Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 24, No. 2, Summer 2024, Pages:

Review article

A Review of the Progress in the Development of Leishmaniasis Vaccines

Narges Khaghanzadeh[1, 2], Fatemeh Javadi[3], Afshin Samiei *[1,2]

1. Endocrinology and Metabolism Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
2. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
3. Student Research Committee, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

**** Corresponding author.*** Tel: +987633710370, Fax: +987633333280, E-mail: afshin.samiei@hums.ac.ir.

Article info

Article history:
Received: Jun 18, 2024
Accepted: Aug 21, 2024

Keywords:
Leishmaniasis
Vaccine
Cutaneous Leishmaniasis
Mucocutaneous Leishmaniasis
Visceral Leishmaniasis

ABSTRACT

Leishmaniasis is a parasitic infectious disease that accounts for approximately one million new cases annually. The treatment of this disease is complex and costly, particularly in developing countries. Numerous studies have been conducted on various vaccines utilizing live attenuated parasites, killed parasites, subunit antigens, recombinant vaccines, and DNA technology. However, an effective and widely applicable preventive vaccine for leishmaniasis has not yet been developed. Present study aimed to examine the progress in the development of leishmaniasis vaccines.

Articles for this study were selected from the PubMed, Web of Science and Scopus databases using relevant keywords, focusing on subject matter, scientific quality, and publication date, with an emphasis on more recent publications.

Research on the development of leishmaniasis vaccines indicates that several candidates, such as Leishmune, CaniLeish, and Leish-Tec, which are at various stages of clinical trials, may serve as suitable options for controlling and preventing leishmaniasis in dogs. The LeishChim vaccine, designed using immunoinformatics and molecular docking techniques, has shown promising efficacy results in mouse studies. Additionally, the mutant gene-centered LmCen-/- vaccine has completed Phase 1 clinical trials in humans.

Given the importance of developing a leishmaniasis vaccine, research in this area continues. Utilizing immunoinformatics and biological modeling studies can aid in the faster identification of effective vaccine candidates.

How to cite this article: Khaghanzadeh N, Javadi F, Samiei A. A Review of the Progress in the Development of Leishmaniasis Vaccines. J Ardabil Univ Med Sci. 2024;24(2):

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Leishmaniasis is a significant global health challenge, particularly in impoverished and developing regions. This disease, caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*, is transmitted to vertebrate hosts through the bites of infected female phlebotomine sandflies. It is endemic in over 100 countries and affects approximately 350 million people worldwide. Leishmaniasis presents in three primary forms: visceral leishmaniasis (kala-azar), cutaneous leishmaniasis, and mucocutaneous leishmaniasis. The complexity of diagnosing leishmaniasis arises from the variability of symptoms and the need for multiple diagnostic methods, highlighting the importance of effective treatment and prevention strategies. This paper summarizes the progress made in creating leishmaniasis vaccines, highlighting various vaccine candidates and their efficacy.

Current Treatment Challenges

Current therapeutic strategies for leishmaniasis primarily depend on chemotherapy, which poses risks of adverse effects and the potential for drug resistance. The World Health Organization (WHO) highlights the urgent need for effective therapies, advocating vaccination as a viable prevention method. Vaccines work by stimulating the immune system to recognize and combat specific pathogens, preventing infection and disease progression. The limitations of existing treatments, along with the emergence of drug-resistant strains, emphasize the necessity for innovative solutions to combat this infectious disease.

Immune Response to Leishmaniasis

Research indicates that protective immune responses against leishmaniasis are closely linked to the activation of T-helper 1 (Th1) cells and the production of interferon-gamma (IFN-γ). Understanding these immune mechanisms is essential for developing effective vaccines. The immune response to Leishmania infection involves both innate and adaptive immunity, highlighting the roles of macrophages, dendritic cells, and T cells in controlling the infection. The interaction among these immune components is critical for establishing a robust defense against the parasite, making it imperative for vaccine strategies to enhance this immune response.

Vaccine Development Strategies

Vaccine development for leishmaniasis has developed significantly, categorized into three main generations:

1. First-Generation Vaccines: These vaccines are based on whole- killed parasites. Animal studies indicate that these vaccines exhibit promising efficacy, raising hopes for their application in human trials. Notable candidates include the killed whole Leishmania vaccine, which combines killed L. amazonensis and L. mexicana with Bacillus Calmette-Guérin (BCG), achieving a 95% recovery rate in cutaneous leishmaniasis and inducing a Th1 immune response. Another candidate, Leishvacin, contains killed promastigotes of L. amazonensis and BCG, showing promise against canine leishmaniasis. Various formulations with different Leishmania strains are also being explored. While these vaccines have demonstrated promising efficacy in animal studies and are well-tolerated in Phase I and II trials, they have not met expectations in Phase III trials.

2. Second-Generation Vaccines: These vaccines utilize recombinant proteins and are designed to produce specific antigens from Leishmania using vectors derived from bacteria, viruses, or genetically modified parasites. This approach allows for the production of pure antigens cost-effectively. Notable examples include candidates based on Leishmania antigenic subunits such as gp63, p36/LACK, A-2, and FML. These antigens can be delivered using carrier systems like liposomes, chitosan, and nanoparticles, directing the immune response toward appropriate pathways to combat the disease.

Vaccines, such as LEISH-F1, LEISH-F2, and LEISH-F3, have shown protective immune responses during clinical trials. LEISH-F1, previously known as Leish-111f, has advanced to Phase II trials, demonstrating efficacy in generating protective immunity in healthy volunteers and treating cutaneous or mucosal leishmaniasis. Similarly, LEISH-F2 is undergoing Phase II trials to evaluate its therapeutic effects on cutaneous leishmaniasis patients. Studies have shown that proteins like gp63, when used as a subunit in cationic

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

liposomes, can enhance T cell activation and IFN-γ production. Furthermore, the incorporation of adjuvants such as MPLA (monophosphoryl lipid A) has been shown to significantly boost the immunogenicity of these vaccines, leading to improved protective outcomes in animal models. Additionally, live attenuated vaccines and genetically engineered strains are being explored, with some showing potential in preclinical studies. Live attenuated vaccines for Leishmania are created by culturing the parasites in a lab for extended periods. Techniques like gamma irradiation and genetic modifications disable virulence genes, enabling the vaccine to trigger an immune response without causing disease.

Recent advancements in Leishmania vaccines involve genetically engineered strains with essential genes, like the p27 gene, knocked out. These modified parasites can elicit strong immune responses without causing disease. Overall, while these second-generation vaccines present significant promise, ongoing clinical evaluations are crucial to confirm their efficacy and safety in broader populations.

3. Third-generation vaccines utilize naked DNA or DNA in vectors, focusing on biotechnological innovations like chimeric vaccines for effective immunizations. These vaccines, similar to subunit types, do not induce disease in immunocompromised individuals and can be single or multi-gene formulations. They enhance both cellular and humoral immunity, targeting CD8+ T cells. For instance, the ChAd63-KH vaccine activates CD8+T cells against Leishmania and is currently in Phase II trials for safety in post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). Overall, DNA vaccines show promise in providing long-lasting protection against Leishmania in animal models, but thorough assessments of the risks associated with DNA integration are essential.

New Approaches in Leishmania Vaccine Studies

Recent studies employing immunoinformatics and molecular docking have identified promising candidates for Leishmania vaccines. For instance, a 2023 study identified a chimeric multi-epitope protein called LeishChim, capable of binding to MHCI and MHCII molecules, as a safe and effective candidate for L. infantum, L. major, and L. braziliensis. This protein, encapsulated with monophosphoryl lipid A (MPLA) in PLGA nanoparticles, showed positive results in BALB/c

Mice, including increased memory CD4+ T cells and production of IFN-γ and TNF by CD4+ and CD8+ T cells, indicating the vaccine's efficacy.

Conclusion

Vaccines are crucial for controlling diseases, with the development of safe and affordable options for leishmaniasis being a global health priority. However, significant challenges arise from the differences between animal models and human diseases, complicating the translation of research findings. Additionally, many questions about immune responses and long-term immunity during Leishmania infections remain unanswered. Currently, several vaccines are in various phases of human clinical trials. Notable candidates include the second-generation vaccine LEISH-F2, which shows promise for preventing human leishmaniasis, and the LmCen-/- gene mutation vaccine, which has completed Phase I trials. Animal vaccines like Leishmune, CaniLeish, and Leish-Tec are also recommended for controlling the disease. Furthermore, using multiple antigens may enhance success, especially with second-generation vaccines like Leish-111f and MPL-SE. Despite these advancements, more clinical trials are necessary to validate the efficacy of these candidates, highlighting the ongoing challenges in vaccine development for leishmaniasis.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دوره بیست و چهارم، شماره دوم، تابستان ۱۴۰۳

مقاله مروری

مروری بر روند توسعه واکسن‌های لیشمانیوز

نرگس خاقان زاده [۱،۲]، فاطمه جوادی [۳]، افشین سمیعی [۱،۲*]

۱. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

۲. گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۷۶۳۳۷۱۰۳۷۰ فاکس: ۰۷۶۳۳۳۳۳۲۸۰ پست الکترونیک: afshin.samiei@hums.ac.ir

چکیده

لیشمانیوز یک بیماری عفونی انگلی است که سالانه حدود یک میلیون مورد جدید آن رخ می‌دهد. درمان این بیماری چالش‌برانگیز بوده و هزینه‌های بالایی به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه ایجاد می‌کند. مطالعات زیادی بر روی اشکال متنوع واکسن‌ها ازجمله انگل‌های زنده تخفیف حدت یافته، کشته‌شده، آنتی‌ژن‌های زیر واحدی، واکسن‌های نوترکیب و یا تکنولوژی DNA انجام شده است. بااین‌وجود، هنوز واکسن پیشگیری‌کننده مؤثر و کاربردی در سطح گسترده برای لیشمانیوز وجود ندارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی روند توسعه واکسن‌های لیشمانیوز است.

مقالات این مطالعه از پایگاه‌های PubMed ، Web of Science و Scopus با جستجوی کلیدواژه‌های مرتبط و بر اساس موضوع، کیفیت علمی و تاریخ انتشار با تمرکز بر مقالات جدیدتر انتخاب شدند.

مطالعات انجام‌شده در زمینه توسعه واکسن‌های لیشمانیوز نشان می‌دهد برخی از واکسن‌ها همچون Leishmune، CaniLeish و Leish-Tec که در مراحل مختلف آزمایش‌های بالینی قرار دارند، می‌توانند به‌عنوان گزینه‌های مناسب برای کنترل و پیشگیری از لیشمانیوز در سگ مورد استفاده قرار گیرند. واکسن LeishChim که با تکنیک‌های ایمونوانفورماتیک و داکینگ مولکولی طراحی شده نتایج اثربخشی را در مطالعات موشی نشان داده است. همچنین واکسن زنده مبتنی بر جهش ژن سنترین -/-LmCen ، فاز I کارآزمایی بالینی در انسان را سپری کرده است.

با توجه به اهمیت توسعه واکسن لیشمانیوز، تحقیقات در این زمینه همچنان ادامه دارد. استفاده از مطالعات ایمونوانفورماتیکی و مدل‌سازی زیستی می‌تواند به شناسایی سریع‌تر کاندیداهای واکسن مؤثر کمک کند.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیوز، واکسن، لیشمانیوز جلدی، لیشمانیوز جلدی- مخاطی، لیشمانیوز احشایی

دریافت: ۱۴۰۳/۳/۲۹ **پذیرش:** ۱۴۰۳/۵/۳۱

مقدمه

بیماری لیشمانیا

بیماری لیشمانیوز، با گستردگی در مناطق وسیعی از جهان یکی از معضلات انگل‌شناسان به ویژه مناطق فقیر و درحال‌توسعه دنیا است. لیشمانیوز، بیماری ناشی از لیشمانیا، در ۱۰۲ کشور بومی است و حدود ۳۵۰ میلیون نفر را مبتلا کرده است [۱]. عامل این بیماری که انگلی دومیزبانه، تک‌یاخته و درون‌سلولی از خانواده تریپانوزومیده است [۲]، به‌وسیله پشه خاکی از گونه‌های فلبوتوموس [1] در دنیای قدیم (آسیا و

[1] *Phlebotomus*

این مقاله تحت شرایط Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License قابل بازنشر است.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

آفریقا) و لوتزمیا[1] در دنیای جدید (قاره آمریکا- مرکزی و جنوبی) به میزبان مهره‌دار منتقل می‌شود [۳-۷]. این بیماری طیف وسیعی از علائم را شامل می‌شود که می‌تواند بسته به گونه انگل، باعث عفونت در انسان شود. گونه‌های اصلی که عامل لیشمانیوز انسانی هستند عبارت‌اند از: لیشمانیا دونوانی[2]، لیشمانیا اینفانتوم[3]، لیشمانیا ماژور[4]، لیشمانیا ترواپیکا[5] و لیشمانیا برازیلینسیس[6]. این گونه‌ها مسئول سه شکل اصلی بیماری هستند: لیشمانیوز احشایی (VL) که به نام کالاآزار نیز شناخته می‌شود به واسطه گونه‌های لیشمانیا دونوانی و اینفانتوم ایجاد می‌شود، لیشمانیوز جلدی (CL) که به‌واسطه لیشمانیا ترواپیکا و لیشمانیا ماژور ایجاد می‌شود و لیشمانیوز جلدی- مخاطی (MCL) که به وسیله لیشمانیا برازیلینسیس ایجاد می‌شود [۸]. در این میان منطقه جغرافیایی، بار آلودگی انگلی و سیستم ایمنی میزبان متفاوت است [۳, ۹-۱۱]. لیشمانیا مکزیکانا[7] عامل اصلی لیشمانیوز جلدی در آمریکای شمالی و مرکزی است که باعث زخم‌های عمیق روی پوست می‌شود و می‌تواند به شکل زخم‌های منتشر در نقاط مختلف بدن و همچنین مخاط گسترش یابد [۳, ۱۰, ۱۲-۱۴]. لیشمانیازیس به خصوص فرم احشایی آن (VL) در قاره آسیا (جنوب و جنوب شرق آسیا)، قاره آمریکای مرکزی و جنوبی و آفریقا و مناطقی از مدیترانه و خاورمیانه نیز گزارش شده است [۶،۱۰،۱۳،۱۵،۱۶]. این بیماری به‌ویژه فرم احشایی آن در گروه بیماری‌های انگلی با مرگ و میر بالا در دنیا می‌باشد، با این حال در میان بیماری‌ها نادیده گرفته شده است [۱۸-۱۶]. تشخیص لیشمانیوز یک فرایند پیچیده است که نیاز به استفاده از چندین روش دارد. معیارهای بالینی، هیستوپاتولوژی ضایعات، تشخیص و جداسازی انگل‌ها از ضایعات از طریق بیوپسی و استفاده از تکنیک الایزا برای تشخیص آنتی‌ژن و آنتی‌بادی‌های انگل از جمله روش‌های مورد استفاده برای تشخیص است [۲۱-۱۹]. همین‌طور تکنیک‌های مولکولی تشخیصی RNA ریبوزومی با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز نیز در تشخیص این بیماری بسیار مهم هستند [۲۲-۲۴]. از روش‌های درمانی می‌توان به شیمی‌درمانی اشاره کرد [۴, ۹, ۱۲, ۱۶-۱۸, ۲۵-۳۰] که به دلیل سمیت، عوارض بالا و احتمال مقاومت انگل در برابر درمان [۲۵, ۳۰-۳۲] نیاز به بررسی‌های بیشتر برای یافتن راهکارهای درمانی مؤثرتری را مشخص می‌کند.

ازجمله داروهای مورد تأیید نیزمی توان به آمفوتریسین B ، پنتامیدین، میلته‌فوسین و پاروموماسین اشاره کرد [۴, ۳۳-۳۵]. طبق نظر سازمان جهانی بهداشت (WHO) تنها راه صحیح پیشگیری از این بیماری استفاده از واکسن است [۱۶]. واکسن‌ها با تحریک سیستم ایمنی برای شناسایی و مبارزه با پاتوژن‌های خاص عمل کرده و در نتیجه از عفونت و گسترش بیماری جلوگیری می‌کنند. به همین دلیل، تولید واکسن‌های ایمن و مقرون به صرفه برای سلامت عمومی، به‌ویژه برای بیماری‌هایی مانند لیشمانیوز که واکسن خاصی ندارند، حیاتی است. در این مقاله ابتدا به بررسی ایمنی در برابر لیشمانیوز و سپس به دسته‌بندی انواع واکسن‌ها و میزان اثربخشی آن‌ها و معرفی برخی از جدیدترین دست آوردهای این زمینه پرداخته می‌شود.

روش کار

این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه‌های داده PubMed ، Web of Science و Scopus انجام شده است. در این فرایند، از کلیدواژه‌های واکسن، لیشمانیوز، لیشمانیوز جلدی، لیشمانیوز جلدی- مخاطی و لیشمانیوز احشایی استفاده شد تا مقالات مرتبط شناسایی شوند مقالات بر اساس معیارهایی مانند

[1] *Lutzomyia*
[2] *L. donovani*
[3] *L. infantum*
[4] *L. major*
[5] *L. tropica*
[6] *L. braziliensis*
[7] *L. mexicana*

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

کیفیت تحقیق، سال انتشار با ترجیح مقالات به‌روز و معتبر، و ارتباط با موضوع مطالعه، مورد بررسی قرار گرفتند. مقالاتی که دارای داده‌های معتبر و نتایج قابل‌توجه بودند، انتخاب شدند.

یافته‌ها

ایمنی در برابر لیشمانیوز

مطالعات نشان داده‌اند که پاسخ‌های ایمنی محافظتی در برابر لیشمانیوز با القای سلول T-helper 1(Th1) و سایتوکاین اینترفرون -γ (IFN-γ) مرتبط است [۳۶،۳۷]. تظاهرات بالینی و آسیب‌هایی که باعث ایجاد لیشمانیوز در افراد آلوده می‌شود در درجه اول تحت‌تأثیر نوع و شدت پاسخ ایمنی میزبان است. پاتوژنز لیشمانیوز از تعامل بین پاسخ‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و سلول‌های ایمنی اکتسابی در میزبان آلوده ناشی می‌شود [۳۷, ۳۸] فرایند جذب سلول‌ها و پاسخ ایمنی فوری به انگل با تعامل انگل‌ها با اپیتلیوم شروع می‌شود که منجر به آزادشدن الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب بافت PAMPs[1] می‌شود. سپس نوتروفیل‌ها به محل عفونت فراخوان می‌شوند و می‌توانند بر نتیجه بیماری تأثیر بگذارند. علاوه بر این، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای غیرفعال که به آنها M0 گفته می‌شود نیز به محل فراخوانده می‌شوند [۳۷]. ماکروفاژها میزبان اصلی لیشمانیا هستند و نقش آنها در پیشگیری یا پیشرفت بیماری تحت‌تأثیر رفتار وابسته به سلول T است. مطالعات موجود نشان می‌دهد که تمایز ماکروفاژها به رده‌های M2 در بیماران حساس به لیشمانیا بخصوص نوع جلدی باعث قطبیت و تمایز سلول‌های T به نوع Th2 نیز می‌شود [۳۹]. از آنجایی که سلول‌های T تخصصی در مرحله بعدی و به‌واسطه سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مانند ماکروفاژها و دندریتیک سل‌ها فعال می‌شوند، انگل می‌تواند پیشرفت بیماری را در میزبان کنترل کند. انگل‌ها توانایی دست‌کاری مکانیسم‌های کشتن ماکروفاژها را دارند و تولید بیشتر IL-4، IL-10 و کاهش تولید IL-17 را تنظیم می‌کنند که منجر به پیشرفت بیماری و بقای انگل می‌شود [۳۷, ۴۰]. بعد از ورود فرم‌های پروماستیگوت به فاگوزوم‌های ماکروفاژ، لیزوزوم‌ها با فاگوزوم‌ها ادغام می‌شوند. حضور لیپوفسفوگلیکان LPG انگل با مهار اسیدی شدن این واکوئل‌ها باعث می‌شود نه تنها پارازیت به فرم آماستیگوت تبدیل شود؛ بلکه فعال‌سازی پروتئازهای لیزوزومال مورد نیاز برای پردازش آنتی‌ژن و شروع پاسخ ایمنی را نیز مهار می‌کند. برخلاف پروماستیگوت‌ها، آماستیگوت‌ها قادرند در داخل فاگولیزوزوم زنده بمانند [۳۷]. شواهد موجود نشان‌دهنده حضور مکانیزم‌های مختلف پاسخ‌های ایمنی ذاتی مانند درگیری انواع سلول‌های مختلف دندریتیک DC ، ماکروفاژهای M1 و M2 و همین‌طور کشنده طبیعی NK و NKTها و پاسخ‌های مختلف ایمنی اکتسابی است. به‌طورکلی پاسخ ایمنی اکتسابی را می‌توان به نوع سلولار با فعالیت سلول‌های Th1 و Th17 و T کشنده CD8 و یا هومورال با فعالیت سلول‌های Th2 و T-reg به همراه فعالیت B سل‌ها دسته‌بندی کرد. عوارض بالینی بیماری به میزان فعالیت این دو دسته پاسخ ایمنی اکتسابی بستگی دارد، پاسخ‌های سلولی در ریشه‌کنی انگل نقش مؤثرتری دارند درحالی‌که پاسخ‌های ایمنی هومرال با بقای بیشتر انگل در ارتباط است [۳۹،۴۰]. لیشمانیاز مخاطی و جلدی گسترده، اشکال شدید بیماری هستند که در دو انتهای طیف پاسخ‌های سلولار و هومورال قرار دارند. اگرچه تمام اشکال بالینی به پاسخ‌های نوع Th1 از جنبه درمانی برای درمان بیماری نیاز دارند، عواقب یک پاسخ سلولی شدید، به توسعه لیشمانیاز مخاطی منجر می‌شود که در آن انگل‌ها در مخاط گسترده می‌شوند و زخم‌های واضحی ایجاد می‌کنند. در لیشمانیوز جلدی تعداد بالایی از انگل‌ها در زخم‌ها حضور دارند که این امر از سطوح پایین سیتوکین‌های نوع Th1 ناشی می‌شود.

[1] Pathogen-Associated Molecular Patterns

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

این شکل از بیماری همراه با غلظت بالای آنتی‌بادی است. به طور مضاف، بیماران مبتلا به لیشمانیاز جلدی گسترده، سطوح بالایی از سیتوکین IL-10 را تولید می‌کنند، درحالی‌که بیماران مبتلا به لیشمانیاز مخاطی سطوح پایینی از IL-10 دارند [۳۸،۴۱،۴۲].

واکسن‌های موجود و در دست توسعه برای لیشمانیا

مقاومت روزافزون به داروهای اولیه و اثرات مضر داروهای جایگزین، ساخت واکسن مؤثر برای این بیماری را بسیار مورد توجه قرار داده است. در طی سال‌ها تحقیق و مطالعه، پژوهشگران به دنبال یافتن واکسنی بوده‌اند که مطمئن، با حداقل عوارض جانبی ممکن، اثربخش و دارای قابلیت استفاده و نگهداری آسان باشد. ایجاد خاطره طولانی‌مدت و عدم ایجاد بیماری در افراد از دیگر موارد مورد بررسی در این زمینه است [۱۷،۴۳]. متاسفانه تاکنون چنین واکسنی تولید نشده است [۴۴]. در این متن ابتدا به بررسی اجمالی روش‌های لیشمانیزاسیون و واکسن تهیه شده از بزاق پشه خاکی ناقل پرداخته، سپس به بررسی واکسن‌های گروه بندی شده نسل‌های اول، دوم، سوم و انواع رویکردهایی جدید واکسیناسیون می‌پردازیم [۴۵].

لیشمانیزاسیون

لیشمانیزاسیون حاصل از فرم زنده انگل (متاسیکلیک پروماستیگوت) است که در ابتدا به‌صورت تک‌دوز و از طریق جمع‌آوری ترشحات ضایعه پوستی به افراد غیرعفونی و غیرآلوده تلقیح می‌شد. بعدها از انگل زنده کشت داده شده و عاری از عوامل میکروبی استفاده شد. این روش با موفقیت در آسیای غربی و جنوب غربی انجام شده و با ایجاد ضایعات خودترمیم‌شونده، ایمنی قوی در افراد ایجاد کرد (۱۶). هرچند این روش می‌تواند تا حدود ۹۰ درصد از آلودگی مجدد به لیشمانیا جلوگیری کند، به دلیل ایجاد ضایعات پوستی، دیگر در افراد به کار نمی‌رود. همین‌طور در افرادی با سیستم ایمنی معیوب و ناکارآمد همچون مبتلایان به HIV، از این روش نمی‌توان استفاده کرد [۴۸-۴۶]. لیشمانیزاسیون یک روش قدیمی اما تا حد زیادی کارآمد بوده است [۴۵]. این روش در گذشته در ایران و ازبکستان استفاده می‌شده [۱۶،۴۴،۴۷]. در مطالعاتی که پیرامون استفاده از این روش در ایران انجام شده، مشخص شد که استفاده از این روش موجب کاهش نسبتاً قابل ملاحظه‌ای در مناطق‌هایپراندمیک بوده است [۴۶].

واکسن بزاقی

بزاق پشه خاکی (ناقل) ویرولانس انگل را بالا می‌برد؛ بنابراین می‌تواند از اهمیت بالایی در صنعت واکسن‌سازی برخوردار باشد [۴۹]. طی تحقیقاتی که کورگارو[1] و همکاران انجام دادند مشخص شد که بزاق پشه خاکی دارای پروتیین‌های خاصی مانند LJM19 و LJL143 هست که در سیستم ایمنی موش باعث افزایش تولید IFN- γ و IL-12 در محل التهاب می‌شود؛ پس می توان آن را تا حدودی مؤثر قلمداد کرد [۵۲-۵۰].

استفاده از بزاق حاصل از Phlebotomus papatasi یا ژن‌های DNA پلاسمید P. papatasi یا Lutzomyia longipalpis پتانسیل ایجاد واکسن علیه لیشمانیوز را نشان داده است. مطالعه‌ای در تونس با هدف مشخص‌کردن پاسخ آنتی‌بادی به بزاق P. papatasi در افرادی که در مناطقی زندگی می‌کنند که لیشمانیوز جلدی (CL) شایع است، انجام شد. نتایج نشان داد که پروتئین‌های بزاق تولید انواع آنتی‌بادی‌های مختلف را تحریک می‌کنند، آنتی‌ژن PpSP30 حاصل از بزاق توسط تمام زیر کلاس‌های IgG شناسایی می‌شود، در حالی که PpSP12 توسط IgG4 شناسایی نمی‌شود. علاوه بر این، دوز عصاره غدد بزاقی SGE[2] مورد استفاده در ایمن‌سازی به طور قابل توجهی بر پاسخ ایمنی سلولی تأثیر می‌گذارد [۵۳]. در مطالعه‌ای جدید ۲۰۲۴ در امریکا اثرات پروتئین‌های بزاقی مگس P. duboscqi بر

[1] Corregaro
[2] Salivary Gland Extract

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

ایمنی افراد بررسی شد. نتایج نشان دادند که افراد دارای واکنش‌های پوستی و سیستمی علیه این پروتئین‌ها بودند. پروتئین‌های نوترکیب SP15 و آدنوزین دامیناز با تحریک تولید IFN-γ و پروتئین‌های SP32 و SP44 با تحریک تولید IL-10، احتمالاً می‌توانند در توسعه واکسن‌های لیشمانیا مؤثر باشند [٥٤].

نسل‌های مختلف واکسن‌های لیشمانیا

واکسن‌های جدید به عنوان ابزارهای کلیدی در مبارزه با لیشمانیوز، به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند. واکسن‌های نسل اول که بر پایه کل بدن انگل ساخته شده‌اند، با یا بدون ادجوانت، جایگزین لیشمانیزاسیون شده و در حال حاضر در آزمایش‌های انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. واکسن‌های نسل دوم، شامل واکسن‌های نوترکیب هستند که از پروتئین‌های مختلف انگل تولید می‌شوند و به دلیل عدم خطر بیماری‌زایی، برای افراد دارای نقص ایمنی مناسب هستند. در نهایت، واکسن‌های نسل سوم، شامل واکسن‌های DNA برهنه یا کپسوله شده می‌شوند که می‌توانند ایمنی سلولی و هومورال را تقویت کنند و در حال حاضر در مراحل بررسی‌های بالینی قرار دارند. در ادامه به بحث و معرفی دقیق‌تری از هر یک از این دسته‌ها خواهیم پرداخت.

واکسن‌های نسل اول

واکسن‌های اولیه‌ای هستند که برای مبارزه با لیشمانیوز ساخته شده‌اند. این واکسن‌ها از کل بدن انگل، با یا بدون ادجوانت تشکیل شده است [٥٥].

واکسن‌های کشته شده کامل

واکسن‌های کامل کشته شده لیشمانیا به دلیل پتانسیل آنها در محافظت در برابر بیماری مانند لیشمانیوز سگ، مورد توجه بوده است. در مدل‌سازی حیوانی، این واکسن‌ها اثربخشی نسبتاً خوبی نشان داده‌اند و امیدی را برای پتانسیل آنها در آزمایش‌های انسانی ایجاد کرده‌اند. واکسن‌های کشته شده، توسط مویرینک[1] و همکاران در برزیل ساخته و ارزیابی شده است. این واکسن برای مبارزه با لیشمانیوز سگ استفاده می‌شود. این واکسن‌ها در واقع مخلوطی از ترکیب انگل کشته شده L. amazonensis، L. mexicana به‌صورت کامل (فرم پروماستیگوت) و BCG[2] می‌باشد. این ترکیب برای درمان لیشمانیوز جلدی (CL) استفاده شد که منجر به بهبودی ۹۵ درصد و القای پاسخ ایمنی Th1 شد [٥،٥٦،٥٧]. به‌طورکلی، واکسیناسیون با پروماستیگوت‌های کشته‌شده لیشمانیا را می‌توان به‌عنوان یک روش ایمن و مقرون به صرفه در نظر گرفت. آزمایش‌های بیشتر برای ارزیابی ادجوانت‌های مختلف به طور بالقوه راه را برای واکسن‌های مؤثرتر هموار می‌کند [٥]. به‌عنوان مثال، لیش واکسن که شامل پروماستیگوت‌های کشته شده سویه لیشمانیا آمازونسیس IFLA/BR/1967/PH8 و باسیلوس کالمت- گوئرین (BCG) است، می‌تواند نقش برجسته‌ای در محافظت از لیشمانیوز سگ داشته باشد [٥٨].

مطالعه‌ای در ایران نشان می‌دهد که القای پاسخ ایمنی Th1 در داوطلبانی که واکسن را دریافت کرده‌اند در مقایسه با افراد با یا بدون‌سابقه قبلی لیشمانیوز به طور قابل‌توجهی کمتر بود. فرض بر این بود که این افراد مصونیت پیدا کردند [٥٩،٦٠]. در آزمایش‌های انسانی، واکسن‌های کامل کشته شده لیشمانیا ایمنی‌زایی را در آزمایش‌های فاز I و II نشان داده‌اند که نشان می‌دهد به‌خوبی تحمل می‌شوند و قادر به برانگیختن پاسخ ایمنی هستند. با این حال، علی‌رغم این نتایج امیدوارکننده، واکسن‌ها نتوانستند انتظارات را در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده فاز III برآورده کنند. تحقیقات بیشتر برای رفع این محدودیت‌ها و بهبود اثربخشی کلی واکسن‌های کشته شده کامل لیشمانیا در جمعیت‌های انسانی ضروری است [٥،٥٧].

[1] Moyrink
[2] Bacillus Calmet Guerin

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

واکسن‌ها به تفکیک کارآزمایی بالینی و نسل در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. واکسن‌های وارد شده به کارآزمایی‌های بالینی لیشمانیا

منبع	فاز کارآزمایی بالینی	ادجوانت	ترکیبات آنتی‌ژنیک واکسن	نام	نسل واکسن
[۶۱-۶۴]	۳	BCG[a]	پروماستیگوت‌های کامل کشته شده لیشمانیا آمازونسیس+	Leishvaccine	نسل اول
[۶۵, ۶۶]	۲	BCG	لیشمانیا ماژور کشته شده به‌وسیله اتوکلاو	ALM[b]	
[۶۷, ۶۸]	۲	MPL-SE[f]	TSA[c]+LmSTI1[d]+LeIF[e]	LEISH-F1	نسل دوم
[۶۹, ۷۰]	۲	MPL-SE	Designed from LEISH-F1	LEISH-F2	
[۷۱, ۷۲]	۱	GLA-SE[i]	NH[g]+SMT[h]	LEISH-F3	
[۷۳, ۷۴]	۲	ندارد	KMP-11+HASPB	ChAd63-KH[j]	نسل سوم

[a] ***Bacillus Calmette–Guérin***, [b] Autoclaved-killed, L. major, [c] Thiol-Specific Antioxidant, [d] L. major stress-inducible protein-1, [e] L. braziliensis elongation and initiation factor, [f] Monophosphoryl lipid A-Stable Emulsion, [g] Nucleoside hydrolase, [h] Enzyme sterol 24-c-methyltranferase, [i] Glucopyranosyl lipid A-Stable emulsion, [j] Chimpanzee adenovirus 63 expressing a novel synthetic gene (KH) encoding two Leishmania proteins KMP-11 and HASPB

واکسن‌های نسل دوم

واکسن‌های نسل دوم با واکسن‌های نسل اول تفاوت‌هایی دارند. گروهی از واکسن‌های نسل دوم از پروتئین‌های نوترکیب مختلفی تشکیل شده‌اند و اساس کار آن‌ها تولید بخش‌هایی از انگل با استفاده از وکتورهایی از برخی باکتری‌ها و ویروس‌ها و حتی برخی از انگل‌های جهش‌یافته و مهندسی شده است که بدین‌طریق می‌توان برخی از پروتئین‌ها و آنتی‌ژن‌ها و پپتیدهای انگل لیشمانیا را به‌صورت خالص در وکتور تولید کرد. استفاده از وکتور می‌تواند امکان تولید انبوه‌تر و به‌صرفه‌تر واکسن‌های نسل دوم را به همراه داشته باشد. مثال‌هایی از این دسته واکسن‌ها شامل بکار گیری انواع مختلفی از کاندیدهای واکسن نوترکیبی از زیر واحدهای آنتی‌ژنی لیشمانیا مانند gp63، p36/LACK، A-2، FML است [۷۵]. این آنتی‌ژن‌ها را می‌توان با استفاده از سیستم‌های ناقل مانند لیپوزوم‌ها، کایتوزان و نانوپارتیکل‌های دیگر که پتانسیل زتای متفاوت یا سایزهای متفاوت دارند همراه نمود [۷۶،۷۷]. استفاده از این ناقلین آنتی‌ژن‌ها موجب هدایت پاسخ سیستم ایمنی به سمت بازوی مناسب برای مقابله با بیماری می‌شوند [۷۸،۷۹].

واکسن‌های زیر واحد آنتی‌ژنی و واکسن‌های پروتئین‌های نوترکیب

واکسن‌های زیر واحدی و نوترکیب این مزیت را دارند که خطری برای ایجاد بیماری ندارند و برای افراد دارای نقص ایمنی مناسب و قابل استفاده هستند [۸۰]. تعداد زیادی از کاندید واکسن‌های نوترکیب لیشمانیا مورد بررسی قرار گرفته اند و پاسخ ایمنی محافظتی را در طی بیماری‌های جلدی و یا احشایی لیشمانیا نشان داده‌اند. در این میان پروتئین‌های مختلف لیشمانیا از انواع گونه‌های مختلف در مدل‌های حیوانی و انسانی مورد بحث و بررسی است که این مطالعات به‌صورت کار آزمایی بالینی و یا اخیرا با مدل سازی‌های ایمونوانفورماتیک بسیار رواج یافته است. زیر واحدهای آنتی ژنی مختلف ویا پروتئین‌های نوترکیب این اهداف مانند انواع LeIF، gp63، p36/LACK، A-2، PSA-2/gp46/M-2، FML، LCR1، ORFF، KMP11، LmSTI1، TSA، HASPB1، به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. این واکسن‌ها سیستم ایمنی را به شیوه درستی تحریک میکند تا در برابر ابتلا به لیشمانیا، مقاوم شود. بسیاری از این واکسن‌ها یک واکنش و پاسخ ایمنی موثر را در پیشگیری از ابتلا به عفونت لیشمانیا تحریک می‌کنند. به‌عنوان مثال طی تحقیقات انجام شده بر

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

روی موش،گلیکوپروتئین سطحی gp63 به‌عنوان پروتئین زیر واحد در یک لیپوزوم کاتیونی در نظر گرفته شد. این گلیکوپروتئین منجر به افزایش تعداد سلول‌های T موثر و IFN-γ شد [۸۱].

همچنین نتایج امیدوارکننده‌ای در کارآزمایی بالینی مرحله II برای واکسن‌هایی حاوی آنتی‌ژن‌های نوترکیب مانند LEISH-F1، LEISH-F2 و LEISH-F3 که با ادجوانت GLA-SE فرموله شده‌اند مشاهده شده است [۷۵]. با این حال این مطالعات مستمر نبوده و اکثرا قدیمی هستند. از این میان آنتی ژن نوترکیب LEISH-F1 که قبلا با نام Leish-111f شناخته می شد، به فاز II کارآزمایی بالینی رسیده است و توسط سه ژن کدگذاری شده و با ادجوانتی به نام MPL-SE امولسیون می‌شود. این واکسن به طور موثر بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی یا مخاطی را درمان و ایمنی محافظتی را در داوطلبان سالم ایجاد کرده است (جدول شماره ۱). پروتئین نوترکیب دیگری به نام LEISH-F2 با پیشرفت‌هایی در ساخت تولید شده است و برای ارزیابی اثرات درمانی آن بر بیماران لیشمانیوز جلدی (CL) وارد فاز II آزمایشات بالینی شده است [۸۲]. بیشترین مطالعات تجربی حاضر بر روی مدل‌های موشی موجود است که قطعات پروتئینی مانند Leish-111f, به همراه MPL موجب تحریک مناسب پاسخ T-cell شده است [۸۳].

واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته

روش‌های تهیه پارازیت‌های زنده کم‌خطر شامل کشت در طولانی‌مدت در محیط vitro، استفاده از حساسیت به دما، تابش گاما، تحریک شیمیایی و کشت با جنتامایسین است. این واکسن‌ها همچنین با دست‌کاری ژنتیکی و خاموش کردن برخی از ژن‌های لیشمانیا تهیه می‌شوند. در این واکسن‌ها، ژن‌های انگل مسئول بقا و بیماری‌زایی دچار تغییر یا حذف می‌شوند. این واکسن‌ها، فاقد قابلیت بیماری‌زایی هستند، اما همچنان دارای قابلیت تحریک سیستم ایمنی هستند. زیرا تقریباً تمامی فاکتورهای آنتی‌ژنی سطحی انگل را دارند.

برخی از تحقیقات نشان داده است که فرم تخفیف حدت یافته لیشمانیا اینفانتوم[1] می‌تواند به‌عنوان یک ابزار مناسب برای پیشگیری از لیشمانیاز سگی مدنظر قرار گیرد. در یک مطالعه، واکسن تخفیف حدت یافته لیشمانیا تحت‌فشار جنتامایسین تهیه شد و بر روی سگ‌ها امتحان شد. منطقه مورد بررسی بافت (کرمان) بود، و مدل حیوانی مورد استفاده سگ‌های آلوده نشده با لیشمانیا بودند که در مناطق مختلف ایران زندگی می‌کردند. پس از اتمام بررسی در چهار فصل پیاپی، در گروه واکسینه شده هیچ نمونه مثبتی از انگل وجود نداشت [۸۴].

واکسن‌های مهندسی ژنتیک شده

در طبقه‌بندی دیگر واکسن‌های تغییریافته ژنتیکی گنجانده می‌شوند، ژن‌های ضروری مختلفی از جمله تیمیدیلات سینتاز، دی‌هیدروفولات ردوکتاز، سیستئین پروتئیناز و یا حامل بیوپترین را خاموش کرده‌اند. این انگل‌های تغییریافته ژنتیکی می‌توانند پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را به اندازه کافی تولید کنند که منجر به عفونت غیرفعال و در نتیجه، بروز بیماری در افراد واکسینه نمی‌شود. رویکرد دیگر، به‌کارگیری کاست‌های خود کشنده[2]، در ژنوم لیشمانیا است. در واقع یک روش ژنتیکی است که در آن ژن‌های حساس به داروها از گونه‌های دیگر به ژنوم انگل موردنظر اضافه می‌شوند. با وارد کردن ژن‌های این کاست‌ها به یک انگل، امکان تحریک موتور خودکشی و کنترل تکثیر با تزریق داروهای خاص به انگل فراهم می‌شود. استفاده از انگل‌ها با کاست‌های خود کشنده وضعیت‌هایی را فراهم می‌کند که قادر به تضمین درمان مؤثر زخم‌ها و عفونت‌هایی که در برابر شیمی‌درمانی مقاوم هستند، خواهند بود. اما به دلیل

[1] *L. infantum*
[2] Suicidal Cassette

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

مشکلات اخلاقی، استفاده از این روش در رویکردهای درمانی برای انسان‌ها تأیید نشده است.

با این حال، بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که پاسخ‌های ایمنی در برابر انگل‌های زنده حاوی آنتی‌ژن‌های ویژه، قادر به ایجاد ایمنی دائمی در برابر لیشمانیا خواهند بود [۸۵،۸۶].

مثال‌هایی متعدد از دست‌کاری ژن‌های مختلف لیشمانیا با متدهای مختلف موجود است. در این زمینه تحقیقات بر روی DHFR-TS و ژن lpg2 را می‌توان نام برد. هرچند برخی از این مطالعات نشان‌دهنده عدم موفقیت این نوع از واکسیناسیون بوده‌اند [۵۷،۷۵]. واکسن‌های لیشمانیا با حذف ژن سنترین[1] به خصوص جهش‌های -/-LmCen به‌عنوان کاندید مناسبی از این گروه به مرحله اول کارآزمایی بالینی در انسان راه‌یافته‌اند. پروتئین سنترین در تنظیم تقسیمات و تکثیر سنتروزوم در انگل لیشمانیا نقش دارد. با این حال تحقیقات در این زمینه ادامه دارد [۸۷].

تغییرات کلیدی مانند حذف برخی ژن‌ها در انگل‌های لیشمانیا، مانند BT1 در L. donovani و A2-rel در L. infantum، و ایجاد جهش‌های پوچ (صفر) در برخی ژن‌های دیگر، به طور مؤثری در محافظت در برابر سویه‌های تهاجمی کمک می‌کنند. همچنین، حذف ژن p27 در L. donovani بار و تعداد انگل را کاهش می‌دهد و محافظت پایداری را فراهم می‌آورد. به نظر می‌رسد استفاده از سویه‌های غیر بیماری‌زای زنده و مهندسی ژنتیکی شده یک جایگزین امیدوارکننده در برابر لیشمانیوز احشایی است [۴۸, ۸۲, ۸۸-۹۲].

به طور کلی واکسن‌های تخفیف حدت یافته و همچنین دست‌کاری شده ژنتیکی گزینه مطلوبی برای مهار آلودگی هستند. هر چند استفاده از این نوع واکسن‌ها محدودیت‌هایی مانند امکان بروز بیماری در افراد با نقص ایمنی را افزایش می‌دهد [۷۵].

[1] Centrin

واکسن‌های شکسته

همان‌طور که از نام این واکسن‌ها پیدا است، اساس ساخت آن‌ها بر پایه استفاده از اجزای شکسته شده و مورد نظر از انگل و همراه‌کردن این قطعات با ادجوانت مناسب برای تحریک سیستم ایمنی و ایجاد ایمنی در بدن می‌باشد. برخی از این واکسن‌ها تأثیر بسیار چشمگیری در ایجاد ایمنی در سگ‌سانان داشته‌اند و برای کنترل لیشمانیا در این حیوانات بسیار مؤثر بوده‌اند و در حال حاضر در بازارهای بین‌المللی یافت می‌شوند؛ اما برای انسان همچنان واکسنی که تمامی فاکتورهای موردنیاز را داشته باشد در این دسته نیز یافت نشده است [۹۳]. در میان واکسن‌هایی که برای پیشگیری از لیشمانیوز سگ به موفقیت چشمگیری دست یافته‌اند به مواردی مانند: Leishmune و Leish-Tec در برزیل، و CaniLeish و LetiFend در اروپا می‌توان اشاره کرد. واکسن Leishmune حاوی لیگاند فوکوز- مانوز L. (FML) donovani و ساپونین کمکی است و طی مطالعات فاز III، ۹۲ درصد محافظت در سگ‌ها را ایجاد کرده است. واکسن CaniLeish از پروتئین‌های ترشح شده خالص (LiESP) L. infantum همراه با ساپونین (QA-21) تشکیل شده است و ۹۹/٤ درصد محافظت در برابر عفونت را نشان می‌دهد و واکسن Leish-Tec شامل پروتئین نوترکیب A2 از L. donovani آماستیگوت‌ها و ساپونین است و چهارمین واکسن از واکسن‌های شکسته شده به اسم LetiFend حاوی پروتئین کایمریک Q با قطعات آنتی‌ژنی از پروتئین‌های مختلف L. infantum است. این چهار واکسن در پیشگیری از لیشمانیوز سگ به‌خوبی عمل کرده‌اند و حتی برخی از آنها به تولید تجاری نیز رسیده‌اند با این حال مطالعات در فاز چهار کارآزمایی بالینی هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است [۵۷،۹٤].

واکسن‌های نسل سوم

در این واکسن‌ها که به‌نوعی جدیدترین راهکار محسوب می‌شوند از DNA برهنه و یا DNA

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

کپسوله‌شده در یک وکتور استفاده می‌شود [۵،۴۵،۹۵]. دانشمندان اکنون در حال بررسی رویکردهای مهندسی زیستی؛ مانند واکسن‌های کایمریک هستند. این تکنیک‌های نوآورانه شامل استفاده از مهندسی ژنتیک برای ایجاد واکسن‌هایی است که مؤثرتر و هدفمندتر باشند [۸۹]. مزیت این دسته نیز همانند واکسن‌های زیر واحدی، عدم ایجاد بیماری در صورت تزریق به افراد با سیستم ایمنی ضعیف است [۹۵،۹۶]. این واکسن‌ها می‌توانند در اشکال مختلف، واکسن‌های تک ژنی، یا اشکال چندژنی باشند [۵]. حتی می‌توان برای ایمنی‌زایی بیشتر، آن‌ها را در وکتورهای ویروسی وارد کرد [۹۷].

این واکسن‌ها باعث می‌شوند هم ایمنی سلولی و هم ایمنی هومورال در بدن فرد واکسینه تقویت شود. واکسن‌های نسل سوم می‌توانند تعداد زیادی از T-Cell CD8+ را هدف قرار داده و آن‌ها را برای مقابله با لیشمانیا آماده کند [۴۵،۹۵]. علاوه بر آن توانایی تحریک T-Cell CD4+ و تولید آنتی‌ژن‌هایی با عمر طولانی برای ایجاد ایمونوژنیسیتی بیشتر را دارند [۹۸]. محققان در حال مطالعه استفاده از آدنوویروس (ChAd63)، برای تحریک سلول‌های T CD8+ که آنتی‌ژن‌های لیشمانیا را هدف قرار می‌دهند، بوده‌اند. این واکسن که ژن KH را رمزگذاری می‌کند، در القای تولید اینترفرون گاما و فعال‌سازی سلول‌های دندریتی مؤثر است. در این راستا، ارزیابی اثرات درمانی ChAd63-KH در فاز II یک کارآزمایی غیرتصادفی باهدف ارزیابی ایمنی واکسن و همچنین پاسخ ایمنی سلولی و تغییرات بالینی آن در لیشمانیوز جلدی پست کالاآزار (PKDL) در حال انجام است [۷۴]. از مزایای واکسن‌های DNA می‌توان به تولید سریع، ساده و ارزان در مقیاس زیاد و عدم نیاز به حمل و نقل و ذخیره‌سازی در دمای پایین و توانایی محافظت طولانی‌مدت در برابر چندین سویه لیشمانیا اشاره کرد. با این حال، نگرانی اصلی در مورد این واکسن‌ها خطر بالقوه ورود DNA انگل به ژنوم پستانداران است که می‌تواند منجر به خطر سرطان و بیماری‌های خودایمنی شود. به طور خلاصه، واکسن‌های DNA در ارائه محافظت در برابر لیشمانیا، با پتانسیل ایمنی طولانی‌مدت در برابر چندین سویه در مدل‌های حیوانی، امیدوار کننده بوده‌اند. با این حال، بررسی دقیق خطرات بالقوه مرتبط با ادغام DNA انگل در ژنوم پستانداران ضروری است [۴۵].

رویکردهای جدید در مطالعات واکسن لیشمانیا

مطالعات حاضر با روش‌های ایمونوانفورماتیک، و داکینگ مولکولی استفاده از احتمالات مناسب‌تری را به‌عنوان کاندیدهای واکسن لیشمانیا مطرح می‌کند. به عنوان مثال در مطالعه‌ای جدید ۲۰۲۳ یک پروتئین کایمریک چند اپی توپی به نام LeishChim با توانایی بالقوه برای متصل شدن به مولکول‌های MHCI و MHCII به‌عنوان کاندید واکسن ایمن و مؤثر برای سه گونه مختلف L. infantum، L. major و L. braziliensis شناسایی شده است. این پروتئین LeishChim، همراه با مونوفسفریل لیپید A (MPLA) در نانوذرات PLGA (Poly lactic-co-glycolic acid) micro/nanoparticles کپسوله شده و به موش‌های BALB/c تزریق شده است. این واکسن نتایجی مناسبی، از جمله افزایش سلول‌های خاطره‌ای T CD4+ و تولید IFN-γ و TNF توسط سلول‌های TCD4+ و TCD8+ که تأثیرگذاری واکسن LeishChim را تأیید می‌کند، به دست آورده است [۹۹]. به نظر می‌رسد که این واکسن سازگاری مناسبی در پیشگیری از لیشمانیوز حیوان و همچنین در انسان ایجاد کند. هرچند مطالعات انسانی هنوز انجام نشده است.

نتیجه‌گیری

واکسن‌ها به‌عنوان یکی از مؤثرترین روش‌ها برای کنترل بیماری‌ها شناخته می‌شوند و توسعه واکسن‌های ایمن و مقرون به صرفه، به‌ویژه برای بیماری‌هایی که واکسن مؤثری ندارند (مانند لیشمانیوز) یک اولویت

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

بهداشتی جهانی است. یکی از محدودیت‌ها و موانع اصلی در توسعه واکسن مؤثر، تفاوت‌های بین مدل‌های بیماری حیوانات آزمایشگاهی با بیماری‌های انسانی و همچنین انتقال تجربیات از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی به میدان است. همچنین، سؤالات زیادی در مورد پاسخ‌های ایمنی و ایجاد حافظه طولانی‌مدت ایمنی در طول عفونت فعال لیشمانیا وجود دارد که هنوز به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته‌اند؛ بنابراین توسعه یک واکسن مؤثر برای لیشمانیا چالش‌های زیادی را به همراه دارد که عمدتاً به پیچیدگی پاسخ‌های ایمنی به لیشمانیا و دانش ناکافی از پاتوژنز آن مربوط می‌شود. واکسن‌های حیوانی مانند Leishmune، CaniLeish، و Leish-Tec به‌عنوان گزینه‌های مناسب برای کنترل و پیشگیری از لیشمانیوز و کاهش چرخه انتقال بیماری توصیه شده‌اند. در حال حاضر برخی از انواع واکسن‌های نسل اول، دوم و سوم تحت کارآزمایی بالینی انسانی قرار دارند. به طور مثال از میان واکسن‌های نسل دوم، LEISH-F2 می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای پیشگیری از لیشمانیوز انسانی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین واکسن مبتنی بر جهش ژن سنترین LmCen-/- ، فاز I کارآزمایی بالینی در انسان را سپری کرده است.

به نظر می‌رسد که با به کارگیری چندین آنتی‌ژن هم‌زمان (آنتی‌ژن‌های ترکیبی یا کایمریک) به‌جای یک آنتی‌ژن واحد، می‌توان موفقیت بیشتری را در طراحی واکسن لیشمانیا شاهد بود؛ بنابراین، واکسن‌های ترکیبی و آدجوانت‌های به‌خوبی توسعه‌یافته که بیشتر از نسل دوم مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، مانند Leish-111f وMPL-SE ، بهترین شانس موفقیت را می‌توانند داشته باشند. هر چند آزمایش‌های بالینی بیشتری مورد نیاز است تا اثربخشی و موفقیت این واکسن‌های ترکیبی مورد تأیید قرار گیرند. طراحی واکسن‌های ترکیبی و بررسی پاسخ‌های ایمنی علیه این واکسن‌ها زمان بر و سخت است. امروزه مطالعات ایمونوانفورماتیک در سامانه‌های زیستی و داکینگ مولکولی و همچنین مدل‌سازی و ارزیابی احتمال استفاده از کاندیدهای مختلف، می‌تواند موجب افزایش سرعت دستیابی و پیش‌بینی واکسن‌های مؤثر علیه لیشمانیوز انسانی گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه هیچ‌گونه حمایت مالی ویژه‌ای از سوی سازمان یا نهاد خاصی دریافت نکرده است. همچنین نویسندگان این مقاله مروری، اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع برای انتشار آن وجود ندارد. بدین‌وسیله از همکاری خانم مهدیس مرادیان و آقای حامد سالاری در جمع‌آوری مقالات مرتبط قدردانی می‌گردد.

References

1- de Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: Recent developments in diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 2015;16(2):99-109.
2- Akhoundi M, Kuhls K, Cannet A, Votýpka J, Marty P, Delaunay P, et al. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of leishmania parasites and sandflies. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(3):e0004349.
3- Dinc R. Leishmania vaccines: The current situation with its promising aspect for the future. Korean J Parasitol. 2022;60(6): 379-391.
4- Dinc R. New developments in the treatment of cutaneous leishmaniasis. Asian Pac. J Trop Med. 2022;15(5):196-205.
5- Moafi M, Rezvan H, Sherkat R, Taleban R. Leishmania vaccines entered in clinical trials: A review of literature. Int J Prev Med. 2019;10:95.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

6- Saha S, Vashishtha S, Kundu B, Ghosh M. In-silico design of an immunoinformatics based multi-epitope vaccine against *leishmania donovani*. BMC Bioinformatics. 2022;23(1):319.
7- Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: A review. F1000Res. 2017;6:750.
8- Eyayu T, Yasin M, Workineh L, Tiruneh T, Andualem H, Sema M, et al. Evaluation of urine sample for diagnosis of visceral leishmaniasis using rK-39 immunochromatographic test in Northwest Ethiopia. PLoS One. 2022;17(2):e0263696.
9- Alvar J, den Boer M, Dagne DA. Towards the elimination of visceral leishmaniasis as a public health problem in east africa: Reflections on an enhanced control strategy and a call for action. Lancet Glob Health. 2021;9(12):e1763-e9.
10- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. 2012;7(5):e35671.
11- Kaye P, Scott P. Leishmaniasis: Complexity at the host-pathogen interface. Nat Rev Microbiol. 2011;9(8):604-15.
12- Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. PLoS One. 2014;9(4):e93770.
13- Singh OP, Tiwary P, Kushwaha AK, Singh SK, Singh DK, Lawyer P, et al. Xenodiagnosis to evaluate the infectiousness of humans to sandflies in an area endemic for visceral leishmaniasis in Bihar, India: A transmission-dynamics study. Lancet Microbe. 2021;2(1):e23-e31.
14- Volpedo G, Pacheco-Fernandez T, Holcomb EA, Zhang W-W, Lypaczewski P, Cox B, et al. Centrin-deficient leishmania mexicana confers protection against new world cutaneous leishmaniasis. NPJ Vaccines. 2022;7(1):32.
15- Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, et al. A review of leishmaniasis: Current knowledge and future directions. Curr Trop Med Rep. 2021;8(2):121-32.
16- World Health Organization. Leishmaniasis 2023 . Available from: URL : https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/leishmaniasis.
17- Malvolti S, Malhame M, Mantel CF, Le Rutte EA, Kaye PM. Human leishmaniasis vaccines: Use cases, target population and potential global demand. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(9):e0009742.
18- Srivastava S, Shankar P, Mishra J, Singh S. Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis. Parasit Vectors. 2016;9(1):277.
19- Abass E, Kang C, Martinkovic F, Semião-Santos SJ, Sundar S, Walden P, et al. Heterogeneity of leishmania donovani parasites complicates diagnosis of visceral leishmaniasis: Comparison of different serological tests in three endemic regions. PloS one. 2015;10(3):e0116408.
20- Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. J Infect Dev Ctries. 2015;9(6):588-96.
21- Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9(5):951-8.
22- Bangert M, Flores-Chávez MD, Llanes-Acevedo IP, Arcones C, Chicharro C, García E, et al. Validation of rK39 immunochromatographic test and direct agglutination test for the diagnosis of mediterranean visceral leishmaniasis in Spain. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(3):e0006277.
23- Ejazi SA, Ghosh S, Saha S, Choudhury ST, Bhattacharyya A, Chatterjee M, et al. A multicentric evaluation of dipstick test for serodiagnosis of visceral leishmaniasis in India, Nepal, Sri Lanka, Brazil, Ethiopia and Spain. Sci Rep. 2019; 9(1):9932.
24- Mohapatra S, Samantaray JC, Ghosh A. A comparative study of serum, urine and saliva using rK39 strip for the diagnosis of visceral leishmaniasis. J Arthropod Borne Dis. 2016;10(1):87-91.
25- Yeşilova Y, Aksoy M, Sürücü HA, Uluat A, Ardic N, Yesilova A. Lip leishmaniasis: Clinical characteristics of 621 patients. Int J Crit Illn Inj Sci. 2015;5(4):265-6.
26- Bezemer JM, Meesters K, Naveda CL, Machado PRL, Calvopiña M, Leeflang MMG, et al. Clinical criteria for mucosal leishmaniasis diagnosis in rural south america: A systematic literature review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(8):e0010621.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

27- Jha MK, Sarode AY, Bodhale N, Mukherjee D, Pandey SP, Srivastava N, et al. Development and characterization of an avirulent leishmania major strain. J Immunol. 2020;204(10):2734-2753.
28- Silva CFM, Pinto D, Fernandes PA, Silva AMS. Evolution of acridines and xanthenes as a core structure for the development of antileishmanial agents. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(2).
29- Santana W, de Oliveira SSC, Ramos MH, Santos ALS, Dolabella SS, Souto EB, et al. Exploring innovative leishmaniasis treatment: Drug targets from pre-clinical to clinical findings. Chem Biodivers. 2021;18(9):e2100336.
30- Ardic N, Ardic AF, Gunel Z. Leishmaniasis during the increased syrian refugee traffic. Glob J Infect Dis Clin Res. 2018;4(1):013-6.
31- Khatoon N, Pandey RK, Prajapati VK. Exploring leishmania secretory proteins to design B and T cell multi-epitope subunit vaccine using immunoinformatics approach. Sci Rep. 2017;7(1):8285.
32- Stauch A, Duerr HP, Dujardin JC, Vanaerschot M, Sundar S, Eichner M. Treatment of visceral leishmaniasis: Model-based analyses on the spread of antimony-resistant *L. donovani* in Bihar, India. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(12):e1973.
33- Morais RCS, Melo MGN, Goes TC, Pessoa ESR, de Morais RF, Guerra JAO, et al. Clinical-therapeutic follow-up of patients with american cutaneous leishmaniasis caused by different leishmania spp. In Brazil. Exp Parasitol. 2022;240:108338.
34- Singh OP, Singh B, Chakravarty J, Sundar S. Current challenges in treatment options for visceral leishmaniasis in India: A public health perspective. Infect Dis Poverty. 2016;5:19.
35- Sundar S, Chakravarty J. Liposomal amphotericin B and leishmaniasis: Dose and response. J Glob Infect Dis. 2010;2(2):159-66.
36- Moll H, Berberich C. Dendritic cell-based vaccination strategies: Induction of protective immunity against leishmaniasis. Immunobiology. 2001;204(5):659-66.
37- Costa-da-Silva AC, Nascimento DO, Ferreira JRM, Guimarães-Pinto K, Freire-de-Lima L, Morrot A, et al. Immune responses in leishmaniasis: An overview. Trop Med Infect Dis. 2022;7(4).
38- Pacheco-Fernandez T, Volpedo G, Verma C, Satoskar AR. Understanding the immune responses involved in mediating protection or immunopathology during leishmaniasis. Biochem Soc Trans. 2021;49(1):297-311.
39- Almeida FS, Vanderley SER, Comberlang FC, Andrade AG, Cavalcante-Silva LHA, Silva EDS, et al. Leishmaniasis: Immune cells crosstalk in macrophage polarization. Trop Med Infect Dis. 2023;8(5).
40- Gonçalves-de-Albuquerque SDC, Pessoa ESR, Trajano-Silva LAM, de Goes TC, de Morais RCS, da COCN, et al. The equivocal role of Th17 cells and neutrophils on immunopathogenesis of leishmaniasis. Front Immunol. 2017; 8:1437.
41- Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: Immune responses in protection and pathogenesis. Nat Rev Immunol. 2016;16(9):581-92.
42- Faleiro RJ, Kumar R, Hafner LM, Engwerda CR. Immune regulation during chronic visceral leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(7):e2914.
43- De Luca PM, Macedo AB. Cutaneous leishmaniasis vaccination: A matter of quality. Front Immunol. 2016;7:151.
44- Pacheco-Fernandez T, Volpedo G, Gannavaram S, Bhattacharya P, Dey R, Satoskar A, et al. Revival of Leishmanization and Leishmanin. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:639801.
45- Volpedo G, Pacheco-Fernandez T, Bhattacharya P, Oljuskin T, Dey R, Gannavaram S, et al. Determinants of innate immunity in visceral leishmaniasis and their implication in vaccine development. Front Immunol. 2021;12:748325.
46- Mohebali M, Nadim A, Khamesipour A. An overview of leishmanization experience: A successful control measure and a tool to evaluate candidate vaccines. Acta Trop. 2019;200:105173.
47- Saljoughian N, Taheri T, Rafati S. Live vaccination tactics: Possible approaches for controlling visceral leishmaniasis. Front Immunol. 2014;5:134.
48- Zhang WW, Karmakar S, Gannavaram S, Dey R, Lypaczewski P, Ismail N, et al. A second generation leishmanization vaccine with a markerless attenuated *Leishmania major* strain using CRISPR gene editing. Nat Commun. 2020;11(1):3461.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

49- Oliveira F, Rowton E, Aslan H, Gomes R, Castrovinci PA, Alvarenga PH, et al. A sand fly salivary protein vaccine shows efficacy against vector-transmitted cutaneous leishmaniasis in nonhuman primates. Sci Transl Med. 2015;7(290):290ra90.
50- Carregaro V, Costa DL, Brodskyn C, Barral AM, Barral-Netto M, Cunha FQ, et al. Dual effect of *Lutzomyia longipalpis* saliva on *Leishmania braziliensis* infection is mediated by distinct saliva-induced cellular recruitment into BALB/c mice ear. BMC Microbiol. 2013;13:102.
51- Davarpanah E, Seyed N, Bahrami F, Rafati S, Safaralizadeh R, Taheri T. *Lactococcus lactis* expressing sand fly PpSP15 salivary protein confers long-term protection against *Leishmania major* in BALB/c mice. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(1):e0007939.
52- Zahedifard F, Gholami E, Taheri T, Taslimi Y, Doustdari F, Seyed N, et al. Enhanced protective efficacy of nonpathogenic recombinant *Leishmania tarentolae* expressing cysteine proteinases combined with a sand fly salivary antigen. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(3):e2751.
53- Marzouki S, Ben Ahmed M, Boussoffara T, Abdeladhim M, Ben Aleya-Bouafif N, Namane A, et al. Characterization of the antibody response to the saliva of *Phlebotomus papatasi* in people living in endemic areas of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2011;84(5):653-61.
54- de Araujo FF, Abdeladhim M, Teixeira C, Hummer K, Wilkerson MD, Ressner R, et al. Immune response profiles from humans experimentally exposed to *Phlebotomus duboscqi* bites. Front Immunol. 2024;15:1335307.
55- Srivastava S, Shankar P, Mishra J, Singh S. Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis. Parasit Vectors. 2016;9(1):277.
56- Convit J, Ulrich M, Zerpa O, Borges R, Aranzazu N, Valera M, et al. Immunotherapy of american cutaneous leishmaniasis in Venezuela during the period 1990-99. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003;97(4):469-72.
57- Abdellahi L, Iraji F, Mahmoudabadi A, Hejazi SH. Vaccination in leishmaniasis: A review article. Iran Biomed J. 2022;26(1):1-35.
58- Araújo MS, de Andrade RA, Vianna LR, Mayrink W, Reis AB, Sathler-Avelar R, et al. Despite Leishvaccine and Leishmune trigger distinct immune profiles, their ability to activate phagocytes and CD8+ T-cells support their high-quality immunogenic potential against canine visceral leishmaniasis. Vaccine. 2008;26(18):2211-24.
59- Sharifi I, FeKri AR, Aflatonian MR, Khamesipour A, Nadim A, Mousavi MR, et al. Randomised vaccine trial of single dose of killed *Leishmania major* plus bcg against anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Bam, Iran. Lancet. 1998;351(9115):1540-3.
60- Mahmoodi M, Khamesipour A, Dowlati Y, Rafati S, Momeni AZ, Emamjomeh M, et al. Immune response measured in human volunteers vaccinated with autoclaved Leishmania major vaccine mixed with low dose of BCG. Clin Exp Immunol. 2003;134(2):303-8.
61- Mayrink W, Da Costa C, Magalhães P, Melo M, Dias M, Lima AO, et al. A field trial of a vaccine against American dermal leishmaniasis. 1979;73(4):385-7.
62- Mayrink W, Magalhães PA, Dias M, Da Costa CA, Melo MN, Lima AO. Responses to montenegro antigen after immunization with killed leishmania promastigotes. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1978;72(6):676.
63- Mayrink W, Williams P, Da Costa C, Magalhães P, Melo M, Dias M, et al. An experimental vaccine against American dermal leishmaniasis: experience in the State of Espírito Santo, Brazil. Ann Trop Med Parasitol. 1985;79(3):259-69.
64- Mayrink W, Santos GC, Toledo Vde P, Guimaraes TM, Machado-Coelho GL, Genaro O, et al. Vaccination of C57BL/10 mice against cutaneous Leishmaniasis using killed promastigotes of different strains and species of Leishmania. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(2):125-32.
65- Bahar K, Dowlati Y, Shidani B, Alimohammadian MH, Khamesipour A, Ehsasi S, et al. Comparative safety and immunogenicity trial of two killed *Leishmania major* vaccines with or without BCG in human volunteers. Clin Dermatol. 1996;14(5):489-95.
66- Vélez ID, del Pilar Agudelo S, Arbelaez MP, Gilchrist K, Robledo SM, Puerta JA, et al. Safety and immunogenicity of a killed *Leishmania (L.) amazonensis* vaccine against cutaneous leishmaniasis in Colombia: A randomized controlled trial. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94(6):698-703.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

67- Llanos-Cuentas A, Calderón W, Cruz M, Ashman JA, Alves FP, Coler RN, et al. A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine when used in combination with sodium stibogluconate for the treatment of mucosal leishmaniasis. Vaccine. 2010;28(46):7427-35.
68- Chakravarty J, Kumar S, Trivedi S, Rai VK, Singh A, Ashman JA, et al. A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine for use in the prevention of visceral leishmaniasis. Vaccine. 2011;29(19):3531-7.
69- Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety ,tolerability, and immunogenicity of the leish-f2 + mpl-se vaccine in combination with ssg in the treatment of patients with pkdl. 2009. Available from: URL : https://clinicaltrials.gov/study/NCT00982774.
70- A phase 2, randomized, open-label, controlled study to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of the leish-f2 + mpl-se vaccine in the treatment of patients with cutaneous leishmaniasis. 2009. Available from: URL : https://clinicaltrials.gov/study/NCT01011309.
71- Coler RN, Duthie MS, Hofmeyer KA, Guderian J, Jayashankar L, Vergara J, et al. From mouse to man: safety, immunogenicity and efficacy of a candidate leishmaniasis vaccine LEISH-F3+GLA-SE. Clin Transl Immunology. 2015;4(4):e35.
72- A phase 1 clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of the vaccine candidates leish-f3 + gla-se, leish-f3 + mpl-se, and leish-f3 + se in healthy adult subjects. 2012. Available from: URL : https://clinicaltrials.gov/study/NCT01751048.
73- Osman M, Mistry A, Keding A, Gabe R, Cook E ,Forrester S, et al. A third generation vaccine for human visceral leishmaniasis and post kala azar dermal leishmaniasis: First-in-human trial of ChAd63-KH. PLOS Negl Trop Dis. 2017;11(5):e0005527.
74- Younis BM, Osman M, Khalil EAG, Santoro F, Furini S, Wiggins R, et al. Safety and immunogenicity of ChAd63-KH vaccine in post-kala-azar dermal leishmaniasis patients in Sudan. Mol Ther. 2021;29(7):2366-77.
75- Volpedo G, Bhattacharya P, Gannavaram S, Pacheco-Fernandez T, Oljuskin T, Dey R, et al. The history of live attenuated centrin gene-deleted leishmania vaccine candidates. Pathogens. 2022; 11(4):431.
76- Badiee A, Khamesipour A, Samiei A, Soroush D, Shargh VH, Kheiri MT, et al. The role of liposome size on the type of immune response induced in BALB/c mice against leishmaniasis: rgp63 as a model antigen. Exp Parasitol. 2012;132(4):403-9.
77- Firouzmand H, Sahranavard M, Badiee A, Khamesipour A, Alavizadeh SH, Samiei A, et al. The role of LPD-nanoparticles containing recombinant major surface glycoprotein of Leishmania (rgp63) in protection against leishmaniasis in murine model Immunopharmacol Immunotoxicol. 2018;40(1):72-82.
78- Samiei A, Tamadon AM, Samani SM, Manolios N, Sarvestani EK. Engraftment of plasma membrane vesicles into liposomes: A new method for designing of liposome-based vaccines. Iran J Basic Med Sci. 2014;17(10):772-8.
79- Danesh-Bahreini MA, Shokri J, Samiei A, Kamali-Sarvestani E, Barzegar-Jalali M, Mohammadi-Samani S. Nanovaccine for leishmaniasis: Preparation of chitosan nanoparticles containing leishmania superoxide dismutase and evaluation of its immunogenicity in BALB/c mice. Int J Nanomedicine. 2011;6:835-42.
80- Ahmed SB, Bahloul C, Robbana C, Askri S, Dellagi K. A comparative evaluation of different DNA vaccine candidates against experimental murine leishmaniasis due to *L. major*. Vaccine. 2004;22(13-14):1631-9.
81- Bhowmick S, Ravindran R, Ali N. gp63 in stable cationic liposomes confers sustained vaccine immunity to susceptible BALB/c mice infected with *Leishmania donovani*. Infect Immun. 2008; 76(3): 1003–1015.
82- Ikeogu NM, Akaluka GN, Edechi CA, Salako ES, Onyilagha C, Barazandeh AF, et al. Leishmania immunity: Advancing immunotherapy and vaccine development. Microorganisms. 2020;8(8):1201.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]

83- Coler RN, Goto Y, Bogatzki L, Raman V, Reed SG. Leish-111f, a recombinant polyprotein vaccine that protects against visceral Leishmaniasis by elicitation of CD4+ T cells. Infect Immun.. 2007;75(9):4648-54.
84- Daneshvar H, Namazi MJ, Kamiabi H, Burchmore R, Cleaveland S, Phillips S. Gentamicin-attenuated *Leishmania infantum* vaccine: Protection of dogs against canine visceral leishmaniosis in endemic area of southeast of Iran. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(4):e2757.
85- Podešvová L, Leštinová T, Horáková E, Lukeš J, Volf P, Yurchenko V. Suicidal leishmania. Pathogens. 2020; 9(2):79.
86- Muyombwe A, Olivier M, Ouellette M, Papadopoulou B. Selective killing of leishmania amastigotes expressing a thymidine kinase suicide gene. Exp Parasitol. 1997;85(1):35-42.
87- Sharma R, Avendaño Rangel F, Reis-Cunha JL, Marques LP, Figueira CP, Borba PB, et al. Targeted deletion of centrin in *Leishmania braziliensis* using CRISPR-Cas9-based editing. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:790418.
88- Carrión J, Folgueira C, Soto M, Fresno M, Requena JM. *Leishmania infantum* HSP70-II null mutant as candidate vaccine against leishmaniasis: a preliminary evaluation. Parasit Vectors. 2011;4:150.
89- Gannavaram S, Dey R, Avishek K, Selvapandiyan A, Salotra P, Nakhasi HL. Biomarkers of safety and immune protection for genetically modified live attenuated leishmania vaccines against visceral leishmaniasis - discovery and implications. Front Immunol. 2014;5:241.
90- Ghosh A, Labrecque S, Matlashewski G. Protection against *Leishmania donovani* infection by DNA vaccination: Increased DNA vaccination efficiency through inhibiting the cellular p53 response. Vaccine. 2001;19(23-24):3169-78.
91- Papadopoulou B, Roy G, Breton M, Kündig C, Dumas C, Fillion I, et al. Reduced infectivity of a *Leishmania donovani* biopterin transporter genetic mutant and its use as an attenuated strain for vaccination. Infect Immun. 2002;70(1):62-8.
92- Silvestre R, Cordeiro-Da-Silva A, Santarém N, Vergnes B, Sereno D, Ouaissi A. SIR2-deficient *Leishmania infantum* induces a defined IFN-gamma/IL-10 pattern that correlates with protection. J Immunol. 2007;179(5):3161-70.
93- Montoya A, Checa R, Marino V, Gálvez R, Portero M, De Mari K, et al. Antibodies elicited by the CaniLeish® vaccine: long-term clinical follow-up study of dogs in Spain.. Parasitol Res. 2021;120(4):1471-9.
94- Velez R, Gállego M. Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: A review of available data on their safety and efficacy. Trop Med Int Health. 2020;25(5):540-57.
95- Mutiso JM, Macharia JC, Kiio MN, Ichagichu JM, Rikoi H, Gicheru MM. Development of leishmania vaccines: Predicting the future from past and present experience. J Biomed Res. 2013;27(2):85-102.
96- Aunguldee T, Gerdprasert O, Tangteerawatana P, Jariyapongskul A, Leelayoova S, Wongsatayanon BT. Immunogenicity and potential protection of DNA vaccine of *Leishmania martiniquensis* against leishmania infection in mice. J Infect Dev Ctries. 2021;15(9):1328-38.
97- Rafati S, Zahedifard F, Azari MK, Taslimi Y, Taheri T. *Leishmania infantum*: prime boost vaccination with C-terminal extension of cysteine proteinase type I displays both type 1 and 2 immune signatures in BALB/c mice. Exp Parasitol. 2008;118(3):393-401.
98- Prasanna P, Kumar P, Kumar S, Rajana VK, Kant V, Prasad SR, et al. Current status of nanoscale drug delivery and the future of nano-vaccine development for leishmaniasis - a review. Biomed Pharmacother. 2021;141:111920.
99- Margaroni M, Agallou M, Tsanaktsidou E, Kammona O, Kiparissides C, Karagouni E. Immunoinformatics approach to design a multi-epitope nanovaccine against leishmania parasite: Elicitation of cellular immune responses. Vaccines (Basel). 2023;11(2):304.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-23]