

# Vaccine cho COVID-19: Vai trò của các tá dược miễn dịch

Lê Khánh Thiên, Phạm Hoàng Tính, Trần Văn Hiếu\*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

Đứng trước tình trạng khẩn cấp khi virus gây bệnh viêm phổi cấp (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2) đã lây lan trên toàn cầu, vaccine là một trong những tuyến phòng thủ không thể thiếu để đẩy lùi đại dịch coronavirus disease 2019 (COVID-19). Quá trình gây đáp ứng miễn dịch hiệu quả thường cần những tá dược miễn dịch (adjuvant) thích hợp với vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa tế bào tua trưởng thành. Thật vậy, quá trình trình diện kháng nguyên của tế bào tua không thể thiếu sự hỗ trợ của các đồng phân tử kích thích (co-stimulatory molecule), vốn chỉ được biểu hiện ở những tế bào tua trưởng thành, để kích hoạt đáp ứng của tế bào T. Trong bài tổng quan này, chúng tôi tổng hợp lại những tá dược miễn dịch đã được biết rõ để sử dụng trong vaccine cũng như tính chất và tác động kích thích đáp ứng miễn dịch của những tá dược miễn dịch này đối với cả đáp ứng miễn dịch thể lẫn đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Bên cạnh đó, khả năng ứng dụng của các tá dược miễn dịch trong vaccine COVID-19 và những thách thức đi cùng cũng sẽ được thảo luận. Nhìn chung, mặc dù những tá dược miễn dịch có sẵn được cấp phép sử dụng trong vaccine đã đạt được những thành công nhất định, sự ra đời của những thế hệ tá dược miễn dịch mới vẫn rất cần thiết để giúp tạo ra vaccine hiệu quả chống lại những vi sinh vật gây bệnh không thể tránh khỏi khác trong tương lai.

**Từ khóa:** đáp ứng miễn dịch dịch thể, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, đáp ứng miễn dịch thích ứng, tá dược miễn dịch, vaccine

## MỘT SỐ VACCINE PHÒNG COVID-19 NỔI BẬT

Đứng trước thực trạng virus gây bệnh viêm phổi cấp SARS-CoV-2 đang lây lan với tốc độ nhanh chóng trên toàn cầu, vaccine là một trong những tuyến phòng thủ quan trọng mà con người có thể sử dụng để kìm hãm sự lây lan của virus, cũng như giúp người được tiêm vaccine tránh được những triệu chứng nặng và trường hợp tử vong nếu nhiễm phải virus. Hiện nay, nhiều loại vaccine phòng COVID-19 đã ra đời dựa trên nhiều công nghệ khác nhau, bao gồm: vaccine virus bất hoạt (Vero Cell của Sinopharm hay CoronaVac của Sinovac Biotech)<sup>1,2</sup>, vaccine vector virus (Vaxzevria của Oxford/AstraZeneca hay Sputnik V của Viện Nghiên cứu Dịch tễ học và Vi sinh vật học Gamaleya, Nga)<sup>3</sup>, vaccine mRNA (Comirnaty của Pfizer/BioNTech hay Spikevax của Moderna)<sup>3</sup>, hay vaccine tiểu phần (NVX-CoV2373 của Novavax hay Nanocovax của Nanogen đã hoàn thành đánh giá thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3a)<sup>4,5</sup>. Nhìn chung, các vaccine có chung cách tiếp cận là sử dụng những kháng nguyên từ SARS-CoV-2 để gây đáp ứng trong cơ thể nhằm tạo kháng thể kháng lại virus. Trong đó, kháng nguyên đóng vai trò chính trong quá trình gây đáp ứng là protein gai S (spike protein) trên hạt

virus giữ nhiệm vụ tương tác với thụ thể angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) trên nguyên bào sợi phổi<sup>3,6</sup>. Do đó, việc gây đáp ứng để hệ miễn dịch tạo kháng thể trung hòa protein gai S giúp khóa tương tác giữa virus và thụ thể trên tế bào chủ, từ đó ngăn virus xâm nhập.

## VAI TRÒ CỦA TÍN HIỆU TỪ CÁC KIỂU MẪU PHÂN TỬ CỦA VI SINH VẬT TRONG ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH THÍCH ỨNG

Trong các vaccine tiểu phần, mặc dù kháng nguyên (vai trò cung cấp tín hiệu thứ 1 trong quá trình đáp ứng miễn dịch) là thành phần chính của vaccine, tuy nhiên hiệu quả gây đáp ứng sẽ không cao nếu kháng nguyên không được đi kèm với tá dược miễn dịch... Trong quá trình đáp ứng miễn dịch, các tế bào tua (dendritic cell/DC) trình diện các đoạn peptide từ kháng nguyên đã được thực bào trên các phức hợp tương hợp mô chính (major histocompatibility complex/MHC) trên bề mặt để tế bào T nhận diện thông qua thụ thể tế bào T (T-cell receptor/TCR)<sup>7</sup>. Chỉ khi được hoạt hóa bằng quá trình trình diện kháng nguyên từ tế bào tua, tế bào T mới có thể tiếp tục tham gia vào các bước tiếp theo trong quá trình đáp

Bộ môn Công nghệ Sinh học Phân tử - Môi trường, Phòng thí nghiệm Cầm biến Sinh học, Khoa Sinh học - Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

### Liên hệ

**Trần Văn Hiếu**, Bộ môn Công nghệ Sinh học Phân tử - Môi trường, Phòng thí nghiệm Cầm biến Sinh học, Khoa Sinh học - Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

### Lịch sử

- Ngày nhận: 11-10-2021
- Ngày chấp nhận: 28-6-2022
- Ngày đăng: 30-6-2022

DOI: 10.32508/stdjns.v6i2.1139



### Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Trích dẫn bài báo này:** Thiên L K, Tính P H, Hiếu T V. Vaccine cho COVID-19: Vai trò của các tá dược miễn dịch. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 6(2):2041-2063.

ứng của hệ miễn dịch thích ứng (adaptive immune response)<sup>7</sup>. Tuy nhiên, quá trình hoạt hóa tế bào T đòi hỏi tín hiệu của các phân tử đồng kích thích (tín hiệu thứ 2) là protein B7 (gồm hai dạng là B7-1 và B7-2 tương tác với đồng thụ thể kích thích CD28 trên tế bào T để truyền tín hiệu hoạt hóa) trên tế bào tua<sup>7-9</sup> (Hình 1A). Nếu quá trình trình diện kháng nguyên thiếu sự hỗ trợ của phân tử đồng kích thích, hiệu quả hoạt hóa tế bào T rất thấp (Hình 1B), dẫn đến quá trình đáp ứng miễn dịch thích ứng kém hiệu quả<sup>7,10</sup>. Đến nay, các nghiên cứu đã làm sáng tỏ nguồn gốc tín hiệu thứ 2 của các phân tử đồng kích thích xuất phát từ quá trình tế bào tua nhận diện các kiểu mẫu phân tử liên quan tới vi sinh vật xâm nhiễm (pathogen-associated molecular pattern/PAMP)<sup>7</sup>. PAMP là các dạng phân tử xuất hiện chung ở số lượng lớn những loài vi sinh vật, chẳng hạn lipopolysaccharide (LPS) ở vi khuẩn gram âm, RNA mạch đôi (dsRNA) ở một số virus, peptidoglycan ở vi khuẩn, glucan ở nấm. Khi vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể, các PAMP của chúng được nhận diện bởi các thụ thể nhận diện kiểu mẫu phân tử (pattern recognition receptor/PRR) của các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh (innate immune system), trong đó có tế bào tua<sup>7,11,12</sup>. Các PRR có thể là những thụ thể đỉnh màng như các Toll-like receptor (TLR)<sup>13</sup>, các C-type lectin receptor (CLR)<sup>14</sup> hay những thụ thể nội bào như retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)<sup>15,16</sup>. Quá trình nhận diện các PAMP thông qua PRR kích hoạt những con đường tín hiệu nội bào hoạt hóa các nhân tố phiên mã (như nuclear factor  $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B, interferon regulatory factor/IRF 3, c-Jun N-terminal kinase 1/JNK1)<sup>17-19</sup> để thúc đẩy tế bào tua trưởng thành, biểu hiện các phân tử đồng kích thích, và tiết các cytokine như interleukin (IL)-2, IL-12 kích hoạt hệ miễn dịch thích ứng<sup>20</sup>. Một số cặp PAMP/PRR điển hình bao gồm: lipoteichoic acid/TLR2, peptidoglycan/TLR1-TLR2, LPS/TLR4, flagellin/TLR5, RNA mạch đôi (double-stranded RNA/dsRNA)/TLR3, RNA virus ngắn/RIG-I, RNA virus dài/MDA5,  $\beta$ -glucan/dectin 1,  $\alpha$ -mannan/dectin 2 (Hình 2)<sup>16</sup>. Do đó, trong các loại vaccine, tá dược miễn dịch được sử dụng thường là các dạng PAMP thu nhận từ vi sinh vật (trừ một số trường hợp ngoại lệ) giúp thúc đẩy quá trình trưởng thành của tế bào tua để cung cấp tín hiệu thứ 2 cho quá trình đáp ứng miễn dịch thích ứng.

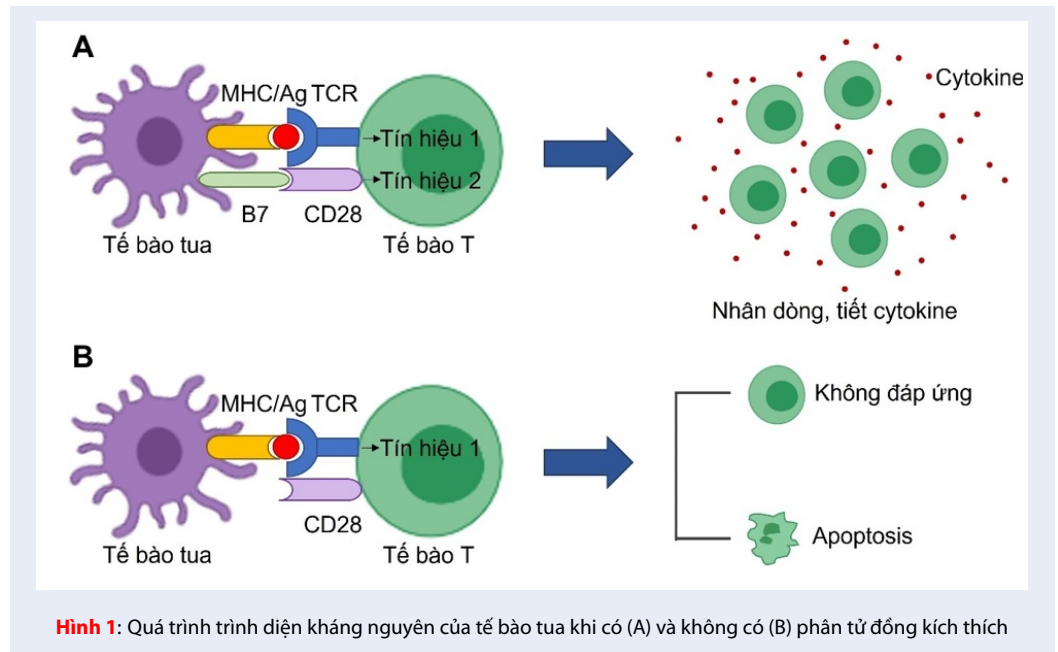
### CÁC TÁ DƯỢC MIỄN DỊCH HỖ TRỢ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ (HUMORAL IMMUNE RESPONSE)

Đáp ứng miễn dịch dịch thể cùng với đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là hai dạng đáp ứng đặc

trung của hệ miễn dịch thích ứng. Quá trình đáp ứng miễn dịch dịch thể bắt đầu khi tế bào T CD4<sup>+</sup>, còn gọi là tế bào T giúp đỡ (helper T cell/ $T_H$ ) gồm các dạng chính là  $T_H1$ ,  $T_H2$ ,  $T_H17$ , được hoạt hóa sau khi nhận diện kháng nguyên được trình diện trên phân tử MHC lớp II (MHC-II) của tế bào tua<sup>7</sup>. Sau đó, các tế bào T giúp đỡ tiếp tục hoạt hóa tế bào B mang thụ thể đặc hiệu kháng nguyên nhân dòng và biệt hóa thành các tương bào tiết kháng thể nhận diện và trung hòa các vi sinh vật xâm nhiễm<sup>7</sup>. Đến nay, một số các tá dược miễn dịch hỗ trợ quá trình đáp ứng miễn dịch dịch thể đã được nghiên cứu và phát triển.

### Tá dược miễn dịch nhôm (Alum)

Tá dược miễn dịch nhôm (các muối không tan của nhôm, phổ biến nhất là aluminium hydroxide, aluminium phosphate, aluminium oxyhydroxide) là một tá dược miễn dịch đặc biệt vì không có bản chất là PAMP từ vi sinh vật như những tá dược miễn dịch khác<sup>21-23</sup>. Một số vaccine COVID-19 sử dụng tá dược miễn dịch nhôm là Nanocovax (Nanogen, Việt Nam) hay MVC-COV1901 (Medigen, Đài Loan)<sup>24</sup>. Mặc dù cách thức kích thích tế bào T CD4<sup>+</sup> của tá dược miễn dịch nhôm vẫn chưa được hiểu hết, tuy nhiên một số cơ chế đã được đề xuất. Cụ thể, ion Al<sup>3+</sup> trong tinh thể muối nhôm có khả năng tương tác với những nhóm chức tích điện âm trên protein kháng nguyên, từ đó dẫn đến quá trình trao đổi giữa kháng nguyên với những anion trong tinh thể muối nhôm làm thúc đẩy kháng nguyên hấp phụ lên bề mặt tinh thể (Hình 3). Từ đó, kháng nguyên khi đưa vào cơ thể được giải phóng chậm từ tinh thể muối nhôm giúp quá trình đáp ứng miễn dịch được kéo dài liên tục theo thời gian<sup>25</sup>. Cơ chế thứ hai được các nghiên cứu đề cập là khả năng gây tổn thương mô của nhôm. Trong đó, các tế bào chết ở mô bị tổn thương tại vị trí gây đáp ứng giải phóng ra các kiểu mẫu phân tử liên quan đến tổn thương (damage-associated molecular pattern/DAMP) như adenosine triphosphate (ATP), uric acid, DNA, và các thành phần này hoạt hóa hệ miễn dịch thích ứng<sup>26-29</sup>. Trong đó, ATP và uric acid cảm ứng con đường tín hiệu viêm của các phân tử NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3), còn các DNA giải phóng từ tế bào chết sau khi bị tế bào tua thực bào được nhận diện bởi enzyme nội bào cyclic guanosine monophosphate (GMP)-adenosine monophosphate (AMP) synthase (cGAS) để cảm ứng stimulator of interferon gene (STING), là protein thiết yếu của tính miễn dịch bẩm sinh. NLRP3 và STING sau khi được cảm ứng sẽ hoạt hóa các nhân tố phiên mã như NF- $\kappa$ B và IRF3 giúp tăng cường biểu hiện các cytokine giữ vai trò kích

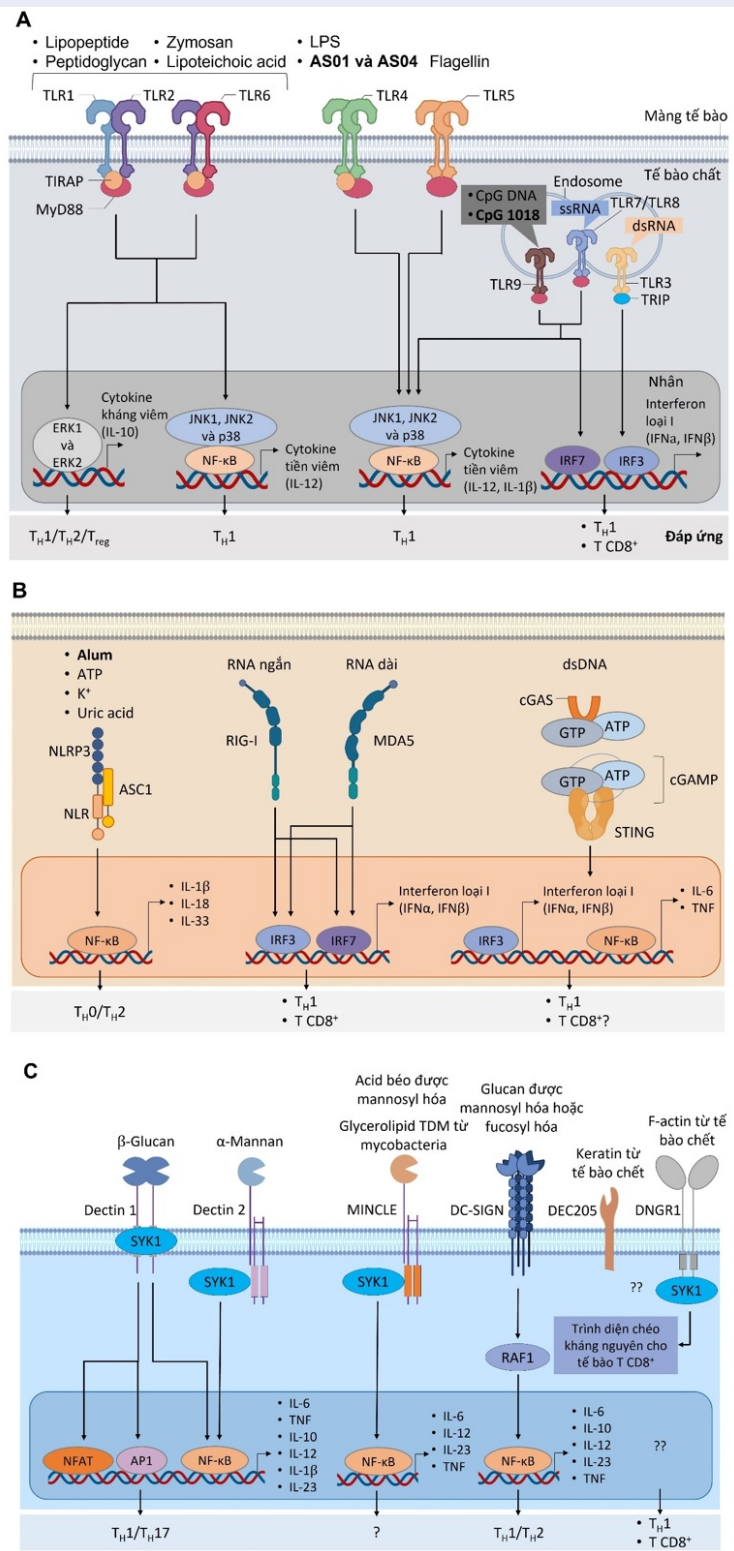


thích hệ miễn dịch thích ứng<sup>16,26,30,31</sup>. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất của tá dược miễn dịch nhôm là khả năng kích thích tế bào B chuyển lớp kháng thể sang immunoglobulin (Ig) E<sup>26</sup> (dạng kháng thể giữ vai trò ngăn chặn kí sinh trùng và liên quan đến dị ứng). Không như kháng thể IgG, IgE rất ít phân bố trong máu mà thường chỉ có nhiều ở màng nhầy, do đó khả năng nhận diện và trung hòa vi sinh vật trong máu của IgE rất thấp<sup>32</sup>. Cơ chế tá dược miễn dịch nhôm giúp tế bào B chuyển lớp kháng thể sang IgE đã được chứng minh là bởi IL-6 (một trong số các cytokine được tiết bởi tế bào tua nhờ con đường NF- $\kappa$ B và IRF3) sẽ kích thích tế bào T giúp đỡ biệt hóa thành T<sub>H</sub>2<sup>33-35</sup>. Cuối cùng, các tế bào T<sub>H</sub>2 tiết các cytokine như IL-4 kích thích tế bào B chuyển lớp kháng thể và tiết IgE<sup>26,36-39</sup>. Ngoài ra, tá dược miễn dịch nhôm cũng có nhược điểm phụ là khả năng gây độc cho tế bào và mô<sup>40</sup>.

### Tá dược miễn dịch nhũ hóa (emulsion adjuvant)

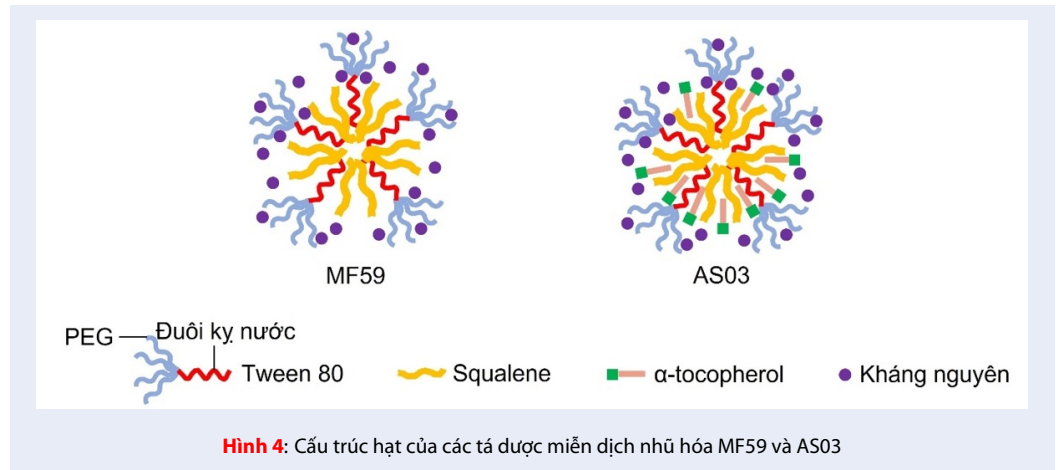
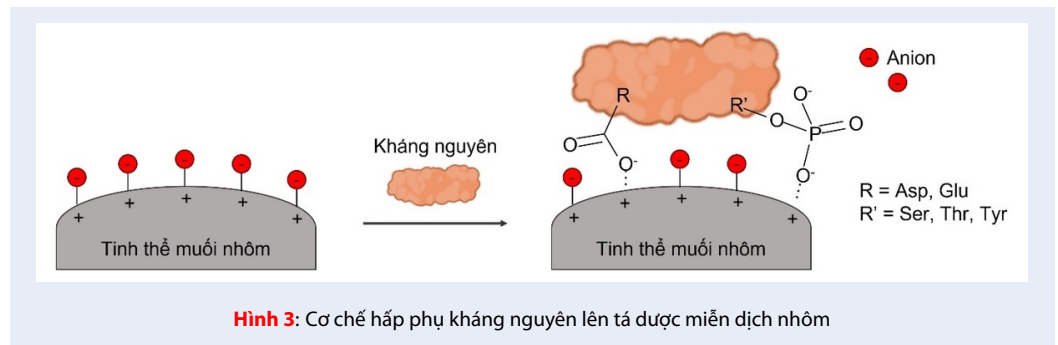
Giống như nhôm, tá dược miễn dịch nhũ hóa cũng không phải là PAMP từ vi sinh vật. Trong đó, squalene (một dạng dầu với bản chất là hydrocarbon không no, có tính tương thích sinh học và phân hủy sinh học và thường được sử dụng như một dạng dưỡng chất bổ sung cho cơ thể) là chất nhũ hóa phổ biến được sử dụng làm tá dược miễn dịch. Với tính kỵ nước cao, squalene được sử dụng làm chất nhũ hóa để tạo nên những cấu trúc hạt có khả năng mang và giải phóng chậm kháng nguyên tại vị trí gây đáp

ứng giúp quá trình đáp ứng miễn dịch được diễn ra liên tục trong thời gian dài, từ đó nâng cao hiệu quả tiết kháng thể của tế bào B<sup>41,42</sup>. Ngoài ra, trong vaccine, squalene còn được nhũ tương hóa bằng một số chất hoạt động bề mặt như Tween 80 hay Span 85 (tá dược miễn dịch MF59) để giúp những hạt squalene tan trong nước tốt hơn<sup>43</sup> (Hình 4). Cơ chế hỗ trợ đáp ứng miễn dịch thích ứng của MF59 cũng đã được chứng minh<sup>16</sup>. Cụ thể, MF59 kích thích đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu hạt tiết các chemokine như C-C motif chemokine ligand (CCL) 2, CCL4, CCL5, C-X-C motif chemokine ligand (CXCL) 8, từ đó thu hút các tế bào miễn dịch đến vị trí gây đáp ứng và tiếp tục tiết các chemokine này. Quá trình khuếch đại tín hiệu chemokine kích thích tế bào tua cùng một số tế bào miễn dịch khác (thông qua tương tác giữa chemokine với các thụ thể tương ứng trên tế bào) di chuyển về các hạch bạch huyết để trình diện kháng nguyên cho tế bào T<sup>44,45</sup>. Ngoài ra, MF59 cũng được chứng minh có khả năng gây tổn thương mô để giải phóng những thành phần trong tế bào như ATP, uric acid giúp kích thích đáp ứng miễn dịch thích ứng tương tự cơ chế của tá dược miễn dịch nhôm<sup>46,47</sup>. Dạng tá dược miễn dịch nhũ hóa cải tiến khác là Adjuvant System 03 (AS03), một sự kết hợp giữa MF59 và  $\alpha$ -tocopherol, một dạng của vitamin E (Hình 4). Trong các thử nghiệm trên chuột,  $\alpha$ -tocopherol thúc đẩy các tế bào miễn dịch tiết CCL2, CCL3, CXCL1, IL-6, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) để kích thích các bạch cầu thực bào kháng nguyên và di chuyển về hạch bạch huyết để



Hình 2: Quá trình nhận diện các PAMP bằng TLR (A), PRR nội bào (B), và CLR (C) <sup>16</sup>.



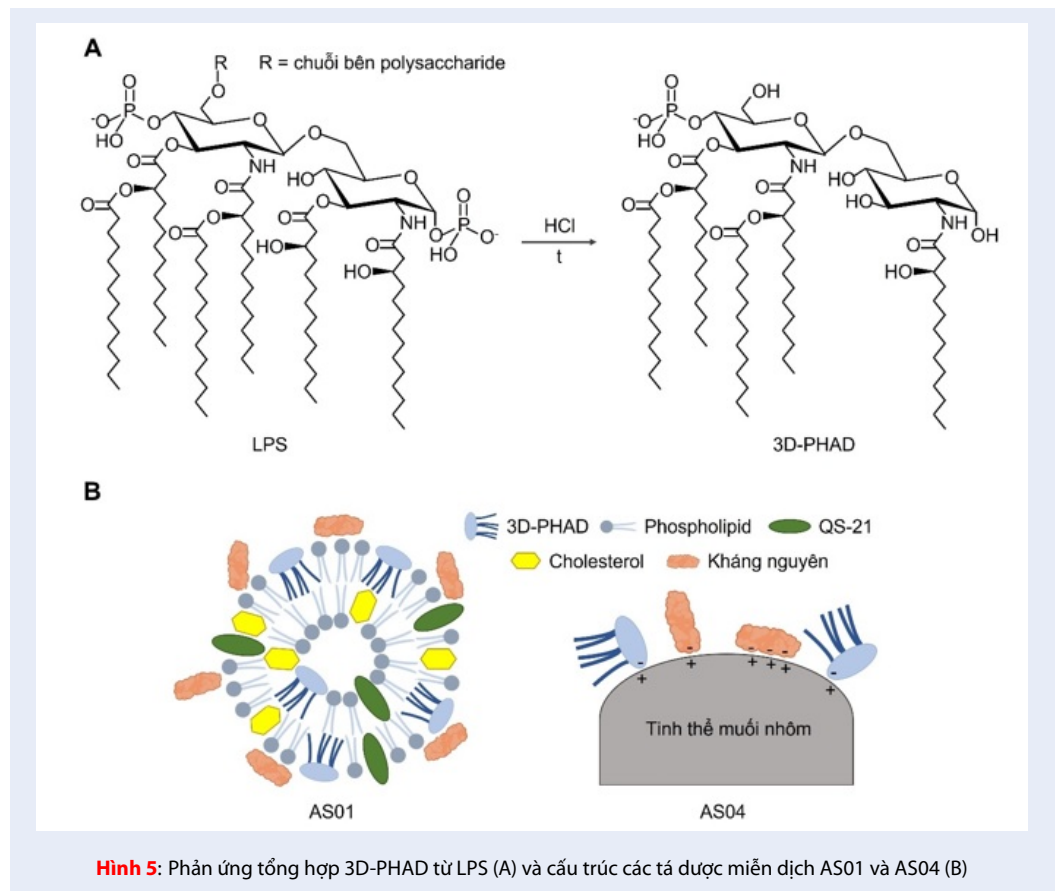


hỗ trợ đáp ứng miễn dịch thích ứng<sup>48</sup>. Trong một nghiên cứu thử nghiệm vaccine H5N1 trên người, tá dược miễn dịch AS03 cho thấy khả năng kích thích sự biểu hiện của CXCL10 và interferon (IFN)- $\gamma$  giúp tế bào tua, bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân tăng biểu hiện của các gen mã hóa MHC, các enzyme phân cắt peptide như endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 (ERAP2), tripeptidyl-peptidase 2 (TPP2)<sup>49</sup> cần thiết cho quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên.

### Tá dược miễn dịch LPS

Tá dược miễn dịch LPS là một trong những tá dược miễn dịch điển hình có nguồn gốc là PAMP của vi sinh vật. LPS, còn gọi là nội độc tố (endotoxin), là những phân tử lipid liên kết các chuỗi polysaccharide có nguồn gốc từ màng ngoài (outer membrane) của vi khuẩn gram âm. LPS kích thích tế bào tua trưởng thành và biểu hiện phân tử đồng kích thích B7-1 bằng con đường tín hiệu của TLR4<sup>50,51</sup>, từ đó hoạt hóa hệ miễn dịch thích ứng đáp ứng theo hướng  $T_H1$  giúp kích hoạt tế bào B tiết kháng thể IgG<sup>52</sup>. Tuy có khả năng kích thích mạnh hệ miễn dịch thích ứng, LPS vẫn mang độc tính vì có bản chất là nội độc tố của vi khuẩn, trong đó nghiêm trọng nhất là khả năng gây

sốc nhiễm trùng và tử vong<sup>53</sup>. Do đó, để ứng dụng làm tá dược miễn dịch trong vaccine, LPS thường được biến đổi để loại bỏ độc tính. Dạng LPS không độc được sử dụng nhiều nhất để làm tá dược miễn dịch là monophosphoryl lipid A (MPL) được tạo ra bằng phương pháp thủy phân trong acid các phân tử lipid A từ vi khuẩn để loại bớt một nhóm phosphate ở vị trí 1' của gốc đường glucosamine và loại các chuỗi bên polysaccharide, hoặc thậm chí có thể loại bớt một chuỗi acid béo ở vị trí 3' trên glucosamine tạo ra sản phẩm 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A, còn gọi là 3-deacylphosphorylated hexaacyl disaccharide (3D-PHAD) (Hình 5A)<sup>54-56</sup>. Các nghiên cứu cho thấy MPL có độc tính giảm hơn 1000 lần so với các dạng LPS gốc<sup>54</sup> do mất đi một nhóm phosphate nên làm giảm sự biểu hiện của các cytokine tiền viêm liên quan đến sốc nhiễm trùng<sup>57</sup>. Tuy nhiên, dù độc tính giảm rất nhiều, nhưng MPL vẫn giữ được khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch thích ứng<sup>58,59</sup>. Trong một số nghiên cứu, 3D-PHAD được sử dụng ở dạng hấp phụ trên tá dược miễn dịch nhôm thông qua nhóm phosphate tích điện âm (tạo thành hỗn hợp tá dược miễn dịch AS04) để nâng cao hiệu quả hỗ trợ đáp ứng miễn dịch thích ứng (Hình 5B)<sup>60,61</sup>. Tương



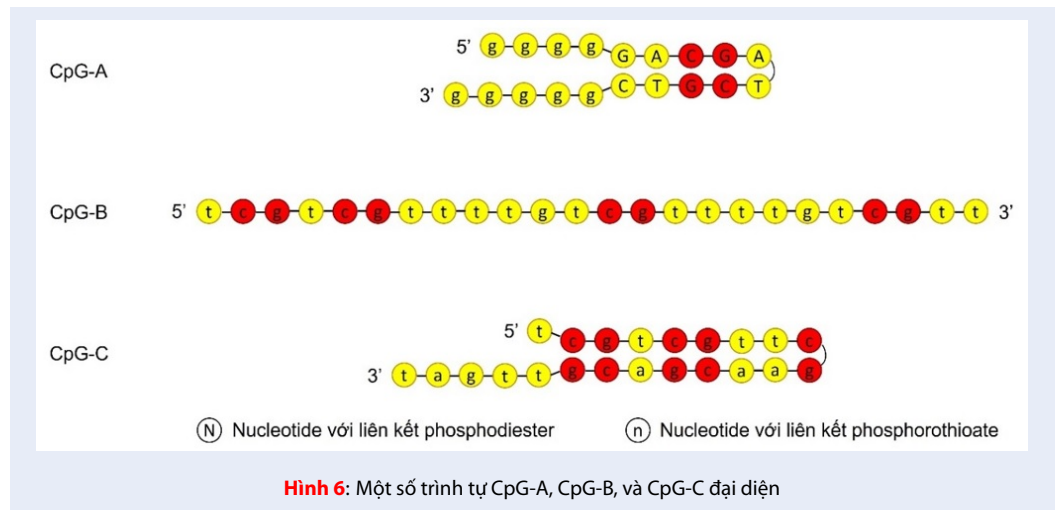
**Hình 5:** Phản ứng tổng hợp 3D-PHAD từ LPS (A) và cấu trúc các tá dược miễn dịch AS01 và AS04 (B)

tự với AS04, AS01 cũng là một tá dược miễn dịch sử dụng 3D-PHAD nhưng được kết hợp với saponin QS-21 trong cấu trúc hạt liposome<sup>62,63</sup> (Hình 5B). QS-21 đã được chứng minh là có khả năng kích thích các tế bào tua nuôi cấy *in vitro* (được biệt hóa từ tế bào THP-1) trưởng thành thông qua sự tăng biểu hiện của IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF), MHC-II, và phân tử đồng kích thích B7-2. Tác động này đã được chứng minh là thông qua hai cơ chế: một là sau khi các hạt liposome QS-21 được nhập bào (endocytosis), với bản chất là saponin, các QS-21 có khả năng làm tăng tính thấm của các túi lysosome làm giải phóng cathepsin B giúp hoạt hóa NF- $\kappa$ B; hai là QS-21 có khả năng hoạt hóa con đường tín hiệu của spleen tyrosine kinase (Syk)<sup>64</sup>.

### Tá dược miễn dịch cytosine-phosphate-guanine (CpG)

Các oligodeoxynucleotide (ODN) CpG ở vi sinh vật có khả năng kích thích mạnh hệ miễn dịch thích ứng đáp ứng theo hướng  $T_H1$ . Các đoạn CpG này sau khi được tế bào tua thực bào tương tác với TLR9 đỉnh màng endosome để kích hoạt con đường tín hiệu

phụ thuộc myeloid differentiation factor 88 (MyD88) giúp hoạt hóa các nhân tố phiên mã như IRF3, IRF7 thúc đẩy tế bào tua trưởng thành và tiết các cytokine như IFN- $\alpha$  và IL-6<sup>65</sup>. Hiện nay, các tá dược miễn dịch CpG được sử dụng trong nghiên cứu vaccine đều là những đoạn ODN mạch đơn được tổng hợp hóa học mang biến đổi phosphorothioate để kháng lại tác động phân cắt của các nuclease nội bào và được chia làm ba loại là CpG-A, CpG-B, và CpG-C với trình tự và cấu trúc riêng (Hình 6)<sup>65-68</sup>. Trong đó, CpG-A thường chỉ mang một hoặc hai dinucleotide CG ở đoạn trình tự bất cặp đối ngẫu (palindromic motif) và có thêm đuôi poly-G mang biến đổi phosphorothioate ở đầu 3' và 5'<sup>65,66,68</sup>. Khác với CpG-A, CpG-B không có đuôi poly-G, thường tồn tại ở dạng mạch thẳng tuy một số trường hợp có thể ở dạng tự bất cặp, mang biến đổi phosphorothioate trên toàn bộ trình tự và có nhiều CG hơn<sup>65-68</sup>. CpG-C là trình tự mang những đặc điểm của cả hai dạng CpG-A và CpG-B với trình tự bất cặp đối ngẫu chứa nhiều CG, mang biến đổi phosphorothioate trên toàn bộ trình tự và không có đuôi polyG<sup>65-68</sup>. Cách thức kích thích đáp ứng miễn dịch của CpG phụ thuộc vào việc CpG



**Hình 6:** Một số trình tự CpG-A, CpG-B, và CpG-C đại diện

tồn tại ở dạng monomer hay multimer (được quyết định bởi trình tự và cấu trúc của CpG)<sup>69</sup>. Trong đó, CpG-B (tồn tại ở dạng monomer) sau khi bị thực bào được chuyển vào các túi endosome muộn biểu hiện lysosome-associated membrane protein-1 (LAMP-1), sau đó hoạt hóa tế bào tua trưởng thành (tăng mức biểu hiện B7-1 và B7-2) nhưng lại không tiết IFN- $\alpha$ <sup>69</sup>. Ngược lại, CpG-A, với khả năng kết cụm thành dạng multimer nhờ có đuôi poly-G, sẽ được chuyển vào các túi endosome biểu hiện transferrin receptor (TfR), từ đó kích thích tế bào tua tiết IFN- $\alpha$  nhưng lại không trưởng thành (mức biểu hiện các phân tử B7 rất thấp)<sup>69</sup>. CpG-C, tồn tại ở dạng dimer do mang đặc điểm lai của CpG-A và CpG-B, có khả năng kích thích tế bào tua trưởng thành lần tiết IFN- $\alpha$  vì có thể được chuyển vào cả hai dạng túi endosome trên<sup>69</sup>. Do đó, cách thức tá được miễn dịch CpG hoạt hóa tế bào tua phụ thuộc vào dạng túi endosome diễn ra tương tác giữa CpG và TLR9. Tuy nhiên, cơ chế phân tử của vấn đề này vẫn chưa được xác định. Hiện nay, tá được miễn dịch CpG đã được sử dụng rất nhiều trong nghiên cứu vaccine, trong đó có cả vaccine cho COVID-19<sup>16,70</sup>. Tuy nhiên, mặc dù có rất nhiều loại CpG đã được nghiên cứu, chỉ có CpG 1018, một dạng CpG-B dài 22 nucleotide với trình tự 5'-TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA-3'<sup>66</sup>, là tá được miễn dịch CpG duy nhất được cấp phép sử dụng cho vaccine trên người<sup>16,70</sup>.

### Tá được miễn dịch flagellin

Flagellin là một protein hình cầu có khả năng tự liên kết để tạo thành cấu trúc sợi tiên mao (lông roi) ở một số vi khuẩn gram âm, thí dụ như *Escherichia coli* hay *Salmonella*<sup>71</sup>. Flagellin được chứng minh là phối tử của TLR5 trên các tế bào trình diện kháng

nguyên. Hiện nay, flagellin bắt đầu được quan tâm nghiên cứu để có thể phát triển thành một dạng tá được miễn dịch mới cho vaccine. Flagellin có đặc điểm nổi bật là khả năng kích thích mạnh hệ miễn dịch thích ứng đáp ứng theo hướng  $T_H1$  nhưng lại ít gây ra tác dụng phụ, thí dụ khả năng gây độc, như các tá được miễn dịch nhôm hay LPS<sup>72</sup>. Cơ chế hoạt hóa tế bào tua của flagellin cũng đã được hiểu rõ. Flagellin có thể tương tác với thụ thể TLR5 dạng homodimer để hoạt hóa NF- $\kappa$ B theo con đường tín hiệu phụ thuộc MyD88, hoặc tương tác với thụ thể heterodimer TLR5/TLR4 để hoạt hóa IRF3 theo con đường tín hiệu phụ thuộc TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$  (TRIF)<sup>73-75</sup>. Cả hai nhân tố phiên mã NF- $\kappa$ B và IRF3 sau đó đều cảm ứng sự biểu hiện của các cytokine tiền viêm quan trọng trong đáp ứng miễn dịch thích ứng như IL-1 $\beta$ , IL-12, INF- $\beta$ <sup>72</sup>. Tín hiệu của TLR5 kích hoạt bởi flagellin cũng giúp tế bào tua trưởng thành, tăng cường biểu hiện MHC-II và các phân tử đồng kích thích B7, đồng thời kích thích tế bào tua tiết các chemokine như CCL2, CCL3, CCL4, CXCL1, CXCL2, CXCL8 hướng hóa tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu di chuyển tới hạch bạch huyết để hỗ trợ đáp ứng miễn dịch thích ứng<sup>76</sup>. Những nghiên cứu trên cho thấy flagellin là một trong những ứng viên tá được miễn dịch tiềm năng cho đáp ứng  $T_H1$ <sup>77</sup>. Tuy nhiên, hạn chế lớn nhất của flagellin là tính sinh miễn dịch vì đây là protein của vi khuẩn, do đó có thể cạnh tranh đáp ứng của hệ miễn dịch với các kháng nguyên của vaccine. Từ đó, một số nghiên cứu đã tiến hành tạo các phiên bản thu nhỏ của flagellin dưới dạng protein tái tổ hợp để giảm tính sinh miễn dịch nhưng vẫn giữ được khả năng tương tác với TLR5 của flagellin nhằm ứng dụng làm tá được miễn dịch trong vaccine<sup>78</sup>.

## TÁ DƯỢC MIỄN DỊCH HỖ TRỢ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO (CELL-MEDIATED IMMUNE RESPONSE)

Khác với đáp ứng miễn dịch dịch thể cần sự giúp đỡ của tế bào T CD4<sup>+</sup>, tế bào T giữ vai trò chính trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là T CD8<sup>+</sup> (còn gọi là tế bào T gây độc). Trong đó, các tế bào nhiễm trình diện các peptide từ kháng nguyên của vi sinh vật đã xâm nhập tế bào trên các phân tử MHC lớp I (MHC-I). Sau khi nhận diện kháng nguyên lạ được trình diện trên MHC-I bằng TCR, tế bào T CD8<sup>+</sup> tiết các protein gây độc để tiêu diệt tế bào nhiễm<sup>7</sup>. Trong một số bệnh truyền nhiễm gây ra bởi vi sinh vật tăng trưởng nội bào, đáp ứng miễn dịch dịch thể tỏ ra kém hiệu quả do kháng thể không thể tiếp cận được vi sinh vật ẩn náu bên trong tế bào. Khi đó, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bởi tế bào T CD8<sup>+</sup> sẽ phát huy hiệu quả để tiêu diệt tế bào nhiễm giúp ngăn vi sinh vật phát triển. Quá trình hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> cũng cần tế bào tua hỗ trợ nhưng kháng nguyên sẽ được trình diện trên MHC-I của tế bào tua<sup>7</sup>. Tuy nhiên, trong tế bào tua, chỉ có các kháng nguyên nội bào mới được trình diện trên MHC-I, còn các kháng nguyên được thực bào trong các túi phagosome đều được trình diện theo con đường MHC-II để kích hoạt miễn dịch dịch thể. Do đó, muốn kích thích miễn dịch qua trung gian tế bào, vaccine cần có chiến lược phù hợp để kích thích tế bào tua trình diện chéo kháng nguyên (antigen cross-presentation) từ MHC-II sang MHC-I<sup>7,79-81</sup>. Đây thực sự là một thách thức lớn khi hiện nay chỉ có rất ít vaccine làm được điều này<sup>16</sup>. Một trong số hiếm hoi các vaccine gây được đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là vaccine yellow fever 17D (YF-17D) ngừa bệnh sốt vàng da<sup>82</sup>.

### Tá dược miễn dịch dsRNA

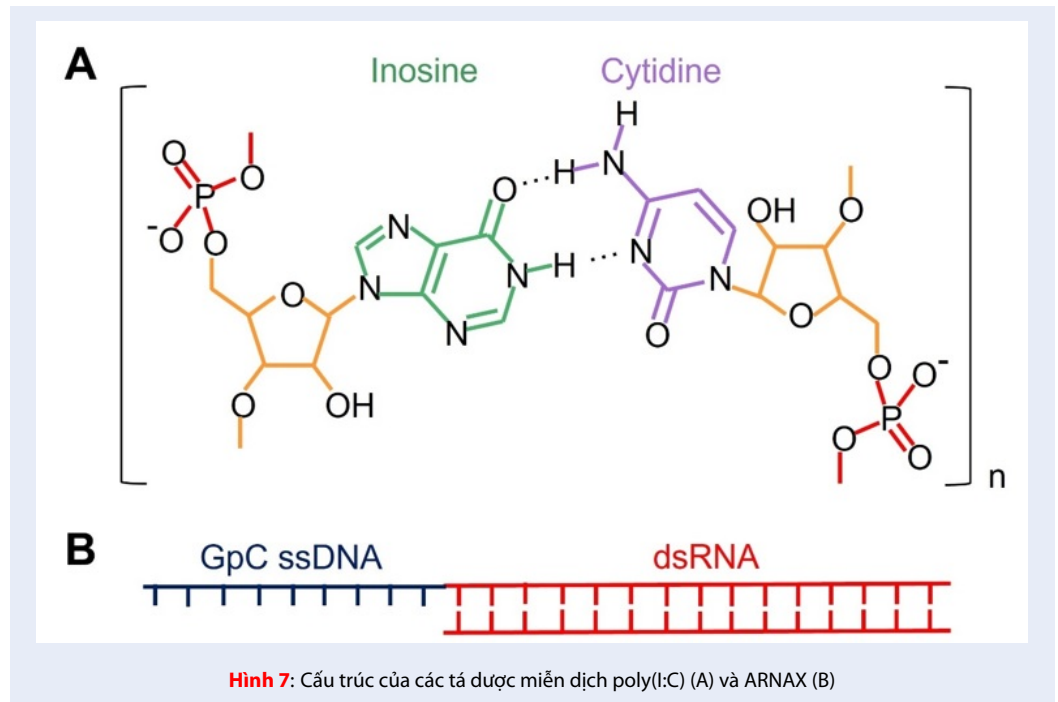
Các phân tử dsRNA là kiểu mẫu đặc trưng ở một số virus có khả năng nổi bật là kích hoạt được đáp ứng của cả tế bào T<sub>H</sub>1 lẫn tế bào T CD8<sup>+</sup>. Hai dạng dsRNA được sử dụng phổ biến nhất để làm tá dược miễn dịch trong nghiên cứu vaccine là polyinosinic-polycytidylic acid, gọi tắt là poly(I:C) (Hình 7A)<sup>83-85</sup>, và guanine-phosphate-cytosine (GpC) DNA-capped dsRNA, còn có tên gọi khác là ARNAX (Hình 7B)<sup>86-88</sup>. Trong đó, poly(I:C) là dạng dsRNA tổng hợp hóa học sử dụng hai loại ribonucleotide là inosine và cytidine (không thuộc bốn loại ribonucleotide của RNA trong tự nhiên) có khả năng bắt cặp bổ sung với nhau, còn ARNAX là các đoạn dsRNA được biến đổi để gắn thêm một đoạn

DNA GpC mạch đơn ở một đầu 5'. Cơ chế hoạt hóa tế bào T<sub>H</sub>1 của các kiểu mẫu dsRNA đã được hiểu rõ là nhờ khả năng kích thích tế bào tua trưởng thành thông qua tương tác với thụ thể TLR3 để hoạt hóa NF-κB và IRF3 thông qua con đường tín hiệu phụ thuộc TRIF<sup>88</sup>. Các nghiên cứu cũng đã chứng minh poly(I:C) có khả năng hoạt hóa tế bào tua trưởng thành với sự tăng biểu hiện của các phân tử B7, MHC-II, và IFN loại I (type I IFN) để hoạt hóa tế bào T CD4<sup>+</sup><sup>89,90</sup>. Ngược lại, cơ chế hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> của dsRNA vẫn chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy cách thức dsRNA thúc đẩy tế bào tua trình diện chéo kháng nguyên để hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> cũng phụ thuộc vào con đường tín hiệu TLR3-IRF3 khi chứng minh tá dược miễn dịch ARNAX mất khả năng kích thích đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup> ở chuột bị loại gene *Tlr3*, *Ticam1*, *Irf3*, trong khi đó khả năng hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> của ARNAX vẫn được giữ nguyên khi loại những gene không thuộc con đường tín hiệu của TLR3 như *Mavs* hay *Myd88*<sup>91</sup>. Mặc dù cơ chế chưa được hiểu hết, nhiều nghiên cứu vẫn cho thấy dsRNA có khả năng kích thích mạnh tế bào T CD8<sup>+</sup> đáp ứng và hình thành tế bào nhớ<sup>92</sup>, thậm chí ngay cả khi không có sự giúp đỡ của tế bào T CD4<sup>+</sup><sup>93</sup>.

### Tá dược miễn dịch imidazoquinoline (IMQ)

Các hợp chất IMQ đã được chứng minh có đặc tính của một tá dược miễn dịch thông qua khả năng tương tác với TLR7 và TLR8 là hai dạng thụ thể nhận diện kiểu mẫu ssRNA (thuộc nhóm thụ thể đỉnh màng endosome cùng với TLR3 và TLR9) ở tế bào trình diện kháng nguyên mặc dù IMQ không phải RNA<sup>94,95</sup>. Các phân tích tin sinh học đã chứng minh mô hình tương tác giữa một số IMQ và TLR7<sup>95</sup>. Cơ chế TLR7/TLR8 hoạt hóa tế bào tua cũng đã được hiểu rõ là thông qua con đường tín hiệu của MyD88 để hoạt hóa các nhân tố phiên mã NF-κB và IRF7<sup>96-98</sup>. Giống với TLR3, tín hiệu từ TLR7/TLR8 có thể hoạt hóa đáp ứng của cả miễn dịch dịch thể lẫn miễn dịch qua trung gian tế bào<sup>99</sup>. Thí dụ, trong nghiên cứu của Wille-Reece và cộng sự<sup>100</sup>, resiquimod (R-848), một dạng hợp chất IMQ, tỏ ra kém hiệu quả trong việc hoạt hóa đáp ứng của tế bào T<sub>H</sub>1 và T CD8<sup>+</sup> ở chuột với kháng nguyên protein Gag của human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) khi ở dạng tá dược miễn dịch tự do. Tuy nhiên, khi gắn kết R-848 với Gag, hiệu quả đáp ứng của tế bào T<sub>H</sub>1 và T CD8<sup>+</sup> đặc hiệu kháng nguyên đã được gia tăng đáng kể nhờ khả năng thúc đẩy tế bào tua trưởng thành với sự gia tăng biểu hiện của B7-1, B7-2, và CD40. Mặc dù quá trình hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> từ con đường tín





Hình 7: Cấu trúc của các tá dược miễn dịch poly(I:C) (A) và ARNAX (B)

hiệu của TLR7/TLR8 được kích thích bởi R-848 chưa được hiểu hết, nghiên cứu này cho rằng quá trình trên được đảm nhiệm bởi các tế bào tua biểu hiện CD8 (CD8<sup>+</sup> DC) sau khi được kích thích bởi IFN- $\alpha$  được tiết từ các tế bào tua dạng tương bào (plasmacytoid DC/pDC)<sup>100</sup>. Tế bào tua CD8<sup>+</sup>, một dạng tế bào tua có nguồn gốc từ dòng lympho, đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là có khả năng trình diện chéo kháng nguyên và hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> mạnh hơn các tế bào tua từ dòng tủy<sup>101-103</sup>. Nghiên cứu của Cerovic và cộng sự<sup>104</sup> cũng gặt hái được kết quả tương tự khi đánh giá vai trò của tế bào tua CD8<sup>+</sup> trong việc hoạt hóa đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup> ở chuột. Kết quả cho thấy sau khi cảm ứng TLR7/TLR8 bằng R-848, quá trình trình diện chéo kháng nguyên để hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> chỉ diễn ra duy nhất ở các tế bào tua CD8<sup>+</sup> mà không hề được ghi nhận ở các tế bào tua khác. Những nghiên cứu trên cho thấy các hợp chất IMQ có thể trở thành tá dược miễn dịch tiềm năng để kích thích đáp ứng của tế bào T<sub>H</sub>1 lẫn tế bào T CD8<sup>+</sup>, mặc dù vai trò và cơ chế trình diện chéo kháng nguyên của các tế bào tua CD8<sup>+</sup> ở đây cần được nghiên cứu kĩ hơn.

### Tá dược miễn dịch là phối tử của các thụ thể CLR

CLR là các thụ thể lectin thuộc PRR chuyên nhận diện các dạng polysaccharide ở vi khuẩn và nấm. Trong số đó, DEC-205 (CD205) là một thụ thể CLR được

biết đến với khả năng kích thích đáp ứng của cả tế bào T<sub>H</sub>1 và tế bào T CD8<sup>+</sup>. Nghiên cứu của Bonifaz và cộng sự<sup>105</sup> đã thử nghiệm vận chuyển kháng nguyên ovalbumin (OVA) đến tế bào tua bằng cách gắn kết kháng nguyên với kháng thể kháng DEC-205. Kết quả cho thấy OVA sau khi nhập bào đã được tế bào tua trình diện trên MHC-I. Ngoài tế bào T<sub>H</sub>1, tế bào T CD8<sup>+</sup> đặc hiệu OVA cũng đã được hoạt hóa và hình thành tế bào nhớ với khả năng duy trì đáp ứng sau 90 ngày. Quá trình hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> còn được tăng cường khi sử dụng kháng thể kháng CD40 để hỗ trợ tế bào tua trưởng thành. Các nghiên cứu sau đó cũng đạt được kết quả tương đồng khi cho thấy kháng nguyên được vận chuyển bằng kháng thể kháng các CLR khác nhau như langerin, DEC205, và C-type lectin domain family 9 member A (CLEC9A) cũng giúp kích thích đáp ứng của cả tế bào T<sub>H</sub>1 và T CD8<sup>+</sup>, cũng như khả năng kích thích tế bào tua trình diện chéo kháng nguyên từ con đường tín hiệu của các dạng CLR này cũng đã được ghi nhận, mặc dù cơ chế chưa được khám phá<sup>106</sup>. Một phát hiện khác cho thấy DEC-205 còn có khả năng nhận diện CpG từ đó thúc đẩy đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup><sup>107</sup>. Phát hiện này đã bổ sung thêm cho tá dược miễn dịch CpG khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào tua bằng con đường CLR bên cạnh khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch trực tiếp thông qua TLR9. Những nghiên cứu trên cho thấy việc nghiên cứu các tá dược nhắm đến CLR (có thể là các phối tử polysaccharide

tương ứng hay thậm chí là CpG) có triển vọng phát triển các vaccine gây được đáp ứng miễn dịch của cả tế bào T CD4<sup>+</sup> lẫn T CD8<sup>+</sup>.

### Tá dược miễn dịch kích thích tổn thương mô

Đến nay, các nghiên cứu đã cho thấy các tế bào trình diện kháng nguyên ngoài khả năng nhận diện PAMP từ vi sinh vật còn có thể nhận diện các DAMP như ATP, uric acid, DNA nội bào, RNA nội bào, hay các protein high mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) giải phóng từ các tế bào chết, từ đó hoạt hóa hệ miễn dịch thích ứng (Hình 8A) <sup>108-111</sup>. Điển hình cho vai trò của các kiểu mẫu phân tử DAMP trong đáp ứng miễn dịch thích ứng là cơ chế hoạt động của tá dược miễn dịch nhôm. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu bắt đầu đặt ra câu hỏi liệu các DAMP có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Từ đây, các nghiên cứu bắt đầu đi sâu hơn để khám phá các cơ chế hoạt hóa hệ miễn dịch thích ứng của DAMP. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy trong một số trường hợp, các DAMP có thể kích thích đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup>. Thí dụ điển hình nhất là HMGB1, một protein bám DNA giải phóng từ tế bào chết có thể hỗ trợ đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. HMGB1 hoạt hóa và kích thích tế bào tua trưởng thành thông qua tương tác với các thụ thể receptor for advanced glycation end product (RAGE) và TLR4 <sup>112-114</sup>. Nghiên cứu của Apetoh và cộng sự <sup>115</sup> cho thấy HMGB1 có khả năng thúc đẩy tế bào tua trình diện chéo kháng nguyên thông qua con đường TLR4 để hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup>. Nghiên cứu lý giải cơ chế này có thể do tín hiệu TLR4 có khả năng ức chế quá trình dung hợp túi phagosome và lysosome đã được chứng minh trong một nghiên cứu trước đó <sup>116</sup>, từ đó tạo cơ hội để kháng nguyên trong phagosome được vận chuyển ra tế bào chết và trình diện trên MHC-I. Một số nghiên cứu khác đã chứng minh HMGB1 có khả năng kích thích quá trình tự thực (autophagy), một quá trình vận chuyển các thành phần trong túi endosome/phagosome ra tế bào chết, ở tế bào ung thư thông qua khả năng tương tác với RAGE cùng với khả năng khóa tương tác giữa Beclin1 và B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) <sup>117-120</sup>. Từ đây, các nghiên cứu đặt ra câu hỏi liệu cơ chế kích thích autophagy này có diễn ra ở tế bào tua để phục vụ cho quá trình trình diện chéo kháng nguyên giúp hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup>. Tuy nhiên giả thuyết này vẫn chưa được kiểm chứng. Một số nghiên cứu khác về vai trò của các kiểu mẫu phân tử DAMP trong đáp ứng miễn dịch đã cho thấy sự hình thành bẫy ngoại bào bạch cầu trung tính (neutrophil extracellular trap /NET), một dạng bẫy được tiết bởi bạch cầu trung tính bao gồm chromatin và các túi granule dùng để bắt giữ và tiêu diệt

vi sinh vật, có thể được kích thích bởi tá dược miễn dịch nhôm <sup>121-123</sup>, và chính NET cũng là nguồn giải phóng HMGB1 bám trên các sợi chromatin <sup>124</sup> giúp hoạt hóa đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup> trong một số trường hợp. Một kiểu mẫu phân tử DAMP khác là các heat shock protein (Hsp), điển hình là Hsp70. Mặc dù là một chaperone nội bào, Hsp70 lại có vai trò lớn trong việc hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh lẫn thích ứng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh Hsp70 kích thích tế bào tua trưởng thành thông qua con đường tín hiệu của TLR2 và TLR4 <sup>125,126</sup>. Ngoài ra, Hsp70 còn có khả năng kích thích tế bào tua trình diện chéo kháng nguyên và hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> <sup>127-129</sup>. Tuy nhiên, các cơ chế tác động này của Hsp70 lên hệ miễn dịch thích ứng vẫn chưa được hiểu rõ. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy con đường tín hiệu của STING có thể giúp tế bào tua tăng cường autophagy, trình diện chéo kháng nguyên, và hoạt hóa tế bào T CD8<sup>+</sup> <sup>130-132</sup>. Điều này cho thấy việc cảm ứng STING bằng các DNA từ tế bào chết dưới tác động của các tá dược miễn dịch như nhôm có thể giúp kích thích đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Những nghiên cứu trên cho thấy việc phát triển các tá dược miễn dịch mới có khả năng kích thích chọn lọc quá trình giải phóng của các thành phần như DNA nội bào, HMGB1, Hsp70 có thể mở ra bước phát triển cho các thể hệ vaccine mới tạo được đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

### Tá dược miễn dịch kích thích apoptosis/necrosis của tế bào

Một số nghiên cứu cho thấy tế bào tua có thể thực bào các tế bào chết và trình diện chéo các kháng nguyên bên trong lên MHC-I. Nghiên cứu của Albert và cộng sự <sup>133</sup> đã thử nghiệm đồng nuôi cấy tế bào tua, tế bào T CD8<sup>+</sup>, và bạch cầu đơn nhân nhiễm virus cúm A (influenza A virus). Kết quả cho thấy sau thời gian đồng nuôi cấy, các tế bào tua đã thực bào các bạch cầu bị nhiễm virus đang trong quá trình apoptosis và trình diện chéo các kháng nguyên của virus trên MHC-I cho tế bào T CD8<sup>+</sup> nhận diện. Nghiên cứu này đặt ra giả thuyết các tín hiệu apoptosis trong tế bào chết có thể kích thích quá trình trình diện chéo kháng nguyên ở tế bào tua. Giả thuyết này sau đó cũng đã được những nghiên cứu tiếp theo chứng minh là nhờ vào tín hiệu của receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) và NF- $\kappa$ B trong các tế bào đang ở trạng thái apoptosis và necroptosis <sup>134</sup>. Tá dược miễn dịch MF-59 đã được chứng minh có khả năng kích hoạt quá trình necroptosis của đại thực bào ở hạch để hoạt hóa đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup> <sup>41</sup>. Những nghiên cứu trên mở ra hướng phát triển các tá dược miễn dịch

kích thích quá trình apoptosis của tế bào để tận dụng chính những tế bào chết này làm nguồn cung cấp tín hiệu hỗ trợ quá trình trình diện chéo kháng nguyên của tế bào tua (Hình 8B).

### Tá dược miễn dịch điều hòa chuyển hóa (metabolic modulator)

Quá trình trình diện chéo kháng nguyên có thể được điều khiển bởi các con đường chuyển hóa bên trong tế bào tua. Cụ thể, trong điều kiện môi trường dư thừa amino acid, các thụ thể amino acid sensing receptor sẽ truyền tín hiệu hoạt hóa các phức hợp mechanistic target of rapamycin (mTOR) làm ức chế quá trình autophagy, từ đó hạn chế việc trình diện chéo các kháng nguyên trong các túi phagosome/endosome. Tuy nhiên, trong điều kiện thiếu nguồn dinh dưỡng từ amino acid, các protein general control nonderepressible 2 kinase (GCN2) được hoạt hóa (bằng cơ chế phosphoryl hóa), sau đó GCN2 tiếp tục phosphoryl hóa nhân tố eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) để kích hoạt autophagy giúp các thành phần bên trong các túi phagosome/endosome được chuyển ra tế bào chất để tế bào tận dụng nguồn dinh dưỡng này. Khi đó, các kháng nguyên được chuyển từ túi phagosome/endosome ra tế bào chất có cơ hội được trình diện trên MHC-I (Hình 8C)<sup>16,135</sup>. Vaccine YF-17D đã được chứng minh có khả năng kích hoạt quá trình trình diện chéo kháng nguyên theo cơ chế trên mặc dù cách thức virus sống trong vaccine hoạt hóa GCN2 vẫn chưa được xác định, tuy nhiên khả năng này lại mất đi khi đánh giá trên virus cùng loại bị bất hoạt bởi tia xạ<sup>135</sup>. Các phát hiện trên mở ra hướng phát triển của các tá dược miễn dịch mới có khả năng kích thích quá trình autophagy của tế bào tua để thúc đẩy trình diện chéo kháng nguyên, thí dụ như các hợp chất giúp kích hoạt quá trình phosphoryl hóa GCN2 hoặc ức chế hình thành các phức hợp mTOR.

### CÁC TÁ DƯỢC MIỄN DỊCH KHÁC

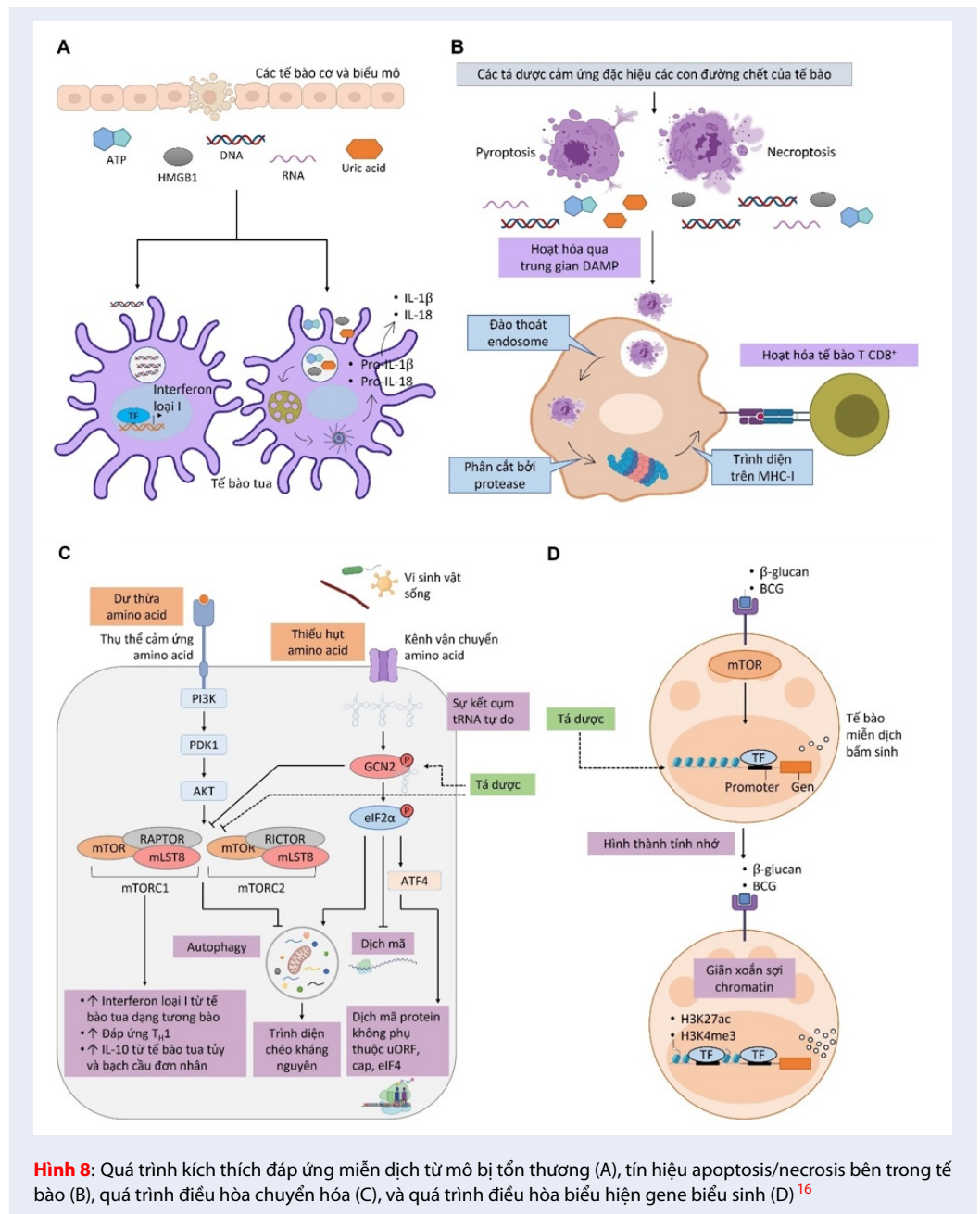
#### Tá dược miễn dịch điều hòa biểu hiện gen biểu sinh (epigenetic modulator)

Bên cạnh tế bào tua và các tế bào của hệ miễn dịch thích ứng, những tế bào khác của hệ miễn dịch bẩm sinh như đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào giết tự nhiên (natural killer cell/NK) cũng đóng vai trò quan trọng và cần được các vaccine nhắm đến. Các nghiên cứu gần đây cho thấy không riêng tế bào của hệ miễn dịch thích ứng, các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh cũng có tính nhớ đã được ghi nhận trong trường hợp của vaccine Bacillus Calmette-Guérin (BCG)<sup>16,136-138</sup>. Không như tính nhớ của

tế bào T hay B hình thành từ quá trình nhận diện kháng nguyên và nhân dòng, tính nhớ của tế bào miễn dịch bẩm sinh hình thành do quá trình thay đổi biểu hiện gene biểu sinh (epigenetic change) sau khi tiếp xúc với tác nhân xâm nhiễm<sup>138,139</sup>. Sự tái lập trình này giúp hình thành một tính nhớ ngắn hạn và giúp tế bào miễn dịch bẩm sinh hình thành trạng thái “sẵn sàng chiến đấu” trong thời gian từ vài tuần cho đến vài tháng<sup>138</sup>. Trong thời gian này, nếu tiếp xúc lại với tác nhân xâm nhiễm, các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh sẽ phản ứng nhanh hơn để ngăn chặn tác nhân xâm nhiễm và hỗ trợ hệ miễn dịch thích ứng. Cơ chế này đã được các nghiên cứu chứng minh là do sự tăng cường methyl hóa và acetyl hóa trên các histone H3 ở những vùng gene (trong đó có các gene mã hóa cho các cytokine tiền viêm), giúp các gene này dễ dàng được chuyển sang trạng thái mở để được tăng cường biểu hiện trong những lần tiếp xúc tiếp theo với tác nhân xâm nhiễm (Hình 8D)<sup>138-141</sup>. Một trong số ít các PAMP được chứng minh có khả năng thúc đẩy hình thành tính nhớ ở tế bào miễn dịch bẩm sinh (đại thực bào và bạch cầu đơn nhân) là  $\beta$ -glucan (polysaccharide ở nấm) và LPS thông qua con đường mitogen-activated protein kinase (MAPK) giúp tăng cường quá trình phosphoryl hóa trên cyclic AMP-dependent transcription factor 7 (ATF7), từ đó làm giảm hoạt động của các enzyme H3K9 dimethyltransferase G9a có vai trò co xoắn sợi chromatin được thu hút bởi ATF7, và tăng cường hoạt động của những enzyme như H3K4 methyltransferase giúp sợi chromatin được giãn xoắn và tăng cường biểu hiện gene<sup>142</sup>. Ngoài ra,  $\beta$ -glucan còn có khả năng kích thích quá trình thủy giải đường, có vai trò trong việc hình thành tính nhớ ở đại thực bào và bạch cầu đơn nhân thông qua con đường tín hiệu Akt/mTOR/Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1 $\alpha$ )<sup>143,144</sup>. Những phát hiện trên cho thấy các nghiên cứu sâu hơn về vai trò của những thay đổi biểu hiện gene biểu sinh trong việc hình thành tính nhớ của tế bào miễn dịch bẩm sinh nên được tiến hành để phát triển các tá dược miễn dịch hỗ trợ tương ứng.

#### Tá dược miễn dịch kích thích tế bào B

Sự biệt hóa của tế bào B thành tương bào tiết kháng thể hoặc tế bào B nhớ trải qua nhiều bước khác nhau trong hạch bạch huyết (Hình 9). Các tế bào T CD4<sup>+</sup> sau khi được tế bào tua trình diện kháng nguyên và hoạt hóa ở vùng cận vỏ (paracortex) sẽ di chuyển đến khu vực của tế bào B ở vùng vỏ (cortex) của hạch bạch huyết. Tại đây, tế bào T CD4<sup>+</sup> hoạt hóa tế bào B đặc hiệu kháng nguyên nhân dòng<sup>7,16</sup>. Các tế bào B này một phần di chuyển đến dây tủy (medullary cord)

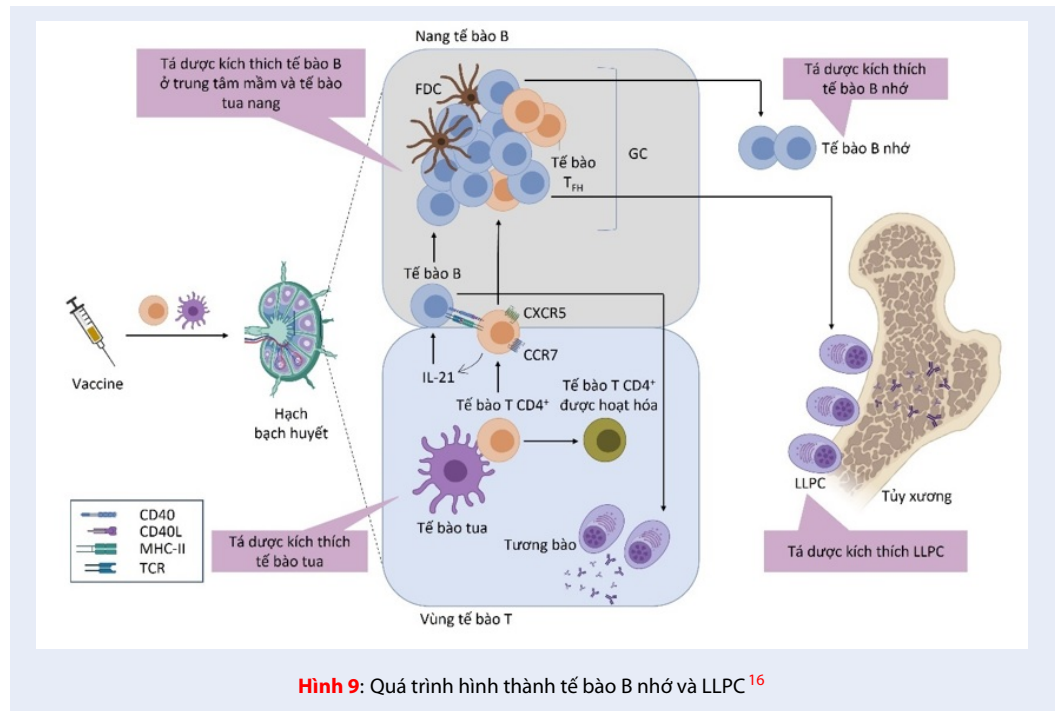


**Hình 8:** Quá trình kích thích đáp ứng miễn dịch từ mô bị tổn thương (A), tín hiệu apoptosis/necrosis bên trong tế bào (B), quá trình điều hòa chuyển hóa (C), và quá trình điều hòa biểu hiện gene biểu sinh (D) <sup>16</sup>

ở hạch và biệt hóa thành các tương bào sống ngắn (short-lived plasma cell/SLPC) và tiết kháng thể trung hòa vi sinh vật, tuy nhiên nhanh chóng apoptosis ngay sau khi vi sinh vật đã bị loại bỏ <sup>145,146</sup>. Số tế bào B còn lại di chuyển về nang tế bào B để hình thành nên trung tâm mầm (germinal center/GC) <sup>7,16,147</sup>. Một số tế bào T CD4<sup>+</sup> sau khi được hoạt hóa tăng biểu hiện các thụ thể C-X-C motif chemokine receptor 5 (CXCR5) và C-C motif chemokine receptor 7 (CCR7) để di chuyển về trung tâm mầm theo tín hiệu hướng hóa của các chemokine đặc trưng ở nang tế bào B

và biệt hóa thành tế bào T giúp đỡ ở nang (follicular helper T cell/T<sub>FH</sub>) <sup>16,147-149</sup>. Tại trung tâm mầm, các tế bào B cạnh tranh lẫn nhau những tín hiệu IL-21 và CD40 ligand (CD40L) (các phân tử kích thích tế bào B ở trung tâm mầm tăng sinh và biệt hóa) từ tế bào T<sub>FH</sub> phụ thuộc vào mức độ kháng nguyên được tế bào B trình diện trên MHC-II cho tế bào T<sub>FH</sub> [16]. Bên cạnh đó, thụ thể kháng nguyên của tế bào B trải qua quá trình trưởng thành ái lực (affinity maturation) thông qua sự hình thành số lượng lớn các đột biến sinh dưỡng trên các vùng gene mã hóa của





thụ thể. Các tế bào B này cạnh tranh kháng nguyên được trình diện bởi các tế bào tua nang (follicular DC/FDC), từ đó các tế bào B mang thụ thể có ái lực cao với kháng nguyên được chọn lọc và tăng sinh, biệt hóa thành tế bào B nhớ hoặc các tương bào sống lâu (long-lived plasma cell/LLPC), còn các tế bào B mang thụ thể có ái lực thấp với kháng nguyên bị apoptosis do không cạnh tranh được nguồn kháng nguyên với những tế bào B mang thụ thể có ái lực cao<sup>7,16,150</sup>. Các tế bào B nhớ sau đó có thể tiếp tục ở lại hạch bạch huyết để phản ứng nhanh với các kháng nguyên được chuyển về hạch trong trường hợp tái nhiễm hoặc cũng có thể rời hạch và di chuyển đến máu ngoại vi để “tuần tra” kháng nguyên<sup>151-155</sup>, còn các LLPC di chuyển về tủy xương để cư trú, có thể sống rất lâu và tiết kháng thể liên tục trong nhiều năm để bảo vệ cơ thể<sup>16,151,153,156,157</sup>. Trong trường hợp tái nhiễm, các tế bào B nhớ nhận diện kháng nguyên nhanh hơn các tế bào B trình nguyên vì có thụ thể đã trải qua quá trình trưởng thành ái lực, và có khả năng thay thế tế bào tua để trình diện kháng nguyên và hoạt hóa tế bào T<sub>H</sub> nhớ, cũng như sẵn sàng biệt hóa thành các tương bào tiết kháng thể với số lượng nhiều hơn và ái lực mạnh hơn lần đáp ứng sơ cấp để loại bỏ tác nhân tái xâm nhiễm. Từ đây, có thể thấy các tế bào B nhớ và LLPC có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể trong thời gian dài kể cả khi tác nhân xâm nhiễm đã bị loại bỏ. Điều này cho thấy tá dược miễn dịch tác động lên tế bào B ở trung tâm mầm và tế bào tua nang cần

được phát triển để kích thích quá trình hình thành tế bào B nhớ và LLPC. Một trong các tá dược miễn dịch có khả năng trên là 3M-052 với khả năng thúc đẩy tế bào LLPC đặc hiệu kháng nguyên HIV-1 hình thành và tồn tại trong thời gian 70 tuần trong tủy xương<sup>158</sup>.

### LỰA CHỌN TÁ DƯỢC MIỄN DỊCH CHO VACCINE COVID-19 VÀ NHỮNG THÁCH THỨC

Một trong những tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của vaccine COVID-19 là khả năng thúc đẩy cơ thể tạo kháng thể trung hòa virus SARS-CoV-2. Ngoài ra, sự hình thành các tế bào nhớ cũng rất quan trọng để bảo vệ cơ thể trong thời gian dài. Sự hình thành các tế bào T nhớ cư trú trong một thời gian dài ở mô (tissue-resident memory T cell/T<sub>RM</sub>) là rất cần thiết để “trực chiến” nhằm nhanh chóng phối hợp với các tế bào của hệ miễn dịch bẩm sinh kích hoạt trạng thái “sẵn sàng chiến đấu” nếu phát hiện có vi sinh vật tái nhiễm. Không những ở mô, dòng máu trong cơ thể cũng cần được thiết lập tuyến phòng thủ bởi những tế bào B nhớ. Ngoài ra, do virus là vật thể sống phụ thuộc vào quá trình tăng trưởng nội bào, bên cạnh đáp ứng tạo kháng thể trung hòa virus, đáp ứng của tế bào T CD8<sup>+</sup> cũng cần được kích hoạt để tiêu diệt các tế bào nhiễm là nơi ẩn náu và sao chép của virus. Tuy nhiên, không phải vaccine COVID-19 nào cũng đáp ứng đủ tất cả các tiêu chí trên vì tính phụ thuộc vào thành phần tá dược miễn dịch sử dụng. Đứng trước

tình trạng khẩn cấp khi SARS-CoV-2 đã lây lan trên toàn cầu, việc chờ đợi sự ra đời của những tá dược miễn dịch mới giúp vaccine đáp ứng được toàn bộ những yêu cầu trên là không thể. Thay vào đó, các vaccine cần phải tận dụng những tá dược miễn dịch đã có sẵn và đã được cấp phép sử dụng trên người một cách hiệu quả nhất. Vì vậy, việc lựa chọn một tá dược miễn dịch phù hợp dựa trên sự so sánh ưu nhược điểm của các tá dược miễn dịch đã được cấp phép (Bảng 1) trực tiếp quyết định đến hiệu quả của các vaccine COVID-19 ở thời điểm hiện tại.

Hiện nay, tương đối nhiều vaccine COVID-19 sử dụng tá dược miễn dịch nhôm (Vero Cell, CoronaVac, MVC-COV1901, Nanocovax) và tá dược miễn dịch nhũ hóa (vaccine của Safoni/GSK hay Medicago) nhờ khả năng kích thích được đáp ứng miễn dịch thể lẫn đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào của hai loại tá dược miễn dịch này, mặc dù một số vaccine trong số này vẫn còn trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng<sup>2,16</sup>. Mặc dù vậy, liều lượng của những tá dược miễn dịch này cũng cần được tối ưu hóa để hạn chế tối đa tác dụng phụ. Hơn nữa, vấn đề đáp ứng miễn dịch theo hướng  $T_H2$  của các vaccine sử dụng tá dược miễn dịch nhôm cũng cần được xem xét kỹ khi một số vaccine như Vero Cell đã ghi nhận phản ứng dị ứng (nổi mẩn đỏ) ở một số trường hợp<sup>159</sup>. Bên cạnh đó, tuy các tá dược miễn dịch nhôm và chất nhũ hóa có thể kích thích đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, các đánh giá về đáp ứng của tế bào  $CD8^+$  cũng cần được đánh giá ở những vaccine sử dụng hai dạng tá dược miễn dịch này. Ngoài ra, việc phối hợp nhiều tá dược miễn dịch khác nhau, như phối tử của TLR7/TLR8 kết hợp nhôm trong vaccine Covaxin (BBV152) của Bharath Biotech<sup>160</sup> hay CpG 1018 kết hợp nhôm trong vaccine MVC-COV1901<sup>24</sup>, cũng nên được cân nhắc áp dụng để điều hướng đáp ứng miễn dịch theo những hướng mong muốn.

Hiện nay, một số vaccine đặc biệt như Vaxzevria, Comirnaty, Spikevax được sản xuất không cần tá dược miễn dịch bởi chính thành phần gây đáp ứng của các vaccine này đã mang đặc tính của tá dược miễn dịch. Cụ thể, vaccine Vaxzevria sử dụng vector adenovirus được chuyển gene mã hóa kháng nguyên của SARS-CoV-2 để tế bào trong cơ thể biểu hiện ra kháng nguyên virus trên bề mặt<sup>3,161,162</sup>, do đó thành phần DNA virus đã đóng vai trò là tá dược miễn dịch cảm ứng các thụ thể PRR nhận diện nucleic acid, thí dụ như cGAS cảm ứng con đường STING ở tế bào tua<sup>163-165</sup>. Tương tự, hai vaccine Comirnaty và Spikevax sử dụng mRNA vừa giữ nhiệm vụ mã hóa cho kháng nguyên của SARS-CoV-2 vừa đóng vai trò là tá dược miễn dịch theo cơ chế trên<sup>166-169</sup>. Hai vaccine mRNA này còn được chứng minh là có khả

năng kích hoạt đáp ứng của tế bào  $T CD8^+$  trong cơ thể<sup>170,171</sup>, mặc dù cơ chế ở đây chưa được chứng minh. Khả năng này đã bổ sung thêm cho các vaccine mRNA một điểm cộng bên cạnh tính an toàn cao. Một số nghiên cứu cho rằng khả năng hoạt hóa tế bào  $T CD8^+$  của hai vaccine trên là nhờ thành phần mRNA trong vaccine có khả năng cảm ứng các thụ thể PRR nhận diện RNA giúp kích hoạt một số con đường tín hiệu chưa được biết đến trong tế bào tua góp phần trong quá trình hoạt hóa tế bào  $T CD8^+$ <sup>16</sup>. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng đã chứng minh ngoài việc mRNA được vận chuyển (bằng các hạt liposome) đến các tế bào trong mô tại vị trí gây đáp ứng để các tế bào này biểu hiện ra kháng nguyên virus ở dạng tiết hoặc dính màng, các mRNA còn có thể được đưa trực tiếp đến tế bào tua<sup>172</sup>. Với bản chất là liposome tích điện dương ở pH acid, các hạt liposome này sau khi được thực bào/nhập bào trong túi phagosome/endosome có tính acid dung hợp với màng phospholipid tích điện âm của phagosome/endosome<sup>173,174</sup>, từ đó mRNA được chuyển ra tế bào chất và được tế bào tua dịch mã ra protein kháng nguyên của virus, sau đó được trình diện trên MHC-I để hoạt hóa tế bào  $T CD8^+$ .

Từ câu chuyện của vaccine sốt vàng da YF-17D sử dụng miễn dịch nguyên là virus sống có khả năng sao chép trong cơ thể, một câu hỏi được đẩy lên là liệu các vaccine cung cấp được nguồn kháng nguyên liên tục trong thời gian dài (như virus sống) có thể kích hoạt được đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào hay không<sup>16</sup>. Giả thuyết này bắt đầu được củng cố hơn khi đáp ứng của tế bào  $T CD8^+$  cũng được ghi nhận ở các vaccine Comirnaty hay Spikevax vốn dĩ sử dụng mRNA có thể giúp tế bào trong mô duy trì biểu hiện kháng nguyên trong một thời gian nhất định<sup>16</sup>. Hiện nay, một số vaccine COVID-19 cũng sử dụng miễn dịch nguyên là hạt virus nhưng đều là virus không có khả năng tăng trưởng trong cơ thể do bị bất hoạt bằng tác nhân nhiệt, hóa chất, tia xạ (Vero Cell, CoronaVac) hoặc bị biến đổi di truyền để mất khả năng sao chép (Vaxzevria). Từ đây, có thể đặt ra câu hỏi nếu các vaccine trên chỉ sử dụng virus nhược độc (bằng cách nuôi cấy lặp lại nhiều lần trên dòng tế bào Vero để làm giảm độc lực nhưng vẫn duy trì được khả năng sống) thì liệu có khả năng kích thích đáp ứng của tế bào  $T CD8^+$  như cách vaccine YF-17D đã làm được (bằng cách duy trì nguồn kháng nguyên trong một khoảng thời gian và kích thích quá trình autophagy để tế bào tua trình diện chéo kháng nguyên). Tuy nhiên, chiến lược sử dụng virus nhược độc luôn khá mạo hiểm khi chứa đựng nguy cơ hồi tính của virus gây đe dọa tính mạng.

**Bảng 1: Ưu nhược điểm của các tá dược miễn dịch đã được cấp phép sử dụng trên người**

Tá dược miễn dịch	Nhóm tá dược miễn dịch	Đáp ứng $T_H1$	Đáp ứng $T_{CD8^+}$	Ưu điểm	Nhược điểm
Muối nhôm	Nhôm	Có	Có	Giải phóng chậm kháng nguyên	Tổn thương mô, khả năng chuyển hướng đáp ứng sang $T_H2$
MF59, AS03, Ad-davax	Chất nhũ hóa	Có	Có	Giải phóng chậm kháng nguyên, kích thích được đại thực bào và bạch cầu	Tổn thương mô
AS01, AS04	LPS	Có	Chưa rõ	Hình thành tính nhớ của hệ miễn dịch bẩm sinh	MPL có thể vẫn còn độc tính
CpG 1018	CpG	Có	Có thể	Chưa rõ	Ức chế tế bào tua trưởng thành nếu cố định trên hạt nano vận chuyển kháng nguyên

## KẾT LUẬN

Nhìn chung, các vaccine hiện nay vẫn chỉ đang chủ yếu sử dụng bốn nhóm tá dược miễn dịch chính là nhôm, chất nhũ hóa, LPS, và CpG, mặc dù còn rất nhiều các thụ thể nhận diện kiểu mẫu phân tử ở tế bào trình diện kháng nguyên vẫn chưa được khai thác. Tóm lại, đại dịch COVID-19 cho chúng ta cơ hội nhìn nhận rằng cho đến nay, con người vẫn đang có rất ít các tá dược miễn dịch cho vaccine. Điều này đặt ra một yêu cầu cấp thiết trong việc phát triển các thể hệ tá dược miễn dịch mới (đặc biệt là các tá dược miễn dịch kích thích được cả đáp ứng của tế bào  $TH1$  lẫn tế bào  $T_{CD8^+}$  cùng với khả năng thúc đẩy mạnh mẽ hệ miễn dịch hình thành các tế bào nhớ) để phục vụ cho việc sản xuất vaccine giúp con người đối mặt với thách thức từ các dịch bệnh khác trong tương lai.

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

3D-PHAD: 3-Deacylphosphorylated hexaacyl disaccharide  
 ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2  
 AS: Adjuvant system  
 ATF7: Cyclic AMP-dependent transcription factor 7  
 ATP: Adenosine triphosphate  
 BCG: Bacillus Calmette-Guérin  
 Bcl-2: B-cell lymphoma 2  
 CCL: C-C motif chemokine ligand  
 CCR7: C-C motif chemokine receptor 7  
 CD: Cluster of differentiation  
 cGAS: Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase  
 CLEC9A: C-type lectin domain family 9 member A  
 CLR: C-type lectin receptor

COVID-19: Coronavirus disease 2019  
 CpG: Cytosine-phosphate-guanine  
 CXCL: C-X-C motif chemokine ligand  
 CXCR5: C-X-C motif chemokine receptor 5  
 DAMP: Damage-associated molecular pattern  
 DC: Dendritic cell  
 DNA: Deoxyribonucleic acid  
 dsRNA: Double-stranded ribonucleic acid  
 eIF2 $\alpha$ : Eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$   
 ERAP2: Endoplasmic reticulum aminopeptidase 2  
 FDC: Follicular dendritic cell  
 GC: Germinal center  
 GCN2: General control nonderepressible 2 kinase  
 G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor  
 GpC: Guanine-phosphate-cytosine  
 HIF1 $\alpha$ : Hypoxia-inducible factor 1-alpha  
 HIV-1: Human immunodeficiency virus 1  
 HMGB1: High mobility group box chromosomal protein 1  
 Hsp: Heat shock protein  
 IFN: Interferon  
 IL: Interleukin  
 IMQ: Imidazoquinoline  
 IRF: Interferon regulatory factor  
 JNK1: c-Jun N-terminal kinase 1  
 LAMP-1: Lysosome-associated membrane protein-1  
 LLPC: Long-lived plasma cell  
 LPS: Lipopolysaccharide  
 MAPK: Mitogen-activated protein kinase  
 MDA5: Melanoma differentiation-associated protein 5  
 MHC: Major histocompatibility complex  
 MPL: Monophosphoryl lipid A

MyD88: Myeloid differentiation factor 88  
 mRNA: Messenger ribonucleic acid  
 mTOR: Mechanistic target of rapamycin  
 NET: Neutrophil extracellular trap  
 NF- $\kappa$ B: Nuclear factor  $\kappa$ B  
 NK: Natural killer cell  
 NLRP3: NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3  
 ODN: Oligodeoxynucleotide  
 OVA: Ovalbumin  
 PAMP: Pathogen-associated molecular pattern  
 pDC: Plasmacytoid dendritic cell  
 Poly(I:C); Polyinosinic-polycytidylic acid  
 PRR: Pattern recognition receptor  
 RAGE: Receptor for advanced glycation end product  
 RIG-I: Retinoic acid-inducible gene I  
 RIPK1: Receptor-interacting protein kinase 1  
 RNA: Ribonucleic acid  
 SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2  
 SLPC: Short-lived plasma cell  
 ssRNA: Single-stranded ribonucleic acid  
 STING: Stimulator of interferon gene  
 Syk: Spleen tyrosine kinase  
 TCR: T-cell receptor  
 TFH: Follicular helper T cell  
 TfR: Transferrin receptor  
 TH: Helper T cell  
 TLR: Toll-like receptor  
 TNF: Tumor necrosis factor  
 TPP2: Tripeptidyl-peptidase 2  
 TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$   
 TRM: Tissue-resident memory T cell  
 YF-17D: Yellow fever 17D

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

## ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Các tác giả Lê Khánh Thiên, Phạm Hoàng Tính tham gia viết bản thảo.

Tác giả Trần Văn Hiếu tham gia chỉnh sửa bản thảo.

Tất cả tác giả đồng ý với bản cuối cùng của bản thảo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Awadasseid A, Wu Y, Tanaka Y, Zhang W. Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *Int J Biol Sci.* 2021;17(1):8-19;PMID: 33390829. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.52569>.
2. Palacios R, Patino EG, de Oliveira Piorelli R, Conde M, Batista AP, Zeng G. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac -

PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):853;PMID: 33059771. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4>.

3. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing.* 2021;50(2):279-83;PMID: 33320183. Available from: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274>.
4. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2320-32;PMID: 32877576. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>.
5. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine frontrunners and their nanotechnology design. *ACS Nano.* 2020;14(10):12522-37;PMID: 33034449. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c07197>.
6. Ali A, Vijayan R. Dynamics of the ACE2-SARS-CoV-2/SARS-CoV spike protein interface reveal unique mechanisms. *Sci Rep.* 2020;10(1):14214;PMID: 32848162. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71188-3>.
7. Hiếu TV. Miễn dịch học: Chức năng và các bất thường của hệ miễn dịch. Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam: NXB Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh; 2016;.
8. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(2):116-26;PMID: 11910893. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri727>.
9. Riella LV, Sayegh MH. T-cell co-stimulatory blockade in transplantation: two steps forward one step back! *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(11):1557-68;PMID: 24083381. Available from: <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.845661>.
10. Ippoliti G, D'Armini AM, Lucioni M, Marjeh M, Viganò M. Introduction to the use of belatacept: a fusion protein for the prevention of posttransplant kidney rejection. *Biologics.* 2012;6:355-62;PMID: 23055693. Available from: <https://doi.org/10.2147/BTT.S27565>.
11. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-84;PMID: 20404851. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
12. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240-73, Table of Contents;PMID: 19366914. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>.
13. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2001;1(2):135-45;PMID: 11905821. Available from: <https://doi.org/10.1038/35100529>.
14. Geijtenbeek TB, Gringhuis SI. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(7):465-79;PMID: 19521399. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri2569>.
15. Honda K, Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(9):644-58;PMID: 16932750. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri1900>.
16. Pulendran B, P SA, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(6):454-75;PMID: 33824489. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>.
17. Doyle SE, Vaidya SA, O'Connell R, Dadgostar H, Dempsey PW, Wu T-T. IRF3 Mediates a TLR3/TLR4-specific antiviral gene program. *Immunity.* 2002;17(3):251-63;.
18. Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:461-88;PMID: 24655297. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120156>.
19. Bermejo-Jambrina M, Eder J, Helgers LC, Hertoghs N, Nijmeijer BM, Stunnenberg M. C-type lectin receptors in antiviral immunity and viral escape. *Front Immunol.* 2018;9:590;PMID: 29632536. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00590>.



20. Dalod M, Chelbi R, Malissen B, Lawrence T. Dendritic cell maturation: functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming. *EMBO J*. 2014;33(10):1104-16;PMID: 24737868. Available from: <https://doi.org/10.1002/embj.201488027>.
21. Bai S, Dong A. Effects of immobilization onto aluminum hydroxide particles on the thermally induced conformational behavior of three model proteins. *Int J Biol Macromol*. 2009;45(1):80-5;PMID: 19397921. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2009.04.008>.
22. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*. 2012;7(4):e35421;PMID: 22536382. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>.
23. Wang L, Shi W, Joyce MG, Modjarrad K, Zhang Y, Leung K. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. *Nat Commun*. 2015;6:7712;PMID: 26218507. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncomms8712>.
24. Hsieh SM, Liu WD, Huang YS, Lin YJ, Hsieh EF, Lian WC. Safety and immunogenicity of a recombinant stabilized prefusion SARS-CoV-2 spike protein vaccine (MVC-COV1901) adjuvanted with CpG 1018 and aluminum hydroxide in healthy adults: A Phase 1, dose-escalation study. *EClinicalMedicine*. 2021;38:100989;.
25. Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM. Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. *FASEB J*. 2012;26(3):1272-9;PMID: 22106367. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.11-184556>.
26. Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med*. 2011;17(8):996-1002;.
27. McKee AS, Burchill MA, Munks MW, Jin L, Kappler JW, Friedman RS. Host DNA released in response to aluminum adjuvant enhances MHC class II-mediated antigen presentation and prolongs CD4 T-cell interactions with dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(12):E1122-31;PMID: 23447566. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1300392110>.
28. Riteau N, Baron L, Villeret B, Guillou N, Savigny F, Ryffel B. ATP release and purinergic signaling: a common pathway for particle-mediated inflammasome activation. *Cell Death Dis*. 2012;3:e403;.
29. Kool M, Soullie T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008;205(4):869-82;.
30. Kool M, Petrilli V, De Smedt T, Rolaz A, Hammad H, van Nimwegen M, Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J Immunol*. 2008;181(6):3755-9;PMID: 18768827. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.3755>.
31. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*. 2008;453(7198):1122-6;.
32. Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(9):1382-5;PMID: 10975945. Available from: <https://doi.org/10.5858/2000-124-1382-IE>.
33. Batista-Duharte A, Martinez DT, Carlos IZ. Efficacy and safety of immunological adjuvants. Where is the cut-off? *Biomed Pharmacother*. 2018;105:616-24;PMID: 29894962. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.026>.
34. Diehl S, Anguita J, Hoffmeyer A, Zapton T, Ihle JN, Fikrig E. Inhibition of Th1 differentiation by IL-6 is mediated by SOCS1. *Immunity*. 2000;13(6):805-15; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00078-9](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00078-9).
35. Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Molecular Immunology*. 2002;39(9):531-6; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(02\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(02)00210-9).
36. Choi P, Reiser H. IL-4: role in disease and regulation of production. *Clin Exp Immunol*. 1998;113(3):317-9;PMID: 9737656. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00690.x>.
37. Yoshimoto T. The Hunt for the source of primary interleukin-4: How we discovered that natural killer T cells and Basophils determine T helper type 2 cell differentiation in vivo. *Front Immunol*. 2018;9:716;.
38. Punnonen J, Yssel H, Devries J. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4 or CD8 T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1997;100(6):792-801; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70276-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70276-8).
39. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy JY, Spits H. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(18):6880-4;PMID: 2970644. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.18.6880>.
40. Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019;12(2):45-70;PMID: 32206026. Available from: <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>.
41. Kim EH, Woodruff MC, Grigoryan L, Maier B, Lee SH, Mandal P, et al. Squalene emulsion-based vaccine adjuvants stimulate CD8 T cell, but not antibody responses, through a RIPK3-dependent pathway. *Elife*. 2020;9;PMID: 32515732. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.52687>.
42. Allison AC. Squalene and squalene emulsions as adjuvants. *Methods*. 1999;19(1):87-93;PMID: 10525443. Available from: <https://doi.org/10.1006/meth.1999.0832>.
43. O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, Rappuoli R, Giudice GD. The history of MF59((R)) adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(1):13-30;PMID: 23256736. Available from: <https://doi.org/10.1586/erv.12.140>.
44. Calabro S, Tortoli M, Baudner BC, Pacitto A, Cortese M, O'Hagan DT. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine*. 2011;29(9):1812-23;PMID: 21215831. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.090>.
45. Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan DT, Wack A. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol*. 2008;180(8):5402-12;PMID: 18390722. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5402>.
46. Vono M, Taccone M, Caccin P, Gallotta M, Donvito G, Falzoni S. The adjuvant MF59 induces ATP release from muscle that potentiates response to vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(52):21095-100;PMID: 24324152. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1319784110>.
47. Ko EJ, Lee YT, Kim KH, Jung YJ, Lee Y, Denning TL. Effects of MF59 adjuvant on induction of isotype-switched IgG antibodies and protection after immunization with T-dependent Influenza virus vaccine in the absence of CD4+ T cells. *J Virol*. 2016;90(15):6976-88;PMID: 27226368. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00339-16>.
48. Morel S, Didierlaurent A, Bourguignon P, Delhaye S, Baras B, Jacob V. Adjuvant System AS03 containing alpha-tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity. *Vaccine*. 2011;29(13):2461-73;PMID: 21256188. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.011>.
49. Howard LM, Hoek KL, Goll JB, Samir P, Galassie A, Allos TM. Cell-based systems biology analysis of human AS03-adjuvanted H5N1 Avian influenza vaccine responses: A Phase I Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2017;12(1):e0167488;PMID: 28099485. Available from:

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167488>.
50. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008;42(2):145-51. PMID: 18304834. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.01.006>.
  51. Schmittl A, Scheibenbogen C, Keilholz U. Lipopolysaccharide effectively up-regulates B7-1 (CD80) expression and costimulatory function of human monocytes. *Scand J Immunol*. 1995;42(6):701-4.
  52. Watanabe S, Inoue J. Intracellular delivery of lipopolysaccharide induces effective Th1-immune responses independent of IL-12. *PLoS One*. 2013;8(7):e68671; PMID: 23874715. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068671>.
  53. Yamamoto Y, Harashima A, Saito H, Tsuneyama K, Munesue S, Motoyoshi S. Septic shock is associated with receptor for advanced glycation end products ligation of LPS. *J Immunol*. 2011;186(5):3248-57; PMID: 21270403. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002253>.
  54. Johnson AG, Tomai M, Solem L, Beck L, Ribí E. Characterization of a nontoxic monophosphoryl lipid A. *Rev Infect Dis*. 1987;9 Suppl 5:S512-6; PMID: 3317747. Available from: [https://doi.org/10.1093/clinids/9.Supplement\\_5.S512](https://doi.org/10.1093/clinids/9.Supplement_5.S512).
  55. Casella CR, Mitchell TC. Putting endotoxin to work for us: monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(20):3231-40; PMID: 18668203. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8228-6>.
  56. Johnson DA, Keegan DS, Sowell CG, Livesay MT, Johnson CL, Taubner LM, 3-O-Desacyl monophosphoryl lipid A derivatives: synthesis and immunostimulant activities. *J Med Chem*. 1999;42(22):4640-9; PMID: 10579826. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm990222b>.
  57. Cekic C, Casella CR, Eaves CA, Matsuzawa A, Ichijo H, Mitchell TC. Selective activation of the p38 MAPK pathway by synthetic monophosphoryl lipid A. *J Biol Chem*. 2009;284(46):31982-91; PMID: 19759006. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.046383>.
  58. Thompson BS, Chilton PM, Ward JR, Evans JT, Mitchell TC. The low-toxicity versions of LPS, MPL adjuvant and RC529, are efficient adjuvants for CD4+ T cells. *J Leukoc Biol*. 2005;78(6):1273-80; PMID: 16204643. Available from: <https://doi.org/10.1189/jlb.0305172>.
  59. Mata-Haro V, Cekic C, Martin M, Chilton PM, Casella CR, Mitchell TC. The vaccine adjuvant monophosphoryl lipid A as a TRIF-biased agonist of TLR4. *Science*. 2007;316(5831):1628-32; PMID: 17569868. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1138963>.
  60. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol*. 2009;183(10):6186-97; PMID: 19864596. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901474>.
  61. Garçon N, Morel S, Didierlaurent A, Descamps D, Wettendorff M, Van Mechelen M. Development of an AS04-adjuvanted HPV vaccine with the adjuvant system approach. *BioDrugs*. 2011;25(4):217-26; PMID: 21815697. Available from: <https://doi.org/10.2165/11591760-000000000-00000>.
  62. Coccia M, Collignon C, Herve C, Chalou A, Welsby I, Detienne S. Cellular and molecular synergy in AS01-adjuvanted vaccines results in an early IFN $\gamma$  response promoting vaccine immunogenicity. *NPJ Vaccines*. 2017;2:25; PMID: 29263880. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0027-3>.
  63. Didierlaurent AM, Laupeze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garçon N. Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(1):55-63; PMID: 27448771. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1213632>.
  64. Welsby I, Detienne S, N'Kuli F, Thomas S, Wouters S, Bechtold V. Lysosome-dependent activation of human dendritic cells by the vaccine adjuvant QS-21. *Front Immunol*. 2016;7:663; PMID: 28105029. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00663>.
  65. Bode C, Zhao G, Steinhagen F, Kinjo T, Klinman DM. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):499-511; PMID: 21506647. Available from: <https://doi.org/10.1586/erv.10.174>.
  66. Campbell JD. Development of the CpG Adjuvant 1018: A case study. *Methods Mol Biol*. 2017;1494:15-27; PMID: 27718183. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_2).
  67. Dalpke AH, Zimmermann S, Albrecht I, Heeg K. Phosphodiester CpG oligonucleotides as adjuvants: polyguanosine runs enhance cellular uptake and improve immunostimulative activity of phosphodiester CpG oligonucleotides in vitro and in vivo. *Immunology*. 2002;106(1):102-12; PMID: 11972638. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01410.x>.
  68. Chen W, Jiang M, Yu W, Xu Z, Liu X, Jia Q. CpG-Based nanovaccines for cancer immunotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:5281-99; PMID: 34385817. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJN.S317626>.
  69. Guiducci C, Ott G, Chan JH, Damon E, Calacsan C, Matray T. Properties regulating the nature of the plasmacytoid dendritic cell response to Toll-like receptor 9 activation. *J Exp Med*. 2006;203(8):1999-2008; PMID: 16864658. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20060401>.
  70. Kuo TY, Lin MY, Coffman RL, Campbell JD, Traquina P, Lin YJ. Development of CpG-adjuvanted stable prefusion SARS-CoV-2 spike antigen as a subunit vaccine against COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20085; PMID: 33208827. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77077-z>.
  71. Newton SM, Wasley RD, Wilson A, Rosenberg LT, Miller JF, Stocker BA. Segment IV of a Salmonella flagellin gene specifies flagellar antigen epitopes. *Mol Microbiol*. 1991;5(2):419-25; PMID: 1710314. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1991.tb02124.x>.
  72. Hajam IA, Dar PA, Shah Nawaz I, Jaume JC, Lee JH. Bacterial flagellin—a potent immunomodulatory agent. *Exp Mol Med*. 2017;49(9):e373; PMID: 28860663. Available from: <https://doi.org/10.1038/emmm.2017.172>.
  73. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Sanders CJ, Frias A, Sloane VM, Xu J. Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation. *J Immunol*. 2008;180(12):8280-5; PMID: 18523294. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.12.8280>.
  74. Honko AN, Mizel SB. Mucosal administration of flagellin induces innate immunity in the mouse lung. *Infect Immun*. 2004;72(11):6676-9; PMID: 15501801. Available from: <https://doi.org/10.1128/IAI.72.11.6676-6679.2004>.
  75. Mizel SB, Honko AN, Moors MA, Smith PS, West AP. Induction of macrophage nitric oxide production by Gram-negative flagellin involves signaling via heteromeric Toll-like receptor 5/Toll-like receptor 4 complexes. *J Immunol*. 2003;170(12):6217-23; PMID: 12794153. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.12.6217>.
  76. Means TK, Hayashi F, Smith KD, Aderem A, Luster AD. The Toll-like receptor 5 stimulus bacterial flagellin induces maturation and chemokine production in human dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(10):5165-75; PMID: 12734364. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.10.5165>.
  77. Tran HV, Nguyen AV, Tran CTB. Cloning, expression and purification of the recombinant FliC from Salmonella enteritidis. *Science and Technology Development Journal*. 2016;19(4):62-9; Available from: <https://doi.org/10.32508/stdj.v19i4.652>.
  78. Tran B-CT, Vo-Nguyen H-V, Nguyen V-A, Tran TL, Tran-Van H. FliC-delta220-320 from Salmonella enteritidis as an adjuvant for vaccine development. *SSR Institute of International Journal of Life Sciences*. 2020;6(2):2494-501; Available from: <https://doi.org/10.21276/SSR-IJLS.2020.6.2.3>.
  79. Ho NI, Huis In 't Veld LGM, Raaijmakers TK, Adema GJ. Adjuvants enhancing cross-presentation by dendritic cells: The key to more effective vaccines? *Front Immunol*.

- 2018;9:2874;PMID: 30619259. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02874>.
80. Fehres CM, Unger WW, Garcia-Vallejo JJ, van Kooyk Y. Understanding the biology of antigen cross-presentation for the design of vaccines against cancer. *Front Immunol*. 2014;5:149;PMID: 24782858. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00149>.
  81. Du G, Sun X. Engineering nanoparticulate vaccines for enhancing antigen cross-presentation. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;66:113-22;PMID: 32745889. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.06.015>.
  82. Akondy RS, Johnson PL, Nakaya HI, Edupuganti S, Mulligan MJ, Lawson B. Initial viral load determines the magnitude of the human CD8 T cell response to yellow fever vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(10):3050-5;PMID: 25713354. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1500475112>.
  83. Fortier ME, Kent S, Ashdown H, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The viral mimic, polyinosinic:polycytidylic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R759-66;PMID: 15205185. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00293.2004>.
  84. Hafner AM, Corthesy B, Merkle HP. Particulate formulations for the delivery of poly(I:C) as vaccine adjuvant. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(10):1386-99;PMID: 23751781. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.05.013>.
  85. Tewari K, Flynn BJ, Boscardin SB, Kastenmueller K, Salazar AM, Anderson CA. Poly(I:C) is an effective adjuvant for antibody and multi-functional CD4+ T cell responses to Plasmodium falciparum circumsporozoite protein (CSP) and alphaDEC-CSP in non human primates. *Vaccine*. 2010;28(45):7256-66;PMID: 20846528. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.098>.
  86. Santos-Sierra S. Developments in anticancer vaccination: budding new adjuvants. *Biol Chem*. 2020;401(4):435-46;PMID: 31782943. Available from: <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0383>.
  87. Seya T, Takeda Y, Matsumoto M. Tumor vaccines with dsRNA adjuvant ARNAX induces antigen-specific tumor shrinkage without cytokinemia. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1043506;PMID: 27057425. Available from: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1043506>.
  88. MacDowell KS, Munariz-Cueva E, Caso JR, Madrigal JL, Zabala A, Meana JJ, Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2017;116:196-207;PMID: 28039001. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.025>.
  89. Lebedeva E, Bagaev A, Pichugin A, Chulkina M, Lysenko A, Tutykhina I. The differences in immunoadjuvant mechanisms of TLR3 and TLR4 agonists on the level of antigen-presenting cells during immunization with recombinant adenovirus vector. *BMC Immunol*. 2018;19(1):26;PMID: 30055563. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0264-x>.
  90. Saxena M, Sabado RL, La Mar M, Mohri H, Salazar AM, Dong H. Poly-ICLC, a TLR3 Agonist, Induces transient innate immune responses in patients with treated HIV-infection: A randomized double-blinded placebo controlled trial. *Front Immunol*. 2019;10:725;PMID: 31024557. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00725>.
  91. Takeda Y, Kataoka K, Yamagishi J, Ogawa S, Seya T, Matsumoto M. A TLR3-Specific adjuvant relieves innate resistance to PD-L1 blockade without cytokine toxicity in tumor vaccine immunotherapy. *Cell Rep*. 2017;19(9):1874-87;PMID: 28564605. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.015>.
  92. Apostolico JS, Lunardelli VAS, Yamamoto MM, Cunha-Neto E, Boscardin SB, Rosa DS. Poly(I:C) Potentiates T cell immunity to a dendritic cell targeted HIV-multiepitope vaccine. *Front Immunol*. 2019;10:843;PMID: 31105693. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00843>.
  93. Hervas-Stubbs S, Olivier A, Boisgerault F, Thieblemont N, Leclerc C. TLR3 ligand stimulates fully functional memory CD8+ T cells in the absence of CD4+ T-cell help. *Blood*. 2007;109(12):5318-26;PMID: 17339421. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053256>.
  94. Miller SM, Cybulski V, Whitacre M, Bess LS, Livesay MT, Walsh L. Novel Lipidated Imidazoquinoline TLR7/8 Adjuvants Elicit Influenza-Specific Th1 Immune Responses and Protect Against Heterologous H3N2 Influenza Challenge in Mice. *Front Immunol*. 2020;11:406;PMID: 32210973. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00406>.
  95. Kaushik D, Dhingra S, Patil MT, Piplani S, Khanna V, Honda-Okubo Y, BBIQ, a pure TLR7 agonist, is an effective influenza vaccine adjuvant. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(8):1989-96;PMID: 32298200. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1710409>.
  96. Cervantes JL, Weinerman B, Basole C, Salazar JC. TLR8: the forgotten relative revindicated. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(6):434-8;PMID: 23085951. Available from: <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.38>.
  97. Chen CY, Shih YC, Hung YF, Hsueh YP. Beyond defense: regulation of neuronal morphogenesis and brain functions via Toll-like receptors. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):90;PMID: 31684953. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0584-z>.
  98. Dowling DJ. Recent advances in the discovery and delivery of TLR7/8 agonists as vaccine adjuvants. *Immunohorizons*. 2018;2(6):185-97;PMID: 31022686. Available from: <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700063>.
  99. Vasilakos JP, Tomai MA. The use of Toll-like receptor 7/8 agonists as vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(7):809-19;PMID: 23885825. Available from: <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.811208>.
  100. Wille-Reece U, Wu CY, Flynn BJ, Kedl RM, Seder RA. Immunization with HIV-1 Gag protein conjugated to a TLR7/8 agonist results in the generation of HIV-1 Gag-specific Th1 and CD8+ T cell responses. *J Immunol*. 2005;174(12):7676-83;PMID: 15944268. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7676>.
  101. Haan JM, Lehar SM, Bevan MJ. CD8(+) but not CD8(-) dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo. *J Exp Med*. 2000;192(12):1685-96;PMID: 11120766. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.192.12.1685>.
  102. Shortman K, Heath WR. The CD8+ dendritic cell subset. *Immunol Rev*. 2010;234(1):18-31;PMID: 20193009. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00870.x>.
  103. Schnorrer P, Behrens GM, Wilson NS, Pooley JL, Smith CM, El-Sukkari D. The dominant role of CD8+ dendritic cells in cross-presentation is not dictated by antigen capture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(28):10729-34.
  104. Cerovic V, Houston SA, Westlund J, Utrianen L, Davison ES, Scott CL. Lymph-borne CD8alpha+ dendritic cells are uniquely able to cross-prime CD8+ T cells with antigen acquired from intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol*. 2015;8(1):38-48;Available from: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.40>.
  105. Bonifaz LC, Bonnyay DP, Charalambous A, Darguste DI, Fujiji S, Soares H. In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination. *J Exp Med*. 2004;199(6):815-24;Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20032220>.
  106. Idoyaga J, Lubkin A, Fiorese C, Lahoud MH, Caminschi I, Huang Y, et al. Comparable T helper 1 (Th1) and CD8 T-cell immunity by targeting HIV gag p24 to CD8 dendritic cells within antibodies to Langerin, DEC205, and Clec9A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2384-9;Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1019547108>.
  107. Lahoud MH, Ahmet F, Zhang JG, Meuter S, Policheni AN, Kitsoulis S, et al. DEC-205 is a cell surface receptor for CpG oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(40):16270-5;Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1019547108>.

- [//doi.org/10.1073/pnas.1208796109](https://doi.org/10.1073/pnas.1208796109).
108. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):95-112; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>.
  109. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:493-518; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>.
  110. De Lorenzo G, Ferrari S, Cervone F, Okun E. Extracellular DAMPs in plants and mammals: Immunity, tissue damage and repair. *Trends Immunol.* 2018;39(11):937-50; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.09.006>.
  111. Gallo PM, Gallucci S. The dendritic cell response to classic, emerging, and homeostatic danger signals. Implications for autoimmunity. *Front Immunol.* 2013;4:138; Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00138>.
  112. Dumitriu IE, Baruah P, Valentinis B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol.* 2005;174(12):7506-15; Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7506>.
  113. Saenz R, Futalan D, Leutenez L, Eekhout F, Fecteau JF, Sundelius S, TLR4-dependent activation of dendritic cells by an HMGB1-derived peptide adjuvant. *J Transl Med.* 2014;12:211; Available from: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-211>.
  114. Dumitriu IE, Baruah P, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Requirement of HMGB1 and RAGE for the maturation of human plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2005;35(7):2184-90; Available from: <https://doi.org/10.1002/eji.200526066>.
  115. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Criollo A, Ortiz C, Lidereau R. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Immunol Rev.* 2007;220:47-59; Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00573.x>.
  116. Shiratsuchi A, Watanabe I, Takeuchi O, Akira S, Nakanishi Y. Inhibitory effect of Toll-like receptor 4 on fusion between phagosomes and endosomes/lysosomes in macrophages. *J Immunol.* 2004;172(4):2039-47; Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.4.2039>.
  117. Tang D, Kang R, Livesey KM, Cheh CW, Farkas A, Loughran P. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. *J Cell Biol.* 2010;190(5):881-92; Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.200911078>.
  118. Tang D, Lotze MT, Kang R, Zeh HJ. Apoptosis promotes early tumorigenesis. *Oncogene.* 2011;30(16):1851-4; Available from: <https://doi.org/10.1038/onc.2010.573>.
  119. Tang D, Kang R, Livesey KM, Zeh HJ, Lotze MT. High mobility group box 1 (HMGB1) activates an autophagic response to oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(8):2185-95; Available from: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3666>.
  120. Nace G, Evankovich J, Eid R, Tsung A. Dendritic cells and damage-associated molecular patterns: endogenous danger signals linking innate and adaptive immunity. 2012;4(1):6-15; Available from: <https://doi.org/10.1159/000334245>.
  121. Karacs J, Reithofer M, Kitzmuller C, Kraller M, Schmalz S, Bleichert S. Adjuvants and vaccines used in allergen-specific immunotherapy induce neutrophil extracellular traps. *Vaccines (Basel).* 2021;9(4); Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines9040321>.
  122. Stephen J, Scales HE, Benson RA, Erben D, Garside P, Brewer JM. Neutrophil swarming and extracellular trap formation play a significant role in Alum adjuvant activity. *NPJ Vaccines.* 2017;2:1; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-016-0001-5>.
  123. Reithofer M, Karacs J, Strobl J, Kitzmuller C, Polak D, Seif K. Alum triggers infiltration of human neutrophils ex vivo and causes lysosomal destabilization and mitochondrial membrane potential-dependent NET-formation. *FASEB J.* 2020;34(10):14024-41; Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.202001413R>.
  124. Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, Skendros P, Apostolidou E, Kourtzelis I. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 $\beta$  and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One.* 2011;6(12):e29318; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029318>.
  125. Hulina A, Grdic Rajkovic M, Jaksic Despot D, Jelic D, Djoder A, Cepelak I. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23(3):373-84; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0847-0>.
  126. Somersan S, Larsson M, Fonteneau JF, Basu S, Srivastava P, Bhardwaj N. Primary tumor tissue lysates are enriched in heat shock proteins and induce the maturation of human dendritic cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4844-52; Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4844>.
  127. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. 2002;20:395-425; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064801>.
  128. Salimu J, Spary LK, Al-Taei S, Clayton A, Mason MD, Staffurth J. Cross-Presentation of the oncofetal tumor antigen 5T4 from irradiated prostate cancer cells-A key role for heat-shock protein 70 and receptor CD91. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(6):678-88; Available from: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0079>.
  129. Chen T, Guo J, Han C, Yang M, Cao X. Heat shock protein 70, released from heat-stressed tumor cells, initiates antitumor immunity by inducing tumor cell chemokine production and activating dendritic cells via TLR4 pathway. *J Immunol.* 2009;182(3):1449-59; Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.3.1449>.
  130. Li W, Lu L, Lu J, Wang X, Yang C, Jin J. cGAS-STING-mediated DNA sensing maintains CD8(+) T cell stemness and promotes antitumor T cell therapy. *Sci Transl Med.* 2020;12(549); Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay9013>.
  131. Wang H, Hu S, Chen X, Shi H, Chen C, Sun L. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(7):1637-42; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1621363114>.
  132. Nicoli F, Paul S, Appay V. Harnessing the induction of CD8(+) T-cell responses through metabolic regulation by pathogen-recognition-receptor triggering in antigen presenting cells. *Front Immunol.* 2018;9:2372; Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02372>.
  133. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature.* 1998;392(6671):86-9; PMID: 9510252. Available from: <https://doi.org/10.1038/32183>.
  134. Yatim N, Jusforgues-Saklani H, Orozco S, Schulz O, Barreira da Silva R, Reis e Sousa C. RIPK1 and NF- $\kappa$ B signaling in dying cells determines cross-priming of CD8(+) T cells. *Science.* 2015;350(6258):328-34; Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aad0395>.
  135. Ravindran R, Khan N, Nakaya HI, Li S, Loebermann J, Maddur MS. Vaccine activation of the nutrient sensor GCN2 in dendritic cells enhances antigen presentation. *Science.* 2014;343(6168):313-7; Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1246829>.
  136. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, Saeed S, Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(43):17537-42; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1202870109>.
  137. Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M. BCG Vaccination Protects against Experimental Vi-



- ral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89-100 e5; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>.
138. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098; Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>.
  139. Netea MG, Latz E, Mills KH, O'Neill LA. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nat Immunol*. 2015;16(7):675-9; Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.3178>.
  140. Kaikkonen MU, Spann NJ, Heinz S, Romanoski CE, Allison KA, Stender JD, Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription. *Mol Cell*. 2013;51(3):310-25; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.07.010>.
  141. Ostuni R, Piccolo V, Barozzi I, Polletti S, Termanini A, Bonifacio S, Latent enhancers activated by stimulation in differentiated cells. *Cell*. 2013;152(1-2):157-71; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.018>.
  142. Yoshida K, Maekawa T, Zhu Y, Renard-Guillet C, Chatton B, Inoue K, The transcription factor ATF7 mediates lipopolysaccharide-induced epigenetic changes in macrophages involved in innate immunological memory. *Nat Immunol*. 2015;16(10):1034-43; Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.3257>.
  143. Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, Shepardson KM, Saeed S, Kumar V. mTOR- and HIF-1alpha-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science*. 2014;345(6204):1250684; Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1250684>.
  144. Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, Rao NA, Aghajanierehah A, Matarese F, Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science*. 2014;345(6204):1251086; Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1251086>.
  145. Khodadadi L, Cheng Q, Radbruch A, Hiepe F. The maintenance of memory plasma cells. *Front Immunol*. 2019;10:721; Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00721>.
  146. Auner HW, Beham-Schmid C, Dillon N, Sabbattini P. The life span of short-lived plasma cells is partly determined by a block on activation of apoptotic caspases acting in combination with endoplasmic reticulum stress. *Blood*. 2010;116(18):3445-55; Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-250423>.
  147. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A decade of discovery and diseases. *Immunity*. 2019;50(5):1132-48; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>.
  148. Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular helper T cells. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:335-68; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055605>.
  149. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014;41(4):529-42; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.004>.
  150. Mesin L, Ersching J, Victora GD. Germinal Center B Cell Dynamics. *Immunity*. 2016;45(3):471-82; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.001>.
  151. Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(4):229-38; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0244-2>.
  152. B Cell Development, Activation and effector functions. *Primer to the Immune Response*. 2014. p. 111-42; Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385245-8.00005-4>.
  153. Palm AE, Henry C. Remembrance of things past: Long-term B cell memory after infection and vaccination. *Front Immunol*. 2019;10:1787; Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01787>.
  154. Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, Caraux A, Schmitz A, Almeida J, Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78 Suppl 1:S47-60; Available from: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20547>.
  155. Riedel R, Addo R, Ferreira-Gomes M, Heinz GA, Heinrich F, Kummer J, et al. Discrete populations of isotype-switched memory B lymphocytes are maintained in murine spleen and bone marrow. *Nat Commun*. 2020;11(1):2570; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16464-6>.
  156. Lightman SM, Utley A, Lee KP. Survival of long-lived plasma cells (LLPC): Piecing together the puzzle. *Front Immunol*. 2019;10:965; Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00965>.
  157. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity*. 1998;8(3):363-72; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80541-5](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80541-5).
  158. Kasturi SP, Rasheed MAU, Havenar-Daughton C, Pham M, Legere T, Sher ZJ. 3M-052, a synthetic TLR-7/8 agonist, induces durable HIV-1 envelope-specific plasma cells and humoral immunity in nonhuman primates. *Sci Immunol*. 2020;5(48); Available from: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb1025>.
  159. Saeed BQ, Al-Shahrabi R, Alhaj SS, Alkokhardi ZM, Adrees AO. Side effects and perceptions following sinopharm COVID-19 vaccination. *Int J Infect Dis*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21258847>.
  160. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(5):637-46; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30942-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7).
  161. Walther W, Stein U. Viral vectors for gene transfer: a review of their use in the treatment of human diseases. *Drugs*. 2000;60(2):249-71; Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-200060020-00002>.
  162. Hasanpourghadi M, Novikov M, Ertl HCJ. COVID-19 vaccines based on adenovirus vectors. *Trends Biochem Sci*. 2021;46(5):429-30; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.03.002>.
  163. Anghelina D, Lam E, Falck-Pedersen E. Diminished innate antiviral response to adenovirus vectors in cGAS/STING-deficient mice minimally impacts adaptive immunity. *J Virol*. 2016;90(13):5915-27; Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00500-16>.
  164. Ahn J, Barber GN. STING signaling and host defense against microbial infection. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1-10; Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0333-0>.
  165. Anwar S, Ul Islam K, Azmi MI, Iqbal J. cGAS-STING-mediated sensing pathways in DNA and RNA virus infections: crosstalk with other sensing pathways. *Arch Virol*. 2021;166(12):3255-68; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05211-x>.
  166. Edwards DK, Jasny E, Yoon H, Horscroft N, Schanen B, Geter T. Adjuvant effects of a sequence-engineered mRNA vaccine: translational profiling demonstrates similar human and murine innate response. *J Transl Med*. 2017;15(1):1; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1111-6>.
  167. Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M. Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nat Immunol*. 2022;.
  168. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10:594; Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>.
  169. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):195-7; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00526-x>.
  170. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human anti-

- body and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594-9; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>.
171. Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu ED, Zhang Y, Dan JM, Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4(+) and CD8(+) T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med*. 2021;2(7):100355; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100355>.
172. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv*. 2016;7(5):319-34; Available from: <https://doi.org/10.4155/tde-2016-0006>.
173. Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;169:137-51; PMID: 33340620. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.008>.
174. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurnathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *NPJ Vaccines*. 2020;5:11; PMID: 32047656. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>.

# Vaccine for COVID-19: Role of adjuvants

Khanh-Thien Le, Hoang-Tinh Pham, Hieu Tran-Van\*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## ABSTRACT

In the emergency that the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has globally spread, vaccine is one of the most indispensable defense lines to repulse the resulting coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. The effective immunization frequently requires appropriate adjuvants which play a key role to activate the dendritic cell maturation. Indeed, the antigen presentation of dendritic cells indisputably needs the collaboration of co-stimulatory molecules which are only expressed by mature dendritic cells to trigger T cell response. In this review, we collectively summarized well-known adjuvants used for vaccination as well as their characteristics and immunostimulatory effects on both of humoral and cell-mediated immune response. Besides, the applicability of adjuvants in COVID-19 vaccination and accompanying challenges were also discussed. Generally, despite of certain successes of available licensed adjuvants in the vaccination, new generations of novel adjuvants would absolutely be required to produce effective vaccines for other inevitable pathogenic organisms in the future.

**Key words:** adaptive immune response, adjuvants, cell-mediated immune response, humoral immune response, vaccine

Department of Molecular and Environmental Biotechnology;  
Laboratory of Biosensors, Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, VNUHCM, Vietnam

## Correspondence

**Hieu Tran-Van**, Department of Molecular and Environmental Biotechnology;  
Laboratory of Biosensors, Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, VNUHCM, Vietnam

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

## History

- Received: 11-10-2021
- Accepted: 28-6-2022
- Published: 30-6-2022

DOI : 10.32508/stdjns.v6i2.1139



## Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Cite this article :** Le K, Pham H, Tran-Van H. **Vaccine for COVID-19: Role of adjuvants.** *Sci. Tech. Dev. J. -Nat. Sci.*; 2022, 6(2):2041-2063.