز است. نمونه‌هایی از این واکسن‌ها، برعلیه *ژیاردیا*، *نئوسپورا*، *لیشمانیا* و *تریکوموناس* تولید شده است (Bradbury and Graves, 2016; Yadav et al. 2020; Skwarczynski et al. 2020).

استفاده از ارگانیسم‌های زنده تضعیف‌شده برای انگل‌های کرمی در انسان تقریباً غیرعملی بوده، از این‌رو برای مقابله با انگل‌هایی مثل *شیستوزوما* در انسان، از واکسن‌های زیرواحد استفاده می‌شود.

برای هر دو واکسن انسانی و دامی، چالش‌های مختلف اجتماعی و اقتصادی، نظیر امکان دسترسی به انواع واکسن و صرفه اقتصادی واکسیناسیون با توجه به هزینه‌های تولید نسبت به خسارات ایجادشده توسط آنها و چالش‌های علمی، مانند تنوع میزبان و پیچیده بودن چرخه زندگی انگل‌ها و بیماری‌زایی آنها، ضعف سیستم ایمنی میزبان در مقابله با انواع انگل‌ها و قابلیت غلبه بر سیستم ایمنی میزبان وجود دارد و نیاز به توجه بیشتر برای تحقیقات و تولید واکسن‌های انگلی در آینده

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

خواهد داشت (Baldwin. 1988; Tabor et al. 2017).

در دامپروری و آبزی‌پروری، اگرچه هزینه اولیه واکسیناسیون بالا است، اما ایمنی طولانی‌مدت ناشی از واکسیناسیون حیوانات راهکار ارزان‌تر و مؤثری برای کنترل چنین عفونت‌هایی ارائه می‌دهد. تولید واکسن پان-انگلی (pan-parasitic vaccine) تاکنون به‌صورت یک فرض احتمالی باقی مانده است، اما در صورت امکان، می‌تواند نگرانی‌های مربوط به صرفه اقتصادی واکسن‌ها را کاهش دهد. واکسن‌های پان-انگلی ضدکرمی (pan-anthelmintic) می‌تواند در برابر عفونت ناشی از سه نوع کرم منتقله از خاک (کرم‌های قلاب‌دار، *آسکاریس* و *تریشوریس*) که گاهی عفونت‌های همزمان ایجاد می‌کنند، مؤثر باشد. تولید این واکسن با استفاده از چندین آنتی‌ژن یا با استفاده از آنتی‌ژن‌های مشترک حفاظت‌شده بین گونه‌ای، در دست بررسی است (Zhan et al. 2014). یکی دیگر از واکسن‌های پان-انگلی در دست طراحی، واکسن بر پایه وکتور ضد *لیشمانیا* (vector-based pan-*Leishmania*) است. تولید این واکسن با استفاده از چندین اپی‌توپ آنتی‌ژنی که قابلیت بالایی برای تحریک سلول‌های T و ایجاد ایمنی دارند، با هدف تولید واکسنی ایمن و بدون محدودیت جغرافیایی برعلیه گونه‌های مختلف *لیشمانیا* در دست مطالعه است (Cecílio et al. 2020). شناسایی آنتی‌ژن‌های مناسب حفاظت‌شده مؤثر در برابر تعداد زیادی از گونه‌های انگل‌های پرسلولی، یک مرحله چالش‌برانگیز است و به نظر می‌رسد پس از مراحل آزمون و خطا، بتواند کارایی مناسبی داشته باشد (Nene and Morrison, 2016). همچنین، استفاده از امکانات شناسایی ژنوم انگل و با کمک بیوانفورماتیک برای انتخاب اپی‌توپ‌های محرک IgE، به‌جای کل مولکول آنتی‌ژنیک، می‌تواند گام بزرگی در جهت تولید واکسن‌های پان انگلی باشد (Zawawi and Else. 2020).

در مورد واکسن‌های انسانی، مسیر صدور مجوز و هزینه آزمایش‌های بالینی فاز IIB و III برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی آنها بسیار طولانی و بالا است. این کارآزمایی‌ها هزاران نفر را در برمی‌گیرد و تکمیل آن‌ها می‌تواند صدها میلیون دلار هزینه داشته باشد. در نتیجه تعداد بسیار کمی از واکسن‌هایی که مراحل اولیه ارزیابی را با موفقیت گذرانده‌اند، وارد مراحل نهایی آزمایش‌های بالینی می‌شوند (Patra et al. 2017).

گرچه روش‌های ایمونولوژیک مانند الایزا، ELISpot (enzyme-linked immunospot) و

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

فلوسایتومتری که برای مطالعه واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، نقش ارزنده ای در زمینه واکسینولوژی دارند و در ارزیابی پاسخ به واکسیناسیون ضروری هستند، ولی این روش‌ها، فقط قادر به تجزیه و تحلیل تعداد کمی از اجزای سیستم ایمنی در یک زمان معین بوده و برای تجزیه و تحلیل پیچیدگی‌های کامل ساختار ایمونولوژیک و پویایی سیستم ایمنی بدن انسان کافی نیستند. این یک مانع مهم در جهت درک مکانیسم‌های مولکولی پاسخ‌های ایمنی محافظتی مناسب و شناسایی ارتباط معنی‌دار اثرات واکسن‌ها است.

برای حل این مسئله، متخصصین واکسن به زیست‌شناسی سامانه‌ها روی آورده‌اند. با استفاده از این رویکرد، پژوهشگران قادر خواهند بود نحوه ایجاد واکنش‌های هماهنگ شده را که منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی می‌شود، در سطح مولکولی شناسایی کرده و به یک دیدگاه جامع از سیستم ایمنی و اجزای آن دست یابند. طی سال‌های اخیر، پیشرفت در فناوری‌های با توان بالا، مانند تکنولوژی توالی‌یابی نسل جدید (NGS) و اُمیکس (Omics)، امکان غربالگری توالی ژنومی و دستیابی به میزان بالایی از داده‌های سلولی را برای محققین فراهم آورده است. در سال‌های اخیر، با استفاده از این تکنولوژی‌ها، رویکردهای واکسینولوژی معکوس به‌سرعت در حال پیشرفت است که می‌تواند به‌عنوان جایگزینی برای شناسایی کاندیداهای مناسب واکسن مورد استفاده قرار گرفته و با شناسایی خصوصیات و میزان اجزای مولکولی درون سلول، به طیف متنوعی از سؤالات بیولوژیکی و اپیدمیولوژیکی پاسخ دهد (Goodswen et al. 2017; Contreras et al. 2018). در یک مطالعه توسط Palmieri و همکاران در سال ۲۰۱۷ با به‌کارگیری این الگو در *سایتویسوسپورا سویس* (*Cystoisospora suis*) پس از سکانس کردن حدود ۸۴ مگاباز از توالی ژنومی انگل و شناسایی ژن‌های کدکننده پروتئین‌های اختصاصی شاخه اپی‌کمپلکس‌ها که در مرحله مروزوئیت بیان می‌شوند، شامل پروتئین‌های سطحی و ترشحی، توانستند یک پروتئین غشایی ۴۲ کیلودالتونی را که در شرایط *in vitro* واکنش ایمونوژنیک دارد، به‌عنوان کاندید مناسبی برای واکسن معرفی کنند (Palmieri et al. 2017).

همچنین، حوزه‌های رو به رشد متابولومیکس و تکنیک‌های شیمی تجزیه مانند کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی (LC-MS) نیز با شناسایی و تعیین مجموعه متابولیت‌های درون

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

سلول‌ها یا بافت‌ها و تغییرات در فعالیت‌های متابولیک سلول‌ها، که از اجزای مهم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی است، می‌تواند برای پیش‌بینی رفتارهای ایمونولوژیک سلول‌ها بسیار مفید باشد (Kafsack and Llinás, 2010; Stutzer et al. 2018; Amiri et al. 2018).

از آنجایی‌که آنتی‌ژن‌ها، پروتئین‌های داخل سلولی حفاظت‌شده هستند، فهم صحیح از نحوه عملکرد واکسیناسیون اهمیت بسیاری دارد. به‌علاوه، مطالعات مرتبط با اپیدمیولوژی مولکولی و تغییرات ژنتیکی جمعیت انگلی، شامل تنوع‌های درون و بین جمعیت‌ها، برای ارزیابی ایمنی ایجادشده توسط پروتئین‌های هدف و گسترش پوشش واکسن مورد نیاز خواهد بود. اگرچه شواهدی در مورد تغییرات ژنتیکی، نظیر ایجاد مقاومت نسبت به آفت‌کش‌ها، در بسیاری از انگل‌های پرسلولی مانند کرم‌ها وجود دارد، اما اثرات طولانی‌مدت واکسیناسیون بر تغییرات انگل و چرخه زندگی آن‌ها شناسایی نشده است و نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد (Sheerin et al. 2017; Kennedy and Harnett, 2013).

فهرست منابع

References

Amiri Dash Atan N, Koushki M, Ahmadi NA, Rezaei-Tavirani M. 2018. Metabolomics-based studies in the field of *Leishmania*/leishmaniasis. Alexandria J Med. 54(4): 383-390.

Baldwin CL, Black SJ, Brown WC. 1988. Bovine T cells, B cells and null cells are transformed by the protozoan parasite *Theileria parva*. Infect Immun. 56: 462–467.

Balloul J, Sondermeyer P, Dreyer D, Capron M, Grzych JM, Pierce R. 1987. Molecular cloning of a protective antigen of schistosomes. Nature. 326: 149–153.

Bethony JM, Simon G, Diemert DJ, Parenti D, Desrosiers A, Schuck S. 2008. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the Na-ASP-2 hookworm vaccine in unexposed adults. Vaccine. 26: 2408–2417.

Bishop RP, Hemmink JD, Morrison WI. 2015. The African buffalo parasite *Theileria*. sp. (buffalo) can infect and immortalize cattle leukocytes and encodes divergent orthologues of *Theileria parva* antigen genes. Int J Parasitol Parasites Wildl. 4: 333–342.

Bottazzi M. 2015. The human hookworm vaccine: recent updates and prospects for success. J. Helminthol. 89: 540–544.

Boulter NR, Glass EJ, Knight PA, Bell-Sakyi L, Brown CG, Hall R. 1995. *Theileria annulata* sporozoite antigen fused to hepatitis B core antigen used in a vaccination trial. Vaccine. 13: 1152–1160.

Boulter N, Brown D, Wilkie G. 1999. Evaluation of recombinant sporozoite antigen SPAG-1 as a vaccine candidate against *Theileria annulata* by the use of different delivery systems. Trop Anim Health Prod. 4: A71–A77.

Bradbury RS, Graves PM. 2016. Current WHO protocols for mass drug administration in helminth control. Microbiol Australia. 37(1): 10–12.

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

Brown CGD. 1981. Application of in vitro techniques to vaccination against Theileriosis. In: Irvin AD, Cunningham MP, Young AS, eds. Advances in the Control of Theileriosis. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers. 104–119.

Burridge MJ, Morzaria SP, Kimber CD, Cunningham MP, Brown CGD. 1972. Duration of immunity to East Coast fever (*Theileria parva* infection) of cattle. Parasitology. 64: 511–515.

Castro GA. 1996. Helminths: structure, classification, growth, and development. In: **Baron S, editor**. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Chapter 86.

Cecílio P, Oristian, J, Meneses, C, Serafim TD, Valenzuela J. G, Cordeiro da Silva A, Oliveira F. 2020. Engineering a vector-based pan-*Leishmania* vaccine for humans: proof of principle. Sci Rep. 10**:** 18653.

Comelissen AWCA, Schetters ThPM. 1996. Review article, Vaccines against protozoa diseases of veterinary importance. FEMS Immunol Med Microbiol. 15: 61-72.

Contreras M, Villar M, Artigas-Jerónimo S. 2018. A reverse vaccinology approach to the identification and characterization of *Ctenocephalides felis* candidate protective antigens for the control of cat flea infestations. Parasites Vectors. 11(43): 1-16.

Cunningham MP, Brown CG, Burridge MJ, Purnell RE. 1973. Cryopreservation of infective particles of *Theileria parva*. Int J Parasitol. 3: 583–587.

Cunningham MP, Brown CGD, Burridge MJ. 1974. East Coast fever: titration in cattle of suspensions of *Theileria parva* derived from ticks. Br Vet J. 130: 179–187.

Dai Y, Wang X, Zhao S, Tang J, Zhang L, Dai J. 2014. Construction and evaluation of replication-defective recombinant optimized triosephosphate isomerase adenoviral vaccination in *Schistosoma japonicum* challenged mice. Vaccine. 32: 771–778.

Dobbelaere DA, Spooner PR, Barry WC, Irvin AD. 1984. Monoclonal antibody neutralizes the sporozoite stage of different *Theileria parva* stocks. Parasite Immunol. 6: 361–370.

Doughty BL. 1996. Schistosomes and Other Trematodes. In: **Baron S, editor**. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Chapter 88.

Dumonteil E. 2007. DNA Vaccines against Protozoan Parasites: Advances and Challenges. J Biomed Biotechnol (6):90520.

Emery DL, Morrison WI, Buscher G, Nelson RT. 1982. Generation of cellmediated cytotoxicity to *Theileria parva* (East Coast fever) after inoculation of cattle with parasitized lymphoblasts. J. Immunol.; 128:195–200.

Emery DL, MacHugh ND, Morrison WI. 1988. *Theileria parva* (Muguga) infects bovine T lymphocytes in vivo and induces co-expression of BoT4 and BoT8. Parasite Immunol. 10: 379–391.

Garba Djirmay A, Montresor A. 2016. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases: number of people treated in 2015. in Weekly Epidemiological Record, WHO. 585–600.

Gill BS, Bhattacharyulu Y, Kaur D, Singh A. 1976. Vaccination against bovine tropical theileriosis (*Theileria annulata*). Nature. 264: 355–356.

Goodswen SJ, Kennedy PJ, Ellis JT. 2017. On the application of reverse vaccinology to parasitic diseases: a perspective on feature selection and ranking of vaccine candidates. International Journal for Parasitology. 47(12): 779-790.

Graham SP, Pelle R, Honda Y. 2006. *Theileria parva* candidate vaccine antigens recognized by immune bovine cytotoxic T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 103: 3286–3291.

Graham SP, Pelle R, Yamage M. 2008. Characterization of the fine specificity of bovine CD8 T-cell responses to defined antigens from the protozoan parasite *Theileria parva*. Infect Immun. 76: 685–694.

Hagan P, Abath F, Dunne D. 1995. Prospects for immunological control of schistosomiasis. Lancet. 345: 1488–1492.

Hemmink JD, Weir W, MacHugh ND. 2016. Limited genetic and antigenic diversity within parasite isolates used in a live vaccine against *Theileria parva*. Int J Parasitol. 46: 495–506.

Houston EF, Taracha EL, Brackenbury L. 2008. Infection of cattle with *Theileria parva* induces an early CD8 T cell response lacking appropriate effector function. Int J Parasitol. 38: 1693–1704.

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

Innes EA, Millar P, Brown CG, Spooner RL. 1989. The development and specificity of cytotoxic cells in cattle immunized with autologous or allogeneic *Theileria annulata*-infected lymphoblastoid cell lines. Parasite Immunol. 1989: 57–68.

Kafsack BF, Llinás M. 2010. Eating at the table of another: metabolomics of host-parasite interactions. Cell Host Microbe. 7(2): 90-99.

Katzer F, Carrington M, Knight P. 1994. Polymorphism of SPAG-1, a candidate antigen for inclusion in a sub-unit vaccine against *Theileria annulata*. Mol Biochem Parasitol. 67: 1-10.

Kennedy M. M, Harnett W. (Eds.). 2013. Parasitic nematodes: molecular biology, biochemistry and immunology, 2nd Ed. Wallingford: CABI.

Kerario II, Chenyambuga SW, Mwega ED, Rukambile E, Simulundu E, Simuunza MC. 2019. Diversity of two *Theileria parva* $CD8^+$ antigens in cattle and buffalo-derived parasites in Tanzania. Ticks Tick Borne Dis. 10(5): 1003-1017.

McKeever DJ. 2007. Live immunisation against *Theileria parva*: containing or spreading the disease? Trends Parasitol. 23 (12): 565-568.

Mendez S, Zhan B, Goud G, Ghosh K, Dobardzic A, Wu W. 2005. Effect of combining the larval antigens *Ancylostoma* secreted protein 2 (ASP-2) and metalloprotease 1 (MTP-1) in protecting hamsters against hookworm infection and disease caused by Ancylostoma ceylanicum. Vaccine. 23: 3123–3130.

Miller TA. 1964. The immunization of dogs against *Ancylostoma caninum* with an X-irradiated vaccine. Proceedings of the First International Congress of Parasitology. 1: 109-110.

Molehin AJ, Rojo JU, Siddiqui SZ, Gray SA, Carter D, Siddiqui AA. 2016. Development of a schistosomiasis vaccine. Exp. Rev. Vaccines. 15: 619–627.

Molehin AJ. 2020. Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials. J Biomed Sci. 27(28): 1-7.

Morrison WI, MacHugh ND, Lalor PA. 1996. Pathogenicity of *Theileria parva* is influenced by the host cell type infected by the parasite. Infect Immun. 64: 557–562.

Morrison WI, McKeever DJ. 2006. Current status of vaccine development against *Theileria* parasites. Parasitology. 133(Suppl.): S169–S187.

Morrison WI, Connelley T, Hemmink JD, MacHugh ND. 2015. Understanding the basis of parasite strain–restricted immunity to *Theileria parva*. Annu Rev Anim Biosci. 3: 397–418.

Morrison WI, Hemmink JD, Toye PG. 2020. *Theileria parva*: a parasite of African buffalo, which has adapted to infect and undergo transmission in cattle. Int J Parasitol. 50 (5): 403-412.

Morzaria SP, Irvin AD, Voigt WP, Taracha EL. 1987. Effect of timing and intensity of challenge following immunization against East Coast fever. Vet Parasitol. 26: 29–41.

Murray C. J, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman A. D, Michaud C. 2013. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380: 2197–2223.

Mwangi DM, Honda Y, Graham SP. 2011. Treatment of cattle with DNA-encoded Flt3L and GM-CSF prior to immunization with *Theileria parva* candidate vaccine antigens induces CD4 and CD8 T cell IFN-γ responses but not CTL responses. Vet Immunol Immunopathol. 140: 244 251.

Nene V, Morrison WI. 2016. Approaches to vaccination against *Theileria parva* and *Theileria annulata*. Parasite Immunology. 38(12): 724-34.

Nisbet A. J, McNeilly T. N, Greer A. W, Bartley Y, Oliver E. M, Smith S. 2016. Protection of ewes against *Teladorsagia circumcincta* infection in the periparturient period by vaccination with recombinant antigens. Vet. Parasitol. 228: 130–136.

Onuma M, Kubota S, Kakuda T, Sako Y, Sugimoto C. 1997. Vaccine development against *Theileria* parasite. Southeast Asian J Trop Med Public Health.28 Suppl. 1: 148-54.

Palmieri N, Shrestha A, Ruttkowski B, Beck T, Vogl C, Tomley F, Blake DP, Joachim A. 2017. The genome of the protozoan parasite *Cystoisospora suis* and a reverse vaccinology approach to identify vaccine candidates. Int J Parasitol. 47(4): 189-202.

Tran, P. 2018. Vaccine development against helminth parasites. Mini Review. 4(1):1-5.

Patra G, Kumar A, Ghosh S, Lalnunpuia C, Bachan M, Saikia B, Bhagawati J. 2017. Vaccines against protozoan parasites of veterinary importance: A review. Journal of Entomology and Zoology Studies. 5(6): 1016-1021.

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

Pearson MS, Pickering DA, McSorley HJ, Bethony JM, Tribolet L, Dougall AM. 2012. Enhanced protective efficacy of a chimeric form of the schistosomiasis vaccine antigen Sm-TSP-2. PLoS Negl.Trop.Dis. 6: e1564.

Pipano E, Tsur I. 1966. Experimental immunisation against *Theileria annulata* with a tissue culture vaccine. I. Laboratory trials. Refu Vet. 23: 186–194.

Pipano E. 1989. Vaccination against *Theileria annulata* theileriosis. In: Wright IG, ed. veterinary protozoan and hemoparasite vaccines. Boca Raton, FL: CRC Press: 203–234.

Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. 2014. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasit.Vectors. 7: 37.

Radley DE, Brown CGD, Burridge MJ. 1975. East coast fever: 1. Chemoprophylactic immunization of cattle against *Theileria parva* (Muguga) and five theilerial strains. Vet Parasitol. 1: 35–41.

Radley DE, Brown CGD, Cunningham MP.1975. East coast fever: 3. Chemoprophylactic immunization of cattle using oxytetracycline and a combination of *Theileria* strains. Vet Parasitol. 1: 51–60.

Ricciardi A, Ndao M. 2015. Still hope for schistosomiasis vaccine. Hum.Vaccin.Immunother. 11: 2504–2508.

Santini-Oliveira M, Coler R. N, Parra J, Veloso V, Jayashankar L, Pinto P. M. 2016. Schistosomiasis vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults. Vaccine. 34: 586–594.

Sheerin D, Openshaw PJ, Pollard AJ. 2017. Issues in vaccinology: present challenges and future directions. Eur. J. Immunol. 47: 2017–2025.

Singh AK, Verma AK, Ruchi Tiwari N, Karthik K, Dhama K, Singh SV. 2014. Trends and advances in vaccines against protozoan parasites of veterinary importance: a review. Journal of Biological Sciences. 14: 95-109.

Sitt T, Poole EJ, Ndambuki G. 2015. Exposure of vaccinated and naive cattle to natural challenge from buffalo-derived *Theileria parva*. Int J Parasitol Parasites Wildl. 4: 244–251.

Skwarczynski M, Chandrudu S, Rigau-Planella B. 2020. Progress in the Development of Subunit Vaccines against Malaria. Vaccines (Basel). 8 (3): 373.

Spooner RL, Innes EA, Glass EJ, Brown CG. 1989. *Theileria annulata* and *T. parva* infect and transform different bovine mononuclear cells. Immunology. 66: 284–288.

Stutzer C, Richards SA, Ferreira M, Baron S, Maritz-Olivier C. 2018. Metazoan parasite vaccines: present status and future prospects. Frontiers Cell Infec Microbiol. 13(8): 67.

Tabor A. E, Ali A, Rehman G, Rocha Garcia G, Zangirolamo A. F, Malardo T. 2017. Cattle Tick rhipicephalus microplus-host interface: a review of resistant and susceptible host responses. Front.Cell.Infect. Microbiol. 7: 506.

Tajeri S, Langsley G. 2021. *Theileria* secretes proteins to subvert its host leukocyte. Biology of the Cell. 113(4): 220-33.

Taracha EL, Awino E, McKeever DJ. 1997. Distinct CD4+ T cell helper requirements in *Theileria parva*-immune and -naive bovine CTL precursors. J Immunol. 159: 4539–4545.

Tindih HS, Geysen D, Goddeeris BM, Awino E, Dobbelaere DA, Naessens J. 2012. A *Theileria parva* isolate of low virulence infects a subpopulation of lymphocytes. Infect Immun. 80: 1267–1273.

Yadav S, Prakash J, Shukla H, Das KC, Tripathi T, Dubey VK. 2020. Design of a multi-epitope subunit vaccine for immune-protection against Leishmania parasite. Pathog Glob Health. 114 (8): 471-481.

Vicente B, López-Abán J, Rojas-Caraballo J, Del Olmo E, Fernández-Soto P, Muro A. 2016. Protection against *Schistosoma mansoni* infection using a *Fasciola hepatica*-derived fatty acid binding protein from different delivery systems. Parasit Vectors. 9: 216.

Vlaminck J, Borloo J, Vercruysse J, Geldhof P, Claerebout E. 2015. Vaccination of calves against *Cooperia oncophora* with a double-domain activation-associated secreted protein reduces parasite egg output and pasture contamination. Int J Parasitol. 45: 209–213.

Williamson S, Tait A, Brown D. 1989. *Theileria annulata* sporozoite surface antigen expressed in *Escherichia coli* elicits neutralizing antibody. Proc Natl Acad Sci USA. 86: 4639–4643.

www.SID.ir

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

Archive of SID

Zawawi A, Else KJ 2020. Soil-Transmitted Helminth Vaccines: Are We Getting Closer? Front. Immunol. 11: 576748.
Zhan B, Beaumier CM, Briggs N. 2014. Advancing a multivalent 'Pan-anthelmintic' vaccine against soil-transmitted nematode infections. Expert Rev Vaccines. 13 (3): 321-331.

Vaccination Patterns to Combat Protozoan and Worms Parasitic Diseases

Fahimdokht Mokhtari[1], Reza Soltani[1*]
1-Microbiology and Biology Research Group, Food Technology and Agricultural Products Research Center, Standard Research Institute, Karaj, Iran.
rezasoltani.rs.rs@gmail.com

Abstract

Parasites as eukaryotic pathogens can cause severe, acute or chronic diseases in humans and animals need complex therapeutic processes and through their adverse effects may cause damage to public health and economy. Since there are some reports of resistance of parasites to certain chemical medications and in lack of proper treatment programs, vaccination can be used either as a supplement approach to medical treatments or a preventative measure for diseases. Due to various social, economic and scientific problems, or for reasons such as the complexity of approving, currently no effective vaccine against human parasitic diseases has been commercialized, but a number of veterinary medicine vaccines with different efficacy have been marketed. In line with food safety and security policies and in response to the global demand, vaccines with appropriate effectiveness have been introduced to the market in the fields of animal husbandry and aquaculture. However, the use of high-throughput technologies, such as next-generation sequencing and omics, has opened new perspectives and made it possible to identify target antigens and predict immunological reactions precisely, lead to more useful vaccines. In this article, we have reviewed produced or under investigation vaccines against some protozoan parasites and worms discussing different aspects of them.

Keywords: Vaccination, Protozoa, Worms, Parasitic Diseases.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2022-04-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.2.7.6]

www.SID.ir