



شیوه ارزیابی کارایی واکسن‌ها با روش‌های هیستوپاتولوژی

محمد اسلام پناه*

محقق، بخش آسیب شناسی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

*نویسنده مسئول: محمد اسلام پناه lm.islampanah@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳-۰۸-۱۴۰۴ تاریخ پذیرش: ۰۸-۱۰-۱۴۰۴

چکیده

واکسن‌ها از شگفتی‌های بزرگ علم پزشکی در قرن بیستم به شمار می‌آیند. واکسن‌ها با کاهش چشم‌گیر میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی، نقش بسزایی در افزایش امید به زندگی در سراسر جهان داشته‌اند. با این حال، ارزیابی اثربخشی واکسن‌ها همچنان چالشی اساسی در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی محسوب می‌شود. هیستوپاتولوژی به‌عنوان ابزاری ارزشمند، امکان بررسی دقیق پاسخ ایمنی میزبان و شناسایی عوارض جانبی احتمالی واکسن را فراهم می‌سازد. از طریق بررسی نمونه‌های بافتی، پژوهشگران می‌توانند تأثیر واکسن را بر اندام‌ها و بافت‌های مختلف ارزیابی کرده و بدین وسیله در توسعه واکسن‌های ایمن‌تر و مؤثرتر نقش ایفا کنند. ترکیب داده‌های هیستوپاتولوژی با سایر روش‌های ارزیابی، دیدگاهی جامع از اثربخشی واکسن و تأثیر آن بر دستگاه ایمنی و بافت‌های میزبان ارائه می‌دهد. در مجموع، هیستوپاتولوژی ابزاری کلیدی در توسعه و ارزیابی واکسن‌ها است و با بررسی تغییرات بافتی ناشی از واکسیناسیون، شواهد مستقیمی از میزان ایمنی‌زایی و ایمنی واکسن فراهم می‌کند.

واژگان کلیدی

ارزیابی، کارایی، واکسن، هیستوپاتولوژی

بیان مساله و اهمیت موضوع

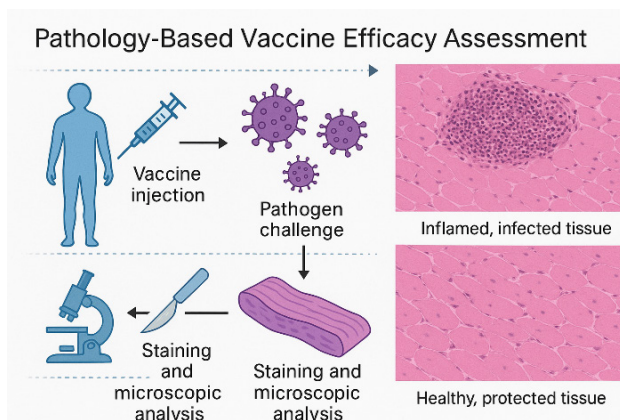
توسعه، تأیید و بهینه‌سازی واکسن‌ها مستلزم ارزیابی دقیق ایمنی و اثربخشی آن‌ها در مراحل پیش‌بالینی و بالینی است. اثربخشی واکسن‌ها به طور معمول از دو جنبه مورد بررسی قرار می‌گیرد: کارایی^۱، که توان واکسن را در کاهش خطر ابتلا به بیماری در شرایط کنترل‌شده آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهد، و اثربخشی^۲، که عملکرد واقعی واکسن را در جمعیت‌های متنوع و شرایط محیطی واقعی ارزیابی می‌کند. روش‌های سرم‌شناختی و ایمنی‌شناسی، مانند اندازه‌گیری عیار پادتن‌ها و سنجش پاسخ‌های یاخته‌ای، شاخص‌های مهمی برای ارزیابی اثرات ایمنی واکسن‌ها هستند، اما این ابزارها به‌تنهایی قادر به ارائه تصویر کامل از تأثیر واکسن بر بافت‌ها و اندام‌های میزبان نیستند.

در این زمینه، پاتولوژی و به‌ویژه هیستوپاتولوژی ابزاری ارزشمند برای ارزیابی دقیق پاسخ‌های ایمنی و اثرات واکسن محسوب می‌شود. بررسی تغییرات میکروسکوپی بافت‌ها، مانند کلیه، کبد، طحال، ریه‌ها و گره‌های لنفاوی، اطلاعات مستقیمی از پاسخ ایمنی، میزان آسیب بافتی و عوارض جانبی احتمالی ناشی از واکسیناسیون فراهم می‌کند. داده‌های هیستوپاتولوژیک امکان شناسایی سازوکارهای محافظتی و آسیب‌زا را در بافت‌های هدف فراهم می‌آورد و نقش مهمی در تصمیم‌گیری برای ادامه تحقیقات پیش‌بالینی ایفا می‌کند. هنگامی که این یافته‌ها با داده‌های ایمنی‌شناسی و مولکولی

ترکیب می‌شوند، دیدگاهی جامع از عملکرد واکسن ارائه کرده و امکان ارزیابی دقیق‌تر کارایی و ایمنی واکسن‌ها را فراهم می‌کنند.

هیستوپاتولوژی همچنین اطلاعات ارزشمندی درباره کیفیت و دوام پاسخ ایمنی ارائه می‌دهد. بسیاری از واکسن‌ها برای ایجاد محافظت کامل به چند دز^۳ با فاصله زمانی مشخص نیاز دارند و پاسخ ایمنی حاصل از دزهای اولیه ممکن است با گذر زمان کاهش یابد. داده‌های هیستوپاتولوژیک، همراه با نتایج ایمنی‌شناسی، شدت و کیفیت این پاسخ‌ها را مشخص کرده و به طراحی برنامه‌های دزبندی^۴ بهینه کمک می‌کنند (تصویر شماره ۱). علاوه بر این، هیستوپاتولوژی می‌تواند شواهدی از وجود یا عدم وجود التهاب بافتی، بافت‌مردگی^۵، تجمع یاخته‌های ایمنی و سایر تغییرات میکروسکوپی مرتبط با واکسیناسیون فراهم کند و به شناسایی عوارض جانبی نادر اما مهم واکسن‌ها، مانند واکنش‌های موضعی یا عمومی، کمک نماید (تصویر شماره ۲).

از آنجا که تمرکز سازمان‌های نظارتی بر تغییر از آزمون‌های درون‌تنی^۶ به آزمون‌های برون‌تنی قرار گرفته است، افق‌های پیش‌روی این مطالعات شامل ادغام بن‌سازه‌های درون‌تراشه‌ای^۷ و برون‌تنی، توسعه سامانه‌های چندبافتی^۸ و بهبود پیش‌بینی پاسخ‌های عمومی و طولانی‌مدت ایمنی می‌باشد. این رویکرد یکپارچه، پایه‌ای علمی و مستحکم برای طراحی واکسن‌های ایمن و مؤثر، بهینه‌سازی برنامه‌های



تصویر شماره ۱- روند طرح واره «ارزیابی پاتولوژی واکسن» (تزریق، چالش با عامل بیماری‌زا، نمونه‌برداری، بررسی بافت و نتایج) به همراه تصویر میکروسکوپی بافت عضله انسان واکسینه شده. رنگ آمیزی H&E.

3. Dosey.
4. Dosing intervaly.
5. Necrosis.
6. In vivo.
7. In silico.
8. Multi-organ-on- chip.

1. Efficacy.
2. Effectiveness.



می‌کنند. ادغام داده‌های هیستوپاتولوژیک و برون‌تنی موجب افزایش دقت تفسیر، کاهش سوگیری مشاهده‌گر و ارتقای پذیرش نتایج در چارچوب الزامات نظارتی مانند دستورالعمل‌های سازمان جهانی بهداشت^{۱۴} و اصول عملیات آزمایشگاهی خوب^{۱۵} می‌شود.

به طور خلاصه، استفاده از هیستوپاتولوژی همراه با سامانه‌های پیشرفته برون تنی و MPS، نه تنها امکان بررسی دقیق اثرات واکسن بر بافت‌ها و اندام‌های میزبان را فراهم می‌کند، بلکه چارچوبی علمی و جامع برای بهینه‌سازی فرمول‌بندی‌ها، برنامه‌های دز یابی و پیش‌بینی ایمنی واکسن‌ها ایجاد می‌کند و بدین ترتیب نقش محوری در توسعه واکسن‌های ایمن و اثربخش و ارتقای سلامت جمعیت ایفا می‌نماید. (۱، ۲، ۳، ۷، ۸).

دستاوردها

کاربردهای هیستوپاتولوژی در ارزیابی واکسن (تصویر شماره ۳)

- اثربخشی واکسن: شناسایی اینکه آیا واکسن مانع آسیب بافتی ناشی از عامل بیماری‌زا می‌شود.
- ایمنی واکسن: بررسی عوارض احتمالی عمومی یا موضعی.
- بهینه‌سازی دز و برنامه واکسیناسیون: تعیین تعداد دوزها و فاصله زمانی لازم برای ایجاد پاسخ محافظتی کافی.
- توسعه واکسن جدید: ارائه شواهد مستقیم از بافت برای

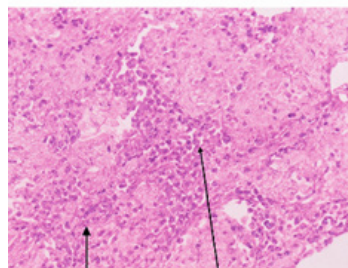
دز یابی، پیشگیری از عوارض جانبی و ارتقای سلامت عمومی در سطح جهانی فراهم می‌کند.

با پیشرفت فناوری، سامانه‌های میکروفیزیولوژی (MPS)^۹ و اندام روی تراشه^{۱۰} به‌عنوان بن‌سازه‌های زیست‌شناختی برون‌تنی^{۱۱} نقش فزاینده‌ای در ارزیابی هیستوپاتولوژیک واکسن‌های انسان، دام و طیور پیدا کرده‌اند. این سامانه‌ها شبیه‌سازی دقیق ریزمحیط‌های بافتی را فراهم می‌کنند و امکان تحلیل سازوکار پاسخ‌ها، پیش‌بینی واکنش‌های التهابی و غربال‌گری ایمنی را با حداقل استفاده از حیوانات فراهم می‌آورند. در کنار آن، بن‌سازه‌های تقلیدی^{۱۲} و گره لافی تراشه^{۱۳} پاسخ‌های دستگاه ایمنی ذاتی و تطبیقی را به‌صورت واحد و پویا شبیه‌سازی می‌کنند؛ فعال‌سازی یاخته‌های دندریتیک و ماکروفاژ، تولید سایتوکاین‌های کلیدی و شکل‌گیری پاسخ حافظه‌ای در این سامانه‌ها امکان‌پذیر است و داده‌های حاصل می‌تواند یافته‌های اندام تراشه یا هیستوپاتولوژی حیوانی را تکمیل و جهت‌دهی کند. این فناوری‌ها امکان تحلیل دقیق‌تر سازوکارهای ایمنی واکسن، ارزیابی واکنش‌های ناخواسته و طراحی ایمن‌تر را فراهم می‌آورند.

همچنین، آزمون‌های برون‌تنی مکمل هیستوپاتولوژی هستند و با ارائه داده‌های کمی در زمینه فعال‌سازی یاخته‌های ایمنی، الگوی ترشح سایتوکاین‌ها و سمیت یاخته‌ای بالقوه، چارچوبی تحلیلی برای تفسیر تغییرات میکروسکوپی فراهم

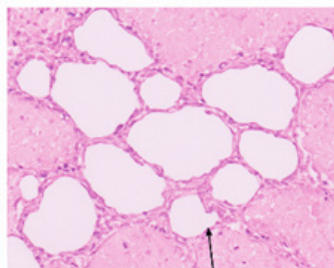
Histopathological evaluation of lung tissue in calves vaccinated against bovine pneumonia complex

Unvaccinated calf



Extensive necrosis
Hyperemia
Heavy neutrophilic infiltration

Vaccinated calf



Normal alveolar wall thickness
Reduced inflammation
No necrosis

تصویر شماره ۲- ارزیابی هیستوپاتولوژی بافت ریه در گوساله‌های واکسینه شده علیه کمپلکس پنومونی گاوی- سمت راست: بافت ریه گوساله واکسینه شده و سمت چپ: ریه گوساله غیر واکسینه. رنگ آمیزی H&E × ۲۰۰.

9. Microphysiological Systems.

10. Organ-on-Chip .

11. In vitro.

12. MIMIC.

13. Lymph Node-on-Chip.

14. (World Health Organization)(WHO).

15. (Good Laboratory Practice (GMP).

می‌دهند و به محققان اجازه می‌دهند کیفیت، شدت و نوع پاسخ ایمنی را در سطح بافت‌ها تحلیل کنند (تصویرهای شماره ۴ و ۵). داده‌های حاصل می‌تواند میزان فعال‌سازی یاخته‌های ایمنی، توزیع آن‌ها در بافت‌ها و ساختار ریخت‌شناسی اندام‌ها را به صورت دقیق نشان دهد، و نقش مهمی در تعیین کارایی واکسن‌ها در مراحل پیش‌بالینی ایفا نماید.

۲. شناسایی عوارض جانبی بالقوه

مطالعات هیستوپاتولوژی امکان شناسایی عوارض جانبی نادر یا موضعی ناشی از واکسیناسیون را فراهم می‌کنند، که ممکن است شامل التهاب بافتی، بافت‌مردگی، تجمع یاخته‌های ایمنی و سایر تغییرات میکروسکوپی باشد. بسیاری از این تغییرات در روش‌های سرم‌شناختی یا بالینی به سختی قابل تشخیص هستند و هیستوپاتولوژی با ارائه شواهد دقیق، به تعیین ایمنی واکسن‌ها کمک می‌کند. این اطلاعات برای بهینه‌سازی فرمولاسیون، طراحی برنامه‌های دزیابی و کاهش خطر عوارض جانبی حیاتی است.

۳. افزایش دقت در پیش‌بینی اثربخشی واقعی واکسن

ترکیب داده‌های هیستوپاتولوژی با نتایج سرم‌شناختی و ایمنی‌شناسی دیدگاهی جامع از عملکرد واکسن فراهم

ارزیابی بهتر اثرات واکسن در مراحل پیش‌بالینی.

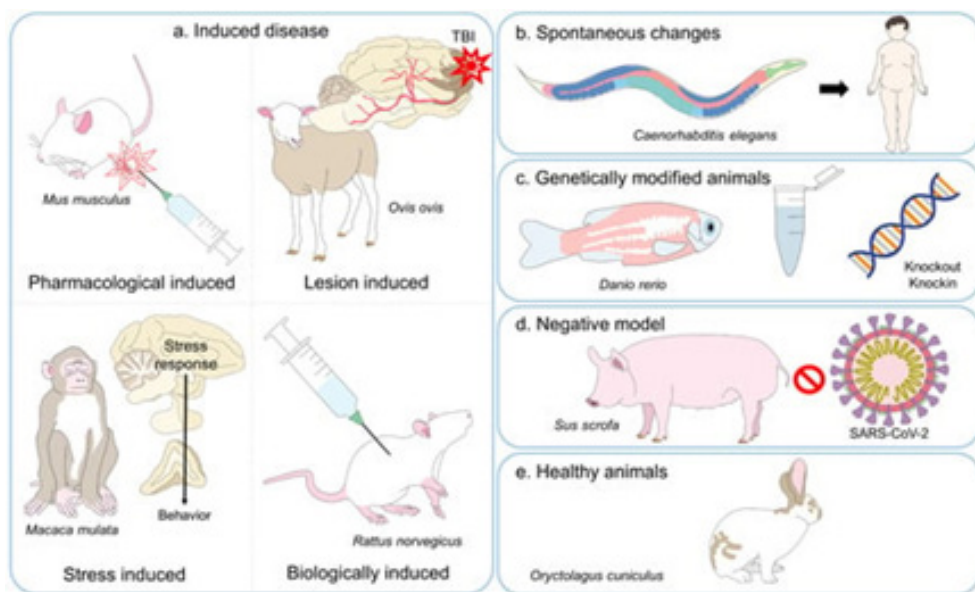
(a) الگوهای اصلی، در آن‌ها حیوانات با تجویز دارو یا سایر مواد زیستی، وارد کردن آسیب یا قرار دادن آن‌ها در معرض تنش یا سایر شرایط محیطی، وادار به ارائه آسیب‌شناسی مشابه آسیب‌شناسی که بر انسان یا سایر حیوانات تأثیر می‌گذارد، می‌شوند. در مقابل، الگوهای مبتنی بر تغییرات خودبه‌خودی:

(b) حیواناتی که روند طبیعی زندگی آن‌ها را مستعد ابتلا به یک بیماری خاص می‌کند. (c) حیوان مورد آزمایش اصلاح ژنتیکی شده، حیواناتی با ژن یا پروتئین سرکوب‌شده^{۱۶} هستند. برخلاف استفاده از حیوانات سالم (e)، الگوهای منفی (d) از حیواناتی استفاده می‌کنند که مستعد ابتلا به بیماری‌های خاص نیستند، اما برای ارزیابی حساسیت به یک آسیب‌شناسی خاص مانند آسیب مغزی ضربه‌ای (TBI)^{۱۷} به کار می‌روند. (۲،۴،۷،۸،۱۰).

الف) اهداف استفاده از هیستوپاتولوژی در ارزیابی واکسن

۱. ارائه شواهد مستقیم و دقیق از پاسخ ایمنی

هیستوپاتولوژی به عنوان یک ابزار قدرتمند در ارزیابی واکسن‌ها، امکان بررسی تغییرات میکروسکوپی در بافت‌های اندام‌های هدف از جمله کبد، طحال، کلیه، ریه‌ها و گره‌های لنفاوی را فراهم می‌آورد. این بررسی‌ها شواهد مستقیمی از واکنش‌های ایمنی یاخته‌ای و بافتی پس از واکسیناسیون ارائه



تصویر شماره ۳- اهمیت الگوهای حیوانی در تحقیقات زیست پزشکی: بینش‌ها و کاربردهای فعلی.

16. Knockout protein.

17. Traumatic Brain Injury.

بازسازی بافت، اطلاعات حیاتی برای تعیین ایمنی و قابلیت ادامه توسعه واکسن ارائه می‌دهند. این شواهد به محققان کمک می‌کنند تا خطرهای احتمالی را شناسایی کرده و طراحی مطالعات بالینی را بر اساس داده‌های پیش‌بالینی هدایت کنند.

۶. افزایش اعتماد به داده‌های ایمنی و کارایی

شواهد مستقیم حاصل از بررسی‌های بافتی، مکمل داده‌های ایمنی‌شناسی و بالینی هستند و به تأیید علمی ایمنی و اثربخشی واکسن‌ها کمک می‌کنند. این اطلاعات برای نهادهای نظارتی، از جمله سازمان غذا و دارو (FDA)^{۱۸} و WHO، اهمیت ویژه‌ای دارد و به پذیرش نتایج مطالعات پیش‌بالینی کمک می‌کند. ترکیب داده‌های هیستوپاتولوژی و سرم‌شناختی، امکان تفکیک پاسخ‌های ایمنی مطلوب از واکنش‌های نامطلوب یا سمی را فراهم می‌آورد (۱، ۴، ۵، ۶، ۹، ۱۰).

مراحل انجام مطالعه هیستوپاتولوژی در ارزیابی واکسن

۱. انتخاب الگوی آزمایشی

ارزیابی واکسن‌ها با هیستوپاتولوژی به طور معمول در الگوی حیوانی مانند موش، موش صحرایی، خوکچه‌هندی و میمون انجام می‌شود. انتخاب الگو به هدف واکسن، مسیر عفونت

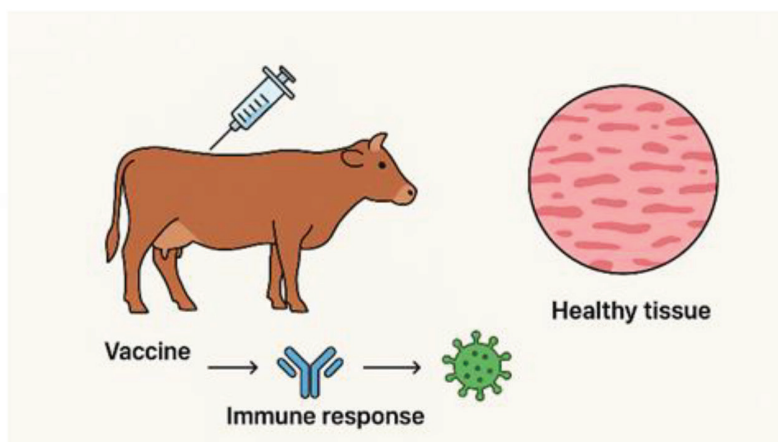
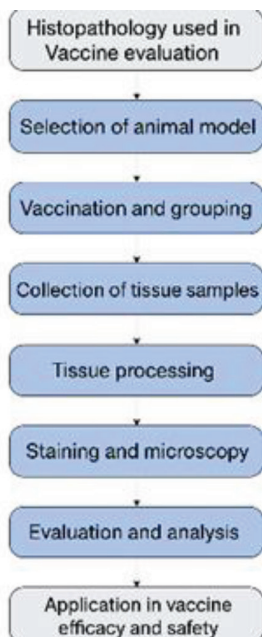
می‌کند. این رویکرد امکان پیش‌بینی بهتر اثربخشی واکسن در جمعیت‌های واقعی و متنوع را ایجاد می‌کند و به محققان اجازه می‌دهد که اثرات واکسن را نه تنها در شرایط آزمایشگاهی بلکه در سطح بافت‌های انسانی و دامی بررسی کنند.

۴. بهینه‌سازی طراحی واکسن‌ها و برنامه‌های دزیایی

اطلاعات دقیق حاصل از هیستوپاتولوژی درباره شدت و کیفیت پاسخ ایمنی می‌تواند تعیین کند که چه تعداد دز و در چه فاصله زمانی برای ایجاد محافظت کافی لازم است. داده‌های بافتی کمک می‌کنند تا برنامه‌های واکسیناسیون بهینه‌سازی شوند، دزهای تقویتی مناسب تعیین گردد و محافظت طولانی‌مدت افزایش یابد. این امر نقش اساسی در توسعه واکسن‌های انسانی، دام و طیور دارد و امکان تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد علمی را فراهم می‌کند.

۵. پشتیبانی از مراحل پیش‌بالینی و تصمیم‌گیری‌های تحقیقاتی

در مراحل پیش‌بالینی، ارزیابی دقیق اثرات بافتی واکسن در حیوانات الگو نقش تعیین‌کننده‌ای در تصمیم‌گیری برای ورود به مطالعات بالینی دارد. یافته‌های هیستوپاتولوژی، شامل شدت التهاب، تجمع یاخته‌های ایمنی، بافت‌مردگی و



تصویرهای شماره ۴ و ۵- روند مراحل متوالی هیستوپاتولوژی در ارزیابی واکسن‌ها و اجرای آن روی الگوی حیوانی.

18. Food and Drug Administration.

ب) مزایای استفاده از سامانه‌های پیشرفته برون‌تنی و سامانه‌های میکروفیزیولوژی (MPS) در ارزیابی واکنش

سامانه‌های میکروفیزیولوژی^{۲۳} (MPS) و فن‌آوری «اندام روی تراشه» به‌عنوان بن‌سازه‌های زیست‌شناختی برون‌تنی پیشرفته، امکان بازسازی دقیق ریزمحیط‌های بافتی و عملکردی انسان را در شرایط پایش شده آزمایشگاهی فراهم می‌کنند. این سامانه‌ها با تقلید ساختار، پویایی یاخته‌ای و مسیرهای امواج‌دهی بافتی، ابزارهای توانمندی برای تحلیل سازوکار پاسخ‌های ایمنی و غربال‌گری واکنش‌ها محسوب می‌شوند و در عین حال وابستگی به الگوهای حیوانی را به حداقل می‌رسانند.

در این چارچوب، سامانه‌های پودمانی ایمنی نقش کلیدی در شبیه‌سازی مراحل مختلف پاسخ ایمنی ایفا می‌کنند:

- سامانه شبیه‌سازی یا MIMIC به‌عنوان یک الگوی زیست‌سنجی انسانی برون‌تنی، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی را به‌صورت پودمانی و مرحله‌مند شبیه‌سازی می‌کند و امکان بررسی تعاملات پیچیده بین یاخته‌های ایمنی را فراهم می‌سازد.

- پودمان^{۲۴} (PTE) واکنش‌های اولیه یاخته‌های ارائه‌دهنده پادگن، به‌ویژه یاخته‌های دندریتیک و ماکروفاژها، در مواجهه با پادگن‌ها و یاورهای واکنشی را بازسازی می‌کند.

- پودمان^{۲۵} (LTE) فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و B، تولید سایتوکاین‌ها و شکل‌گیری پاسخ‌های شبه‌حافظه‌ای را در سطح بافت لنفوئیدی شبیه‌سازی می‌کند.

علاوه بر این، گره لنفی روی تراشه با تقلید ساختار و عملکرد اندام‌های لنفاوی ثانویه انسان، امکان بررسی پویا و زمان‌مند فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و B، تولید سایتوکاین‌ها و القای پاسخ‌های حافظه‌ای را فراهم می‌سازد. این رویکرد، تحلیل دقیق‌تری از کارایی ایمنی شناختی واکنش‌ها در شرایط نزدیک به فیزیولوژی انسانی ارائه می‌دهد.

در مجموع، این فناوری‌ها امکان پیش‌بینی هم‌زمان ایمنی و کارایی واکنش‌ها، غربالگری فرمولاسیون‌های مختلف و ارزیابی یاورهای واکنشی را بدون اتکای مستقیم به الگوهای حیوانی فراهم می‌کنند و به‌عنوان مکملی ارزشمند برای داده‌های حاصل از مطالعات هیستوپاتولوژی حیوانی عمل می‌نمایند.

طبیعی و اندام‌های هدف بستگی دارد و به تعیین سازوکارهای ایمنی و میزان آسیب بافتی کمک می‌کند (تصویر شماره ۵).

۲. واکنش‌های ایمنی و گروه‌بندی

حیوانات به گروه‌های مختلف تقسیم می‌شوند:

- گروه واکنش‌دهنده با دز مشخص
 - گروه شاهد که دارونما یا محلول بافر دریافت می‌کند.
 - گروه چالش که بعد از واکنش‌های ایمنی با عامل بیماری‌زا مواجه می‌شود.
- این گروه‌بندی امکان مقایسه تفاوت‌های پاسخ ایمنی و اثرات بافتی ناشی از واکنش با کنترل طبیعی را فراهم می‌کند.

۳. جمع‌آوری نمونه‌های بافتی

پس از دوره‌ای مشخص، حیوانات تحت بررسی قرار می‌گیرند و نمونه‌های بافتی از اندام‌های هدف گرفته می‌شود، از جمله:

- کبد و طحال: ارزیابی پاسخ ایمنی عمومی
- ریه‌ها: بررسی واکنش‌های تنفسی
- گره‌های لنفاوی و مغز استخوان: فعالیت یاخته‌های ایمنی
- قلب و کلیه: بررسی عوارض عمومی

۴. پردازش بافت‌ها

بافت‌ها به‌طور معمول فرمالین‌گذاری و پارافین‌گذاری می‌شوند تا ساختار میکروسکوپی حفظ شود و با برش‌های نازک (۴-۵ میکرومتر) روی اسلاید قرار می‌گیرند.

۵. رنگ‌آمیزی و بررسی میکروسکوپی

- رنگ‌آمیزی استاندارد هماتوکسیلین و ائوزین (H&E)^{۱۹} برای بررسی ساختار عمومی و آسیب بافتی
- رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمونوهیستوشیمی (IHC)^{۲۰} برای شناسایی یاخته ایمنی، سایتوکاین یا عوامل بیماری‌زا
- گاهی رنگ‌آمیزی فلورسنت^{۲۱} یا روش مولکولی برای نمایش بیان پروتئین خاص

۶. ارزیابی و تحلیل

محققان تغییرات ریخت‌شناسی و آسیب‌های بافتی را شناسایی می‌کنند، از جمله:

- التهاب بافتی
 - بافت‌مردگی یا خزان یاخته‌ای^{۲۲}
 - تجمع یاخته‌های ایمنی (نوتروفیل، لنفوسیت، ماکروفاژ)
 - تغییرات ساختاری اندام‌ها
- این یافته‌ها سپس با داده‌های سرم‌شناختی و ایمنی‌شناسی ترکیب می‌شوند تا تصویر جامع از کارایی و اثربخشی واکنش ایجاد شود.

23. Microphysiological Systems.

24. Peripheral Tissue Equivalent.

25. Lymphoid Tissue Equivalent.

19. Hematoxylin and eosin.

20. Immunohistochemistry.

21. Fluorescent staining.

22. Apoptosis.



از نواحی تشریحی یکسان، همراه با ضخامت مناسب، دقت تشخیص و قابلیت مقایسه بین گروه‌ها را افزایش می‌دهد. چهارم، به کارگیری سامانه‌های نمره‌دهی کمی یا نیمه کمی استاندارد، کورسازی ارزیاب و استفاده از رنگ آمیزی‌های تکمیلی و ایمونوهیستوشیمی، از بروز سوگیری جلوگیری کرده و امکان تحلیل آماری معنادار را فراهم می‌کند. در نهایت، ادغام یافته‌های هیستوپاتولوژی با داده‌های ایمنولوژی عملکردی و روش‌های مکمل برون‌تنی، شرط لازم برای تفسیر صحیح کارایی واکسن و افزایش قابلیت تعمیم نتایج به شرایط انسانی است. این مجموعه اقدامات، هیستوپاتولوژی را از یک ابزار توصیفی به یک مؤلفه تصمیم‌ساز در توسعه واکسن‌ها تبدیل می‌کند.

فهرست منابع

1. Gewaily M, Elhaig MM, Hassan R, El Husseiny AM, El Shehaby A. Cytokines, serological, and histopathological assessment of vaccine effects. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(7):1325. doi:10.3390/vaccines11071325.
2. Ghosh D, Bai B, Ji Q, Palliyil S, Yang G, Kumar A, et al. State of the art preclinical evaluation of COVID-19 vaccine candidates. *Exploration of Immunology*. 2021;1:440-460. doi:10.37349/ei.2021.00030.
3. Kadhim TJ, Ebrahimkhan M, Ahmed HS. Histopathological study of the cecal tonsils post-Newcastle vaccines. *AIP Conf Proc*. 2023;2475:100008. doi:10.1063/5.0123456.
4. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Preclinical evaluation of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in nonhuman primates: immunogenicity, safety, and lung histopathology. *Sci Adv*. 2022;8(9):eabj9815. doi:10.1126/sciadv.abj9815.
5. Meng F, Wang Y, Chen C, et al. The inactivated and ISA 61 VG adjuvanted vaccine enhances protection against cross-serotype *Listeria monocytogenes*. *Vet Res*. 2025;56:60. doi:10.1186/s13567-025-01483-2.
6. Mohta A, Saini R, Khullar G, et al. Histopathological spectrum of cutaneous reactions to COVID-19 vaccines. *J Cutan Pathol*. 2023;50(3):215-25. doi:10.1111/cup.14328.
7. Shanmugaraj B, Vaidyanathan S, Phoolcharoen W, et al. Preclinical evaluation of a plant-derived SARS-CoV-2 subunit vaccine: immu-

پیش‌بینی پاسخ‌های ایمنی ذاتی با رویکردهای برون‌تنی

سامانه‌های برون‌تنی پیشرفته، از جمله MIMIC و اندام‌های روی تراشه، قادرند فعال‌سازی اولیه یاخته‌های دندریتیک و ماکروفاژها، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و مسیرهای کلیدی امواج‌دهی مرتبط با ایمنی ذاتی را شبیه‌سازی و پیش‌بینی کنند. این قابلیت، امکان غربالگری واکسن‌ها، یاورها و دژهای مختلف را پیش از ورود به مطالعات حیوانی یا کارآزمایی‌های بالینی فراهم کرده و فرآیند توسعه واکسن را به سمت تصمیم‌گیری مبتنی بر داده‌های انسانی محور سوق می‌دهد.

کاربرد سامانه‌های درون‌تراشه‌ای و برون‌تنی در ارزیابی واکنش‌زایی^{۲۶} واکسن

ارزیابی واکنش‌زایی واکسن، شامل واکنش‌های موضعی و عمومی، یکی از مؤلفه‌های اساسی در تعیین بی‌ضرری و ایمنی فرآورده‌های واکسنی است. سامانه‌های درون‌تراشه‌ای با بازسازی ریزمحیط‌های التهابی، امکان پیش‌بینی این واکنش‌ها و شناسایی مسیرهای مولکولی مرتبط با التهاب را فراهم می‌کنند.

به‌طور هم‌زمان، الگوهای برون‌تنی نظیر MIMIC و گره لثی روی تراشه، فعال‌سازی سلول‌های ایمنی و الگوی تولید سایتوکاین‌ها را شبیه‌سازی کرده و در نتیجه به کاهش خطر بروز عوارض جانبی، بهینه‌سازی فرمولاسیون واکسن و محدودسازی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی کمک می‌کنند. ترکیب این فناوری‌ها، بخش جدایی‌ناپذیری از چارچوب نوین توسعه واکسن‌های انسانی محور و ارزیابی ایمنی پیش‌بالینی محسوب می‌شود.

توصیه ترویجی

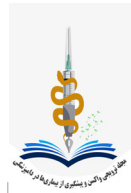
برای دستیابی به نتیجه‌گیری معتبر و قابل اتکا از مطالعات هیستوپاتولوژی در ارزیابی کارایی واکسن‌ها، رعایت مجموعه‌ای از الزامات فنی و تحلیلی ضروری است.

نخست، انتخاب زمان مناسب نمونه‌برداری نقش تعیین‌کننده‌ای در تفسیر یافته‌ها دارد؛ به‌گونه‌ای که نمونه‌گیری در مراحل حاد، تحت‌حاد و مرحله بازیابی امکان تمایز میان پاسخ ایمنی گذرا، واکنش‌زایی قابل قبول و آسیب بافتی پایدار را فراهم می‌سازد.

دوم، انتخاب محل نمونه‌برداری باید مبتنی بر ساز و کار عمل واکسن باشد و علاوه بر محل تزریق، اندام‌های ایمنی اولیه و ثانویه نظیر گره‌های لثی ناحیه‌ای، طحال و بافت‌های هدف احتمالی را دربر گیرد. این رویکرد امکان ارزیابی هم‌زمان پاسخ‌های ایمنی موضعی و عمومی را فراهم می‌کند.

سوم، نحوه برش و آماده‌سازی بافت از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ برش‌های استاندارد، جهت‌دار و تکرارپذیر

26. Reactogenicity.



nogenicity, safety, and histopathological analyses. *Front Immunol.* 2022;13:xxxx. doi:10.3389/fimmu.2022.1063679.

8. Sunagar R, et al. Preclinical evaluation of safety and immunogenicity of a vaccine candidate: in vivo observations, necropsy, and histopathological evaluations. *Front Immunol.* 2022;xx(xx):xxx-xxx. doi:10.3389/fimmu.2022.1063679.

9. Wegner M, Lisowski P, Pietrzak A, et al. Histopathological assessment and in ovo vaccination effects: bursa of Fabricius changes in broiler chickens. *Animals (Basel).* 2025;15(12):1722. doi:10.3390/ani15121722.

10. Wood DJ, et al. A collaborative study of the histopathological evaluation of the WHO neurovirulence test for poliovirus vaccines. *Vaccine.* 1994;12(4):xxx-xxx.

