

(مقاله مروری)

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

سید امیر حسینی<sup>۱\*</sup>، فیروز ابراهیمی<sup>۲</sup>، مجتبی سعادتی<sup>۳</sup>، جواد فتحی<sup>۴</sup>

### چکیده

ذرات شبه ویروسی (VLPs) گروهی از واکسن های زیرواحدی هستند که به واسطه ی ایمنی زایی حفاظتی قوی مرتبط با ساختار VLP، 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 در برخی 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.

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

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

۱- دانشجوی دکتری تخصصی نانویوتکنولوژی، 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.

\* نویسنده مسئول:

سید امیر حسینی؛ دانشجوی دکتری تخصصی نانویوتکنولوژی، 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

اعلام قبولی: ۱۳۹۶/۵/۲۱

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۶/۵/۱۸

دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۲/۲۷

## مقدمه

ذرات شبه ویروسی (VLPs)، شبیه ویروس‌ها اما غیر عفونی هستند. زیرا آنها حاوی ماده ژنتیک ویروسی نیستند. بیان پروتئین‌های 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 ویروس‌های پوششدار و غیر پوششی حاصل می‌شوند. 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 نگرانی‌های نظارتی، موافقت و تجویز برای بازاریابی واکسن‌های مبتنی بر VLP را به تاخیر انداخته است. با این حال اخیراً واکسن‌های مبتنی بر تکنولوژی VLP مانند واکسن‌های نوترکیب (HBV) Engerix® و Cervarix® (HPV) توسط شرکت GlaxoSmithKline's (NC, USA) و واکسن‌های نوترکیب HB® (HBV) Recombivax و Gardasil® (HPV) توسط شرکت Merck and Co., Inc.'s (NJ, USA) مورد تایید قرار گرفته و تجاری شده‌اند. زمینه‌های تولید واکسن مبتنی بر VLP در حال گسترش می‌باشد و مشخص شده که می‌تواند بهترین روش واکسن جایگزین برای عفونت‌های ویروسی خاص و مهم باشد که ممکن است مانند ویروس آنفولانزا نیازمند آمادگی‌های تولید بزرگ و به جا باشد (۲).

تا به امروز واکسیناسیون موثرترین راه برای کنترل و پیشگیری از بیماری‌های عفونی است. اکثر واکسن‌هایی که در حال حاضر در دسترس هستند مبتنی بر پاتوژن‌های غیر فعال یا زنده ضعیف شده می‌باشند. اگر چه این

واکسن‌ها بسیار مؤثر هستند اما اغلب عوارض جانبی را در برخی از جمعیت‌ها القاء می‌کنند (۳). که این امر نیاز به توسعه واکسن‌های امن تر را تاکید می‌کند. در طول سال‌های اخیر پیشرفت‌ها در فن آوری‌های DNA نوترکیب و مهندسی ژنتیک منجر به توسعه واکسن‌های زیر واحدی (SUVs) شده است (۴). تاکنون مطالعات زیادی بر روی واکسن‌های زیر واحدی و نوترکیب برای پاتوژن‌هایی مانند بوتولینوم، شینگلا دساتری و ... صورت گرفته است که نتایج خوبی در مطالعات بررسی ایمنی زایی آنها حاصل شده است (۵، ۶). واکسن‌های زیر واحدی بر ترکیبات ویژه‌ای از پاتوژن‌ها مبتنی هستند که اغلب در سطح آنها قرار گرفته‌اند. بنابراین واکسن‌های زیر واحدی امن تر از واکسن‌های مبتنی بر پاتوژن کامل غیر فعال شده یا زنده ضعیف شده در نظر گرفته می‌شوند. با این حال ایمنی زایی واکسن‌های زیر واحدی بطور کلی و معمول نسبت به واکسن‌های مبتنی بر پاتوژن کامل غیر فعال یا زنده ضعیف شده کمتر است. بنابراین به دوزهای بالاتر، استفاده از تقویت کننده و استفاده همزمان از ادجوانت‌ها یا روش‌های جایگزین در حال توسعه برای افزایش ایمنی ویژه هدف نیاز می‌باشد (۷). در حال حاضر برای طراحی واکسن‌های 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 می‌شود که در آن آنتی ژن در سطح ذرات شبه ویروسی با راندمان بالا عرضه می‌شود با این حال در مواردی الحاق ژنتیکی پروتئین‌های چند ظرفیتی باعث تشکیل اجسام توده‌ای به جای ذرات شبه ویروسی می‌شود. الحاق شیمیایی شامل اتصال غیر کووالانسی و اتصال کووالانسی است که اتصال غیر کووالانسی ژن متصل شده در سطح VLP گاهی اوقات موفق به القای پاسخ ایمنی می‌شود (۸).

مزایا و معایب استفاده از ذرات شبه ویروسی

(VLPs)

ذرات شبه ویروسی ایمنی زایی بسیار بالایی دارند و اخیراً برای کاربرد های متنوعشان در واکسیناسیون، دارورسانی هدفمند، ژن درمانی و ایمنی درمانی مورد توجه قرار گرفته اند. هر چهار واکسن نو ترکیب 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 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)

بر اساس 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 پوششی 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. (شکل ۱، A) این روش برای توسعه ی واکسن ها علیه پاتوژن هایی از قبیل HPV و RV مورد استفاده قرار گرفته است (۹).

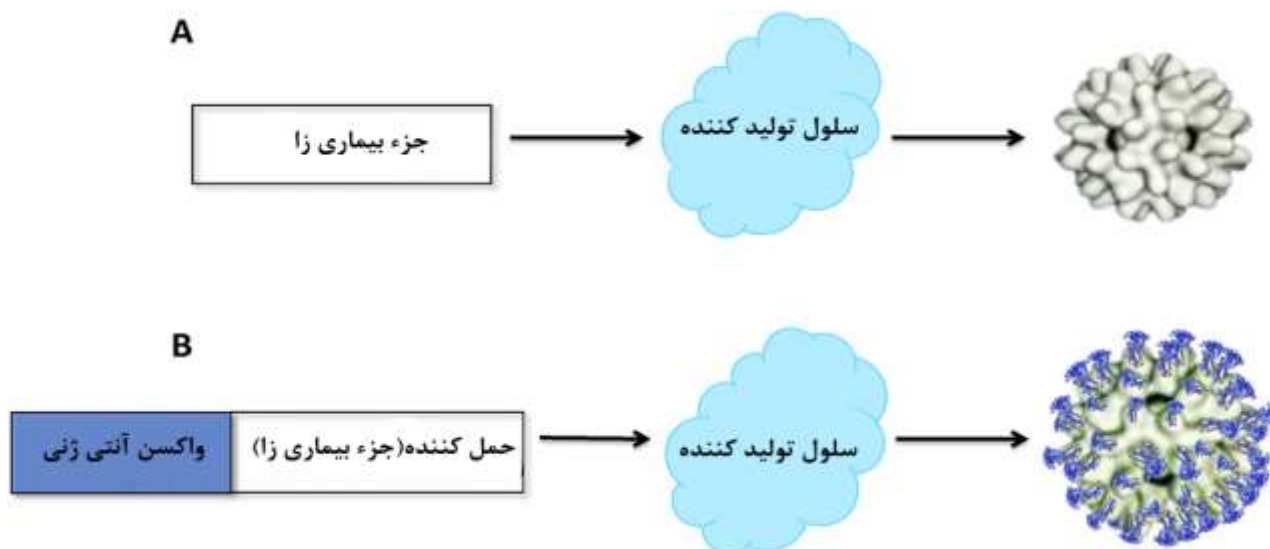
بطور خلاصه ذرات شبه ویروسی غیر پوششی دار می توانند متشکل از یک یا چند ترکیب از یک عامل بیماری زای هدف و یا از یک یا چند آنتی ژن هدف واکسن نشان داده شده روی سطح ذرات شبه ویروسی به عنوان یک ترکیب الحاقی به یک پروتئین ویروسی غیر یکسان با قابلیت خود آرایی یا خود سرهم بندی باشند (۹).

ذرات شبه ویروسی پوششی (enveloped

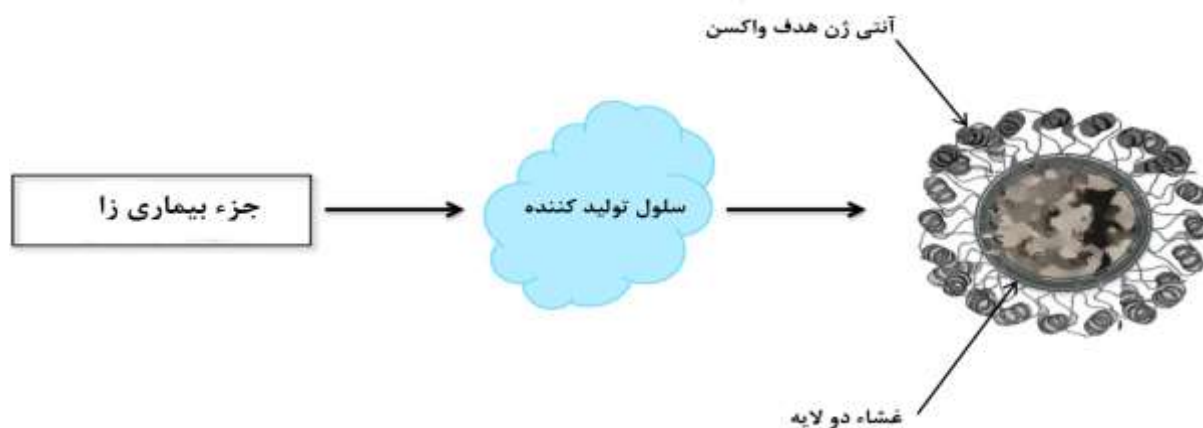
VLPs)

ذرات شبه ویروسی پوششی دار ساختار های نسبتاً 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 پوششی 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).



شکل ۱: طرح کلی از تولید VLP غیر پوششی. (A) متشکل از یک جزء پاتوژن VLP (B) 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).

الف) در پژوهش‌ها و تحقیقات ویروس‌شناسی، اغلب در مطالعات شناسایی اجزای پروتئینی مورد نیاز برای سرهم‌بندی ویروسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱۰).

کاربرد های ذرات شبه ویروسی VLP ها کاربرد های فراوانی دارند که در زیر به چند مورد از آنها اشاره می‌شود:

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 همورال 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 باکتروفاژ 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

(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 نگرانی ها را در مورد امنیتشان افزایش می دهد. به منظور رسیدگی به چنین نگرانی هایی، 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

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 کایمریک غیر پوششی با ادغام پروتئین های p17 و p24 از HIV-1 به پروتئین p1 از رتروترانسپوزون Ty مخمر ساکرومایسس سرویزیه تولید شده است. در نتیجه VLP های کایمریک p17/p24:Ty ویروس HIV-1 آنتی بادی های 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 protein-formed HBsAg 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 VLP های پوشش دار و غیر پوششی استفاده شوند. واکسن های VLP پوشش دار

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 تیر بالا ای 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 نو ترکیب 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. 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 عموماً 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 سلول های دندریتیک (DCs) در شرایط *in vitro* از طریق هر دو

شده در سلول‌های حشره با هدف قرار دادن تعدادی دیگر از پاتوژن‌ها شامل *dengue virus*، *Rift Valley virus*، *SARS CoV*، *Ebola virus*، *human parvovirus*، *poliovirus*، *enterovirus 71* و *herpes simplex virus* در حال انجام هستند (۹).

#### سیستم بیانی سلول‌های پستانداران و پرندگان

توانایی انجام تغییرات پس از ترجمه پیچیده پروتئین‌های نوترکیب مزیت اصلی سیستم‌های بیانی سلول پستانداران و پرندگان است در حالی که هزینه‌های تولید بالا و نگرانی‌های ایمنی بالقوه به عنوان یک چالش باقی می‌مانند. مشابه با دیگر سیستم‌های بیانی نوترکیب، سلول‌های پستانداران به طور فزاینده‌ای برای تولید نامزدهای واکسن مبتنی بر VLP در برابر مجموعه‌ای از عوامل بیماری‌زا استفاده می‌شوند. دو واکسن *GenHevac B®* و *Sci-B-Vac®*، که به ترتیب در کشور فرانسه و رژیم غاصب اسرائیل توسعه یافته‌اند در بازار موجود می‌باشند (۱۰). ویروس *Hantaan*، یک عامل تب هموراژیک (تب خونریزی) با سندرم کلیوی، پاتوژن دیگری است که نیازمند به توسعه اقدامات مقابله‌ای پزشکی از جمله واکسن‌ها می‌باشد. برای این منظور، VLP‌های 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 شده‌اند. VLP‌های حاصل شده ایمنی زایی در یک مدل موش، القاء پاسخ‌های آنتی‌بادی 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 آنسفالیت‌های ناشی از تب بسیار کشنده در انسان و یک بیماری عمدتاً تنفسی

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 پروتئین‌های خارجی و فاقد پاتوژن‌های پستانداران می‌باشد (۱۲). به نظر می‌رسد که در بین تمام سیستم‌های بیانی، سلول‌های حشرات همراه با سیستم بیانی باکلوویروس یکی از نویدبخش‌ترین سیستم‌ها برای فناوری VLP برای توسعه واکسن‌های ویروسی می‌باشد (۱۳). آلودگی هدف با تولید مشترک و همزمان ذرات باکلوویروس پوششی محدودیت اصلی این سیستم است و نیازمند توسعه طرح‌های پیچیده‌تر برای تخلیص VLP است. VLP‌های تولید شده در سلول حشرات برای توسعه واکسنی بر علیه ویروس HIV مورد هدف قرار گرفته‌اند. زمانی که در سلول‌های مشتق شده از باکلوویروس نوترکیب آلوده شده با *Sf* (*Spodoptera frugiperda*) بیان شدند، پلی پروتئین پیشرو Pr55Gag از HIV-1 در VLP‌های پوشش‌دار بزرگ خود سرهم بندی شد که بسیار ایمنی‌زا بودند و هردو پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک کردند. بطور خاص، VLP‌های Pr55Gag پاسخ‌های CTL قوی و طولانی مدت (بیش از ۸/۵ ماه) ویژه Gag را بر علیه چند اپی‌توپ بطور طبیعی پردازش شده‌ی Pr55Gag ویروس HIV-1 در پستانداران غیر از انسان القاء کرده‌اند (۹). سلول‌های حشرات به همان اندازه در تولید VLP‌های بدون پوشش موثر هستند. بیان پروتئین‌های 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 VLP‌هایی شده که تیتراهای بالایی از آنتی‌بادی‌های خشی‌کننده سرمی در موش و خرگوش تحت ایمن‌سازی IM یا SC را بدون حضور هیچ ادجوانتی القاء و تحریک نمودند. مطالعات توسعه واکسن مبتنی بر VLP تولید

### سیستم بیانی سلول های گیاهی

در طول دو دهه گذشته گیاهان پتانسیل زیادی برای تولید پروتئین های نو ترکیب 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 بیولستیک 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 ۱۱۰-۱۲۰ nm قطر تحت بیان موقت سطح بالایی از Pr55Gag در تنباکو گونه *benthamiana* (*Nicotiana benthamiana*) با استفاده از وکتور مبتنی بر TMV 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 VLP های Gag تولید شده از سلول حشرات در همان دوز قابل مقایسه

در خوک می شود و یک عامل بلقوه برای agro-terrorism است. برای توسعه یک واکسن NiV، VLP های کایمیریک 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 فیروبلاست 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 (۴۰ - ۵۰۰ nm)، مورفولوژی و ترکیب سطح با ویریون های NiV والدی شبیه بودند. VLP های NiV مکانیسم های دفاعی ایمنی ذاتی (IL-8, TBK1, NFkB2, 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 سلول های Vero از نظر اندازه ذرات و مورفولوژی شبیه ویریون های آنفولانزای والدینی بودند. واکسیناسیون موش با VLP های 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).



ذرات شبه ویروسی همچنین تحت شرایط آزمایشگاهی و عاری از سلول ساخته شده و می توانند درون ویروزم 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

بود(۹). اخیرا نامزدهای واکسن VLP پوششدار بر علیه 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 پیشرفت ها و تحولات در این زمینه هستند و تنها در یک محیط پیش بالینی امتحان و ارزیابی شده اند(۱۸). ویروزم ها اساسا نشان دهنده ذرات شبه ویروسی پوششدار سرهم بندی شده در شرایط آزمایشگاهی و نه درون یک سلول میزبان می باشند. برای تولید ویروزم 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 ویروزمال خالی سرهم بندی و جمع آوری می شوند. بسته به نوع مورد نظر از پاسخ ایمنی که با واکسن ویروزمال القاء شده باشد، آنتی ژن ساختگی (سنتتیک) یا نوترکیب می تواند بر سطح ویروزم 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). ویروزم 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 هیپاتیت A (۲۰) و Inflexal® V بر علیه آنفلوانزا فصلی شدند(۲۱). چندین واکسن آنفلوانزا مبتنی بر ویروزم بوسیله شرکت Pevion Biotech AG (برن، سوئیس) تولید شده اند و همچنین در مراحل مختلف توسعه بالینی هستند(جدول ۱).

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 rhinoconjunctivitis 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 Biotechnology/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

ادامه جدول ۱

نام واکسن	کمپانی	روش تجویز (آدجوانت)	سیستم بیانی	VLP اساس	VLP نوع	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 Biotechnology/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)	AIMV	Non-enveloped	Rabies GP/NP	Phase 1
RSV	Novavax	IM (aluminum)	Insect (Sf-9 cells)	RSV	Non-enveloped	RSV-F	Phase 1

## ادامه جدول ۱

نام واکسن	کمپانی	روش تجویز (آدجوانت)	سیستم بیانی	اساس VLP	نوع VLP	آنتی ژن	مرحله توسعه بالینی
Euvax B®	LG Life Sciences	IM (aluminum)	Yeast ( <i>S. cerevisiae</i> )	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 ( <i>P. pastoris</i> )	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Hepavax-Gene®	Crucell	IM (aluminum)	Yeast (H.)	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Recombivax HB®	Merck	IM (aluminum)	Yeast ( <i>S. cerevisiae</i> )	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Revac-B®	Bharat Biotech	IM (aluminum)	Yeast ( <i>P. pastoris</i> )	HBsAg	Non-enveloped	HBsAg	Licensed
Shanvac-B®	Shantha	IM (aluminum)	Yeast ( <i>P. pastoris</i> )	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 ( <i>S. cerevisiae</i> )	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 ( <i>S. cerevisiae</i> )	HPV	Non-enveloped	HPV6/11/16/18 L1	Licensed
Cervarix® V503	GSK	IM (aluminum)	Insect (High Five™)	HPV	Non-enveloped	HPV16/18 L1	Licensed

اختصارات: AIMV: 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: هماگلوئینین، 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 پاپیلوماى 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.

نوترکیب مجوز دار هستند و اهمیت حیاتی طراحی و ارائه آنتی ژن های خاص و توانایشان در تولید پاسخ های ایمنی حفاظتی را نشان می دهد. 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 مکانیسم های 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 می دهد 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 دارویی برای دستور العمل های نظارتی استفاده انسانی، آلودگی های 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.

یک نامزد واکسن HCV ویروممال درمانی برای روشن شدن عفونت مزمن هپاتیت C توسعه یافته است. این واکسن با کپسوله سازی دو پپتید ویروسی (اپی توپ های CTL) درون ویروموم و یک پپتید ویروسی (اپی توپ CD4+ T cell) روی سطح ویروموم طراحی و مهندسی شده بود، بنابراین برای القاء هر دو 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 ویروموم 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 تترهای 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 واکسن های 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 بی خطر آزمایش شده اند. در تعدادی از موارد آنتی ژن های واکسن ویژه با استفاده از سیستم های بیانی مختلف تولید شده اند و در مقایسه انجام شده به خوبی واکسن های

- 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<sup>+</sup> 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, Tavalaei M, Salimian J. Shigella dysentery stxA mutant (R170L-A231D-G234E) gene design and optimization of recombinant protein expression and purification. *Journal of Shahrekord University 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.

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

Seyed Amir Hosseini<sup>1\*</sup>, Firouz Ebrahimi<sup>2</sup>, Mojtaba Saadati<sup>3</sup>, Javad Fathi<sup>4</sup>

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.hosseini360@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