اگرچه ایمن سازی توسط واکسن های مخاطی دارای سابقه طولانی با میکروارگانیسم های متعدد و راه های مختلف تجویز بوده است (نگاه کنید به جنبه های تاریخی ایمونولوژی مخاط) ، در حال حاضر فقط چند مورد از این واکسن ها در پزشکی انسان استفاده می شود (جدول 1). بنابراین پتانسیل زیاد ایمنی در بافتهای مخاطی و غدد ترشحی مرتبط با آنها همچنان باید در واکسن شناسی مورد بهره برداری قرار گیرد. با این حال باید در نظر داشت که سیستم ایمنی مهره داران در ارتباط نزدیک با مخاط ها تکامل یافته است و همچنان با سطوح مخاطی که مهمترین محل تحریک مداوم با آنتی ژن های محیطی از جمله میکروبیوتا و درگاه ورود برای بیشتر عفونت ها هست. تعداد بسیار بیشتری از واکسن های مخاطی ، برای استفاده از دامپزشکی ، به ویژه برای تجویز در خوراک دام های پرورشی ، تولید شده است.

جداسازی عملکرد سیستم ایمنی مخاط از محفظه سیستمیک (گردش خون) به این معنی است که برای دستیابی به ایمنی موثر مخاطی باید از روش های مختلف واکسیناسیون استفاده شود.

از طرف دیگر ، سیستم ایمنی مخاطی "مشترک" (CMIS) ، با سایت های القایی مرکزی آن در مجاری روده ای و تنفسی که امکان انتشار پاسخ به سایت های موثر از راه دور را فراهم می کند ، فرصتی برای هدایت پاسخ های ایمنی به مکان های خاص فراهم می کند. جایی که حفاظت لازم است.

این کار از طریق سیستم گیرنده ها ، نشانی ها و کموکاین های هومینگ امکان پذیر می شود که اجازه می دهد لنفوسیت ها را در هنگام تحریک آنتی ژنیک در مکان های القایی با پتانسیل خانه انتخابی در مکان های مختلف موثر با توجه به جایی که در اصل القا شده است ، حک کنید. بنابراین CMIS یکنواخت نیست ، اما قادر به دستکاری انتخابی توسط استراتژی های مختلف واکسیناسیون مخاط است.

دلایل منطقی برای واکسیناسیون موکوسی

مزایای بسیاری وجود دارد که واکسن های مخاطی را به گزینه ای جذاب برای تزریق های راه سیستمیک تبدیل می کند.

از همه مهمتر ، پاسخهای ایمنی محافظتی هستند که می توانند در محلهای مخاطی مربوط به ورود پاتوژن با تحویل مخاطی واکسنها ایجاد شوند (جدول 2).

مثالهای متعددی به صراحت اعتبار این استراتژی را نشان می دهد ، از جمله واکسنهای ویروس آنفلوانزا غیرفعال یا ضعیف داخل بینی ، واکسن فلج اطفال و واکسنهای خوراکی ضعیف شده Salmonella Typhi و Vibrio کلرا ، و بسیاری دیگر که در حال حاضر بر علیه انواع عفونتهای روده ای و تنفسی در دست تولید هستند.

علاوه بر این ، در اپیدمی های عفونت های منتقله از طریق مخاط ، ایمن سازی توده ای توسط مسیرهای مخاطی به احتمال زیاد عملی تر هست و هزینه کمتری نسبت به ایمن سازی توسط مسیرهای سیستمیک دارد. کاهش هزینه واکسن های مخاطی در هر دو سطح تولید و تحویل تحقق می یابد. خلوص واکسن های منتقل شده از طریق مخاط ، از جمله آلودگی اندوتوکسین ، نسبت به واکسن های تزریقی بسیار حیاتی است.

برخی از واکسن های مخاطی نیازی به ذخیره سازی در دمای پایین ندارند و هنگامی که برای مدت طولانی در دمای محیط نگهداری می شوند پایدار و کاملا ایمونوژن می مانند.

سرانجام ، تحویل واکسن مخاطی به سرنگ و سوزن استریل و یا پرسنلی که در زمینه استفاده و دفع آنها آموزش دیده اند ، نیاز ندارد ، اگرچه ممکن است برای داخل و سایر راه های تجویز به دستگاه های اسپری یا سایر اپلیکاتورها نیاز باشد.

بی میلی نسبت به اجرای وسیعتر واکسیناسیون مخاطی احتمالاً بخاطر نگرشهای ریشه دار در بین مردم است که همیشه واکسنها را با سرنگهای زیر پوستی میشناسند و به دلیل محدودیت پذیرش توسط حرفه پزشکی و شرکتهای بزرگ دارویی ، که به نظر می رسد فناوری اثبات شده تزریق واکسنهای غیرقابل رگشت را ترجیح می دهند . اگرچه این موارد باید از مشخصات ایمنی بسیار بالایی قبل از صدور مجوز برخوردار باشند. بعلاوه ، بسیاری از والدین در حال حاضر دریغ نمی کنند که فرزندان خردسال خود را زیر فشار سوزن های مکرر قرار دهند. با این وجود ، معایبی برای واکسن های مخاطی وجود دارد (جدول 2) ، به ویژه عدم اطمینان از دوز آنتی ژن های تزریق شده توسط مخاط.

از آنجا که به خوبی جذب محدود پروتئین و آنتی ژن های پلی ساکارید در غشای مخاطی و همچنین پتانسیل تخریب ، به ویژه در دستگاه گوارش ، به اثبات رسیده است ، باید دوزهای بیشتری از آنتی ژن های واکسن برای القای پاسخ های قابل اندازه گیری استفاده شود. برای غلبه بر چنین دشواریهایی ، سیستمهای مختلف انتقال آنتی ژن ذرات مورد بررسی قرار گرفته اند

فرمولاسیون در انواع مختلف ذرات علاوه بر جلوگیری از تخریب آنزیمی آنتی ژن ، باعث افزایش جذب می شود.

علاوه بر این ، ادجوانت های تقویت کننده سیستم ایمنی و سیتوکین ها را می توان همراه با مولکولهایی که جذب سلولهای M را در اپیتلیوم مرتبط با فولیکول که سایتهای القایی را پوشش می دهد ، تقویت کرد.

وکتورهای زنده باکتریایی و ویروسی با هدف ارائه آنتی ژن های پروتئینی بیان شده به بافتهای القایی مخاطی برای آزمایش واکسیناسیون مخاطی به طور گسترده در آزمایشات حیوانی مورد بررسی قرار گرفته اند . مشکلاتی که در این روش ها مشاهده می شود شامل میزان بیان پایین آنتی ژن های کلون شده و تا خوردگی نامناسب بک بون پلی پپتیدی و عدم گلیکوزیلاسیون مناسب است که هر دو ممکن است منجر به پاسخ های ایمنی بی ربط شوند. علاوه بر این ، استفاده مکرر از همان ناقل میکروبی می تواند پاسخ های ایمنی غالب را به ناقل و نه آنتی ژن مورد نظر القا کند ، بنابراین از استفاده چندگانه همان وکتور چه برای تقویت پاسخ های ایمنی و چه برای انتقال واکسن های مختلف جلوگیری می کند .

ایمنی هومورال موجود در برابر برخی از ناقلین میکروبی رایج ، مانند باکتریهای روده ای گرم منفی ، یا ویروس های آنفلوانزا آدنو ، احتمالاً اثر واکسنهای مخاطی بر اساس آنها را حتی برای پرایمینگ محدود می کند. از طرف دیگر ، استفاده از باکتری های کامنسال به عنوان وکتور ، که با میزبان خود در یک حالت همزیستی متقابل همخوانی داشته اند ، ممکن است منجر به افزایش قدرت یا حتی القای تحمل به جای ایمنی فعال شود ، مگر اینکه مولکول های تحریک کننده سیستم ایمنی نیز در آن گنجانده شود ، اگرچه ممکن است منجر به پاسخهای نامطلوب در برابر وکتور کامنسال شود.

در زمینه واکسیناسیون مخاطی، ایمن سازی مستقیم با DNA یا RNA بعنوان یک جایگزین برای ناقلین میکروبی دست نخورده که (بخصوص در مورد ناقلین ویروسی) ممکن است با رساندن DNA یا RNA که آنتی ژنهای واکسن را رمزگذاری می کند ، به سلولهای میزبان کار کند بررسی شده است.

در بیشتر موارد ، تلاشهای واکسیناسیون DNA بر استفاده از روشهای تحویل سیستمیک متمرکز بوده است ، اما برخی مطالعات در مورد تحویل مخاطی انجام شده است. علی رغم تلاشهای گسترده در طی سالهای متمادی برای تولید واکسن علیه HIV ، تنها یک واکسن (به روش سیستماتیک) نشان داده شده است که محافظت 30% داشته

تقریباً در همه آزمایشات دیگر ، پاسخ های ایمنی مخاطی مورد ارزیابی قرار نگرفت. با توجه به اینکه اکثر عفونت های HIV در سراسر جهان از طریق انتقال مخاط به دست می آیند ، این بسیار قابل تاسف است ، زیرا در صورت ارزیابی پاسخهای ایمنی سیستمیک ، تعیین همبستگی محافظت دشوار است ، در حالی که امکان پاسخهای محافظتی در محل مخاط عفونت اقدامات آینده واکسیناسیون باید به این حذف تأسف آور بپردازد. از بافتهای مخاط و مایعات می توان بدون مشکل از پستانداران نمونه برداری کرد و قادر به ارائه اطلاعات دقیق در مورد پاسخ های سلولی و هومورال در اندام های مخاطی مربوطه است.

جالب است که اگرچه چندان مورد استقبال قرار نگرفته است ، اما جستجو برای واکسن علیه پوسیدگی دندان (که تصور می شود شایعترین بیماری عفونی باکتریایی در جهان باشد) برای سالها زمینه ایمن سازی دهان را به دنبال داشت. در واقع ، اولین تظاهرات در انسان مبنی بر اینکه ایمن سازی دهانی می تواند آنتی بادی های IgA خاصی را در بزاق و سایر ترشحات القا کند ، با استفاده از استرپتوکوک موتانس ، عامل اصلی ایجاد پوسیدگی انجام شد (Mestecky و همکاران ، 1978). پیشرفت قابل ملاحظه ای بدست آمد که اطلاعات زیادی در مورد عملکرد سیستم ایمنی مخاطی به دست آورد. یک هدف چالش برانگیز برای سلامت دهان و دندان تولید واکسن علیه بیماری پریودنتال ، یک بیماری التهابی مزمن ناشی از عفونت با علت پیچیده است.

الزامات مختلفی از نیازهای استفاده از تزریقی ، اما همچنین فرصت های بیشتری برای کشف با بهره گیری از درک روزافزون از مکانیزم های پاتوژن ها و مواد مخاطی مخاط با سیستم ایمنی بدن فراهم می کند.

یک مثال کلاسیک سم وبا (CT) است که خواص کمکی مخاط آن توسط توانایی آن در شکستن تحمل دهانی آشکار شد (Elson and Ealding، 1984).

از آن زمان مقادیر زیادی نوشته جمع آوری شده است ، که این نشان دهنده کمکی قوی CT و انتروتوکسین های وابسته به گرما مانند سموم قابل لزوم اشرشیاکلی (LT) و انواع مختلف آن است.

یک نگرانی عمده برای استفاده انسان این بوده است که سمیت این مولکول ها را از خواص کمکی آنها جدا کند ، چه با جهش های هدفمند در سایت فعال آنزیمی زیرواحد A ، انتخاب انواع سموم مختلف (یا جهش ها) که گانگلیوزید (گیرنده) مختلفی دارند. اتصال زیر واحد B ، یا استفاده از زیرواحدهای غیر سمی B به تنهایی یا همراه با آنتی ژن های واکسن.

مسیر استفاده باعث ایجاد علاقه و نگرانی شده است زیرا CT و LT می توانند در طول سلولهای عصبی تحت مهاجرت یکپارچه قرار گیرند. در صورت استفاده از داخل بینی از طریق عصب بویایی به مغز رسیده و از این رو آسیب شناسی عصبی ایجاد می شود. یک واکسن آنفلوانزای داخل بینی شامل دوز کم LT به عنوان کمکی در سوئیس معرفی شد ، اما به دلیل ایجاد فلج بل در برخی از گیرندگان ، آن را پس گرفتند (Mutsch و همکاران ، 2004). با توجه به کاربرد واکسیناسیون داخل بینی برای ایجاد محافظت ، نه تنها در دستگاه تنفسی فوقانی ، دهان و بافت های مرتبط ، بلکه در دستگاه تناسلی ، درک مکانیسم های جذب عصبی و چگونگی از بین بردن آن مهم می شود.

به عنوان یک راه جایگزین ، واکسیناسیون زیرزبانی برای دستیابی به پاسخ های مشابه نشان داده شده است که در همان سایت های موثر از راه دور منتشر می شود (Czerkinsky و همکاران ، 2011) اما بدون خطر انتقال مجدد به مغز. سایر سموم باکتریایی و لکتین های گیاهی که گلیکوکونژوگه ها را بر روی سطوح سلولهای مخاطی متصل می کنند نیز نشان داده شده اند که دارای ویژگی های تنظیم کننده سیستم ایمنی هستند (Lavelle و همکاران ، 2001) ، اگرچه هیچ یک از این موارد به اندازه انتروتوکسین های قابل حرارت بررسی نشده است.

این کشف که بسیاری از مواد فعال کمکی لیگاند برای گیرنده های مختلف تشخیص الگو ، از جمله گیرنده های Toll-like (TLR) هستند ، علاقه به مکانیسم های عمل کمکی را بیشتر در زمینه ایمن سازی سیستمیک تحریک کرده است . با این حال ، در این میان ، لیپوپلی ساکارید باکتریایی و مشتق آن ، مونوفسفوریل لیپید A و به اصطلاح "CpG" الیگودوکسینوکلئوتیدها ، که به ترتیب لیگاندهای TLR4 و TLR9 هستند ، به عنوان ادجوانت های مخاطی مورد بررسی قرار گرفته اند. با توجه به وقوع آن در بسیاری از باکتریهای روده ، فلاژلین ، یک لیگاند برای TLR5 است که در سلولهای اپیتلیال مخاط بیان می شود ، همچنین به عنوان یک افزودنی مخاطی در نظر گرفته شده است.

از نظر عملکردی با مواد کمکی ، سیستم های تحویل برای واکسن های مخاطی هستند. از آنجا که مشخص شده است که آنتی ژن های ریز ذرات به راحتی توسط سلول های M در اپیتلیوم فولیکولار و محل های القایی مخاط پوشانده می شوند ، انواع مختلفی از فرمولاسیون واکسن ذرات در ادبیات علمی و کاربردهای ثبت اختراع شرح داده شده است.

این موارد شامل ریز ذرات پلیمری قابل تجزیه ، لیپوزوم ها و وزیکول های مشابه لیپید ، "مجتمع های تحریک کننده سیستم ایمنی" (ISCOM) تشکیل شده با ساپونین های گیاهی (مانند Quil A) و حتی امولسیون ها و پلیمرهای چسب زایی هستند که باعث می شود آماده سازی واکسن به غشای مخاطی بچسبد.

چنین فرمول هایی همچنین باعث ترشح مداوم آنتی ژن های واکسن می شوند و تا حدی محافظت در برابر تخریب توسط اسید معده و آنزیم های روده ای را ایجاد می کنند. محدوده همچنین با هدف قرار دادن ریز ذرات برای جذب از طریق درهم آمیختن لیگاندهای مولکولی گیرنده های سلولهای اپیتلیال (از جمله M) یا حتی سلولهای ارائه دهنده آنتی ژن در بافت ها ، در سطح آنها وجود دارد.

مدت زمان پاسخ: حافظه موکوس

برای اینکه واکسنهای مخاطی موثر باشند ، مطلوب است که برای جلوگیری از عفونت در سطح مخاط ، پاسخهای آنتی بادی ترشحی IgA (S-IgA) ادامه داشته باشد یا حداقل در اثر حمله بیماری زا بسیار سریع قابل یادآوری باشد. با این حال ، به نظر می رسد که آنتی بادی های S-IgA همیشه پس از حذف محرک آنتی ژنیک القا کننده ، مدت طولانی باقی نمی مانند. یک مقاله با نشان دادن این مسئله مهم (هاپفلمایر و همکاران ، 2010) نشان داد که ، در موشهای gnotobiotic برگشت پذیر با E. coli جهش یافته ، پاسخهای آنتی بادی IgA روده در غیاب محرکهای رقابتی همچنان ادامه دارد اما وقتی موشها نیز جهش یافته شدند ، به تدریج ضعیف می شوند. توسط سایر میکروبهای روده پیش از این ، نشان داده شده بود که ایمن سازی روده ای موش ها با ایمونوژن قوی و کمکی ، CT ، سلول های حافظه ناشی از لامینای پروپریا روده را می توان به سرعت فراخوانی کرد و حافظه روده ای به CT می تواند برای عمر موش ها ادامه داشته باشد.

شناخته شده است که سلولهای پلاسمای طولانی مدت در مغز استخوان زنده می مانند و بخش قابل توجهی از اینها IgA تولید می کنند (Alley و همکاران ، 1982) ، اما این محدود به محفظه گردش خون است و برای ترشحات مخاطی مقصد نیست. از طرف دیگر ، سلولهای ترشحی کننده IgA مخاطی در گردش خون یافت می شوند (کوته و همکاران ، 1980 ؛ مای و همکاران ، 2009) و آنتی ژن آئروسل می تواند IgA- و همچنین سلولهای پلاسمای ترشح کننده IgG- و IgE را به یاد بیاورد. به ریه ها (لوگر و همکاران ، 2009). با این حال ، این پاسخ ها پس از قطع قرار گرفتن در معرض آنتی ژن کاهش یافته و سلولهای پلاسمای طولانی مدت فقط در مغز استخوان باقی مانده اند. به عنوان مثال تجربه میدانی با واکسن خوراکی وبا برعکس ، واکسن خوراکی فلج اطفال ایمنی طولانی مدت ایجاد می کند ، احتمالاً زیرا به عنوان یک واکسن ویروسی زنده ضعیف شده همچنان ادامه دارد و سلول های T و B را به طور مداوم تحریک می کند.

بنابراین یک مسئله اصلی درک پارامترهای حافظه در سیستم ایمنی مخاطی ، آنچه برای ایجاد حافظه طولانی مدت سلول های T و B ، جایی که این سلول ها در آن زندگی می کنند ، است و اینکه چگونه می توان با ظهور مجدد آنها را به سرعت در سطوح مخاط با آنتی ژن مربوطه فراخوانی کرد.

در غیر این صورت ، ممکن است برای حفظ ایمنی محافظتی در سطوح مخاطی ، استراتژی های واکسیناسیون که تحریک طولانی مدت یا واکسیناسیون دوره ای را ایجاد می کنند ، لازم باشد.

تحمل موکوس

تحمل مخاطی به معنای قرار گرفتن در معرض طولانی مدت در مقادیر زیاد پروتئین از طریق مسیرهای دهانی یا بینی منجر به کاهش قابل توجهی یا حتی لغو پاسخ های ایمنی سلولی و هومورال در محفظه سیستمیک پس از ایمن سازی بعدی با همان آنتی ژن است.

اصطلاح "تحمل خوراکی" در اصل به معنی سرکوب پاسخ ایمنی سیستمیک ناشی از تجویز خوراکی قبلی همان آنتی ژن بود (Chase، 1946). این اصطلاح به "تحمل مخاطی" گسترش یافته است زیرا همان پدیده سرکوب پاسخ ایمنی سیستمیک بعدی را می توان به صورت داخل بینی یا احتمالاً حتی در سطوح دستگاه تناسلی ایجاد کرد (بلک و همکاران ، 2000 ، والدو و همکاران ، 1994). با این حال ، با استفاده از این اصطلاح در هر حالت پاسخ دهی هیپو در سطوح مخاطی ، سردرگمی زیادی ایجاد شده است.

اگرچه ممکن است درست باشد که حالت پیش فرض پاسخ دهی ایمنی در بسیاری از سطوح مخاطی یکی از پاسخهای قطع یا حتی وجود ندارد ، اما این همان پدیده نیست. پاسخ های ایمنی ممکن است به دلایل مختلف ، از جمله تحریک آنتی ژنیک ناکافی ، احتمالاً در نتیجه جذب کم یا تخریب آنتی ژن ، عدم توانایی تعیین شده ژنتیکی در پاسخ دادن ، یا جلوگیری یا تداخل در پاسخ های میزبان توسط میکروب ها رخ دهد. اینها ممکن است کاملاً متفاوت از سرکوب فعال پاسخها توسط القا مکانیسمهای نظارتی درون زا باشد. درک تنظیم پاسخهای ایمنی مخاطی و انواع سلولهای درگیر در سالهای اخیر بسیار رشد کرده است ، همانطور که در چندین فصل جدید در این نسخه مستند شده است.

اگرچه تفاوت های مشخصی در گونه ها وجود دارد ، اما تحمل مخاط در آزمایش های متعددی که در جوندگان و همچنین در انسان انجام شده است ، مورد بررسی قرار گرفته است. در حالت دوم ، تحمل مخاطی ناشی از تجویز روده ای یا داخل بینی یک نئوآنتی ژن ، مانند هموسیانین سوراخ دار ، با کاهش پاسخ سلول T (در تکثیر آزمایشگاهی ، تولید سیتوکین و در داخل بدن کاهش واکنش حساسیت تاخیری) آشکار شد. در مقابل ، پاسخ سلول های B به جای سرکوب آغاز شد ، همانطور که با افزایش پاسخ های آنتی بادی در سرم و ترشحات خارجی بر روی ایمن سازی سیستمیک نشان داده شد. القای بالقوه تحمل مخاط به عنوان یک مانع در واکسینولوژی مخاط در نظر گرفته شده است. با این حال ، چندین مطالعه نشان می دهد که تحمل مخاطی تنها زمانی مانع می شود که پاسخ سلول های T ، از جمله سلول های T سیتوتوکسیک ، در مکانیسم های محافظت حیاتی باشد.

از طرف دیگر ، بهره برداری از تحمل مخاطی به عنوان ابزاری برای سرکوب پاسخهای ایمنی نامطلوب پیشنهاد شده است. به عنوان مثال ، آیا می توان آلرژی آتوپیک یا بیماری های خودایمنی را پس از شروع با تجویز خوراکی آنتی ژن های متخلف بهبود بخشید؟ علیرغم تلاشهای فراوان ، تحمل پس از ایجاد پاسخ ایمنی فعال ، به ویژه در انسان ، بسیار دشوار است. در مقابل ، با این حال ، سرکوب پاسخ های قبلی القا شده در موش ها با تجویز خوراکی آنتی ژن همراه با زیر واحد B نوترکیب CT با استخراج سلول های نظارتی T نشان داده شده است.

در مطالعات انجام شده بر روی انسان با استفاده از hemocyanin سوراخ کلیدی به عنوان یک نئوآنتی ژن ، ایمن سازی دهان یا بینی آغاز شد اما برای پاسخ های ایمنی هومورال تحمل نشد. علاوه بر این ، مطابق با گزارش های اولیه ، انسان و حیواناتی که قبلاً حساس شده اند نمی توانند متعاقباً با مصرف مقادیر زیاد همان آنتی ژن تحمل شوند.

بنابراین خطر ایجاد تحمل مخاط با کاهش پاسخ سلول های T ، از جمله سلول های T سیتوتوکسیک ، با واکسیناسیون مخاط ممکن است در افراد ساده لوح از نظر ایمنی بیشتر نگران کننده باشد ، یعنی در افرادی که قبلا در معرض آنتی ژن های هدف (مانند HIV) قرار نگرفته اند. دارای ایمنی سیستمیک یا مخاطی قبلی هستند.

توالی زمانی قرار گرفتن در معرض و واکسیناسیون مهم است: قرار گرفتن در معرض سیستمیک اولیه و به دنبال آن واکسیناسیون مخاط باید القای تحمل مخاط را که منجر به کاهش پاسخ سلول T می شود ، از بین ببرد. در این زمینه ، باید توجه داشت که اکثر واکسنهای موجود ، به استثنای چند مورد استثنایی ، با ایجاد پاسخهای آنتی بادی در سرم و ترشحات خارجی ، اثرات محافظتی خود را اعمال می کنند.

در مطالعات انجام شده بر روی انسان با استفاده از hemocyanin سوراخ کلیدی به عنوان یک نئوآنتی ژن ، ایمن سازی دهان یا بینی آغاز شد اما برای پاسخ های ایمنی هومورال تحمل نشد. علاوه بر این ، مطابق با گزارش های اولیه ، انسان و حیواناتی که قبلاً حساس شده اند نمی توانند متعاقباً با مصرف مقادیر زیاد همان آنتی ژن تحمل شوند.

بنابراین خطر ایجاد تحمل مخاط با کاهش پاسخ سلول های T ، از جمله سلول های T سیتوتوکسیک ، با واکسیناسیون مخاط ممکن است در افراد ساده لوح از نظر ایمنی بیشتر نگران کننده باشد ، یعنی در افرادی که قبلا در معرض آنتی ژن های هدف (مانند HIV) قرار نگرفته اند. دارای ایمنی سیستمیک یا مخاطی قبلی هستند.

توالی زمانی قرار گرفتن در معرض و واکسیناسیون مهم است: قرار گرفتن در معرض سیستمیک اولیه و به دنبال آن واکسیناسیون مخاط باید القای تحمل مخاط را که منجر به کاهش پاسخ سلول T می شود ، از بین ببرد. در این زمینه ، باید توجه داشت که اکثر واکسنهای موجود ، به استثنای چند مورد استثنایی ، با ایجاد پاسخهای آنتی بادی در سرم و ترشحات خارجی ، اثرات محافظتی خود را اعمال می کنند.

مسیرهای تزریق واکسن موکوس

برای القای پاسخهای ایمنی در مکانهای مورد نظر ، آنتی ژنهای واکسن آزمایشی در سطح مخاط کیسه ملتحمه ، مخاط دهان ، لوزه ها ، فضای زیر زبانی ، نازوفارنکس ، حفره بینی ، مجاری روده (از جمله رکتوم) و دستگاه تناسلی زنان استفاده شده است. در چندین مطالعه ، آنتی ژن ها به طور مستقیم در غدد ترشحی خارجی مانند غدد پستانی اشکی ، بزاقی یا شیرده تزریق شده اند. جای تعجب نیست که ، به دلیل عوامل زیادی ، میزان و کیفیت پاسخهای ایمنی بدنبال آن بسیار متغیر است.

این موارد شامل سطح مواجهه با آنتی ژن ، نوع اپی تلیا (لایه لایه یا تک لایه سنگفرشی) ، وجود ساختارهای لنفاو اپیتلیال سازمان یافته با سلول های M به عنوان مکان های القایی (به عنوان مثال تکه های پی) ، فنوتیپ ها و عملکرد سلول های درگیر در جذب آنتی ژن ، پردازش آن ، تظاهرات (سلولهای اپیتلیال ، سلولهای دندریتیک ، ماکروفاژها ، سلولهای B) و وجود آنتی ژن های غذایی یا میکروبی رقیب ، همگی بر واکسن های مخاطی ، به ویژه در دستگاه روده تأثیر می گذارند. محل واکسیناسیون مخاطی نیز در تعیین پاسخها تعیین کننده است ، که ممکن است فقط به محل قرار گرفتن در معرض آنتی ژن محدود شود ، به سایتهای مخاطی دیگر از لحاظ آناتومیکی پخش شود ، یا شامل پاسخهای سیستمیک مشخص به موازات پاسخهای مخاطی باشد. تقریباً به طور انحصاری پاسخ های موضعی ، هومورال در مقیاس کم با ایمن سازی در کیسه ملتحمه ، مخاط باکال یا واژن ایجاد شده است.

در مقابل ، واکسیناسیون دهانی (روده ای) یا بینی باعث واکنشهای ایمنی مخاطی موضعی و همچنین منتشر می شود که به دلیل وجود مکانهای القایی لنفاوی ، که بافتهای موثر مخاط مخاطی را با پیش سازهای سلولهای B ضد خاصیت Ig ، ایزوتایپ متعهد می کند ، فراهم می کند. . جالبتر از همه ، واکسیناسیون داخل بینی یا زیرزبانی نیز باعث ایجاد پاسخهای ایمنی در دستگاه تناسلی زنان و همچنین به صورت سیستمی می شود. چنین پاسخهایی با توزیع انتخابی یا "خانه" شدن سلولها از سایتهای القایی به اثر از طریق CMIS واسطه است. با این حال ، گیرنده ها و مکانیسم های درگیر در ورود به مخاط ، غیر از دستگاه گوارش ، کاملاً شناخته نشده اند.

علاوه بر دستگاههای مخاطی ، پاسخهای ایمنی اختصاصی آنتی ژن نیز در غدد ترشحی خارجی ایجاد می شود (به عنوان مثال ، غدد پستانی اشکی ، بزاقی و شیرده) که به طور مستقیم توسط آنتی ژن های تزریق شده توسط مخاط یا سیستماتیک تحریک نمی شوند. تزریق مستقیم موضعی آنتی ژن ها ، با یا بدون افزودنی ، در غدد بزاقی یا پستانی باعث التهاب موضعی قوی و پاسخ های هومورال تحت سلطه IgG و آنتی بادی های IgA کم می شود.

ایمن سازی از راه دهان یا بینی منجر به ایجاد آنتی بادی در شیر می شود (به طور عمده IgA در انسان ، اما IgG در خوک ، گاو ، اسب و گونه های دیگر) برای محافظت ایمنی منفعل برای فرزندان ضروری است. به طور مشابه ، القای آنتی بادی های S-IgA مخصوص آنتی ژن در اشک و بزاق می تواند با بلع ، استنشاق ، زیر زبانی یا حتی ایمن سازی مقعدی از طریق CMIS حاصل شود.

با این حال ، استفاده محلی بعدی از آنتی ژن ها در بافت مخاطی مربوطه (به عنوان مثال ، دستگاه تناسلی زنان) ممکن است بیشتر بر واکنش های موضعی تأکید کند.

(حلقه Waldeyer) به عنوان سایت های استقرایی بحث برانگیز است. در برخی مطالعات ، کودکان لوزه ای به واکسن زنده ویروس فلج اطفال به صورت خوراکی پاسخ ضعیفی نشان دادند ، اما تزریق مستقیم آنتی ژن به یک لوزه ، باعث انتشار مخاطی شدید نمی شود.

پاسخ های ایمنی غده پستانی شیرده به عنوان عضوی در نظر گرفته شده که سلولهای تولید کننده IgA نیز از پیش سازهای لوزه گرفته می شوند. با این حال ، نسبت IgA1 به IgA2 و طیف آنتی بادی های خاص آنتی ژن شبیه ترشحات روده ای است (نشان داده شده است که واکسیناسیون زیرزبانی در القا respons پاسخ های سلول T S-IgA و سیتوتوکسیک موثر است). ایمن سازی مقعدی با استفاده از آنتی ژن های باکتریایی و ویروسی در چندین مطالعه انجام شده بر روی حیوانات و انسان مورد بررسی قرار گرفته است ، علت این امر وجود مستند وجود بافت های لنفاوی اپیتلیال رکتوم (لوزه های مقعدی) است که از نظر ساختاری مشابه تکه های پی روده باریک هستند. به دلیل مجاورت تشریحی و ایمنی ، واکسیناسیون مقعدی برای ایجاد پاسخ مخاطی در دستگاه تناسلی زنان در نظر گرفته شده است.

به طور قابل توجهی ، این شامل واکسن علیه عفونت های دستگاه تنفسی مانند استرپتوکوک پنومونیه ، Neisseria meningitidis ، Haemophilus influenzae نوع b و ویروس آنفلوانزا ، روده (S.Typhi) و دستگاه تناسلی (ویروس پاپیلوم) و همچنین عفونت های سیستمیک مخاطی مانند سرخک ، اوریون ، و ویروس های واریسلا است. از این تعداد ، پنوموکوک ، مننگوکوک و H. آنفلوانزا بی خطر در نازوفارنکس انسان منتقل می شوند اما با حمله سیستمیک یا (در مورد پنوموکوک) با پایین آمدن به داخل ریه ها که اثرات ایمنی ناشی از سیستم ، از جمله IgG غالب هستند ، باعث بیماری می شوند. با این حال ، به طور جالب توجه ، به خوبی مستند شده است که حمل نازوفارنکس H.influenzae از نوع b از زمان معرفی واکسن مزدوج پلی ساکارید به طرز چشمگیری کاهش یافته است ، یافته ای که احتمالاً با این واقعیت توضیح داده می شود که ترشحات بینی حاوی مقادیر قابل توجهی از IgG مشتق شده از پلاسما در علاوه بر S-IgA.

همچنین تأثیر واکسن های آنفلوانزای تزریقی را توضیح می دهد ، اگرچه جالب است که اخیراً واکسن های داخل بینی معرفی شده اند که به نظر می رسد به همان اندازه موثر هستند. با توجه به دستگاه تناسلی ، فقط واکسن هایی علیه ویروس پاپیلومای انسانی با موفقیت تولید شده است و به نظر می رسد که آنها نیز با القای آنتی بادی های IgG خنثی کننده ویروس کار می کنند. با این حال ، در دستگاه های زنانه و مردانه ، IgG ایزوتایپ غالب Ig است که بیشتر از گردش خون گرفته می شود. اگرچه واکسن های تزریقی علیه عفونت های روده ای تولید شده اند ، از جمله واکسن های سلول کامل کشته شده علیه S. Typhi و V. colrae ، اما اینها از نظر اثربخشی بسیار محدود بوده و اکنون پس گرفته شده اند. واکسن تزریقی حصبه فعلی از آنتی ژن کپسولی پلی ساکارید Vi تشکیل شده است ، اما باید یادآوری شود که S. Typhi یک باکتری مهاجم است که در نهایت به صورت داخل سلولی در داخل ماکروفاژها قرار دارد. اکنون واکسنهای خوراکی علیه حصبه ، وبا و روتاویروس تولید شده است (جدول 1) ، و چندین تلاش فعلی برای تولید واکسن علیه سایر عفونتهای روده ای از تجویز خوراکی بهره می برد.

ایمن سازی غیرفعال ، که برای همه اهداف عملی در انسان به معنای تجویز آنتی بادی های از قبل ساخته شده است ، به طور مستقیم در محافظت از سطوح مخاطی کاربرد دارد ، بدون آن که اثرات سوئی را که از کاربرد اولیه "سرم درمانی" به وجود آمد ، به همراه داشته باشد. از مزایای آن می توان به دسترسی فوری به حفاظت اشاره کرد ، اگرچه در غیاب تولید مداوم Ig به طور حتم مدت زمان محدود می شود. با توجه به اینکه آغوز و شیر از منابع طبیعی مصونیت غیرفعال برای نوزادان هستند ، ایمن سازی غیرفعال مصنوعی به ویژه در دستگاه گوارش قابل استفاده است ، گرچه لزوماً محدود به آن نیست. طیف وسیعی از فناوری های موجود برای آنتی بادی های خاص ، از جمله آنهایی که دارای ایزوتایپ و خصوصیات فیزیولوژیکی مطلوب هستند تعریف شده، و همچنین استراتژی هایی برای تولید آنها (به عنوان مثال) شیر گاو ، تخم مرغ یا گیاهان مهندسی ژنتیک. علاوه بر روده ، برنامه ها شامل پاتوژن های حفره دهان ، ریه ها و دستگاه تولید مثل زنان هستند.

مطالعات انجام شده در مورد راه ها و استراتژی های مختلف ایمن سازی مخاط باعث ایجاد مجموعه ای از نام های مشتق شده برای مکان های القایی پیشنهادی برای فعال شدن ، بر اساس مفهوم بافت لنفاوی مرتبط با مخاط (MALT) شده است. با این وجود تعداد کمی از این بافت ها معیارهایی را دارند که MALT را تعریف می کنند ، یعنی یک بافت لنفاوی فولیکولی سازمان یافته با مناطق غنی از سلول B و T ، که توسط یک اپیتلیوم وابسته به فولیکول حاوی سلول های M از بین می رود و از نظر عملکردی قادر به انتشار T و آنتی ژن فعال است. دو مجموعه اصلی MALT با این تعریف مطابقت دارد: بافت لنفاوی مرتبط با روده ، که توسط وصله های پی در روده کوچک ، فولیکول های مشابه در روده بزرگ و آپاندیس و ساکولوس روتاندوس (در گونه های خاص) و سایر فولیکول های لنفاوی جدا شده موجود در روده و بافت لنفاوی مرتبط با نازوفارنکس که توسط حلقه Waldeyer (لوزه ها و آدنوئیدها) در انسان و بافت مشابه مجاور لوله نازوفارنکس در موش و موش نشان داده می شود.

بافت لنفاوی مرتبط با برونش معادل در حیوانات خاصی اتفاق می افتد اما به طور معمول در انسان بالغ وجود ندارد. بافت سایت القایی سازمان یافته نیز در مجاری ملتحمه و اشکی ، جایی که می تواند پاسخ های چشمی محلی ایجاد کند توصیف شده است. قابل ذکر است که بافتهای مشابه در دستگاه تولید مثل وجود ندارد ، اگرچه سنگدانه های لنفاوی وابسته به هورمون در آندومتر جوندگان ، گاوها و انسانها توصیف و مشخص می شوند. با این حال ، این سنگدانه ها ، که ممکن است توسط عفونت های خاصی ایجاد شوند ، دارای ترکیب سلولی متفاوتی هستند که به هیچ وجه شبیه MALT نیست و اهمیت عملکردی آنها نامشخص است. با این وجود ، می توان با ایمن سازی دستگاه تناسلی زنان ، احتمالاً با تحریک جمعیت محلی سلول های دندریتیک ، پاسخ های ایمنی بدن ایجاد کرد ، اما پاسخ ها معمولاً کاملاً موضعی هستند و در مکان های موثر از راه دور مخاط پخش نمی شوند. راهبردها و مسیرهای واکسیناسیون مخاطی باید به توزیع این بافتهای سایت القایی ، ظرفیت آنها برای انتشار پاسخ به سایتهای موثر اثر مورد نظر و انواع سلولهای ایمنی القا شده در مکانهای مختلف توجه داشته باشد.

آینده واکسیناسیون موکوس

با توجه به مزایای قابل اثبات آن ، واکسیناسیون مخاطی در واکسیناسیون فعلی انسان و دامپزشکی مقبولیت بیشتری پیدا می کند.موسسه تجاری و دانشگاهی در حال انجام تست هایی است تا جایگزین واکسن های تزریقی با آنالوگهای موکوسی موثر شود. علاوه بر واکسنهای مخاطی موجود در انسان ، چندین واکسن مخاطی دامپزشکی نیز معرفی شده است (به عنوان مثال واکسن طعمه دار علیه هاری در حیات وحش و واکسنهایی که به عنوان اجزای خوراک دام ، طیور و ماهیان پرورشی و غیره تجویز می شوند).

سایر پیشرفت ها برای بهبود واکسن های مخاطی که می تواند در آینده ای نزدیک پیش بینی شود شامل استراتژی جذب کمی آنتی ژن واکسن با اطمینان ، ایجاد ادجوانت های جدید مخاطی و سیستم های انتقال آنتی ژن مناسب برای استفاده در انسان و بهره برداری از واکسن های تولید شده گیاهان خوراکی است. می توان انتظار داشت که همه اینها باعث می شود که واکسن های مخاطی نه تنها موثرتر باشند ، بلکه در اقدامات پزشکی استاندارد برای کنترل بیماری های عفونی نیز پذیرفته شوند.

**Humoral Immunity Or Antibody Mediated Immune System (AMIS):**

1. It consists of B-lymphocytes which produce the antibodies that circulate in the body fluids.

2. It defends the body against viruses and bacteria.

3. It does not respond to transplants.

4. It does not provide immunity against cancer.

**Cell Mediated Immunity Or Cell Mediated Immune System (CMIS):**

1. It consists of T-lymphocytes which produce normally 4 types of T-cells.

2. It defends the body against all pathogens including fungi and protozoa.

3. It reacts against transplants.

4. It provides immunity against cancer.