

Otimização de adjuvantes de vacinas para modular respostas imunes: Perspectivas e Desafios

Optimizing vaccine adjuvants to modulate immune responses: Perspectives and Challenges

Ferreira de Brito M.¹, Mota G.¹, Menezes M.¹, Santos R.¹, Brito V.¹, Nascimento A.¹, Paulino M.¹, Pereira H.¹, Vital Júnior A.¹, Santos M.¹, Silva D.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Introdução: A vacinação é uma das intervenções mais eficazes na prevenção de doenças infecciosas, sendo responsável por reduzir significativamente a morbimortalidade em nível global. Os adjuvantes vacinais atuam principalmente através da ativação da imunidade inata, promovendo o recrutamento e a ativação de células apresentadoras de antígenos, além da produção de citocinas que direcionam a resposta imune adaptativa. Dessa forma, a busca por adjuvantes mais eficazes e capazes de modular diferentes perfis imunológicos tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias.

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo analisar estratégias de otimização de adjuvantes vacinais, com ênfase em abordagens inovadoras, discutindo suas perspectivas e desafios na modulação da resposta imune.

Materiais e Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo. Após a etapa de triagem e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 21 artigos foram selecionados para compor esta revisão integrativa.

Resultados e Discussão: Os adjuvantes vacinais desempenham papel fundamental na amplificação da resposta imunológica, especialmente em vacinas de subunidades, que isoladamente apresentam baixa imunogenicidade. Entre as diferentes plataformas disponíveis, destacam-se emulsões, lipossomas, sistemas baseados em saponinas e compostos de alumínio, cada um com características específicas que influenciam a magnitude e o perfil da resposta imune. Os agonistas de receptores Toll-like (TLR) têm-se destacado como importantes adjuvantes na modulação da resposta imune.

Conclusão: A otimização de adjuvantes vacinais, especialmente através de abordagens baseadas em nanotecnologia e imunomodulação, tem demonstrado grande potencial para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, seguras e capazes de direcionar respostas imunes específicas. Como perspectivas futuras, destacam-se o uso de sistemas nanoestruturados mais sofisticados, vacinas personalizadas e a integração de múltiplos adjuvantes para potencializar e modular a resposta imune de forma mais precisa.

Palavras-chave: adjuvantes vacinais, modulação da resposta imune, nanotecnologia.

ABSTRACT

Introduction: Vaccination is one of the most effective interventions for the prevention of infectious diseases, being responsible for significantly reducing morbidity and mortality worldwide. Vaccine adjuvants act mainly through the activation of innate immunity, promoting the recruitment and activation of antigen-presenting cells, as well as the production of cytokines that guide the adaptive immune response. Thus, the search for more effective adjuvants capable of modulating different immunological profiles has driven the development of new strategies.

Objective: The present study aims to analyze strategies for optimizing vaccine adjuvants, with an emphasis on innovative approaches, discussing their perspectives and challenges in modulating the immune response.

Materials and Methods: This is an integrative literature review with a qualitative and descriptive approach. After the screening stage and the application of inclusion and exclusion criteria, 21 articles were selected to compose this integrative review.

Results and Discussion: Vaccine adjuvants play a fundamental role in amplifying the immune response, especially in subunit vaccines, which alone present low immunogenicity. Among the different available platforms, emulsions, liposomes, saponin-based systems, and aluminum compounds stand out, each with specific characteristics that influence the magnitude and profile of the immune response. Toll-like receptor (TLR) agonists have emerged as important adjuvants in modulating the immune response.

Conclusion: The optimization of vaccine adjuvants, especially through approaches based on nanotechnology and immunomodulation, has demonstrated great potential for the development of more effective and safer vaccines capable of directing specific immune responses. As future perspectives, the use of more sophisticated nanostructured systems, personalized vaccines, and the integration of multiple adjuvants stand out to enhance and more precisely modulate the immune response.

Keywords: vaccine adjuvants, immune response modulation, nanotechnology.

¹Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG), Campina Grande, CEP: 58410-223, Paraíba, Brasil.

INTRODUÇÃO

A vacinação constitui uma das estratégias mais eficazes na prevenção de doenças infecciosas, sendo amplamente reconhecida pelo seu impacto na redução da morbimortalidade em escala global. Entretanto, conforme destacado por Pulendran, Arunachalam e O'Hagan (2021)¹, o avanço das tecnologias vacinais, especialmente com a utilização de antígenos purificados e recombinantes, trouxe como consequência a diminuição da imunogenicidade intrínseca dessas formulações, evidenciando a necessidade do uso de adjuvantes para garantir respostas imunes eficazes e duradouras.

Nesse cenário, os adjuvantes vacinais assumem papel central ao promover a ativação da imunidade inata e direcionar a resposta adaptativa. No entanto, apesar do uso consolidado de compostos à base de alumínio, observa-se que esses adjuvantes apresentam limitações importantes, como a indução preferencial de respostas do tipo Th2 e a baixa capacidade de estimular imunidade celular citotóxica, o que restringe sua eficácia perante determinados patógenos e condições clínicas mais complexas².

Diante dessas limitações, tem-se intensificado a busca por estratégias capazes de modular de forma mais precisa e direcionada a resposta imune. Nesse contexto, sistemas nanoestruturados emergem como alternativas promissoras, uma vez que permitem mimetizar características de patógenos naturais, favorecendo o reconhecimento pelo sistema imune e ampliando a eficácia das respostas humoral e celular³.

Além disso, a aplicação da nanotecnologia no desenvolvimento de vacinas possibilita maior controlo na entrega

de antígenos e adjuvantes, aumentando sua estabilidade, biodisponibilidade e direcionamento para órgãos linfoides, como os gânglios linfáticos. Essas características contribuem para otimizar a apresentação antigénica e potencializar a ativação de células do sistema imune, representando um avanço significativo em relação às plataformas tradicionais⁴. Além da polarização clássica entre respostas Th1 e Th2, estudos recentes demonstram que os adjuvantes vacinais também podem modular vias imunológicas associadas às respostas Th17, células T reguladoras (Treg) e ativação de células NK. Esses mecanismos contribuem para maior amplitude da resposta imune, favorecendo proteção contra diferentes patógenos e fortalecimento da memória imunológica. Outro aspeto relevante refere-se ao uso de agonistas de receptores Toll-like (TLR), os quais desempenham papel fundamental na ativação da imunidade inata. A capacidade desses receptores de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos permite modular a resposta imune de forma mais específica, favorecendo perfis como Th1, essenciais na proteção contra infeções virais e no contexto oncológico².

Apesar desses avanços, a literatura evidencia que a otimização de adjuvantes vacinais ainda enfrenta desafios significativos. Entre eles, destacam-se a necessidade de equilibrar eficácia imunológica e segurança, especialmente no uso de sistemas nanoestruturados, além da variabilidade das respostas imunes entre diferentes populações e das limitações relacionadas à produção em larga escala e à translação clínica dessas tecnologias³.

Dessa forma, torna-se evidente uma lacuna no desenvolvimento de adjuvantes capazes de modular de maneira eficiente, segura e previsível diferentes perfis de resposta imune, adaptando-se às especificidades de cada patógeno e contexto clínico. Essa problemática evidencia a necessidade de investigação contínua e integração de abordagens inovadoras no campo da imunologia vacinal¹. Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar estratégias de otimização de adjuvantes vacinais, com ênfase em abordagens inovadoras, discutindo suas perspectivas e desafios na modulação da resposta imune.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE via PubMed e LILACS via BVS, selecionadas por sua ampla cobertura nas áreas de imunologia, vacinologia e biotecnologia, bem como pela relevância científica e acessibilidade de estudos indexados nessas plataformas, o que permite reunir evidências consistentes e atualizadas sobre o tema. A escolha dessas bases justifica-se pelo fato de a PubMed concentrar a maior produção internacional em ciências biomédicas e a LILACS reunir literatura científica relevante da América Latina e Caribe, possibilitando uma abordagem mais abrangente e representativa da produção científica disponível sobre adjuvantes vacinais e modulação da resposta imune. Utilizou-se a seguinte estratégia de busca: (“vaccine adjuvants”) AND (“immune response” OR “immunomodulation” OR “immune modula-

tion”) AND (“optimization” OR “delivery systems” OR “nanoparticles”).

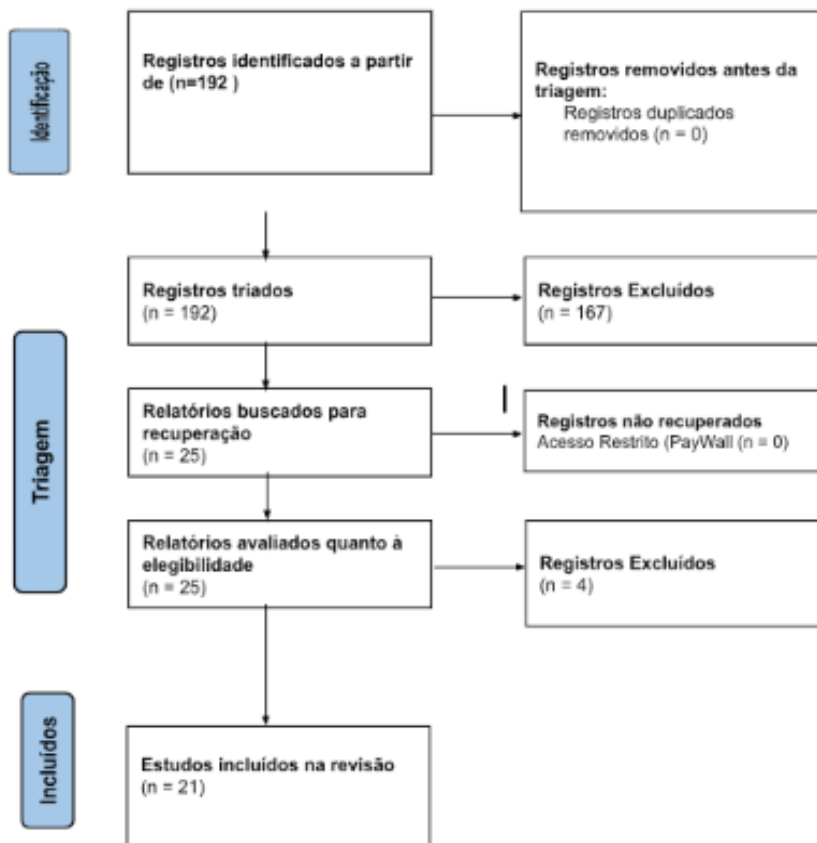
Foram adotados como critérios de inclusão: estudos primários, publicados nos últimos cinco anos, em qualquer idioma, disponíveis na íntegra, que abordassem exclusivamente a temática da otimização de adjuvantes vacinais voltados à modulação da resposta imune. Além disso, foram considerados estudos realizados tanto em humanos quanto em modelos experimentais relevantes, desde que apresentassem dados originais relacionados aos mecanismos de ação, estratégias de otimização e impacto imunológico dos adjuvantes. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos de revisão, relatos de caso isolados, editoriais, cartas ao editor, estudos duplicados e aqueles que não abordavam diretamente o tema proposto ou que tratavam de adjuvantes de forma secundária ou não relacionada à modulação da resposta imune.

Inicialmente, foram identificados 192 estudos. Após aplicação dos filtros e leitura de títulos e resumos, foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Em seguida, procedeu-se à leitura completa dos artigos potencialmente relevantes, sendo incluídos na amostra final aqueles que apresentavam dados consistentes e diretamente relacionados ao objetivo da revisão. Os dados extraídos foram organizados em categorias temáticas, incluindo classificação dos adjuvantes, mecanismos imunológicos, estratégias de otimização, aplicações em diferentes plataformas vacinais, bem como perspectivas futuras e desafios. Essa organização permitiu uma análise crítica e sistematizada dos achados, contribuindo

do para uma compreensão mais aprofundada sobre o papel dos adjuvantes na modulação da resposta imune. Como limitações desta revisão, destacam-se a inclusão restrita a duas bases de dados (PubMed e LILACS), o que pode ter limitado a abrangência de estudos relevantes, e a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, o que pode dificultar a comparação direta entre os achados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de seleção dos estudos seguiu o modelo PRISMA-ScR, conforme demonstrado no fluxograma. Inicialmente, foram identificados 192 registos nas bases de dados MEDLINE, via PubMed, e LILACS, via BVS. Após isso, não foram identificados estudos duplicados, e permaneceram os 192 estudos para triagem. Desses, 167 foram excluídos por não atenderem aos critérios de in-



Fonte: Autoria própria

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos segundo o PRISMA-ScR.

clusão estabelecidos. Na etapa seguinte, 25 relatórios foram selecionados para recuperação. Assim, 25 artigos foram avaliados quanto à elegibilidade, dos quais 4 foram excluídos. Ao todo foram incluídos 21 estudos na revisão, compondo o corpo final da amostra analisada. A fim de sintetizar os principais achados relacionados aos diferentes tipos de adjuvantes e seus efeitos na modulação da resposta imunológica, elaborou-se a Figura 1.

Nos estudos analisados, os adjuvantes vacinais demonstraram papel fundamental na amplificação da resposta imunológica, especialmente em vacinas de subunidades, que isoladamente apresentam baixa imunogenicidade. Diferentes plataformas adjuvantes foram descritas, com destaque para emulsões⁵, lipossomas⁶, sistemas baseados em saponinas⁷, e compostos de alumínio⁸, cada um influenciando de maneira distinta a magnitude e o perfil da resposta imune.

As emulsões óleo-em-água, especialmente aquelas à base de esqualeno, demonstraram elevada capacidade de aumentar a imunogenicidade e reduzir a dose antigénica necessária. Wang *et al.* (2026)⁹ evidenciaram que adjuvantes nanoemulsionados induzem respostas humorais e celulares robustas, com aumento significativo da produção de anticorpos e ativação de linfócitos T, além de promover proteção passiva materna. De forma semelhante, sistemas auto-emulsificantes (SEDDS) apresentaram estabilidade físico-química, baixa toxicidade e indução de níveis elevados de anticorpos, comparáveis ou superiores aos adjuvantes tradicionais⁵.

Os lipossomas foram descritos como sistemas eficientes de entrega, capazes

de encapsular antígenos e modular sua liberação, favorecendo a interação com células do sistema imune. Sua eficácia está diretamente relacionada às propriedades físico-químicas, como tamanho, carga e composição lipídica⁶. Além disso, plataformas lipossomais associadas a imunopotenciadores, como no sistema AS01, induziram respostas imunes robustas, com ativação precoce da imunidade inata e desenvolvimento de memória imunológica¹⁰.

Os adjuvantes à base de saponinas também apresentaram elevada capacidade imunopotenciadora. Stertman *et al.* (2023)¹¹ demonstraram que sistemas como o Matrix-M™ induzem respostas imunes com perfil predominantemente Th1, além de favorecer maior reconhecimento de epítomos antigénicos. A associação com estruturas nanoparticuladas potencializou ainda mais esses efeitos, resultando em respostas humorais e celulares mais eficientes⁷, com aumento significativo da produção de anticorpos¹².

Os compostos de alumínio, embora amplamente utilizados devido ao seu perfil de segurança consolidado, apresentaram limitações relacionadas à indução predominante de respostas do tipo Th2. No entanto, Nazarizadeh *et al.* (2022)⁸ evidenciaram que a modificação do tamanho das partículas, especialmente na escala nanométrica, promove respostas mais equilibradas entre Th1 e Th2, além de aumentar a ativação de células T citotóxicas.

Paralelamente, os avanços na nanotecnologia evidenciaram um papel central na otimização de adjuvantes vacinais, permitindo maior controlo na entrega de antígenos e na modulação

da resposta imune. Wang *et al.* (2026)⁹ demonstraram que vacinas baseadas em nanopartículas apresentam elevada eficácia na indução de respostas imunes robustas e duradouras, incluindo proteção prolongada contra desafios virais, além de atuarem como sistemas de entrega e moduladores imunológicos.

A engenharia de nanopartículas também possibilitou o direcionamento específico da resposta imune. Luo *et al.* (2025)¹³ demonstraram que nanopartículas de peróxido de zinco com passivação controlada induzem respostas predominantemente do tipo Th1, através da ativação de vias associadas a receptores Toll-like e produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, sistemas nanoparticulados baseados em compostos naturais, como saponinas, apresentaram elevada capacidade imunopotenciadora. Bogoyavlenskiy *et al.* (2025)¹² observaram aumento significativo na produção de anticorpos, enquanto Silveira *et al.* (2023)⁷ relataram respostas humorais e celulares equilibradas, destacando o potencial dessas abordagens em vacinas contra infecções virais.

Outro avanço relevante refere-se ao desenvolvimento de sistemas híbridos e multifuncionais. Zeng *et al.* (2025)¹⁴ demonstraram que a combinação de nanopartículas de alumínio com nanoemulsões e agonistas de TLR aumenta a captação antigénica, promove recrutamento celular e induz respostas imunes polarizadas, especialmente do tipo Th1, evidenciando a eficácia da integração de diferentes estratégias adjuvantes.

Adicionalmente, as nanopartículas lipídicas (LNPs) destacaram-se como sistemas altamente eficientes de entrega. Jangra *et al.* (2024)¹⁵ demonstraram que, quando associadas a agonistas imu-

nológicos, essas plataformas induzem respostas humorais e celulares robustas, além de permitir a modulação do perfil imunológico conforme sua composição. Nesse contexto, os agonistas de receptores Toll-like (TLR) emergiram como importantes moduladores da resposta imune. Jeon *et al.* (2024)¹⁶ demonstraram que esses receptores reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, ativando a imunidade inata e promovendo a indução de respostas adaptativas mais eficazes.

Diferentes agonistas de TLR foram explorados com o objetivo de direcionar a resposta imune. Félix *et al.* (2025)¹⁷ observaram que agonistas de TLR7/8, em formulações orais, induzem respostas humorais e celulares simultaneamente, incluindo produção de IgG sistémica e IgA de mucosa, além de promover um perfil imunológico equilibrado entre Th1, Th2 e Th17.

A combinação de múltiplos agonistas também demonstrou potencial significativo. Ramirez *et al.* (2025)¹⁸ evidenciaram que a coadministração de agonistas de TLR5 e TLR9 em nanopartículas permite ajustar o equilíbrio entre respostas Th1 e Th2, resultando em respostas de anticorpos mais amplas e proteção eficaz contra desafios virais.

De forma semelhante, Yin *et al.* (2023)¹⁹ demonstraram que nanopartículas contendo agonistas de TLR7 aumentam o direcionamento para gânglios linfáticos e promovem ativação imune prolongada, resultando na produção de anticorpos com maior reatividade cruzada e na indução de células T CD8+ específicas. A associação de agonistas de TLR com outros componentes adjuvantes também mostrou efeitos relevantes. Silva *et al.* (2021)²⁰ observaram que nanopartícu-

las contendo saponinas e agonistas de TLR4 aumentam o fluxo linfático, promovem maior entrada de antígenos nos gânglios linfáticos e induzem respostas robustas de células B e T.

Além disso, Roßmann *et al.* (2021)²¹ demonstraram que diferentes agonistas de TLR induzem perfis imunológicos distintos, sendo que TLR7/8 estão associados a respostas antivirais mais eficientes, com produção de interferon tipo I e intensa ativação de células T, B e NK. Dessa forma, os achados evidenciam que a combinação entre plataformas adjuvantes, nanotecnologia e agonistas de TLR não apenas potencia a imunogenicidade, mas também permite o controle preciso do perfil da resposta imune. Essa integração representa um fator de-

terminante para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, seguras e direcionadas^{14,15}.

O desenvolvimento de novas estratégias para otimização de adjuvantes tem sido essencial para aprimorar a eficácia vacinal, especialmente através da combinação de plataformas, ajuste da resposta imune e exploração de novas vias de administração. Essas abordagens buscam não apenas aumentar a imunogenicidade, mas também direcionar de forma mais precisa os mecanismos imunológicos envolvidos. Com base nos estudos analisados, foram identificados os principais desafios relacionados à otimização de adjuvantes vacinais, bem como as estratégias propostas para sua superação, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos desafios na otimização de adjuvantes e estratégias propostas nos estudos analisados

Desafio Identificado	Impacto na Resposta Vacinal	Estratégia de Otimização	Resultado Esperado	Referências
Reatogenicidade elevada	Aumento de efeitos inflamatórios locais e sistêmicos, podendo comprometer a segurança	Uso de sistemas nanoparticulados e formulações híbridas	Redução da toxicidade e melhor perfil de segurança	Zeng <i>et al.</i> , 2025; Jangra <i>et al.</i> , 2024
Baixa indução de resposta celular	Predomínio de resposta humoral e baixa ativação de células T citotóxicas	Uso de agonistas de TLR e adjuvantes à base de saponinas	Indução de resposta Th1 e ativação de células T CD8+	Yin <i>et al.</i> , 2023; Stertman <i>et al.</i> , 2023
Instabilidade da formulação	Degradação de antígenos e redução da eficácia vacinal	Uso de lipossomas e nanoemulsões	Maior estabilidade e melhor biodisponibilidade	Khalifa <i>et al.</i> , 2025; Chae <i>et al.</i> , 2022
Direcionamento imunológico inespecífico	Resposta imune pouco específica ou ineficiente	Combinação de adjuvantes e uso de agonistas de TLR	Modulação direcionada da resposta imune	Ramirez <i>et al.</i> , 2025; Félix <i>et al.</i> , 2025
Escalabilidade e custo	Limitações na produção em larga escala e viabilidade econômica	Otimização de formulações e integração de plataformas	Maior viabilidade de produção e aplicação	Zeng <i>et al.</i> , 2025; Wang <i>et al.</i> , 2026

Fonte: Autoria própria

Nesse contexto, a associação entre sistemas lipossomais e imunomoduladores específicos tem demonstrado resultados promissores. A utilização de nanopartículas lipossomais contendo antígenos de carboidratos, associadas a um agonista de células NKT, foi capaz de induzir altos níveis de anticorpos IgG com troca de classe eficiente, além de promover maior afinidade e especificidade antigénica. Esses achados evidenciam que a combinação de plataformas de entrega com adjuvantes imunológicos pode potenciar significativamente a qualidade da resposta humoral (Jia *et al.*, 2023)²².

Além disso, a exploração de novas vias de administração representa uma estratégia relevante na otimização vacinal. A via sublingual, utilizando sistemas mucoadesivos associados a nanopartículas adjuvadas, demonstrou capacidade de atravessar a mucosa e induzir respostas imunes sistêmicas e locais. Os adjuvantes encapsulados mantiveram sua atividade imunológica e apresentaram um perfil de ativação controlado, com níveis moderados de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo uma resposta imune eficaz com menor potencial inflamatório. Essa abordagem destaca o potencial das vacinas mucosas como alternativa às vias tradicionais (Monge *et al.*, 2022)²³.

Outra estratégia importante envolve o uso de nanopartículas lipídicas como adjuvantes para potenciar a resposta imune e reduzir a necessidade de múltiplas doses vacinais. A adjuvação com nanopartículas lipídicas de esqualeno foi capaz de induzir níveis elevados de anticorpos específicos e respostas protetoras com apenas uma dose, além de promover aumento significativo na pro-

dução de citocinas associadas à resposta imune, em comparação com adjuvantes convencionais. Adicionalmente, essa formulação apresentou boa tolerabilidade, reforçando sua aplicabilidade em vacinas modernas (Ho *et al.*, 2021)²⁴.

Apesar dos resultados promissores, a maioria das evidências disponíveis ainda provém de estudos pré-clínicos, sendo necessários ensaios clínicos que confirmem a eficácia e segurança dessas estratégias em humanos. Adicionalmente, a heterogeneidade dos modelos experimentais e das plataformas adjuvantes utilizadas dificulta a comparação direta entre os estudos e a extrapolação dos resultados para a prática clínica.

Dessa forma, as estratégias de otimização de adjuvantes envolvem a integração de diferentes tecnologias, como sistemas de entrega avançados, combinação de imunomoduladores e novas vias de administração. Essas abordagens permitem não apenas intensificar a resposta imune, mas também ajustá-la de maneira mais precisa e segura, contribuindo para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e adaptáveis a diferentes contextos clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A otimização de adjuvantes vacinais, especialmente através de abordagens baseadas em nanotecnologia e imunomodulação, tem demonstrado grande potencial para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, seguras e capazes de direcionar respostas imunes específicas. Como perspectivas futuras, destacam-se o uso de sistemas nanoestruturados mais sofisticados, vacinas personalizadas e a integração de múltiplos adjuvantes para potenciar

e modular a resposta imune de forma mais precisa. Entretanto, desafios importantes ainda precisam ser superados, incluindo questões relacionadas à segurança e possível toxicidade, variabilidade das respostas imunológicas entre indivíduos, limitações na produção em larga escala e dificuldades na transposição de resultados experimentais para aplicação clínica. Dessa forma, o avanço nessa área depende do equilíbrio entre inovação tecnológica e garantia de segurança, sendo fundamental o desenvolvimento de estudos que viabilizem a aplicação clínica dessas estratégias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pulendran B, Arunachalam PS, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(6):454-475.
2. Dowling DJ. Recent advances in the discovery and delivery of TLR7/8 agonists as vaccine adjuvants. *ImmunoHorizons.* 2018;2(6):185-197.
3. Butkovich N, Li E, Ramirez A, Burkhardt AM, Wang SW. Advancements in protein nanoparticle vaccine platforms to combat infectious disease. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2021;13(3):e1681.
4. Filipić B, et al. Nanoparticle-based adjuvants and delivery systems for modern vaccines. *Vaccines.* 2023;11(7):1172.
5. Chae GE, Kim DW, Jin HE. Development of squalene-based oil-in-water emulsion adjuvants using a self-emulsifying drug delivery system for enhanced antigen-specific antibody titers. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:6221-6231.
6. Khalifa AZ, Perrie Y, Shahiwala A. Solvent-free production of liposomes as a vaccine adjuvant with a comparative study of different cationic surfactants. *Int J Pharm.* 2025;676:125606.
7. Silveira F, et al. *Quillaja brasiliensis* nanoparticle adjuvant formulation improves the efficacy of an inactivated trivalent influenza vaccine in mice. *Front Immunol.* 2023;14:1163858.
8. Nazarizadeh A, et al. Aluminium nanoparticles as efficient adjuvants compared to their microparticle counterparts: current progress and perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4707.
9. Wang Y, et al. The nanoemulsion adjuvant provides antigen dose-sparing effects and enhances maternal passive immune protection for the cell-cultured quadrivalent influenza virus subunit vaccine. *Virology.* 2026;23(1):32.
10. Roman F, et al. Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2024;23(1):715-729.
11. Stertman L, et al. A critical component of vaccines for the 21st century. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2189885.
12. Bogoyavlenskiy A, et al. The elicitation of an antigen-specific antibody immune response using a nanoparticulate adjuvant derived from *Saponaria officinalis*. *Molecules.* 2025;30(16):3328.
13. Luo J, et al. Passivation-engineered zinc peroxide nanoparticles as Th1-biased adjuvant for antitumor immunity. *Small.* 2025;21(42):e05250.
14. Zeng Y, et al. Novel adjuvant delivery system constructed by alum-emulsion hybrid nanoparticles with TLR9 agonists boosts vaccine immunity. *J Nanobiotechnology.* 2025;23(1):472.

15. Jangra S, *et al.* Lipid nanoparticle composition for adjuvant formulation modulates disease after influenza virus infection in quadrivalent influenza vaccine vaccinated mice. *Front Immunol.* 2024;15:1370564.
16. Jeon D, Hill E, McNeel DG. Toll-like receptor agonists as cancer vaccine adjuvants. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2297453.
17. Félix P, *et al.* Exploring TLR agonists as adjuvants for COVID-19 oral vaccines. *Vaccine.* 2025;53:127078.
18. Ramirez A, *et al.* Co-delivery of multiple Toll-like receptor agonists and avian influenza hemagglutinin on protein nanoparticles enhances vaccine immunogenicity and efficacy. *Adv Healthc Mater.* 2025;14(10):e2404335.
19. Yin Q, *et al.* A TLR7-nanoparticle adjuvant promotes a broad immune response against heterologous strains of influenza and SARS-CoV-2. *Nat Mater.* 2023;22(3):380-390.
20. Silva M, *et al.* A particulate saponin/TLR agonist vaccine adjuvant alters lymph flow and modulates adaptive immunity. *Sci Immunol.* 2021;6(66):eabf1152.
21. Roßmann L, *et al.* Distinct single-component adjuvants steer human DC-mediated T-cell polarization via Toll-like receptor signaling toward a potent antiviral immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(39):e2103651118.
22. Jia JX, *et al.* A liposomal carbohydrate vaccine, adjuvanted with an NKT cell agonist, induces rapid and enhanced immune responses and antibody class switching. *J Nanobiotechnology.* 2023;21(1):175.
23. Monge C, *et al.* Mucosal adjuvants delivered by a mucoadhesive patch for sublingual administration of subunit vaccines. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13440.
24. Ho HM, *et al.* Assessment of adjuvantation strategy of lipid squalene nanoparticles for enhancing the immunogenicity of a SARS-CoV-2 spike subunit protein against COVID-19. *Int J Pharm.* 2021;607:121024.