

مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و کارایی واکسن‌ها



نوع مقاله: مروری [20.1001.1.27170632.1401.15.1.5.9](https://doi.org/10.1001.1.27170632.1401.15.1.5.9)

ماتیا سادات برهانی^{۱*}، سپهر عدلو^۲، نرگس شکاریان^۲

۱- استادیار میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبدکاووس، گلستان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبدکاووس، گلستان، ایران

msadat.borhani7@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۲۳، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۳۱

صفحه ۸۰-۵۱

چکیده

از آنجایی که داروی مؤثری علیه کووید-۱۹ تأیید نشده است، پژوهشگران سراسر جهان در تلاش برای توسعه واکسن مؤثر هستند تا از شدت مرگ و میر و عوارض این بیماری جلوگیری کنند. بر طبق آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی، تا ۵ آگوست ۲۰۲۲ (۱۴ مرداد ۱۴۰۱)، حدود ۱۷۰ کاندید واکسن برای سارس کروناویروس-۲ در مرحله بررسی بالینی در انسان و ۱۹۸ کاندید واکسن در مرحله پیش‌بالینی معرفی شده است. در این مقاله مروری تنها تأکید بر ۷ واکسنی است که از فاز ۴ بالینی عبور کرده‌اند. مکانیسم عملکرد اغلب واکسن‌های پیشنهادی، القای آنتی بادی خنثی‌کننده علیه پروتئین اسپایک (گلیکوپروتئین S) است. این آنتی‌بادی‌ها، از ورود ویروس به سلول میزبان از طریق ممانعت اتصال ویروس به گیرنده سلولی‌اش جلوگیری می‌کنند. در این مقاله مروری، نقش پروتئین‌های سارس کروناویروس-۲ در چرخه تکثیر ویروس و مکانیسم بیماری‌زایی ویروس و انواع واریانت‌های سارس کروناویروس-۲ مطرح می‌شود تا دید کلی نسبت به اهداف واکسن‌های طراحی شده به‌خوبی مشخص شود. سپس، فناوری تولید انواع واکسن‌ها و اثربخشی این واکسن‌ها علیه واریانت‌های ویروس مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: اسپایک، سارس کروناویروس-۲، کووید-۱۹، واکسن، واریانت.

مقدمه

پروتئین‌های سارس کروناویروس-۲

از نظر تاکسونومی، سارس کروناویروس-۲ (SARS-CoV-2) در خانواده کروناویروس-۲ (Coronaviridae)، زیرخانواده کروناویروس-۲ (Coronavirinae) و جنس بتاکروناویروس (Betacoronavirus) قرار دارد. بیماری ناشی از سارس کروناویروس-۲ به نام کووید-۱۹ (Coronavirus disease 2019, COVID-19)، اولین بار در ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ (آذرماه ۱۳۹۸) شناسایی شد و در مارس ۲۰۲۰ (اسفند ۱۳۹۸) توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان یک بیماری پاندمی (همه‌گیری جهانی) اعلام شد (Padron-Regalado, 2020; Page et al. 2021). ویروس‌های سارس کروناویروس-۲، کروی و دارای پوشش لیپیدی (envelope) به قطر ۱۲۰ نانومتر و دارای کپسید هلیکال (مارپیچی) است (Ortiz et al. 2020). ژنوم آر.ان.ای (RNA) آن (حدود ۲۹/۹ kb) تک رشته، سنس مثبت، دارای

کلاهک انتهای ۵' و دم پلی A در انتهای ۳' است. این ژنوم، رمزکننده ۱۴ قالب بازخواندن (open reading frame, ORF) و حداقل ۳۱ پروتئین است (Redondo et al. 2021).

پروتئین‌های رمز شده توسط ژنوم به پروتئین‌های غیرساختاری (nonstructural protein, Nsp)، پروتئین‌های ساختاری و پروتئین‌های کمکی یا فرعی تقسیم‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های غیرساختاری، در تکثیر، رونویسی و تولید پروتئین‌های موجود در پوشش ویروسی نقش دارند (جدول ۱). این پروتئین‌ها از ORF1a و ORF1b که رمزکننده پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab هستند، منشأ می‌گیرند. درواقع، با استفاده از پروتئازهای ویروسی یعنی پروتئاز شبه پاپائین و پروتئاز اصلی (پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳)، پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab، به ۱۶ پروتئین غیرساختاری (NSP1-NSP16) تبدیل می‌شوند (جدول ۱) (Mariano et al. 2020; Yadav et al. 2021).

جدول ۱- پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری سارس کروناویروس-۲ و عملکرد آن‌ها (Mariano et al. 2020; Yadav et al. 2021)

نام پروتئین سارس کروناویروس-۲	عملکرد در چرخه تکثیر ویروس
نوکلئوپروتئین N	در همراهی با ژنوم ویروس، تعامل با پروتئین پوشش ویروسی در طول مونتاژ ویرون و نقش در افزایش کارایی رونویسی (McBride et al. 2014)
گلیکوپروتئین S یا اسپایک یا خار	اتصال ویروس به گیرنده‌های سطحی سلول میزبان و نقش در ادغام پوشش لیپیدی ویروس و سلول میزبان
پروتئین غشایی M	نقش در مونتاژ شدن ویروس

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

نقش در مونتاژ شدن ویروس	پروتئین غشایی کوچک E
مهارکننده ماشین ترجمه و تجزیه‌کننده آر.ان.ای‌های پیامبر (mRNA) میزبان	پروتئین غیرساختاری Nsp1
نقش احتمالی در القای آپوپتوز	پروتئین غیرساختاری Nsp2
پروتئاز شبه پاپائین (PLpro)، مسئول برش پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab	پروتئین غیرساختاری Nsp3
دخیل در کمپلکس تکثیر ویروسی Nsp3-4-6 به منظور اصلاح شبکه اندوپلاسمی و تشکیل وزیکول‌های دوغشایی (به عنوان کارخانه‌های ویروسی)	پروتئین غیرساختاری Nsp4
دخیل در کمپلکس تکثیر ویروسی Nsp3-4-6 به منظور اصلاح شبکه اندوپلاسمی و تشکیل وزیکول‌های دوغشایی (به عنوان کارخانه‌های ویروسی)	پروتئین غیرساختاری Nsp5
پروتئاز اصلی (Mpro) یا پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳ (3CLpro)، مسئول برش پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab	پروتئین غیرساختاری Nsp6
دخیل در کمپلکس تکثیر ویروسی Nsp3-4-6 به منظور اصلاح شبکه اندوپلاسمی و تشکیل وزیکول‌های دوغشایی (به عنوان کارخانه‌های ویروسی)	پروتئین غیرساختاری Nsp7
کمپلکس پرایماز احتمالی مسئول سنتز آغازگر برای تکثیر ژنوم ویروس	پروتئین غیرساختاری Nsp8
کمپلکس پرایماز احتمالی مسئول سنتز آغازگر برای تکثیر ژنوم ویروس	پروتئین غیرساختاری Nsp9
آر.ان.ای رپلیکاز، پروتئین متصل‌شونده به آر.ان.ای‌های تک رشته، عملکرد دقیق نامشخص است	پروتئین غیرساختاری Nsp10
تنظیم‌کننده فعالیت Nsp14، Nsp16، است، میانکشی با Nsp14 فعالیت اگزونوکلازی و میانکشی با Nsp16 فعالیت متیل ترانسفراز را تحریک می‌کند	پروتئین غیرساختاری Nsp11
عملکرد نامشخص	پروتئین غیرساختاری Nsp12
آر.ان.ای پلیمراز وابسته به آر.ان.ای (RdRp)	پروتئین غیرساختاری Nsp13
هلیکاز و بخشی از کمپلکس آر.ان.ای پلیمراز	پروتئین غیرساختاری Nsp14
اگزونوکلاز که خاصیت تصحیح اشتباه به RdRp می‌دهد	پروتئین غیرساختاری Nsp15
اندونوکلاز آر.ان.ای با عملکرد نامشخص	پروتئین غیرساختاری Nsp16
متیل ترانسفراز که در کلاهک‌گذاری آر.ان.ای نقش دارد	

بخش مرکزی یا هسته اصلی آر.ان.ای پلیمراز وابسته به آر.ان.ای (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) ویروس که به آن کمپلکس آر.ان.ای رپلیکاز-ترنس کریپتاز نیز گفته می‌شود، از Nsp12-Nsp7-Nsp8 تشکیل می‌شود که همراه با Nsp13 احتمالاً مسئول تولید آر.ان.ای ویروسی جدید هستند. RdRp کروناویروس‌ها تنها موردی است که عملکرد تصحیح اشتباه را نشان می‌دهد (Yadav et al. 2021). برخلاف پروتئین‌های غیرساختاری که از روی آر.ان.ای ژنومی و به صورت پلی‌پروتئین ساخته می‌شوند، پروتئین‌های ساختاری و پروتئین‌های کمکی سارس‌کروناویروس-۲، از طریق آر.ان.ای پیامبر تحت ژنومی (subgenomic mRNAs, sgRNAs) سنتز می‌شوند. پروتئین‌های ساختاری ویروس شامل نوکلئوپروتئین N، گلیکوپروتئین S (اسپایک یا خار) و پروتئین‌های غشایی M و E هستند (جدول ۱).

پروتئین‌های کمکی یا فرعی سارس کروناویروس-۲ شامل ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c, 10 هستند. این پروتئین‌ها بالاترین تنوع را حتی در کروناویروس‌های نزدیک به هم نشان می‌دهند. برای مثال ORF10 تنها در سارس کروناویروس-۲ مشاهده می‌شود. هنوز عملکرد اصلی پروتئین‌های کمکی به‌خوبی شناخته نشده اما نقش‌هایی احتمالی برای برخی از آن‌ها مطرح شده است. برای مثال، پروتئین Orf3a یک کانال یونی را تشکیل می‌دهد و احتمالاً در افزایش تشکیل وزیکول‌های غشایی از شبکه اندوپلاسمی (تولید کارخانه‌های ویروسی) نقش دارد و همچنین می‌تواند عملکرد پیش آپوپتوزی داشته باشد. به‌علاوه، پروتئین Orf3a با پروتئین‌های ساختاری (S, N, M) میانکشی می‌دهد و احتمالاً در جوانه‌زنی ویروس نقش دارد. پروتئین‌های Orf6 و Orf9b آنتاگونیست اینترفرون هستند و پروتئین Orf7a در القای آپوپتوز نقش دارد (Michel et al. 2020; Redondo et al. 2021).

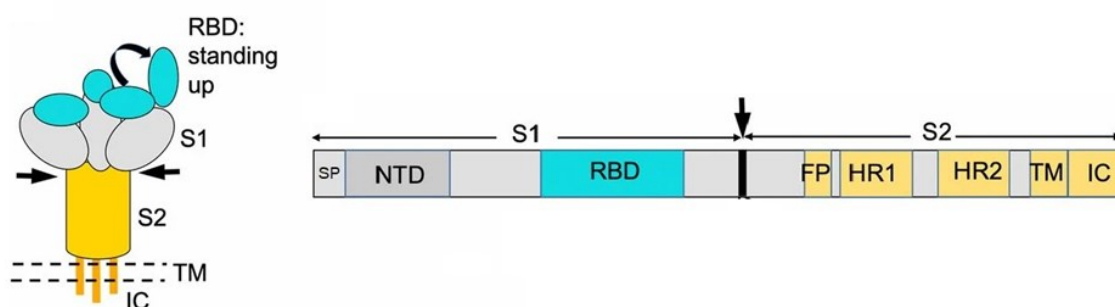
از میان پروتئین‌های سارس کروناویروس-۲، گلیکوپروتئین اسپایک (S) سارس کروناویروس-۲ یکی از مهم‌ترین اهداف داروهای ضدویروسی و واکسن‌ها به شمار می‌رود. از آنجائی‌که اولین مرحله از بیماری‌زایی ویروس حمله به سلول‌های

میزبان است، جزئیات بیشتری از این پروتئین در ادامه مطرح خواهد شد. این پروتئین دارای دو زیرواحد S1 و S2 است. زیرواحد S1 عملکرد اتصال به گیرنده و زیرواحد S2 عملکرد ادغام غشاء را بر عهده دارد. از نظر ساختاری، S1 حاوی یک پپتید سیگنال (signal peptide, SP)، یک دُمین NTD (N-terminal domain) و یک دُمین اتصال به گیرنده (receptor-binding domain, RBD) است. زیرواحد S2 نیز شامل یک دُمین پپتید همجوشی (fusion peptide (FP) domain)، یک دُمین پپتید همجوشی داخلی (internal fusion peptide, IFP)، دو دُمین تکرار هپتاد (heptad-repeat domains, HR1 and HR2)، یک دُمین داخل غشایی و یک دُمین C-ترمینال داخل سلولی (intracellular tail, IC) است (شکل ۱) (Xia. 2021).

آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده سارس کروناویروس-۲ که دُمین RBD را شناسایی می‌کنند، تاکنون مورد توجه پژوهشگران بوده‌اند. هرچند آنتی‌بادی‌های میانکشی‌دهنده با NTD نیز در تجزیه و تحلیل میکروسکوپ الکترونی آنتی‌بادی‌های سرم اهداکنندگان در دوران نقاht نیز مشاهده شده‌اند. اگرچه NTD برای میانکشی با گیرنده‌های کمکی در انواع سلولی که ACE2 را بیان نمی‌کنند

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

(به عنوان مثال DC-SIGN/L-SIGN) پیشنهاد شده است، نقش دقیق آن همچنان ناشناخته باقی مانده است. واضح است که درک ایمنی‌زایی دُمین‌های مختلف پروتئین اسپایک سارس کروناویروس-۲ و عملکرد آنتی‌بادی‌هایی که آن‌ها را هدف قرار می‌دهند، از جمله NTD، می‌تواند در طراحی دارو و واکسن‌های این ویروس بسیار کمک‌کننده باشد (Cerutti et al. 2021).



شکل ۱- زیرواحدها و دُمین‌های پروتئین اسپایک سارس کروناویروس-۲ (Shang et al. 2020).

دُمین‌های SP (پپتید سیگنال)، NTD (دُمین N-ترمینال)، RBD (دُمین متصل‌شونده به گیرنده) در زیرواحد S1 حضور دارند. دُمین‌های FP (پپتید همجوشی)، HR1 و HR2 (دُمین تکرار هپتاد شماره ۱ و ۲)، TM (دُمین داخل غشایی)، IC (دم داخل سلولی) نیز در زیرواحد S2 پروتئین اسپایک حضور دارند. فلش مشکی در مرز دو زیرواحد S1 و S2 محل برش را نشان می‌دهد. در سمت چپ تصویر نحوه قرارگیری زیرواحدها و دُمین‌های مربوطه نشان داده شده است (Xia. 2021).

مکانیسم بیماری‌زایی و چرخه تکثیر

سارس کروناویروس-۲

تروپیسیم بافتی یا جایگاه عفونت اولیه سارس کروناویروس-۲، سلول‌های اپیتلیال ناحیه تنفسی یا گوارشی و جایگاه ثانویه عفونت در بافت کلیه و قلب است. احتمالاً ویروس با اتصال به یک پروتئین غشایی که سیستم رنین-آنژیوتانسین را تنظیم می‌کند، به نام آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) با استفاده از گلیکوپروتئین اسپایک (S) وارد سلول‌های انسانی می‌شود (Trogakos et al. 2021).

پروتئین ویمنتین (vimentin) سطح سلول و همچنین مولکول‌های هیپران‌سولفات در اتصال پروتئین اسپایک به ACE2 کمک‌کننده هستند (Clausen et al. 2020; Suprewicz et al. 2021). اسپایک از طریق دُمین RBD یا دُمین متصل‌شونده به گیرنده، به دُمین پپتیداز (PD) در ACE2 متصل می‌شود. جذب تمایلی یا توانایی اتصال (affinity) پروتئین اسپایک سارس کروناویروس-۲ به ACE2، حدود ۱۰-۲۰ برابر بیشتر از سارس کروناویروس-۱ است ($K_d=15\text{nM}$) و احتمالاً به همین دلیل عفونت‌زایی بیشتری از همتای خود دارد (Chen et

- al. 2021).
 دو راه برای ورود سارس کرونا ویروس-۲ به سلول میزبان پیشنهاد شده است که یکی ورود ویروس از طریق اندوسیتوز و با واسطه اندوزوم بوده و راه دیگر با ادغام پوشش ویروس و غشای پلاسمایی میزبان در سطح سلول است. زمانی که ویریون از طریق اندوزوم وارد سلول میزبان می شود، اسپایک توسط سیستم پروتئاز لیزوومی به نام کاتپسین فعال می شود. سپس ادغام پوشش ویروس و غشای اندوزومی رخ می دهد (Zhao et al. 2021).
- اما زمانی که ویریون ویروس از طریق ادغام با غشای پلاسمایی وارد سلول می شود وقایع زیر رخ می دهند. گلیکوپروتئین اسپایک ابتدا به صورت تراپمر و پیش ادغامی است و توسط پروتئاز میزبانی به نام فورین پروتئاز به دو زیر واحد S1 و S2 برش می خورد. بخش N-ترمینال زیر واحد S1 حاوی دُمین متصل شونده به گیرنده (RBD) است و به گیرنده سطح سلول یعنی ACE2 متصل می شود. با اتصال دُمین RBD به ACE2، برش دیگری در زیر واحد S2 توسط سرین پروتئاز میزبانی به نام TMPRSS2 که در مجاورت ACE2 حضور دارد، انجام می شود و با جدا شدن زیر واحدهای S1 و S2 از هم، تغییرات
- کنفورماسیونی رخ داده در زیر واحد S2، منجر به ادغام غشای ویروس و سلول و در نهایت ورود ویروس می شود. احتمال تحریک ایمنی ضد ویروسی سلول میزبان توسط ورود ویروس از طریق ادغام با غشای پلاسمایی کمتر بوده و بنابراین برای تکثیر ویروس کارآمدتر است (Jaimes et al. 2020; Zhavoronkov et al. 2020).
- پروتئین های ویروسی به دو طریق یعنی تولید پلی پروتئین ها از آر.ان.ای ژنومی و سپس برخی دیگر از پروتئین ها از آر.ان.ای پیامبر تحت ژنومی (sgRNA) بیان می شوند. در واقع، پس از آزاد شدن آر.ان.ای ویروس در سلول میزبان، در ابتدا پلی پروتئین های pp1a و pp1ab (این پلی پروتئین از طریق مکانیسم تغییر چارچوب یا فریم شیفت (frame shift) ریبوزومی از Orf1a و Orf1b ساخته می شود) ترجمه می شوند که توسط پروتئاز شبه پاپائین (Nsp3، PLpro) و پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳ (Nsp5، CLpro) شکسته می شوند تا پروتئین های غیر ساختاری کاربردی مانند هلیکاز یا کمپلکس آر.ان.ای رپلیکاز-ترنس کریپتاز (RdRp) را تشکیل دهند (Malik. 2020).
- یکی از اولین پروتئین های ترجمه شده فاکتور خاموش کننده میزبان Nsp1 است. این پروتئین

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

آشنایی با واریانت‌های سارس‌کروناویروس-۲

هزاران نوع واریانت سارس‌کروناویروس-۲ وجود دارد. برخی از آن‌ها به دلیل پتانسیل بالاتر برای سرایت، افزایش بیماری‌زایی یا کاهش اثربخشی واکسن‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. این واریانت‌ها به تداوم همه‌گیری کووید-۱۹ کمک می‌کنند. واریانت‌های سارس‌کروناویروس-۲ را در گروه‌های بزرگ‌تری مانند دودمان یا تیره نیز دسته‌بندی می‌کنند. تا ژوئیه ۲۰۲۱ (تیر ۱۴۰۰)، هیچ نام‌گذاری ثابتی برای واریانت‌های سارس‌کروناویروس-۲ ایجاد نشده بود. بسیاری از سازمان‌ها، از جمله دولت‌ها و رسانه‌های خبری، به‌طور محاوره‌ای به کشوری که در آن ابتدا واریانت شناسایی شده بود، اشاره می‌کردند. به دلیل انتقاد دولت‌ها از استفاده نام کشورها برای اشاره به انواع ویروس، WHO، حروف یونانی را برای سوش‌های مهم اعلام کرد تا بتوان به راحتی واریانت‌ها را مورد اشاره قرارداد (Konings et al. 2021).

در جدول ۲ خلاصه‌ای از تفاوت‌های واریانت‌های سارس‌کروناویروس-۲، از نظر شدت انتقال بیماری، شدت بیماری‌زایی و یا کاهش کارایی واکسن‌ها ذکر شده است.

ویروسی با ترجمه تداخل می‌کند و باعث تخریب سریع آر.ان.ای پیامبر می‌شود، بنابراین پاسخ ایمنی ذاتی میزبان را سرکوب می‌کند (Schubert et al. 2020).

پس از تکثیر اندک ویروس، بیان آر.ان.ای پیامبر تحت ژنومی (sgRNA) رخ می‌دهد که تمام پروتئین‌های ساختاری و پروتئین‌های کمکی را تولید می‌کنند. پروتئین‌های ساختاری (S، N، E و M) توسط ریبوزوم‌های شبکه اندوپلاسمی ترجمه می‌شوند. همچنین شبکه اندوپلاسمی و زیگول‌های دو غشایی (کارخانه‌های ویروسی) تشکیل می‌دهد که در آن آر.ان.ای ویروسی تکثیر می‌کند و به این ترتیب از سیستم ایمنی ذاتی میزبان نیز در امان می‌ماند. پروتئین Nsp3 منافذی را ایجاد می‌کند که از طریق آن‌ها آر.ان.ای ویروسی و زیگول‌های دوغشایی را برای مونتاژ شدن ترک می‌کند. پروتئین‌های نوکلئوکپسید (N) در سیتوپلاسم باقی می‌مانند و همراه آر.ان.ای ژنومی مونتاژ می‌شوند. پیش‌سازهای ویرونی از شبکه اندوپلاسمی به سمت گلژی می‌روند و سپس ویرون‌ها از طریق آگزوسیتوز از سلول آلوده آزاد می‌شوند (Mariano et al. 2020).

جدول ۲- اطلاعات مربوط به واریانت های مورد توجه (VOI): براساس داده های CDC
(<https://viralzone.expasy.org/9556>)

نوع واریانت	نام WHO	تبار Pango	جهش در پروتئین سطحی	زمان و محل شناسایی اولیه	ویژگی ها
VOI	-	B.1.427	L452R, D614G	۱. افزایش انتقال ۲۰ درصدی	۲. کاهش متوسط در حساسیت به ترکیب bamlanivimab و etesevimab. با این حال، پیامدهای بالینی این کاهش مشخص نیست. درمان های آنتی بادی مونوکلونال جایگزین در دسترس است.
	-	B.1.429	S13I, W152C, L452R, D614G	ایالات متحده (کالیفرنیا)	۳. کاهش خنثی سازی توسط سرم های دوره نقاهت و پس از واکسیناسیون
	-	B.1.525	A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L	انگلستان/نیجریه دسامبر ۲۰۲۰	۴. در ۲۹ ژوئن ۲۰۲۱ دیگر VOC در نظر گرفته نمی شود. به دلیل کاهش قابل توجه ویروس های تبار B.1.427 در سطح ملی و همچنین با توجه به داده های موجود که نشان می دهد واکسن ها و درمان ها در برابر این واریانت مؤثر هستند.
	اتا (Eta)	B.1.526	L5F, (D80G*), T95I, (Y144-*), (F157S*), D253G, (L452R*), (S477N*), E484K, D614G, A701V, (T859N*), (D950H*), (Q957R*)	ایالات متحده (نیویورک)	۱. کاهش احتمالی خنثی سازی توسط برخی از درمان های آنتی بادی مونوکلونال مجاز موارد اضطراری (emergency use authorization) (EUA)
	یوتا (Iota)	B.1.617.1	(T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H	هند دسامبر ۲۰۲۰	۲. کاهش احتمالی خنثی سازی توسط سرم های دوره نقاهت و پس از واکسیناسیون
	کاپا (Kappa)	B.1.617.3	T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N	هند اکتبر ۲۰۲۰	۱. کاهش متوسط در حساسیت به ترکیب bamlanivimab و etesevimab. با این حال، پیامدهای بالینی این کاهش مشخص نیست. درمان های آنتی بادی مونوکلونال جایگزین در دسترس است.
	-	-	-	-	۲. کاهش خنثی سازی توسط سرم های دوره نقاهت و پس از واکسیناسیون
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-

سه نوع نام گذاری اصلی برای واریانت های سارس کرونا ویروس-۲، بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است که در زیر به آنها اشاره می شود.

تأسیس شد و دسترسی آزاد به داده های ژنومی ویروس های آنفلوآنزا و کرونا ویروس مسئول همه گیری کووید ۱۹ را فراهم می کند. تا ژانویه ۲۰۲۱ (دی ۱۳۹۹)، GISAID کسه به

الف- نام گذاری GISAID

سازمان GISAID (ابتکار جهانی برای به اشتراک گذاری داده های آنفلوآنزای مرغی) یک منبع علمی جهانی است که در سال ۲۰۰۸ (۱۳۸۷) می کند، هشت تیره جهانی را با نام های S، O، L، V، G، GH، GR و GV شناسایی کرده است (Potdar et al. 2021).

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

ب- نام‌گذاری Nextstrain

پلتفرم Nextstrain که در سال ۲۰۱۵ (۱۳۹۴) شروع به کار کرده است، پلتفرمی بین پژوهشگران سیاتل ایالات متحده و بازل سوئیس است که مجموعه‌ای از ابزارهای رایگان را برای فهمیدن اساس ژنتیکی شیوع بیماری‌های ویروسی فراهم می‌کند. هدف آن، حمایت از اقدامات بهداشت عمومی از طریق تسهیل در درک شیوع و تکامل عوامل بیماری‌زا است. تا ژوئن ۲۰۲۱ (خرداد ۱۴۰۰)، پلتفرم Nextstrain، 13 تیره اصلی سارس کروناویروس-۲ را با نام‌های 19A, 19B, 20A-20J, 21A شناسایی کرده است (Konings et al. 2021; Potdar et al. 2021).

ج- نام‌گذاری PANGOLIN

PANGOLIN یک نرم‌افزار است که توسط اعضای آزمایشگاه اندرو رامبوت و با همکاری مرکز نظارت ژنومی عوامل بیماری‌زا در کمبریج شر جنوبی (واقع در بریتانیا) توسعه یافته است. نام PANGOLIN مخفف عبارت تعیین فیلوژنتیک تبارهای نام‌گذاری شده و دارای شیوع جهانی است. هدف آن پیاده‌سازی یک نام پویا (معروف به نام PANGO) برای طبقه‌بندی نسب ژنتیکی سارس کروناویروس-۲ است (Potdar et al. 2021).

لازم به ذکر است که گروه بین سازمانی سارس کروناویروس-۲ دولت ایالات متحده (U.S. government SARS-CoV-2 interagency SIG, group) نیز یک طرح طبقه‌بندی را ایجاد کرده است که سه کلاس از انواع واریانت‌های سارس کروناویروس-۲ را به صورت واریانت موردتوجه (variants of interest, VIC)، واریانت نگران‌کننده (variants of concern, VOC) و واریانت با پیامدهای بالا (variant of high consequence) تعریف می‌کند.

۱- واریانت موردتوجه

این واریانت‌ها با نشانگرهای ژنتیکی خاص که در ارتباط با تغییر در اتصال به گیرنده، کاهش خنثی‌سازی ویروس توسط آنتی‌بادی‌های ایجادشده در عفونت یا طی واکسیناسیون قبلی، کاهش اثربخشی درمان‌ها، تأثیر در تشخیص ویروس، افزایش میزان انتقال یا شدت بیماری هستند، شناسایی می‌شوند. واریانت موردتوجه ممکن است نیاز به یک یا چند اقدام بهداشت عمومی مناسب داشته باشد. ازجمله نظارت بر توالی ویروس، افزایش تعیین ویژگی‌های آزمایشگاهی یا پژوهش‌های اپیدمیولوژیک برای ارزیابی اینکه چگونه ویروس به راحتی به دیگران منتقل می‌شود، شدت بیماری چه میزان

تحت مقررات بین‌المللی بهداشت، گزارش به مرکز پیشگیری از بیماری‌ها (CDC)، تلاش‌های محلی یا منطقه‌ای برای کنترل گسترش، افزایش آزمایش یا پژوهش برای تعیین اثربخشی واکسن‌ها و درمان بر اساس ویژگی‌های واریانت و همچنین ملاحظات اضافی ممکن است شامل توسعه تشخیص‌های جدید یا اصلاح واکسن‌ها یا درمان‌ها باشد (Sharun et al. 2021; Ramesh et al. 2021).

پنج نوع سارس کرونا ویروس-۲، به عنوان گونه‌های نگران‌کننده توسط WHO تعیین شده است: انواع آلفا، بتا، گاما، دلتا و امیکرون (جدول ۳).

است و یا در مورد اثربخشی داروهای درمانی و این‌که آیا واکسن‌های مجاز در حال حاضر حفاظتی ارائه می‌دهند یا خیر (Janik et al. 2021).

۲- واریانت نگران‌کننده

واریانتی که شواهدی از افزایش قابلیت انتقال، بیماری‌های شدیدتر (به عنوان مثال، افزایش بستری شدن در بیمارستان یا مرگ)، کاهش قابل توجه در خنثی‌سازی ویروس توسط آنتی‌بادی‌های ایجاد شده در طول عفونت یا واکسیناسیون قبلی، کاهش اثربخشی درمان‌ها یا واکسن‌ها و یا شکست در تشخیص ویروس دارد. انواع نگران‌کننده ممکن است مستلزم یک یا چند اقدام بهداشت عمومی مناسب باشند. از جمله اطلاع‌رسانی به WHO

جدول ۳- اطلاعات مربوط به واریانت‌های نگران‌کننده (VOC)

(https://en.wikipedia.org/wiki/Variants_of_SARS-CoV-2#cite_note-72)

نوع واریانت	نام WHO	تبار Nextstrain	تبار Pango	تغییر در پروتئین سطحی	محل شناسایی اولیه	شدت انتقال	میزان بستری شدن	میزان مرگ و میر	کارایی آنتی‌بادی خنثی‌کننده بعد از واکسیناسیون	کارایی آنتی‌بادی خنثی‌کننده بعد از عفونت
VOC	آلفا (alpha)	20I (V1)	B.1.1.7	69del, 70del, 144del, (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N*)	انگلستان	+29% (24-33%)	+52% (47-57%)	+59% (44-74%)	کاهش قابل توجه	کاهش قابل توجه
	بتا (beta)	20H (V2)	B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	آفریقای جنوبی	+25% (20-30%)	تحول بررسی یافته	احتمالاً افزایش	کاهش قابل توجه	کاهش قابل توجه

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

کاهش	کاهش	+50%	احتمالاً افزایش یافته	+38% (29-48%)	ژاپن/برزیل	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I	P.1, P.1.1, P.1.2	20I (V3)	گاما (gamma)
کاهش کارایی	شواهد عفونت مجدد	+137% (50-230%)	+85% (39-147%)	+97% (76-117%)	هند	T19R, (V70F*), T95I, G142D, E156-, F157-, R158G, (A222V*), (W258L*), (K417N*), L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	B.1.617.2, AY.1, AY.2, AY.3	21A	دلتا (delta)
کاهش کارایی علیه بیماری علامت‌دار	افزایش نرخ عفونت مجدد	تغییر بررسی	نسبت به دلتا 41% (37-45%)	احتمالاً افزایش یافته است	آفریقای جنوبی	P681H, N440K, N501Y, S477N, many others	B.1.1.529	21K	امیکرون (omicron)

۳- واریانت با پیامدهای بالا

واریانتی که شواهد واضحی از کاهش بسیار قابل توجه در اقدامات پیشگیرانه یا اقدامات پزشکی نسبت به انواع قبلی دارد. این نوع واریانت نیازمند گزارش به WHO یا CDC دارد تا اقدامات درمانی و پیشگیری جدید برای آن اتخاذ شود. خوشبختانه تاکنون هیچ واریانتی از سارس‌کروناویروس-۲ به صورت واریانت با پیامدهای بالا وجود ندارد (Pecho-Silva et al. 2021; Lazarevic et al. 2021).

آشنایی با برخی از مهم‌ترین واکسن‌های

سارس‌کروناویروس-۲

یک واکسن ایده‌آل علیه سارس‌کروناویروس-۲ باید نه تنها از افراد دارای سیستم ایمنی سالم بلکه از افراد دارای ضعف سیستم ایمنی نیز محافظت

کند و همچنین منجر به ایجاد خاطره ایمنی حداقل بعد از دوزهای یادآور شود. به علاوه، شرکت تولیدکننده باید قادر باشد تا واکسن را به صورت انبوه با قیمت مناسب و در زمان محدود عرضه کند. در نهایت کارایی و ایمن بودن واکسن‌های تولیدی نیز باید قابل توجه باشد (Ullah et al. 2021).

لازم به یادآوری است که بررسی کارایی واکسن‌ها در مراحل متعددی انجام می‌شود. برای مثال، در فاز پیش‌بالینی، واکسن در میزبان غیرانسانی و به صورت *in vitro* و *in vivo* مورد بررسی قرار می‌گیرد. درحالی‌که در فازهای بالینی (فاز ۰ تا ۴) کارایی واکسن در افراد بررسی می‌شود و در هر فاز نسبت به فاز قبل، تعداد افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی بیشتر است. برای مثال، در فاز ۰ تنها به ۱۰ نفر، در فاز ۱ به ۱۰۰-

۲۰ داوطلب سالم، در فاز ۲ به ۳۰۰-۱۰۰ نفر بیمار و در فاز ۳ بالینی به ۳۰۰-۳۰۰۰ فرد بیمار احتیاج است. فاز ۴ بالینی نیز هزاران نفر شرکت کننده را در برمی گیرد و پژوهشگران در این آزمایش ها به دنبال یافتن عوارض جانبی هستند که در آزمایش های قبلی مشاهده نشده است (Tonkens, 2005).

از زمان انتشار توالی ژنوم سارس کرونا ویروس - ۲ در ۱۱ ژانویه ۲۰۲۰ (دی ماه ۱۳۹۸)، تلاش ها برای توسعه واکسن علیه این ویروس آغاز شد. برطبق آخرین گزارش WHO از ۵ ژانویه ۲۰۲۱ تا ۵ اوت ۲۰۲۲ (۱۴ مرداد ۱۴۰۱)، حدود ۱۷۰ کاندید واکسن برای سارس کرونا ویروس - ۲ در مرحله بررسی بالینی در انسان و ۱۹۸ کاندید واکسن در مرحله پیش بالینی (preclinical development) معرفی شده است. استراتژی های مختلفی برای تولید واکسن ها از جمله تولید واکسن سارس کرونا ویروس - ۲ وجود دارد که هر کدام مزایا و معایب خود را دارند (جدول ۴). اغلب واکسن های سارس کرونا ویروس - ۲ تولید آنتی بادی های خنثی کننده علیه پروتئین سطحی ویروس (دُمین RBD زیر واحد S1 در پروتئین اسپایک) را تحریک می کنند. این آنتی بادی ها از اتصال ویروس به گیرنده ACE-2 جلوگیری می کنند و در نتیجه ورود ویروس به سلول میزبان را محدود می سازند (Kyriakidis et al. 2021).

جدول ۴- مزایا و معایب مهم ترین استراتژی های تولید واکسن (Kyriakidis et al. 2021).

استراتژی	واکسن های عامل بیماری زای زنده	واکسن های عامل بیماری زای غیرفعال	واکسن های زیر واحدی پروتئینی	واکسن های پلی ساکاریدی	واکسن های کوئزوگه	واکسن های ذرات شبه ویروسی	واکسن های وکتور ویروسی	واکسن های نوکلئیک اسیدی
واکسن خوراکی	پولیو، واکسن تب زرد، آبله مرغان، اورپون، سرخک، سرخچه، واکسینیا، BCG (بیماری سل)	واکسن پولیو، هاری، هپاتیت A	واکسن غیر سلولی سیاه سرفه، واکسن پاپیلوما ویروس انسانی	واکسن پنموکوک (PPSV/PPV-) و منگوکوک	واکسن پنموکوک و منگوکوک، واکسن حصه، هموفیلوس آنفولانزای تیپ b	واکسن هپاتیت B و	واکسن	تحقیقات بیشتری به منظور تایید ایمن بودن واکسن های نوکلئیک اسیدی نیاز است.
مزایا	به طور معمول با تنها یک دوز،	ایمن به دلیل از بین رفتن	ایمنی هنگام تولید واکسن	مناسب علیه باکتری های	بهبود پاسخ های	این واکسن ها کارایی	به طور معمول با تنها یک	به طور معمول پاسخ های

"برهانی و همکاران، مروری بر واکنش‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

پاسخ‌های ایمنی همورال و سلولار خوبی را تولید می‌کنند.	عامل بیماری‌زا	چون عامل عفونی مورد نیاز نیست	کپسول دار	ایمنی ضعیف تولید شده توسط واکنش‌های پلی‌ساکاریدی زیرا می‌تواند منجر به القای پاسخ‌های وابسته به T شود.	واکنش‌های تخفیف حاد یافته و ایمن بودن واکنش‌های زیر واحدی را دارند.	دوز، پاسخ‌های ایمنی و سلولار خوبی را تولید می‌کنند.	ایمنی همورال و سلولار خوبی را تولید می‌کنند.
پاسخ‌های ایمنی برای مدت طولانی و گاهی تا پایان عمر باقی می‌مانند.	انتقال و ذخیره‌سازی راحت‌تر واکسن	ایمن بودن برای افراد دارای ضعف سیستم ایمنی			اندازه مناسب آنتی‌ژن، برای جذب توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ایده آل است.	طراحی و توسعه سریع واکسن و ایمن بودن، اصلاً نیازی به کار با عامل عفونی نیست	
مشکل ایمن بودن در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی	تیتراژ آنتی‌بادی با گذر زمان کاهش می‌یابد (نیاز به چندین دوز یادآور)	جذب آن‌ها را توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن کاهش می‌دهد.	تنها ایزوتایپ‌های Ig G2 و IgM القا می‌شوند و در نتیجه عملکردهای اجرایی آنتی‌بادی محدود است.	نیاز به چندین دوز یادآور و ادجوانت	ایمنی قبلی علیه وکتور ویروسی انسانی، می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را کاهش دهد.	آران‌ای پیامبر ناپایداری نشان داده و نیاز به ذخیره‌سازی در دمای پائین‌تر از ۲۰- درجه دارند.	
نیاز به ذخیره‌سازی در دمای پائین	پاسخ‌های ایمنی سلولار تولید نمی‌شود. فرآیند غیرفعال‌سازی می‌تواند بر آنتی‌ژنیسیته آنتی‌ژن ویروسی اثر بگذارد	پاسخ‌های ایمنی سلولار تولید نمی‌شود.	برای کودکان ضعیف عمل می‌کنند.	موتاز ذرات گاهی چالش‌برانگیز است	کاهش دهد.		
مشکلات به دست آوردن سوبه ضعیف‌شده	نیاز به میزان زیادی عامل بیماری‌زا	ایمنی‌زایی ضعیف، نیاز به چندین دوز یادآور و ادجوانت	دوزهای یادآور به ندرت منجر به افزایش پاسخ می‌شوند.	پاسخ‌های ایمنی سلولار تولید نمی‌شود.	برخی نیاز به ذخیره‌سازی در دمای پائین‌تر از ۲۰- درجه		
زمان زیاد برای توسعه واکسن		تمامیت آنتی ژن باید تأیید شود،	پاسخ‌های خاطره کمی ایجاد می‌کنند.				

در ادامه، کارایی ۷ واکسن سارس کرونا ویروس - ۲ که در فاز ۴ بالینی هستند یعنی واکسن های نوکیکاسیدی از نوع آر.ان.ای پیامبر (mRNA) مانند فایزر (Comirnaty/Pfzer)، مُدرنا (Spikevax/Moderna)؛ براساس وکتور آدنوویروسی مانند آسترانکا (Oxford-AstraZeneca, Vaxzevria or Covishield).

در ادامه، کارایی ۷ واکسن سارس کرونا ویروس - ۲ که در فاز ۴ بالینی هستند یعنی واکسن های نوکیکاسیدی از نوع آر.ان.ای پیامبر (mRNA) مانند فایزر (Comirnaty/Pfzer)، مُدرنا (Spikevax/Moderna)؛ براساس وکتور آدنوویروسی مانند آسترانکا (Oxford-AstraZeneca, Vaxzevria or Covishield).

در ادامه، کارایی ۷ واکسن سارس کرونا ویروس - ۲ که در فاز ۴ بالینی هستند یعنی واکسن های نوکیکاسیدی از نوع آر.ان.ای پیامبر (mRNA) مانند فایزر (Comirnaty/Pfzer)، مُدرنا (Spikevax/Moderna)؛ براساس وکتور آدنوویروسی مانند آسترانکا (Oxford-AstraZeneca, Vaxzevria or Covishield).

جدول ۵- برخی از واکسن سارس کرونا ویروس - ۲ (Doroftei et al. 2021; García-Montero et al. 2021; Yan et al. 2021).

استراتژی	واکسن ویروس غیرفعال	واکسن زیرواحدی پروتئینی	ذرات شبه ویروسی
نام واکسن	CoronaVac	Undisclosed	BBIBP-CorV
شرکت سازنده	Sinovac Research and Development Co.	Wuhan Institute of Biological Products/ China National Pharmaceutical Group-Sinopharm	BEIJING Institute of BioTECHNOLOGY/ China National Pharmaceutical Group-Sinopharm
تاریخ شروع بررسی فاز ۳ تعداد	جولای ۲۰۲۰	جولای ۲۰۲۰	جولای ۲۰۲۰
شرکت کنندگان در بررسی واکسن شرایط ذخیره سازی دوز واکسن	۸۸۷۰ نفر	۲۱ هزار نفر	۶۳ هزار نفر
شرکت کنندگان در بررسی واکسن شرایط ذخیره سازی دوز واکسن	۸-۲ درجه سلسیوس	۸-۲ درجه سلسیوس	۸-۲ درجه سلسیوس
شرکت کنندگان در بررسی واکسن شرایط ذخیره سازی دوز واکسن	۲ دوز با فاصله ۲ هفته	۲ دوز با فاصله ۳ هفته	۲ دوز با فاصله ۴ هفته
شرکت کنندگان در بررسی واکسن شرایط ذخیره سازی دوز واکسن	آنتی بادی های خنثی کننده در ۹۲/۴ درصد و ۹۷/۴ درصد	تیترا بالای آنتی بادی در تمام شرکت کنندگان که دوز بالاتر واکسن را دریافت کردند (فاز ۱/۲).	تیترا بالای آنتی بادی در تمام شرکت کنندگان که دوز بالاتر واکسن را دریافت کردند (فاز ۱/۲).
پاسخ ایمنی همورال	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.

"برهانی و همکاران، مروری بر واکنش‌های مؤثر بر سارس کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

کرده‌اند (فاز ۲).						
پاسخ ایمنی سلولار	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.	گزارش نشده است.
فعال شدن سلول T CD4+	تمام شرکت‌کنندگان بررسی شده	تمام شرکت‌کنندگان بررسی شده	تمام شرکت‌کنندگان بررسی شده	تمام شرکت‌کنندگان بررسی شده	تمام شرکت‌کنندگان بررسی شده	تمام شرکت‌کنندگان بررسی شده
پاسخ‌های سلول T CD4+ و CD8+	گزارش شده است.	گزارش شده است.	گزارش شده است.	گزارش شده است.	گزارش شده است.	گزارش شده است.
کارایی واکنس	-	-	-	۷۹/۳۴ درصد	-	-
استراتژی	واکنس آر.ان.ای پیامبر	واکنس وکتوری				
نام واکنس	mRNA-1273	BNT162b2/Comirnaty	Ad5-nCoV	AZD1222	Gam-COVID-Vac/Sputnik V Gamaleya Research Institute/Health Ministry of the Russian Federation/Acellena contract Drug Research and development	JNJ-7843635/Ad26.COV2.S
شرکت سازنده	Moderna/NIAID	BioNTech/Pfizer/Fosun Pharma	CanSino Biological/Beijing institute of Biotechnology/Academy of Military Medical Sciences	AstraZeneca/Oxford university		Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson Beth Israel Deaconess Medical Center
تاریخ شروع بررسی	۲۷ جولای ۲۰۲۰	۲۷ جولای ۲۰۲۰	سپتامبر ۲۰۲۰	آگوست ۲۰۲۰	سپتامبر ۲۰۲۰	سپتامبر ۲۰۲۰
فاز ۳	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد
شرکت‌کنندگان در بررسی واکنس	۳۰ هزار نفر	۴۴ هزار نفر	۴۰ هزار نفر	۳۰ هزار نفر	۴۰ هزار نفر	۹۰ هزار نفر
شرایط ذخیره‌سازی	دمای ۲۰- درجه سلسیوس: تا ۶ ماه	دمای ۷۰- سلسیوس: تا ۶ ماه	۸-۲ درجه سلسیوس	۸-۲ درجه سلسیوس	۱-۱۸ درجه سلسیوس	۸-۲ درجه سلسیوس
دوز واکنس	۲ دوز با فاصله ۴ هفته	۲ دوز با فاصله ۳ هفته	۱ دوز	۲ دوز با فاصله ۴ هفته	۲ دوز با فاصله ۳ هفته	۱ دوز
پاسخ ایمنی همورال	تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده در تمام شرکت‌کنندگان (فاز ۱)	تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده در تمام شرکت‌کنندگان (فاز ۱)	تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده در ۹۷ درصد شرکت‌کنندگان (فاز ۲)	تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده در تمام شرکت‌کنندگان که فاز یادآور اولیه را دریافت کردند (فاز ۱/۲).	تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده در تمام شرکت‌کنندگان (فاز ۱/۲)	تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده در ۹۲ درصد شرکت‌کنندگان (فاز ۱/۲)
پاسخ ایمنی سلولار	فعال شدن CD4+ T گزارش شده است (پاسخ‌های سلول CD8+ T تنها با دوز ۱۰۰ µg القا می‌شود).	پاسخ‌های Th1 و سلول CD8+ T گزارش شده است.	پاسخ‌های سلول T در ۸۸ درصد شرکت‌کنندگان مشاهده شد.	پاسخ‌های سلول T در تمام شرکت‌کنندگان	پاسخ‌های سلول T CD4+ و CD8+ T در تمام شرکت‌کنندگان	پاسخ‌های سلول T CD4+ در ۸۰ درصد شرکت‌کنندگان
کارایی واکنس	۹۴/۱ درصد	افراد بالای ۶۵ سال: ۹۴ درصد	-	افراد ۵۵-۱۸ ساله: ۶۲/۱ درصد	۹۱/۴ درصد	-

۱. واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته

اولین واکسن سنتی با استفاده از استراتژی عامل بیماری‌زای تخفیف حدت یافته در سال ۱۸۸۰ توسط پاستور معرفی شد. موفقیت این استراتژی بر پایه این اصل استوار است که به‌کارگیری یک نسخه زنده از یک عامل بیماری‌زا، عفونت طبیعی آن را بدون ایجاد بیماری در فرد تقلید می‌کند. کارایی این واکسن‌ها بالاست، برای مثال واکسن سرخک توانست میزان موارد این بیماری را از ۹۰۰/۰۰۰ مورد در سال به زیر ۱۰۰ مورد در ایالات متحده برساند. با این وجود، به‌طور معمول برای به دست آوردن سویه‌های تضعیف‌شده یک عامل بیماری‌زا، کشت طولانی‌مدت بیماری‌زا در کشت سلول یا در حیوانات مورد نیاز است. با تکثیر در یک میزبان جدید، ویروس نوع وحشی نیاز دارد دچار جهش‌هایی شود که آن را با میزبان جدید سازگار می‌کند و احتمالاً این جهش‌ها، شدت بیماری عامل بیماری‌زا را در میزبان انسان مختل خواهد کرد. این فرآیند ممکن است سال‌ها طول بکشد یا منجر به تولید سویه‌های تضعیف‌شده‌ای شود که می‌توانند به سرعت از نظر ژنتیکی به ژنوتیپ اولیه نوع وحشی بازگردند (Minor, 2015). از آنجائی که کروناویروس‌ها به مراتب دچار نوترکیبی و جهش می‌شوند، به

دست آوردن سویه تضعیف‌شده کار مشکلی است. همچنین کروناویروس تضعیف‌شده می‌تواند از طریق نوترکیبی مجدد با دیگر کروناویروس‌های وحشی به یک سویه کاملاً بیماری‌زا تبدیل شود؛ بنابراین این استراتژی در واکسن‌های سارس کروناویروس-۲ هنوز به مراحل کار آزمائی بالینی نرسیده‌اند (Yan et al. 2021).

۲. واکسن‌های غیرفعال

چند سال پس از معرفی واکسن زنده تخفیف حدت یافته وبا توسط پاستور، سالمون و اسمیت روش‌های حرارت‌دهی، استفاده از اشعه گاما یا تیمارهای شیمیایی مانند فرمالین و بتاپروپولاکتون را به منظور غیرفعال کردن عوامل بیماری‌زا معرفی کردند تا از عوارض جانبی شدید واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته جلوگیری شود. با وجود اطمینان بیشتر از ایمن بودن واکسن‌های غیرفعال، این نوع واکسن‌ها اغلب ایمنی‌زایی کمتری دارند و به‌طور معمول در ایجاد پاسخ‌های تطبیقی سلولی شکست می‌خورند، مگر اینکه در فرمولاسیون واکسن از ادجوانت‌ها و ترکیبات شیمیایی خاصی که به عنوان محرک سلول‌های ایمنی و تقویت‌کننده سیستم ایمنی عمل می‌کنند، استفاده شود (Pliaka et al. 2012).

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

(بیش از ۶۰ سال) میزان آنتی‌بادی خنثی‌کننده بالاتری را نشان دادند (Xia et al. 2021).

آزمایش فاز ۲ نشان داد که برنامه ایمن‌سازی دوز متوسط (۴ میکروگرم) در روزهای ۰ و ۲۱ با بالاترین آنتی‌بادی خنثی‌کننده در مقایسه با سایر برنامه‌های ایمن‌سازی همراه بود. یک عارضه جانبی درجه ۳ یا بالاتر به دلیل تب خود محدودشونده درجه ۳ ($<38/5$ درجه سلسیوس) نیز ثبت شد (Kyriakidis et al. 2021; Yan et al. 2021). یک کارآزمایی بزرگ فاز ۳ چند کشوری نشان داده است که دو دوز تجویز شده در فواصل ۲۱ روزه، ۷۹ درصد در برابر عفونت علامت‌دار سارس‌کروناویروس-۲ اثربخشی دارد. اثربخشی واکسن در برابر بستری شدن در بیمارستان حدود ۷۹ درصد بود. این کارآزمایی برای نشان دادن اثربخشی در برابر بیماری شدید، در افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، در زنان باردار، یا در افراد بالای ۶۰ سال طراحی و ساخته نشده است. میانگین مدت‌زمان پیگیری موجود در زمان بررسی شواهد ۱۱۲ روز بود. دو کارآزمایی اثربخشی دیگر در حال انجام است اما هنوز اطلاعاتی در دسترس نیست (WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/BIB

از واکسن‌های غیرفعال سارس‌کروناویروس-۲ می‌توان به مواردی چون CoronaVac، BBIBP-CorV و BBV152/Covaxin اشاره کرد (جدول ۵). از میان آن‌ها، واکسن BBIBP-CorV که توسط موسسه محصولات زیستی (بیولوژیکی) پکن و شرکت گروه دارویی ملی چین سینوفارم توسعه یافته است، شناخته شده‌تر است. این واکسن، یک واکسن کامل ویروس غیرفعال شده و دارای ادجوانت هیدروکسید آلومینیوم است که از سویه 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02) کشت داده شده در رده‌های سلولی Vero تولید شده است (Wang et al. 2020).

در کارآزمایی فاز ۱، نتایج بررسی سه دوز واکسن یعنی دوز پایین (۲ میکروگرم)، دوز متوسط (۴ میکروگرم) و دوز بالا (۸ میکروگرم) نشان داد که دوز بالاتر (۸ میکروگرم) تا روز ۱۴ نرخ تبدیل سرمی بالاتری دارد. البته نرخ تبدیل سرمی در هر سه گروه دوز، در روز ۲۸م به ۱۰۰ درصد رسید. در روز ۲۸، آنتی‌بادی خنثی‌کننده در گروه با دوز بالا به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه با دوز پایین (۲ میکروگرم) بود، بدون اینکه تفاوت معنی‌داری بین دوز متوسط (۴ میکروگرم) و دوز بالا (۸ میکروگرم) وجود داشته باشد. بزرگسالان جوان‌تر در مقایسه با افراد مسن‌تر

P/annexes/2021.2). خلاصه‌ای از ویژگی‌های مربوط به دیگر واکسن‌های غیرفعال در جدول ۵ آورده شده است.

۳. واکسن‌های زیرواحدی

اساس توسعه واکسن‌های زیرواحدی بر اساس مشاهداتی بود که نشان داد برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی قوی به کل عامل بیماری‌زا نیازی نیست. واکسن‌های زیرواحدی حاوی یک یا تعداد محدودی از ماکرومولکول‌های بیماری‌زاها هستند. می‌دانیم تنها بخش کوچکی از این ماکرومولکول‌ها (اپی‌توپ) برای اتصال به آنتی‌بادی یا گیرنده‌های سلول‌های T مورد نیاز است. واکسن‌های زیرواحد پروتئینی، واکسن‌های پپتیدی، واکسن‌های پلی‌ساکارید و واکسن‌های کونژوگه، همگی به عنوان اشکال مختلف واکسن‌های زیرواحدی در نظر گرفته می‌شوند که تنها از نظر ماهیت شیمیایی آنتی‌ژنی باهم متفاوت هستند (Makonnen et al. 2022). واکسن‌های زیرواحدی پروتئینی از طریق فناوری نوترکیبی تولید می‌شوند. این استراتژی احتمال عوارض جانبی شدید را حذف می‌کند، اما اغلب نیازمند افزایش دوزهای یادآور و ادجوانت است تا بتواند ایمنی بیشتری فراهم کند. از طرف دیگر، مراحل خالص‌سازی محصول که اغلب مشکل و هزینه‌بردار هستند نیز وجود دارد. به

همین خاطر پژوهشگران واکسن‌های پپتیدی را توسعه دادند. مهم‌ترین مزیت واکسن‌های پپتیدی امکان سنتز آن‌ها از طریق شیمیایی است؛ بنابراین برخلاف فناوری مربوط به واکسن‌های زیرواحدی پروتئینی، دیگر نیازی به مراحل خالص‌سازی محصول نیست. در نتیجه می‌توان گفت واکسن‌های پپتیدی، مقرون به صرفه‌تر، خالص‌تر و پایدارتر از واکسن‌های زیرواحدی پروتئینی هستند (Suprewicz et al. 2021). از واکسن‌های زیرواحدی علیه سارس کرونایروس-۲، می‌توان به مواردی چون NVX-CoV2373 و ZF2001 اشاره داشت (جدول ۵).

واکسن (NVAX-CoV2373) Novavax از نانوذره پروتئین اسپایک نوترکیب و ادجوانت یا ماده کمکی Matrix-M تشکیل شده است (Bangaru et al. 2020). واکسن‌های مبتنی بر پروتئین علیه بیماری‌هایی مانند سیاه‌سرفه، وروس پاپیلومای انسانی و هپاتیت B استفاده شده است. ادجوانت Matrix-M یک ادجوانت مبتنی بر ساپونین است که توسط Novavax ثبت شده است و قبلاً در هیچ واکسن مجاز استفاده نشده است. ادجوانت Matrix-M فعال شدن سلول‌های ایمنی ذاتی و پردازش آنتی‌ژن را تشویق می‌کند و برای افزایش ایمنی‌زایی آن به NVX-CoV2373 اضافه

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

داده است. داده‌های ایمنی تقریباً ۳۰۰۰۰ نفر را در برمی‌گیرد که NVX-CoV2373 را همراه با ادجوانت ماتریکس-M در مطالعات بالینی فاز ۱، ۲ یا ۳ دریافت کرده‌اند. داده‌های بررسی‌شده توسط WHO از این نتیجه حمایت می‌کند که مزایای شناخته‌شده NVX-CoV2373 بیشتر از خطراتی است که شناخته شده یا ممکن است وجود داشته باشد؛ بنابراین، WHO استفاده از NVX-CoV2373 را در افراد بالای ۱۸ سال توصیه می‌کند (WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/Nov2021.1/avax_NVX-CoV2373/annexes/2021.1).

۴. واکسن‌های ذرات شبه‌ویروسی

این نوع واکسن‌ها به نظر می‌رسد ذرات ویروسی خالی یا بدون ژنوم‌اند که چندین کپی از یک نوع آنتی‌ژن را در سطح خود دارند. از آنجائی که این ذرات، طوری طراحی‌شده‌اند که ساختار ویروس را تقلید می‌کنند، در نتیجه ایجاد پاسخ‌های ایمنی قوی در برابر آنتی‌ژن (های) ارائه شده می‌کنند. با این حال، طراحی و توسعه این نوع واکسن‌ها، با پیچیدگی همراه است زیرا مونتاژ آن‌ها می‌تواند از نظر فنی چالش‌برانگیز باشد (Jennings and Bachmann, 2008). از

شده است (Lövgren et al. 2011). اثربخشی NVX-CoV2373 در سه کارآزمایی فاز ۲ و فاز ۳ با شرکت‌کنندگان ۱۸ ساله یا بالاتر ارزیابی شده است. در یک مطالعه فاز ۳ در بریتانیا که در بازه زمانی شیوه واریانت آلفای سارس‌کروناویروس-۲ انجام شد، اثربخشی واکسن در برابر انواع خفیف، متوسط یا شدید بیماری کووید-۱۹ از ۷ روز پس از دوز دوم واکسن در افراد کمتر از ۶۵ سال حدود ۹۰ درصد و در افراد ۶۵ سال به بالا حدود ۸۹ درصد بود. در مجموع کارایی واکسن در همه گروه‌های سنی در برابر کووید-۱۹ متوسط یا شدید حدود ۸۷ درصد به دست آمد. در یک مطالعه فاز 2a/b که در آفریقای جنوبی طی بازه زمانی که در آن واریانت بتای سارس‌کروناویروس-۲ شایع بود، انجام شد، اثربخشی واکسن در برابر کووید-۱۹ خفیف، متوسط یا شدید حدود ۴۹ درصد گزارش شد. همچنین در یک مطالعه فاز ۳ که در مکزیک و ایالات متحده طی دوره‌ای انجام شد که در آن واریانت‌های مختلف در گردش بود، اثربخشی واکسن در برابر کووید-۱۹ خفیف، متوسط یا شدید حدود ۹۰ درصد بود. مطالعات NVX-CoV2373 پروفایل ایمنی و واکنش زایی قابل قبولی را در بزرگسالان بالای ۱۸ سال نشان

واکسن‌های کووید-۱۹ این دسته که فاز بالینی را گذرانده‌اند می‌توان به واکسن CoVLP اشاره کرد (جدول ۵).

۵. واکسن‌های وکتوری

واکسن‌های وکتوری ویروسی یکی از جدیدترین استراتژی‌های تولید واکسن هستند. در این نوع استراتژی، ویروس‌های مختلف برای کاهش شدت بیماری‌زایی خود اصلاح می‌شوند اما به‌طور معمول پتانسیل تکثیر آن‌ها و ظرفیت آن‌ها برای آلوده کردن سلول‌های انسان حفظ می‌شود؛ بنابراین واکسن‌های وکتوری برخلاف ذرات شبه‌ویروسی، حاوی ژنوم تغییریافته عامل بیماری‌زا هستند (Lambe, 2012). از واکسن‌های وکتوری علیه سارس‌کروناویروس-۲ که فاز بالینی را گذرانده‌اند، می‌توان به واکسن‌هایی مانند Gam-Ad5-nCoV، COVID-Vac (Sputnik V) و AZD1222 (Ad26.COV2.S)، JNJ-7843635 و اشاره کرد (جدول ۵).

واکسن ChadOx1 nCoV-19 (AZD1222) که توسط شرکت‌های آکسفورد-آسترازنکا توسعه یافته است، متشکل از وکتور آدنوویروس میمون و ناقص از نظر تکثیر ChAdOx1 است که حاوی گلیکوپروتئین سطحی کامل سارس‌کروناویروس-

۲، همراه با توالی رهبر فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی است. این وکتور توالی رمزکننده پروتئین اسپایک را که از نظر کدونی بهینه شده، بیان می‌کند. پس از واکسیناسیون، میانگین تیتراهای IgG تا روز ۴۲ در اکثر گروه‌هایی که دو دوز واکسن دریافت کرده بودند به اوج خود رسید. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی گروه با دوز یادآور، بیش از پنج برابر نسبت به گروه تک‌دوز بیشتر بود. پاراستامول (paracetamol) یا استامینوفن (acetaminophen) برای کاهش عوارض موضعی مانند تب و میالژی (درد عضله) استفاده شد. به نظر می‌رسد که واکسن ChAdOx1 nCoV-19 در بزرگسالان مسن‌تر بهتر از بزرگسالان جوان‌تر تحمل می‌شود و ایمنی‌زایی مشابهی را در تمام گروه‌های سنی پس از دوز یادآور ایجاد می‌کند. همچنین اثربخشی بالاتری بین شرکت‌کنندگانی که برای اولین بار دوز پایین و سپس دوز استاندارد را دریافت کردند در مقایسه با شرکت‌کنندگانی که دو بار دوز استاندارد دریافت کردند، مشاهده شد. از نظر مشخصات ایمنی، ۱۳ عارضه جانبی جدی رخ داد، اما بر مبنای ارزیابی محققین هیچ‌کدام از عوارض مربوط به واکسن در نظر گرفته نشد. یک مورد کم‌خونی همولیتیک و سه مورد میلیت عرضی (transverse myelitis، چون در این بیماری التهاب به تمام

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

عرض طناب نخاعی سرایت می‌کند) گزارش شده است. اعلام شده که دو مورد از آن‌ها بعید به نظر می‌رسد که با واکسیناسیون مرتبط باشند و یکی از آن‌ها را ایدیوپاتیک (با علت نامشخص) در نظر گرفته‌اند. همچنین، پس از دریافت واکسن، رویدادهای ترومبوآمبولیک مختلفی گزارش شد. یکی از دلایل این امر ممکن است مربوط به ترومبوسیتوپنی با واسطه ایمنی پس از واکسیناسیون باشد (Yan et al. 2021). خلاصه‌ای از ویژگی‌های دیگر واکسن‌های این دسته در جدول ۵ قابل مشاهده است.

۶. واکسن‌های نوکلئیک‌اسیدی

این واکسن‌ها به دودسته دی.ان.ای (DNA) واکسن‌ها و آر.ان.ای پیامبر (mRNA) واکسن‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. در مورد دی.ان.ای واکسن‌ها، ژن رمزکننده آنتی‌ژن پروتئینی به سلول یا حیوان هدف معرفی می‌شود. در واقع دی.ان.ای واکسن‌ها پلاسمیدهایی حاوی ژن مربوط به آنتی‌ژن محافظت‌کننده هستند که تحت یک پروموتور مناسب، قادر به بیان آنتی‌ژن در سلول‌های مهره‌داران است. از مزایای ایمنی‌سازی ژنتیکی نسبت به واکسن‌های معمول می‌توان به موارد زیر اشاره داشت. (الف) کشت عامل بیماری خطرناک

موردنیاز نیست، در نتیجه علاوه بر ایمنی، مشکلات مربوط به بیماری‌زایی که رشد مشکلی دارند و همچنین مشکلات مربوط راهکارهای تخفیف حدت آن‌ها کم می‌شود. (ب) از آنجائی‌که ایمنی‌سازی ژنتیکی از سویه‌های ویروسی یا باکتریایی استفاده نمی‌کند، خطر برگشت به سویه ویرولان یا ایجاد بیماری در افراد جوان یا دارای ضعف سیستم ایمنی وجود ندارد (برخلاف واکسن‌های تخفیف حدت یافته). (پ) هزینه تولید واکسن کاهش می‌یابد زیرا نیاز به تولید پروتئین یا خالص‌سازی آن نیست. (ت) ذخیره‌سازی و توزیع واکسن هزینه‌بردار نیست زیرا مولکول‌های دی.ان.ای به‌طور کلی بسیار پایدار هستند و اجازه می‌دهند ذخیره‌سازی واکسن‌های دی.ان.ای در ۴+ درجه سلسیوس انجام می‌شود. (ث) وکتور می‌تواند برای حمل پروتئین‌های مختلف به یک فرد در یک زمان مورد استفاده قرار گیرد. یک پلاسمید می‌تواند چندین آنتی‌ژن را رمز کند یا چندین پلاسمید می‌توانند مخلوط شده و در یک زمان به کار روند. (ج) پاسخ ایمنی تنها در برابر پروتئین رمز شده توسط پلاسمید انجام می‌شود و برای خود پلاسمید پاسخی ایجاد نمی‌شود. (چ) تنها ژن‌هایی که تحت کنترل سیگنال‌های تنظیمی یوکاریوتی باشند، در پستاندار رونویسی و ترجمه می‌شوند و

ژن‌های دیگر مانند مقاومت آنتی‌بیوتیکی که برای حفظ پلاسمید در *اشرشیا کلی* (*Escherichia coli*) مورد نیاز است، رونویسی و ترجمه نخواهد شد. (ح) پروتئین‌های تولیدشده توسط این روش به احتمال بیشتری نسبت به پروتئین‌هایی که در سلول‌های میزبان مختلف تولید می‌شوند، تغییرات پس ترجمه‌ای صحیح خواهند داشت (Hobernik and Bros, 2018; Lee et al. 2018; Liu. 2011).
دی. ان.ای واکسن‌ها می‌توانند به صورت‌های مختلفی تجویز شوند: (۱) داخل پوستی یا زیر اپیدرمی: در این حالت پالس‌های الکتریکی کوتاه (الکتروپوریشن) جذب دی. ان.ای واکسن را توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن (APC) پوست مانند ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک بهینه می‌کند. سلول‌های نامبرده، آنتی‌ژن را پردازش و آن را به سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه ارائه می‌دهند و منجر به افزایش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی سلولار می‌شوند. آنتی‌ژن تازه سنتز شده نیز وارد اندام‌های لنفاوی ثانویه شده و منجر به فعال‌سازی سلول B و تولید آنتی‌بادی می‌شود. (۲) زیرجلدی: واکسن به لایه‌های پائین‌تر از درم تجویز می‌شود. این روش تجویز منجر به جذب واکسن توسط سلول‌های فیروبلست و کراتینوسیت می‌شود. این سلول‌ها

بعداً آنتی‌ژن را سنتز و آزاد می‌کنند تا توسط APC‌ها شناسایی و فاگوسیتوز شوند. (۳) ترنس درم: در این روش واکسن بر سطح پوست تجویز می‌شود. در این صورت دی. ان.ا در درجه اول توسط سلول‌های لانگرهانس ساکن پوست جذب می‌شود. این سلول‌ها آنتی‌ژن تراریخته را بیان، پردازش و بر سطح خود عرضه می‌کنند. (۴) داخل وریدی: تجویز دی. ان.ای واکسن‌ها به صورت تزریق داخل وریدی می‌تواند منجر به پخش دی. ان.ا به طور گسترده و سیستماتیک به اندام‌های لنفاوی ثانویه شود. (۵) درون عضلانی: در این حالت، تجویز واکسن که با استفاده از الکتروپوریشن کارایی آن افزایش یافته است، به طور عمده می‌تواند منجر به انتقال آن به میوسیت (سلول عضلانی) شود. در پی آن، میوسیت‌ها، آنتی‌ژن تازه سنتز شده را سنتز و ترشح می‌کنند که در نهایت توسط APC‌ها جذب شده و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی راه‌اندازی می‌شوند. (۶) استنشاقی: منجر به فعال شدن APC‌های ریوی و افزایش ایمنی مخاطی می‌شود. (۷) خوراکی: در این روش تجویز واکسن جذب سلول‌های روده خواهد شد. در این صورت سلول‌های اپی‌تلیال مقادیر زیادی از آنتی‌ژن را بیان کرده و در نهایت منجر به جذب آن‌ها توسط

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

APC‌های روده و متعاقب آن ارائه آنتی‌ژن در بافت‌های لنفاوی مرتبط با روده، مانند پلاک‌های پیر می‌شود (Kyriakidis et al. 2021).

علاوه بر دی.ان.ای واکسن‌ها، آر.ان.ای واکسن‌ها نیز مورد بررسی پژوهشگران قرار گرفته‌اند. در حال حاضر دو نوع از واکسن‌های ریبونوکلیک‌اسیدی یعنی واکسن‌های آر.ان.ای پیامبر غیر تکثیر شونده (non-amplifying mRNA, NRM) و واکسن‌های آر.ان.ای پیامبر خود تکثیر شونده (self-amplifying mRNA, SAM) وجود دارند. به طور معمول آر.ان.ای پیامبر تولید شده در یک حامل که اغلب از نوع نانوذرات لیپیدی است برای محافظت از تجزیه شدن مولکول آر.ان.ای پیامبر و پیشبرد جذب آن توسط سلول قرار می‌گیرد. بعد از اینکه ذرات حامل وارد سلول شدند، توسط ریبوزوم ترجمه شده و پروتئین(های) هدف را تولید می‌کنند. با ترشح پروتئین هدف از سلول، این پروتئین‌ها توسط سیستم ایمنی شناسایی و منجر به القای پاسخ‌های ایمنی می‌شود. تجویز واکسن‌های آر.ان.ای پیامبر نیز مانند دی.ان.ای واکسن‌ها انجام می‌شود، با این تفاوت که مولکول آر.ان.ای پیامبر نیاز به رسیدن به ریبوزوم‌های سیتوپلاسمی یا شبکه اندوپلاسمی به منظور تبدیل شدن به پروتئین دارد. مولکول‌های

آر.ان.ای پیامبر می‌توانند در نانوذرات لیپیدی (LNP) محصور شده تجویز شوند. این نانوذرات نوکلئیک‌اسید را به طور مؤثری محصور کرده و نفوذ به بافت را تسهیل می‌کنند. القای پاسخ‌های ایمنی مشابه با دی.ان.ای واکسن‌ها است. با این وجود، مولکول‌های آر.ان.ای پیامبر به طور قابل توجهی نسبت به دی.ان.ای ناپایدارتر هستند، بنابراین، واکسن‌های آر.ان.ای پیامبر به طور معمول برای نگهداری طولانی مدت به درجه حرارت بین ۲۰- درجه سلسیوس و ۷۰- درجه سلسیوس نیاز دارند. این امر فرآیند توزیع این نوع واکسن‌ها را پیچیده می‌کند. البته افزودن جهش‌های خاص و تغییرات شیمیایی پایدارکننده در مولکول‌های آر.ان.ای پیامبر می‌تواند با این مشکلات مقابله کند. به علاوه، مشکل مهم آر.ان.ای واکسن‌ها در این واقعیت نهفته است که هنوز مشخص نیست که آیا آر.ان.ای پیامبر ناپایدار برای بدن انسان بی خطر است یا خیر و بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد (Yan et al. 2021).

از واکسن‌های نوکلئیک‌اسیدی علیه سارس‌کروناویروس-۲ که هر دو از نوع آر.ان.ای پیامبر هستند می‌توان به واکسن‌های BNT162b2 (ساخت شرکت فایزر) و mRNA-1273 (ساخت

شرکت مُدرنا) اشاره کرد که در ادامه بیشتر معرفی می‌شوند (جدول ۵).

شرکت Pfizer-BioNTech کاندیدهای واکسن علیه سارس کروناویروس-۲ به نام‌های BNT162b1 و BNT162b2 را مطرح کرد. این واکسن‌ها از نوع آر.ان.ای پیامبر واکسن‌های اصلاح شده نوکلئوزیدی و مبتنی بر لیپید هستند که دُمین متصل‌شونده به گیرنده (RBD) گلیکوپروتئین اسپایک را رمزگذاری می‌کنند. بعد از اولین دوز واکسیناسیون، غلظت IgG علیه RBD قابل مقایسه با سرم افراد دوران نقاهت بیماری کووید-۱۹ بود. همچنین کارآزمایی یک پاسخ آنتی بادی وابسته به واکسن قوی و وابسته به دوز را نشان داد، به نحوی که گیرندگان واکسن به ترتیب ۸ برابر و ۴۲ برابر سرم‌های دوران نقاهت را در گروه‌های دریافت‌کننده ۱۰ میکروگرم و ۳۰ میکروگرم نشان دادند. با این وجود، افزایش دوز واکسن به ۱۰۰ میکروگرم افزایش بیشتری در غلظت IgG علیه RBD در مقایسه با آزمایش‌های ۱۰ میکروگرم و ۳۰ میکروگرم، نشان نداد. به علاوه، BNT162b1 پاسخ‌های سلولی T عملکردی CD4+ و CD8+ را تقریباً در همه گیرندگان القا کرد. عوارض جانبی شدید، مانند کاهش درجه ۳ تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروپنی

درجه ۲، قابل کنترل بودند. هیچ وخامت بالینی مشاهده نشد. پاسخ‌های سرولوژیکی کلی BNT162b1 و BNT162b2 مشابه بود. کارآزمایی فاز ۲/۳ نشان داد که آن‌ها ۹۴/۶ درصد محافظت در برابر کووید-۱۹ در افراد بالای ۱۶ سال ایجاد می‌کنند. مشخص نیست که آیا واکسن خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد یا خیر. همچنین اثر واکسیناسیون برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی باید بیشتر روشن شود (Yan et al. 2021; Meo et al. 2021).

واکسن mRNA1273 توسط شرکت Moderna تهیه شده است. این واکسن رمزکننده آنتی ژن پیش ادغامی پایدار شده‌ای است که شامل گلیکوپروتئین سارس کروناویروس-۲ همراه با لنگرگاه داخل غشائی و جایگاه برش S1-S2 دست‌نخورده است. گزارش اولیه نشان داده است که نرخ تبدیل سرمی طی ۱۵ روز به ۱۰۰ درصد می‌رسد. ارتباطات پاسخ-دوز نیز در دوزهای بالاتر مشاهده شد. گزارش‌های بیان کرده‌اند که هم دوز کم واکسن (۲۵ میکروگرم) و هم دوز متوسط آن (۱۰۰ میکروگرم) پاسخ‌های سلول CD4+ T را با بیان سایتوکاین‌های Th1 برمی‌انگیزند. با این وجود کارآزمایی بالینی فاز ۱ رابطه دوز-پاسخ را نشان داد. همچنین پاسخ سایتوکین CD4+ T قوی شامل

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس‌کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

mRNA-1273، BNT162b2، ChAdOx1، Ad26.COV2.S، NVXCoV2373، BBV152، CoronaVac، BBIBP-CorV، SCB-2019، CvnCoV و HB02 در برابر واریانت‌های نگران‌کننده (آلفا، بتا، دلتا، گاما، دلتا و امیکرون) نشان می‌دهد که تمامی این واکسن‌ها کارایی بین ۵۶ تا ۸۸ درصد داشته‌اند. همچنین به نظر می‌رسد که کارایی واکسن‌های آر.ان.ای پیامبر mRNA-1273/BNT162b2 در برابر VOC (Zeng et al. 2022). جالب است که نتایج همین مطالعه نشان داده است که واکسیناسیون مجدد در برابر انواع دلتا و امیکرون مؤثرتر بوده است. با این وجود، این احتمال وجود دارد که حداقل یادآورهای سالانه ضروری باشد. اصلاح فصلی واکسن‌های سالانه برای جلوگیری از انتقال سویه‌های قبلی نیز ممکن است در نظر گرفته شود. همچنین با گسترش برنامه‌های واکسیناسیون در جمعیت عمومی، ارتباط پاتولوژیک بین بروز عوارض جانبی قلبی عروقی با واکسن‌ها باید بیشتر مشخص شود. عفونت سارس‌کروناویروس-۲ با پاسخ التهابی سیستمیک همراه است که باعث ایجاد طوفان سایتوکینی و در نتیجه منجر به واسکولوپاتی و عوارض آن می‌شود. به همین

سلول‌های T کمکی Th1 را برانگیخت؛ بنابراین دوز بالاتر (۱۰۰ میکروگرم) برای آزمایش‌های بالینی فاز ۳ انتخاب شد. کارآزمایی فاز ۳ بالینی نشان داد که کارایی واکسن در جلوگیری از بیماری کووید-۱۹ حدود ۹۴/۱ درصد است. اثربخشی واکسن برای پیشگیری از کووید-۱۹ در بین زیرگروه‌های طبقه‌بندی شده بر اساس سن (۱۸ تا >۶۵ سال و ۶۵ سال)، وجود خطر برای کووید-۱۹ شدید، جنس افراد و همچنین نژاد و گروه‌های قومی ثابت بود. فراوانی عوارض جانبی درجه ۳ در گروه دارونما نیز مشابه گروه واکسن بود (Yan et al. 2021).

نتیجه‌گیری

واکسن‌های کووید-۱۹ در آزمایش‌های بالینی، همگی ایمنی‌زایی امیدوارکننده‌ای با درجات متفاوتی از اثربخشی محافظتی و مشخصات ایمنی قابل قبولی را نشان داده‌اند. با این وجود توجه به مواردی چون اثربخشی واکسن‌ها در برابر VOC یا واریانت‌های نگران‌کننده، مدت زمان محافظتی واکسن‌ها و نیاز به دوزهای یادآور و همچنین عوارض جانبی آن‌ها نیز باید مدنظر قرار گیرد. نتایج مطالعه‌ای در مورد اثربخشی برخی از واکسن‌های سارس‌کروناویروس-۲

دقیق بر نشانگرهای التهابی، کنترل‌های دقیق قند خون و اصلاح شیوه زندگی برای مراقبت‌های دیابتی کووید-۱۹ توصیه می‌شود (Yan et al. 2021).

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از آقای سید سجاد حسینی دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی جانوری دانشگاه گنبدکاووس که در تهیه این مقاله همکاری داشته‌اند، قدردانی می‌کنند.

ترتیب، آنفلوانزا دارای بیماری‌زایی مشابه سارس کروناویروس-۲ است. با این حال، تجربه واکسیناسیون آنفلوانزا (ویروس غیرفعال) نشان می‌دهد که واکسیناسیون وقایع اصلی قلبی عروقی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد؛ اما واکسیناسیون کووید-۱۹ از روند معمول آنفلوانزا پیروی نمی‌کند. مطالعات بیشتری برای تعیین اینکه آیا واکسن‌های غیرفعال سارس کروناویروس-۲ می‌توانند حوادث قلبی عروقی را کاهش دهند یا القاء کنند، مورد نیاز است. بیماران دیابتی با خطر بالاتر پاسخ التهابی همراه هستند؛ بنابراین نظارت

References

- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 26(4): 450-452.
- Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, Torres JL, Diedrich JK, Tian JH, Portnoff AD, Patel N, Ward AB. 2020. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science*. 370(6520): 1089-1094.
- Cerutti G, Guo Y, Zhou T, Gorman J, Lee M, Rapp M, Reddem ER, Yu J, Bahna F, Bimela J, Huang Y, Shapiro L. 2021. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell host and microbe*. 29(5): 819-833.
- Chen F, Liu Z, Jiang F. 2021. Prospects of neutralizing nanobodies against SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*. 12: 1851.
- Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, Narayanan A, Majowicz SA, Kwong EM, McVicar RN, Thacker BE, Esko JD. 2020. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. *Cell*. 183(4): 1043-1057.

فهرست منابع

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

Doroftei B, Ciobica A, Ilie OD, Maftei R, Ilea C. 2021. Mini-review discussing the reliability and efficiency of COVID-19 vaccines. *Diagnostics*. 11(4): 579.

García-Montero C, Fraile-Martínez O, Bravo C, Torres-Carranza D, Sanchez-Trujillo L, Gómez-Lahoz AM, Guijarro LG, García-Honduvilla N, Asúnsolo A, Bujan J, Monserrat J, Ortega MA. 2021. An updated review of SARS-CoV-2 vaccines and the importance of effective vaccination programs in pandemic times. *Vaccines*. 9(5): 433.

Hobernik D, Bros M. 2018. DNA vaccines—how far from clinical use? *International Journal of Molecular Sciences*. 19(11): 3605.

Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. 2020. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *IScience*. 23(6): 101212.

Janik E, Niemcewicz M, Podogrocki M, Majsterek I, Bijak M. 2021. The emerging concern and interest SARS-CoV-2 variants. *Pathogens* 10(6): 633.

Jennings GT, Bachmann MF. 2008. The coming of age of virus-like particle vaccines. *Biological Chemistry*. 389: 521–536

Konings F, Perkins MD, Kuhn JH, Pallen MJ, Alm EJ, Archer BN, Barakat A, Bedford T, Bhiman JN, Caly L, Carter LL, Van Kerkhove MD. 2021. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nature Microbiology*. 6(7): 821-823.

Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. 2021. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 6(1): 1-17.

LaClair HJ, Khosroodad N, Sule AA, Koehler T, Krishnamoorthy G. 2021. Effect of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers on in-hospital mortality and length of stay in hospitalized COVID-19 patients. *Vascular Pharmacology*. 141: 106902.

Lambe T. 2012. Novel viral vectored vaccines for the prevention of influenza. *Molecular Medicine*. 18(8): 1153-1160.

Lazarevic I, Pravica V, Miljanovic D, Cupic M. 2021. Immune evasion of SARS-CoV-2 emerging variants: what have we learnt so far? *Viruses*. 13(7): 1192.

Lee J, Kumar SA, Jhan YY, Bishop CJ. 2018. Engineering DNA vaccines against infectious diseases. *Acta Biomaterialia*. 80: 31-47.

Liu MA. 2011. DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. *Immunological Reviews*. 239(1): 62-84.

Lövgren Bengtsson K, Morein B, Osterhaus AD. 2011. ISCOM technology-based Matrix M™ adjuvant: success in future vaccines relies on formulation. *Expert Review of Vaccines*. 10(4): 401-403.

Malik YA. 2020. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Journal of Pathology*. 42(1): 3-11.

Mariano G, Farthing RJ, Lale-Farjat SL, Bergeron JR. 2020. Structural characterization of SARS-CoV-2: Where we are, and where we need to be. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 344.

McBride R, Van Zyl M, Fielding BC. 2014. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*. 6(8): 2991-3018.

Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. 2021. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1663-1669.

- Makonnen D, Mengist HM, Jin T. 2022.** SARS-CoV-2 subunit vaccine adjuvants and their signaling pathways. *Expert Review of Vaccines*. 21(1): 69-81.
- Michel CJ, Mayer C, Poch O, Thompson JD. 2020.** Characterization of accessory genes in coronavirus genomes. *Virology Journal*. 17(1): 1-13.
- Minor PD. 2015.** Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*. 479: 379-392.
- Ortiz PE, Simbaña RK, Gomez BL, Rubio NM, Guaman LP, Kyriakidis N, Sanchez SH. 2020.** Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS-CoV2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 98(1): 1-31.
- Padron-Regalado E. 2020.** Vaccines for SARS-CoV-2: lessons from other coronavirus strains. *Infectious Diseases and Therapy*. 9(2): 255-274.
- Page J, Hinshaw D, McKay B. 2021.** In Hunt for Covid-19 Origin, Patient Zero Points to Second Wuhan Market-The man with the first confirmed infection of the new coronavirus told the WHO team that his parents had shopped there. *The Wall Street Journal*. Retrieved, 27.
- Pecho-Silva S, Barboza JJ, Navarro-Solsol AC, Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Panduro-Correa V. 2021.** SARS-CoV-2 Mutations and Variants: what do we know so far? *Microbes, Infection and Chemotherapy*. 1: e1256-e1256.
- Pliaka V, Kyriakopoulou Z, Markoulatos P. 2012.** Risks associated with the use of live-attenuated vaccine poliovirus strains and the strategies for control and eradication of paralytic poliomyelitis. *Expert Review of Vaccines*. 11(5): 609-628.
- Potdar V, Vipat V, Ramdasi A, Jadhav S, Pawar-Patil J, Walimbe A, Patil SS, Choudhury ML, Shastri J, Agrawal S, Pawar S, Team INN. 2021.** Phylogenetic classification of the whole-genome sequences of SARS-CoV-2 from India & evolutionary trends. *The Indian Journal of Medical Research*. 153(1-2): 166.
- Ramesh S, Govindarajulu M, Parise RS, Neel L, Shankar T, Patel S, Lowery P, Smith F, Dhanasekaran M, Moore T. 2021.** Emerging SARS-CoV-2 variants: A review of its mutations, its implications and vaccine efficacy. *Vaccines*. 9(10): 1195.
- Redondo N, Zaldívar-López S, Garrido JJ, Montoya M. 2021.** SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: knowns and unknowns. *Frontiers in Immunology*. 2698.
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F. 2020.** Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 117(21): 11727-11734.
- Sharun K, Tiwari R, Dhama K, Emran TB, Rabaan AA, Al Mutair A. 2021.** Emerging SARS-CoV-2 variants: impact on vaccine efficacy and neutralizing antibodies. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 17(10): 3491-3494.
- Schubert K, Karousis ED, Jomaa A, Scaiola A, Echeverria B, Gurzeler LA, ..., Ban N. 2020.** SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nature Structural and Molecular Biology*. 27(10): 959-966.
- Skwarczynski M, Toth I. 2014.** Recent advances in peptide-based subunit nanovaccines. *Nanomedicine*. 9(17): 2657-2669.
- Suprewicz Ł, Swoger M, Gupta S, Piktel E, Byfield FJ, Iwamoto DV, Germann DA, Reszec J, Marcinczyk N, Janmey P, Schwarz JM, Patteson A. 2021.** Vimentin binds to SARS-CoV-2 spike protein and antibodies targeting extracellular vimentin block in vitro uptake of SARS-CoV-2 virus-like particles. *BioRxiv*. 8: 1-30.

"برهانی و همکاران، مروری بر واکسن‌های مؤثر بر سارس کروناویروس-۲: معرفی استراتژی‌های تولید و..."

Tonkens R. 2005. An overview of the drug development process. *Physician executive*. 31(3): 48 .

Trougakos IP, Stamatiopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, Kastritis E, Pavlakis GN, Dimopoulos MA. 2021. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*. 28(1): 1-18.

Ullah S, Al-Sehemi AG, Klemeš JJ, Saqib S, Gondal SMA, Saqib S, Arshad A, Saqib H, Mukhtar A, Ibrahim M, Saira AS, Bokhari A. 2021. A review of the progress of COVID-19 vaccine development. *Duzce Medical Journal*. 23(Special Issue): 1-23.

Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, Xu W, Zhao Y, Li N, Zhang J, Liang H, Yang X. 2020. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 182(3): 713-721.

WHO. 2021. Annexes to the interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm: grading of evidence: evidence to recommendation tables, first issued 07 May 2021, updated 28 October 2021 (No. WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/BIBP/annexes/2021.2). World Health Organization.

WHO. 2021. Annexes to the interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19: grading of evidence—evidence to recommendations tables, 20 December 2021 (No. WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/Novavax_NVX-CoV2373/annexes/2021.1). World Health Organization.

Xia X. (2021). Domains and functions of spike protein in Sars-Cov-2 in the context of vaccine design. *Viruses*. 13(1): 109.

Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, Tan W, Wu G, Xu M, Lou Z, Huang W, Yang X. 2021. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 21(1): 39-51.

V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. 2021. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 19(3): 155-170.

Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. 2021. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. 10(4): 821.

Yan ZP, Yang M, Lai CL. 2021. COVID-19 vaccines: a review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals*. 14(5): 406.

Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. 2022. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 20(1): 1-15.

Zhao MM, Yang WL, Yang FY, Zhang L, Huang WJ, Hou W, Fan CF, Jin RH, Feng YM, Wang YC, Yang JK. 2021. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 6(1): 1-12.

Zhavoronkov A, Aladinskiy V, Zhebrak A, Zagribelnyy B, Terentiev V, Bezrukov D, Polykovskiy D, Shayakhmetov R, Filimonov A, Orekhov P, Yan Y. 2020. Potential COVID-2019 3C-like protease inhibitors designed using generative deep learning approaches. *ChemRxiv*. Preprint posted online on February, 11.

A Review of Vaccines Effective Against SARS-CoV-2: Introduction of Vaccine Production Strategies and Their Efficacy

Matia Sadat Borhani^{1*}, Sepehr Adlu², Narges Shekarian²

1- Assistant Professor of Microbiology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad Kavous University, Golestan, Iran.

2- BSc student in Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad Kavous University, Golestan, Iran.

msadat.borhani7@gmail.com

Abstract

Since an effective drug against Covid-19 was not approved, researchers worldwide are trying to develop an effective vaccine against the disease to prevent related morbidity and mortality. According to the latest report of the World Health Organization, August 5, 2022, there are about 170 vaccine candidates for SARS-coronavirus-2 in the clinical and 198 vaccine candidates in the pre-clinical stage. In this review article, emphasis is placed on only 7 vaccines that have passed clinical phase IV. The mechanism of action of most of the proposed vaccines is the induction of a neutralizing antibody against the spike protein (glycoprotein S). These antibodies prevent the virus from entering the host cell by blocking the virus from attaching to its cell receptor (ACE-2). In this review, the role of SARS-coronavirus-2 proteins in the viral replication cycle and its pathogenic mechanism, and also the variants of SARS-coronavirus-2 are discussed to have an overview of the goals of designed vaccines. Then, the technology of producing various types of vaccines and the effectiveness of these vaccines against the virus variants are discussed.

Keywords: Spike, SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccine, Variants.