

اهمیت واکسن‌های نوترکیب در ایمن‌سازی علیه عوامل بیولوژیک نوین در نیروهای مسلح

*علیرضا مهرباری^۱، غلامعلی مرادلی^۲

چکیده

مقدمه: واکسیناسیون یکی از کارآمدترین روش‌ها برای پیشگیری و ایمن‌سازی در برابر عوامل بیماری‌زای عفونی است.

روش بررسی: این مطالعه از طریق مروری بر وبگاه‌های داخلی و خارجی و نیز منابع طب نظامی گردآوری شده است.

یافته‌ها: موادی که به‌طور سنتی به عنوان واکسن استفاده می‌شوند شامل پاتوژن‌های کشته، ضعیف‌شده و یا توکسین‌های غیرفعال هستند که اگرچه تاکنون کارایی مناسبی از خود نشان داده‌اند ولی گاه شاهد بروز اثرات و عوارض جانبی ناخواسته به دلیل وجود آنتی‌ژن‌های متعدد در ترکیب این واکسن‌ها بوده‌ایم. همچنین شناسایی و بروز عوامل عفونی نوپدید و بازپیدایی که تلاش جهت تهیه واکسن به روش‌های متداول بر علیه آنها با موفقیت همراه نبوده است، ضرورت بهره‌گیری از فناوری‌های نوین را در تولید نسل جدید واکسن‌ها از جمله واکسن‌های نوترکیب مطرح نموده است.

بحث و نتیجه‌گیری: کاربردهای متنوع و پراهمیت واکسن‌های نوترکیب نه تنها در بخش بهداشت عمومی بلکه به‌ویژه در بخش نظامی می‌تواند به توانمندی‌های نیروهای مسلح کشورمان در ارتقای سطح سلامتی کارکنان و پاسخ مناسب به هرگونه تهدید در حوزه عوامل بیولوژیک بیافزاید.

کلمات کلیدی: ایمن‌سازی، واکسن‌های نوترکیب، عوامل بیولوژیک، نیروهای مسلح

(سال پانزدهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۲، مسلسل ۴۳)

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۵/۱۵

ابن سینا / اداره بهداشت و درمان نهجا

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۲۰

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد

واحد ساوه (* مؤلف مسئول)

۲. دکترای میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، مجتمع

علوم تحقیقات دانشگاه آزاد

مقدمه

یکی از موضوعات اساسی در زمینه افزایش سطح بهداشت جوامع بشری، توجه به پیشگیری و از جمله ایمن سازی در مقابل بیماری های مختلف است. اولویت و مزیت پیشگیری به درمان به عنوان اصلی مورد قبول همگان است. سابقه طولانی و تاریخی روش های سنتی ایمن سازی و روش های علمی تهیه و استفاده گسترده از واکسن بر علیه عوامل عفونی، جان میلیون ها انسان را از خطر مرگ و ناتوانی نجات داده است. اغلب واکسن های موجود شامل پاتوژن های کشته و ضعیف شده و یا توکسین های غیرفعال است که دارای کارایی مناسبی نیز هستند ولی وجود تعداد بسیاری از عوامل عفونی خطرناک که هنوز بر علیه آنها واکسنی تولید نشده است و همچنین شناسایی و بروز عوامل عفونی نوپدید و بازپدید که تلاش جهت تهیه واکسن به روش های متداول بر علیه آنها با موفقیت چندانی همراه نبوده است، ضرورت بهره گیری از فناوری های نوین در تولید نسل جدید واکسن ها را مطرح نموده است [۱، ۲].

• ایمن سازی فعال و غیرفعال

ایمنی نسبت به میکروارگانیسم های عفونی می تواند توسط ایمن سازی فعال و غیرفعال حاصل گردد. در هر دو مورد، ایمنی می تواند توسط فرآیندهای طبیعی (معمولاً در اثر عفونت قبلی با ارگانیسم پاتوژن یا بوسیله انتقال از مادر به جنین) یا به وسیله روش های مصنوعی مانند تزریق آنتی بادی ها یا واکسن ها به وجود آید. عوامل مورد استفاده جهت القای ایمنی غیرفعال، شامل آنتی بادی های انسانی یا حیوانی می باشند در حالی که ایمن سازی فعال در اثر تلقیح پاتوژن هایی که ایمنی را القا کرده ولی موجب بیماری نمی شوند و یا توسط ترکیبات آنتی ژنی پاتوژن ها ایجاد می گردد. در حقیقت هدف ایمن سازی غیرفعال یک حفاظت گذرا و تسکین شرایط موجود بوده، در حالی که هدف ایمن سازی فعال، حصول ایمنی محافظت کننده و خاطره ایمنولوژیک است [۳].

ایمن سازی غیرفعال به طور معمول برای افرادی که در معرض بوتولیسم، کزاز، دیفتیری، هپاتیت، سرخک و هاری هستند تجویز می گردد و همچنین می تواند برای مسافران، کارکنان بهداشتی و یا نظامیانی که در معرض ارگانیسم های عفونی قرار می گیرند و فاقد ایمنی فعال نسبت به آن هستند، حفاظت فوری ایجاد کند. آنتی سرم تجویز شده به صورت غیرفعال، همچنین می تواند به منظور حفاظت در برابر نیش مار یا حشرات به کار رود [۳، ۴].

از آنجا که ایمن سازی غیرفعال، سیستم ایمنی را فعال نمی کند، هیچ گونه خاطره ای در بدن ایجاد نشده و حفاظت فراهم شده گذرا می باشد، ولی می بایست با احتیاط مورد استفاده قرار گیرد، زیرا خطراتی در ارتباط با تزریق آنتی بادی های پیش ساخته وجود دارد، از جمله این که فرد گیرنده می تواند پاسخ شدیدی علیه شاخص های ایزوتایپی آنتی بادی بیگانه از خود نشان دهد [۵، ۶].

در ایمن سازی فعال، سیستم ایمنی یک نقش فعال را ایفا می کند. تکثیر سلول های B و T واکنش دهنده با آنتی ژن منجر به تشکیل سلول های خاطره ای می گردد. هنگامی که ایمن سازی فعال با موفقیت انجام گیرد، مواجهه بعدی با عامل بیماری زا موجب شکل گیری پاسخ ایمنی شدیدتری می گردد که باعث حذف عامل بیماری زا و یا پیشگیری از بیماری در اثر محصولات آن خواهد شد. ایمن سازی فعال یا به صورت طبیعی با یک میکروارگانیسم یا به صورت مصنوعی با تجویز واکسن حاصل می گردد [۷].

• واکسن ها

واکسن به واسطه تلاش ها و یافته های ادوارد جنر در حدود ۲۰۰ سال پیش به جهان معرفی شد. وی ثابت نمود افرادی که با ویروس آبله گاوی به دلیل شغل شان برخورد داشته اند، در برابر ویروس بسیار مسری و غالباً کشنده آبله انسانی مصون می شوند. به واسطه این یافته ادوارد جنر و پس از آن تلاش های دانشمندان بزرگی همچون لویی پاستور، برای بسیاری از

ایمنی با واکسن زنده ضعیف شده می‌تواند باعث بروز بیماری‌های جدی و یا مرگ در این گیرنده‌های واکسن گردد [۹، ۱۰].

• ۳. واکسن بر پایه توکسوئید

در برخی از بیماری‌ها همچون دیفتی و کزاز واکسن‌های توکسوئید کاربرد وسیعی دارند. واکسیناسیون با توکسوئید موجب تولید آنتی‌بادی علیه آنها گردیده که با اتصال به توکسین باعث خنثی‌سازی اثرات آن می‌شود. جهت تهیه این واکسن‌ها پس از استخراج توکسین تولید شده توسط باکتری، با استفاده از موادی همچون فرمالدئید ساختار پروتئین دناتور شده و خطر توکسیک آن از میان می‌رود اما برخی مولکول‌های لازم برای ایجاد ایمنی پایدار را همچنان دارد و باعث تولید آنتی‌بادی‌های ایمنی‌زا می‌شود [۳].

• ۴. واکسن‌های زیر واحد (Subunit)

الف) واکسن بر پایه کپسول‌های پلی‌ساکاریدی باکتری‌ها: بیماری‌زایی برخی از باکتری‌ها اساساً به خصوصیت ضد فاگوسیتی کپسول‌های پلی‌ساکاریدی آنها بستگی دارد. پوشاننده شدن سطح کپسول با آنتی‌بادی موجب افزایش توانایی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در فاگوسیتوز چنین پاتوژن‌هایی می‌گردد.

ب) واکسن بر پایه گلیکوپروتئین‌های ویروسی:

این گروه از واکسن‌ها در واقع با عرضه مولکول‌های سطحی آنتی‌بادی‌های محافظت کننده بر علیه پاتوژن تولید می‌شوند. واکسن‌های وسیعی بر پایه این روش طراحی شده‌اند، از آن جمله می‌توان به تولید واکسن ضد آنفلوانزا با استفاده از تخلیص مولکول‌های هم‌گلوتینین سطحی تخلیص شده ویروس شایع در سطح جهان اشاره نمود [۱۱، ۱۲].

• ۵. واکسن‌های DNA

راهبرد تعریف شده در این نوع از واکسن‌ها، استفاده از DNA پلاسמידی کدکننده پروتئین‌های آنتی‌ژنی است که

بیماری‌ها که پیش از این مایه رنج بشری بودند، واکسن‌هایی تولید شده است. واکسن‌های رایج کنونی شامل ارگانسیم‌های زنده ضعیف شده، سلول‌های باکتریایی کشته شده، ذرات ویروسی غیرفعال و قطعات پروتئینی یا کربوهیدراتی (زیر واحدهای) ارگانسیم هدف می‌باشند. مطالب زیر خصوصیات اولیه و برخی از معایب و مزایای انواع مختلف واکسن‌ها را بیان می‌کنند [۳].

• ۱. واکسن بر پایه ارگانسیم کشته شده

این نوع واکسن با استفاده از کل پیکره پاتوژن کشته شده تولید می‌شود. برای این منظور پاتوژن را با فرمالین یا حرارت می‌کشند تا بیماری‌زایی آن از بین برود. اساس این نوع از واکسن بر پایه استفاده از تمامی آنتی‌ژن‌های یک پاتوژن برای ایجاد ایمنی کامل و فراگیر می‌باشد اما واکسن‌های کشته شده به تقویت کننده‌های تکراری نیاز دارند. علاوه بر آن، به دلیل وجود برخی آنتی‌ژن‌های مضر باعث ایجاد برخی عوارض جانبی می‌شوند. از این رو امروزه تلاش‌های فراوانی برای جایگزینی این نوع از واکسن‌ها صورت گرفته است [۸].

• ۲. واکسن بر پایه ارگانسیم زنده ضعیف شده

این گروه از واکسن‌ها با استفاده از تجدید کشت‌های مکرر و ازدست دادن فاکتورهای پاتوژنیسته، بسیار ضعیف شده و قادر به بیماری‌زایی نیستند ولی هنوز برخی از آنتی‌ژن‌های ویرولانته خود را دارند؛ در نتیجه پاتوژن قادر به القای پاسخ ایمنی می‌باشد ولی توانایی تکثیر در میزبان را ازدست می‌دهد. از جمله معایب این دسته از واکسن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- گاهی (به ندرت) ممکن است ارگانسیم ضعیف شده به فرم بیماری‌زا برگردد و ایجاد بیماری کند.

- از آنجایی که در این واکسن‌ها از ارگانسیم زنده استفاده می‌شود و اثرگذاری واکسن وابسته به ادامه حیات ارگانسیم‌ها می‌باشد لذا ذخیره‌سازی مناسب آن از اهمیت و حساسیت زیادی برخوردار است.

- واکسیناسیون افراد مبتلا به اختلال در عملکرد سیستم

د) انواعی از واکسن‌های زنده ضعیف‌شده را می‌توان توسط بازآرایی ژن‌های سویه‌های بیماری‌زا و غیربیماری‌زا تولید نمود. ه) در راهبردهای جدیدتر، ژن‌های کدکننده آنتی‌ژن‌ها را به گیاهان منتقل می‌کنند، که در اثر آن میوه‌هایی حاوی واکسن‌های مورد نظر تولید خواهد شد. این واکسن‌ها خوراکی هستند و تنها در مرحله آزمایشی تولید شده‌اند [۲۲-۱۹].

• مزایا و معایب واکسن‌های نو ترکیب

از جمله مزایای این نوع واکسن‌ها این است که آنتی‌ژن‌هایی که مصونیت لازم را ایجاد نمی‌کنند و یا پاسخ ایمنی غیرمعارف از آنها ایجاد می‌شود از واکسن حذف می‌شوند. از طرف دیگر، ناقل‌های تهیه شده برای این منظور نه تنها امن و بی‌خطر هستند بلکه می‌توان آنها را به راحتی تکثیر کرد و به آسانی ذخیره‌سازی نمود. قطعاً استفاده از این دسته از واکسن‌ها، به مقدار قابل توجهی از ایجاد عوارض جانبی در افراد جلوگیری می‌نماید.

از معایب این نوع واکسن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: - فرآیند ساخت و تولید ناقل‌های جدید که ژن‌های مورد نظر در آنها جای‌گذاری شده و به خوبی بیان شود بسیار پیچیده است و هزینه‌های تولید و ایجاد این ناقل‌ها نیز گران تمام می‌شود.

- در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی، استفاده از واکسن‌های ویروسی مهندسی‌شده باید با احتیاط لازم صورت گیرد [۱۹، ۲۳].

• فرآیند تولید واکسن نو ترکیب

فرآیند تولید واکسن‌های نو ترکیب بسیار طولانی و پیچیده است. ابتدا باید ایمونوژن‌ترین جزء میکروارگانیسم را که معمولاً پروتئین‌ها و یا گلیکوپروتئین‌های غشایی هستند طبق فرآیندهای بسیار طولانی و پیچیده شناسایی کرد. پس از آن با شناسایی محل و توالی ژن آن در ژنوم میکروارگانیسم، اقدام به تکثیر آن بخش کرده و قطعات تکثیرشده را درون پلاسمیدهای ویژه کلونینگ قرار داد و سپس اقدام به انتقال پلاسمیدهای

مستقیماً به داخل عضله گیرنده تزریق می‌شود. سلول‌های عضلانی، DNA را برداشت کرده و آنتی‌ژن پروتئینی کد شده توسط آن را بیان می‌کنند که منجر به هر دو نوع پاسخ ایمنی هومورال و سلولی می‌گردد. DNA مزبور در داخل DNA کروموزومی قرار می‌گیرد و یا برای مدت طولانی به صورت فرم اپی‌زومی باقی می‌ماند [۱۳، ۱۴].

از مزایای این واکسن‌ها این است که پروتئین‌های کدشده در میزبان، به شکل طبیعی خود بیان می‌شوند و هیچ‌گونه دناتوره شدن و اصلاحی در آن وجود ندارد، بنابراین پاسخ ایمنی دقیقاً علیه آنتی‌ژنی که توسط پاتوژن بیان می‌گردد، ایجاد می‌شود [۱۷-۱۵].

• ۶. واکسن‌های نو ترکیب:

با ابداع روش‌های مهندسی ژنتیک، چهره جدیدی از علوم زیستی پدیدار گشت که در واقع رویکرد جدیدی به دانسته‌های قدیم بشر بود. دسترسی به این فناوری جدید، سبب پیدایش حوزه نوینی در تولید مواد بیولوژیک از جمله واکسن‌های نو ترکیب شد. در این شیوه دیگر لازم نیست کل پیکره پاتوژن برای تولید واکسن مورد استفاده قرار گیرد، بلکه از یک ژن و فرآورده‌های آن برای تولید واکسن استفاده می‌شود [۱۸].

برای این منظور راهبردهای متفاوتی وجود دارد:

الف) استفاده از یک ناقل مهندسی شده (مانند ویروس واکسینا) که یک آنتی‌ژن مطلوب را به‌عنوان واکسن بیان می‌کند.

ب) استفاده از ناقل مهندسی شده (مانند مخمر و باکتری) که برای بیان یک آنتی‌ژن ساخته شده است به‌گونه‌ای که ناقل رشد می‌کند و آنتی‌ژن تولید می‌نماید که این آنتی‌ژن پس از خالص‌سازی به عنوان یک نوع از واکسن‌های زیر واحد تزریق می‌شود.

ج) با ایجاد نوعی جهش در اثر حذف بخشی از DNA یک عامل - که برگشت‌پذیر هم نباشد - می‌توان نوعی واکسن زنده ضعیف‌شده ایجاد کرد.

۴. افزایش مقاومت عوامل بیولوژیک در برابر عوامل جوی و محیطی و پایدارسازی آنها به شرایط خاص.
۵. ایجاد توانایی درهم شکستن سیستم ایمنی بدن.
۶. تغییر ساختار آنتی‌ژن‌های سطحی عوامل عفونی جهت فریب سیستم‌های تشخیص آزمایشگاهی.
۷. وارد نمودن ژن‌های بیان‌کنندهٔ توکسین‌های خطرناک در باکتری‌ها و تولید توکسین‌های نوترکیب.
۸. کشف و تولید گروهی از عوامل عفونی که به ارگان‌های خاصی از بدن حمله نمایند.
۹. شناسایی و تولید عوامل بیماری‌زای همزیست دوگانه (به‌کارگیری دو عامل بیماری‌زا به‌طور همزمان) جهت ایجاد پیچیدگی و دشواری در تشخیص و درمان.
۱۰. افزایش قابلیت سرایت عوامل عفونی از فردی به فرد دیگر.

۱۱. کاهش حساسیت عوامل عفونی نسبت به دفاع ایمنولوژیکی بدن میزبان.
۱۲. ساخت و تولید عوامل بیولوژیک نوپدید که ترکیبات پروتئینی خاصی با قابلیت‌ها بیوتروریستی ترشح نمایند [۲۷-۲۵].

بدیهی است شناخت و کاربرد فناوری‌های نوین در حوزهٔ مهندسی ژنتیک و تولید داروها و واکسن‌های نوترکیب در حوزهٔ نظامی از اهمیت بالایی برخوردار است. این فنون توانایی‌های ارزشمندی را در اختیار نیروهای نظامی قرار می‌دهد تا به نحوی شایسته به کاربردهای خصمانهٔ عوامل بیولوژیک نوین، پاسخگو باشند [۲۸].

• (ب) تجربهٔ سندرم جنگ خلیج فارس و ضرورت تولید و استفاده از واکسن‌های نوترکیب:

پس از نخستین جنگ خلیج فارس در سال ۱۹۹۱ تعداد بسیار زیادی از کارکنان نظامی ایالات متحده که در این جنگ شرکت داشتند، نشانه‌هایی از یک بیماری ویروسی را از خود نشان دادند، هرچند دولت ایالات متحده موضوع را منکر

نوترکیب به سلول میزبان مناسب برای تولید آن پروتئین نمود. در صورت موفقیت در تولید اقتصادی پروتئین کاندیدشده برای واکسن، یک بانک سلولی و یک بانک پلاسمید از سلول‌های نوترکیب، ایجاد شده و ساختارهای پلاسمیدی آنها را فراهم می‌کنند که برای مراحل بعد مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای تأیید این واکسن از نظر مؤثر بودن، کارایی و بی‌ضرر بودن برای انسان، مراحل زیادی باید طی شود. برای تولید صنعتی و تجاری یک واکسن، به ایجاد یک محیط کاملاً استاندارد، تجهیزات پیشرفته و افراد کاملاً متخصص و آموزش‌دیده نیاز است [۴].

• تکنیک‌های نوترکیبی ژن و کاربرد نظامی آنها:

الف) روش‌های نوترکیبی ژن و مصارف غیرصلح‌آمیز آنها:

دانش، منشأ قدرت و توانایی است و بنا به اعتراف تاریخ هرچیزی که منشأ توانمندی باشد می‌تواند مورد بهره‌برداری افراد سودجو و قدرت‌طلب نیز قرار گیرد. بنابراین نگرانی از استفادهٔ غیرصلح‌آمیز از توانمندی‌های مهندسی ژنتیک، کاملاً بجا و طبیعی است. اگرچه کلون نمودن انواع ژن‌های مختلف در درون عوامل عفونی و ایجاد تغییرات ژنتیکی و نوترکیبی ساختارهای وراثتی میکروب‌ها سبب کشف خواص جدیدی در آنها گردیده است، ولی برخی از تغییرات خواسته و یا ناخواسته سبب افزایش بیماری‌زایی، حذت، مقاومت به داروها و حتی مقاوم شدن عوامل عفونی به واکسن‌ها گردیده‌اند [۲۴].

روش‌های نوترکیبی ژن می‌تواند در تهیهٔ عوامل عفونی نوین با مشخصات مختلف و جهت مصارف غیرصلح‌آمیز به‌کار گرفته شود که به آنها عوامل بیولوژیک نوین می‌گویند. برخی از کاربردهای خصمانه و غیرصلح‌آمیز روش‌های نوترکیبی ساختارهای ژنی به منظور اهداف بیوتروریستی عبارتند از:

۱. افزایش قدرت بیماری‌زایی عوامل عفونی.
۲. مقاومت‌سازی عوامل بیولوژیک به آنتی‌بیوتیک‌ها.
۳. مقاومت‌سازی عوامل بیولوژیک به واکسن‌ها.

پژوهش‌های گسترده در این زمینه از سوی مراکز تحقیقاتی کشور و به‌ویژه نیروهای مسلح کشورمان به شدت احساس می‌شود. البته طی سال‌های اخیر در کشورمان تلاش‌های بسیار مفیدی در این خصوص انجام شده است که تولید واکسن هپاتیت B به روش نوترکیبی ژن در انستیتو رازی نتیجه همین تلاش‌ها است. امروزه تولید نسل جدید واکسن‌ها به روش‌های نوین بیوتکنولوژی و از جمله نوترکیبی ژن مورد توجه بسیاری از کشورهای دنیا قرار گرفته است. کاربردهای متنوع و پراهمیت واکسن‌های نوترکیب نه تنها در بخش عمومی بلکه بویژه در بخش نظامی می‌تواند به توانمندی‌های کشورمان در برخورد و پاسخ‌گویی مناسب به هرگونه تهدید در حوزه عوامل بیولوژیک بیافزاید. از این رو افزایش دانش تولید فرآورده‌های نوترکیب از جمله ضرورت‌هایی است که امید است با توجه بیشتر مسئولین و فرماندهان ارشد نظامی، هر چه زودتر شاهد تولید و کاربردی نمودن آن در سطح نیروهای مسلح کشورمان باشیم.

می‌شود ولی ابتلای حدود هشتاد هزار نفر به آنچه که سندرم جنگ خلیج فارس نامیده می‌شود، تقریباً قطعی است [۲۹]. بر اساس تحقیقات انجام شده یکی از احتمالات مهم در خصوص علت بروز این سندرم، واکسیناسیون‌های متعدد علیه عوامل بیولوژیک قبل از عملیات بوده است. لذا احتمال تداخل آنتی‌ژنیکی برخی از این واکسن‌های تزریق شده خارج از ذهن نیست. از دیگر فرضیه‌های مطرح شده تزریق همزمان دو نوع واکسن آنتراکس و بوتولیسم و مصرف پیریدوستیگمن است. یک فرضیه دیگر بر ارتباط واکسیناسیون‌های متعدد نیروهای عملیاتی و استرس ناشی از حضور در منطقه عملیاتی و در نتیجه بروز علائم این سندرم تأکید دارد [۳۰، ۳۱].

• بحث و نتیجه‌گیری

از آنجایی که با تولید واکسن‌های نوترکیب می‌توان با حذف آنتی‌ژن‌های غیرضروری و خالص‌سازی واکسن‌ها، ضمن ایجاد ایمنی پایدار، از بروز برخی تداخلات و عوارض جانبی ناشی از به‌کارگیری واکسن‌های نسل قدیم جلوگیری کرد، لذا ضرورت

References

1. Ada G. Overview of vaccines and vaccination. *Molecular biotechnology*. 2005;29(3):255-272.
2. Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *The Pediatric infectious disease journal*. 2001;20(1):63-75.
3. Kindt TJ, Kuby J. *Kuby immunology*. Macmillan; 2007.
4. Brooks G, Carroll KC, Butel J, Morse S, Mietzner T. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 25th ed. New York: Mcgraw-hill; 2010.
5. Stephens DS. Vaccines for the unvaccinated: protecting the herd. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(5):643-645.
6. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *European journal of epidemiology*. 2000;16(7):601-606.
7. Robinson HL, Amara RR. T cell vaccines for microbial infections. *Nature medicine*. 2005;11(4 Suppl):S25-32.
8. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders. Elsevier; 2008.
9. Roland KL, Tinge SA, Killeen KP, Kochi SK. Recent advances in the development of live, attenuated bacterial vectors. *Current opinion in molecular therapeutics*. 2005;7(1):62-72.
10. Detmer A, Glenting J. Live bacterial vaccines--a review and identification of potential hazards. *Microbial cell factories*. 2006;5:23.
11. Clark TG, Cassidy-Hanley D. Recombinant subunit vaccines: potentials and constraints. *Developments in biologicals*. 2005;121:153-163.

12. Hansson M, Nygren PA, Stahl S. Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotechnology and applied biochemistry*. 2000;32 (Pt 2):95-107.
13. Lemaire D, Barbosa T, Rihet P. Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*. 2012;45(5):376-385.
14. Saade F, Petrovsky N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. *Expert review of vaccines*. 2012;11(2):189-209.
15. Oliveira SC, Rosinha GM, de-Brito CF, Fonseca CT, Afonso RR, Costa MC, et al. Immunological properties of gene vaccines delivered by different routes. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*. 1999;32(2):207-214.
16. Yang NS, Burkholder J, Roberts B, Martinell B, McCabe D. In vivo and in vitro gene transfer to mammalian somatic cells by particle bombardment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(24):9568-9572.
17. Belakova J, Horynova M, Krupka M, Weigl E, Raska M. DNA vaccines: are they still just a powerful tool for the future? *Archivum immunologiae et therapiiae experimentalis*. 2007;55(6):387-398.
18. Dertzbaugh MT. Genetically engineered vaccines: an overview. *Plasmid*. 1998;39(2):100-113.
19. Nascimento IP, Leite LC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*. 2012;45(12):1102-1111.
20. Draper SJ, Heeney JL. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nature reviews. Microbiology*. 2010;8(1):62-73.
21. Pincha M, Sundarasetty BS, Stripecke R. Lentiviral vectors for immunization: an inflammatory field. *Expert review of vaccines*. 2010;9(3):309-321.
22. Shata MT, Stevceva L, Agwale S, Lewis GK, Hone DM. Recent advances with recombinant bacterial vaccine vectors. *Molecular medicine today*. 2000;6(2):66-71.
23. Soler E, Houdebine LM. Preparation of recombinant vaccines. *Biotechnology annual review*. 2007;13:65-94.
24. GeneWatch UK. *Biological Weapons and the New Genetics: The Need for Verification*. GeneWatch UK; 2000.
25. Barnaby W. *The plague makers: the secret world of biological warfare*. 4th ed: Vision Paperbacks; 2002.
26. Stern J. *The ultimate terrorists*. Harvard University Press; 2000.
27. Fraser CM, Dando MR. Genomics and future biological weapons: the need for preventive action by the biomedical community. *Nature Genetics*. 2001;29(3):253-256.
28. Hotopf M, David A, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of the Gulf war: cross sectional study. *Bmj*. 2000;320(7246):1363-1367.
29. Tournier JN, Jouan A, Mathieu J, Drouet E. Gulf war syndrome: could it be triggered by biological warfare-vaccines using pertussis as an adjuvant? *Medical hypotheses*. 2002;58(4):291-292.
30. Peakman M, Skowera A, Hotopf M. Immunological dysfunction, vaccination and Gulf War illness. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2006;361(1468):681-687.
31. Rook GA, Zumla A. Is the Gulf War syndrome an immunologically mediated phenomenon? *Hospital medicine*. 1998;59(1):10-11.

Importance of recombinant vaccines for immunizing against biological agents in army forces

*Mehryari A¹, Moradli Gh²

Abstract

Background: Vaccination is one of the most efficient ways of prevention and immunization against infectious agents. This article aimed to review the importance of recombinant vaccines for immunizing against biological agents in army forces

Materials and methods: This study was performed by searching through the internal and external websites and textbooks of military medicines

Results: Killed or attenuated pathogens and inactivated toxins all are normally used for vaccination. But some complications have been seen due to existence of different antigens in their compound. On the other hand there are many new-found infectious agents we don't have any efficient vaccine for them. For this reason it's necessary to utilize the new technologies for recombinant vaccines.

Conclusion: Various applications of recombinant vaccines not only in public health but also in military medicine play an important roles and development in this field can cause a great prosperity in personnel's health status.

Keywords: Recombinant Vaccines, Agents, Biologic, Armed forces, Immunizations

1. MSc student of microbiology,
Azad University of Saveh, Saveh,
Iran (*Corresponding author)

2. PhD in microbiology, Department
of microbiology, Science and
Research Branch of Islamic Azad
University, Tehran, Iran