

مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

شاپای چاپی: ۰۶۳۲ - ۲۷۱۷، شاپای الکترونیکی: ۹۸۰۴ - ۲۷۱۶

## مکانیسم اثرپذیری داروها علیه کووید-۱۹ و اثرات ایمنی زیستی آن‌ها



نوع مقاله: مروری [20.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4](https://doi.org/10.1001.1.27170632.1404.18.3.5.4)

ماتیا سادات برهانی\*، سید سجاد حسینی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبدکاوس، گنبدکاوس، گلستان، ایران  
borhani@gonbad.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۱۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۲۴

صفحه ۹۴-۷۳

### چکیده

بیماری ناشی از سارس کوروناویروس-۲ اولین بار در ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ شناسایی شد و در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان بهداشت جهانی به صورت یک بیماری پاندمیک در نظر گرفته شد. میزان بالای موارد ابتلا به بیماری کووید-۱۹ و مرگومیر ناشی از آن که به دلیل تغییرات سریع ژنتیکی این ویروس است، منجر شده تا محققان گزینه‌های درمانی مختلفی را پیشنهاد دهند. هنوز هم سؤالات زیادی در مورد مکانیزم بیماری‌زایی و نقش پروتئین‌های این ویروس وجود دارد. پاسخ به این سؤالات می‌تواند در طراحی و توسعه داروهای مؤثر ضدویروسی و همچنین واکسن‌های پیشگیری‌کننده از بیماری بسیار مؤثر باشد. در این مقاله مروری، ابتدا سارس کوروناویروس-۲ از نظر مولکولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس به آخرین مطالعات تحقیقاتی مربوط به درمان‌های مؤثر علیه بیماری کووید-۱۹ پرداخته می‌شود و در هر مورد توضیح داده می‌شود که مکانیزم عملکرد دارو چیست.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری‌زایی، رم‌دسیور، سارس کوروناویروس-۲، مولنوپیراویر، نانوبادی

## مقدمه

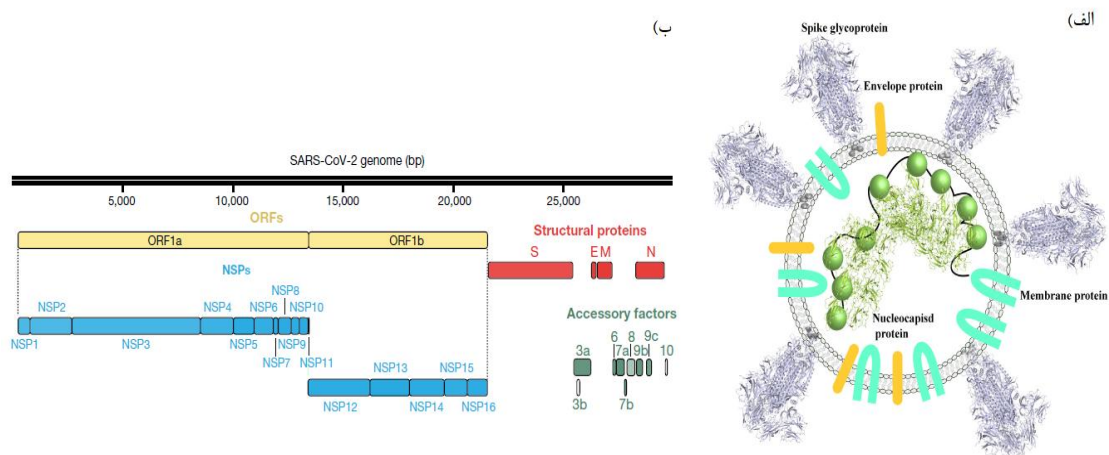
ویروس سندرم تنفسی حاد و شدید شماره ۲ یا سارس کوروناویروس-۲ عامل بیماری کوروناویروسی ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) است. این بیماری، اولین بار در ووهان چین در دسامبر ۲۰۱۹ شناسایی شد و در تاریخ ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان بهداشت جهانی به صورت یک بیماری پاندمیک در نظر گرفته شد (Park, 2020). سارس کوروناویروس-۲، متعلق به خانواده کوروناویریده، زیرخانواده کوروناویرینه و جنس بتاکروناویروس است. در این خانواده سارس کوروناویروس-۱ عامل بیماری سارس (سندرم تنفسی حاد و شدید) و عامل سندرم تنفسی حاد و شدید مدیترانه ای (مرس) نیز وجود دارند (Park, 2020). میزبان طبیعی سارس کوروناویروس-۲، انسان است و میزبان‌های تصادفی آن راسو، میمون‌های بزرگ (گوریل)، گربه سانان (گربه، شیر و ببر)، سگ، خفاش و مورچه‌خوارپولک‌دار هستند. با این وجود، برخی از دانشمندان معتقدند سارس کوروناویروس-۲ منشأ مشترک حیوانی با انسان دارد و ظهور این ویروس احتمالاً حاصل رویدادهای نو ترکیبی بین یک کوروناویروس شبه سارس در خفاش و کوروناویروس مورچه‌خوارپولک‌دار، از طریق انتقال بین گونه‌ای بوده است (Andersen et al., 2020). بدین منظور، ژنوم ویروس انسانی از افراد بیمار در دسامبر ۲۰۱۹، جمع آوری شد و محققان چینی این ژنوم اولیه را با ژنوم کوروناویروس‌های خفاش و مورچه‌خوارپولک‌دار مورد مقایسه قرار دادند تا به منشأ کوروناویروس انسانی پی ببرند. به صورت مستقل نیز محققان غربی آنالیزهای مشابهی را انجام دادند. با این حال، شواهد کافی برای اولین منشأ سارس کوروناویروس-۲ شناخته نشده است و تحقیقات در مورد اینکه آیا سارس کوروناویروس-۲،

مستقیماً از خفاش‌ها یا میزبان‌های واسطه به انسان‌ها معرفی شده است، همچنان ادامه دارد. از طرفی، از آن جایی که این ویروس تفاوت ژنتیکی اندکی را نشان می‌دهد، احتمالاً معرفی سارس کوروناویروس-۲ به انسان در اواخر ۲۰۱۹ اتفاق افتاده است (Ceraolo and Giorgi, 2020; Xu, 2020).

## ژن‌ها و پروتئین‌های سارس کوروناویروس-۲

ویرون سارس کوروناویروس-۲، شامل ژنوم آرانی تک‌ رشته سنس مثبت، کپسید مارپیچی و پوشش ویروسی است (شکل ۱-الف). ژنوم آرانی سنس مثبت این ویروس اندازه‌ای حدود ۲۹/۹ کیلو جفت باز دارد و رمزگذار ۱۴ چارچوب‌خوانش‌باز (ORF) است (شکل ۱-ب). جالب است که بین آرانی ویروس‌های شناخته‌شده، کوروناویروس‌ها طولانی‌ترین ژنوم را دارند (Smith and Denison, 2020; Dawood, 2013). ژنوم سارس کوروناویروس-۲ در سمت ۵' دارای کلاهک و در سمت ۳' دارای دم پلی A است و می‌تواند به صورت یک آرانی پیامبر عمل کند. پروتئین‌های رمزدهی شده توسط ژنوم این ویروس، به انواع ساختاری، غیرساختاری و کمکی تقسیم‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های ساختاری شامل گلیکوپروتئین اسپایک (S)، گلیکوپروتئین‌های غشایی (E و M) و پروتئین نوکلئوکپسید (N) است (شکل ۱-الف). گلیکوپروتئین اسپایک (S)، در اتصال ویروس به گیرنده‌های سطحی سلول میزبان و در ادغام غشای ویروس و میزبان نقش دارد. گلیکوپروتئین‌های غشایی (E و M) در مونتاژ شدن ویروس دخالت دارند و پروتئین نوکلئوکپسید (N) در بسته‌بندی ژنوم ویروس توسط کپسید نقش دارد (Mariano et al., 2020).

"برهانی و حسینی، مکانیسم اثرپذیری داروها علیه کووید-۱۹ و اثرات ایمنی‌زیستی آن‌ها"



شکل ۱. ساختار ویرونی و پروتئین‌های رمز شده توسط ژنوم سارس کورونا ویروس-۲ (Redondo *et al.*, 2021; Mariano *et al.*, 2020).

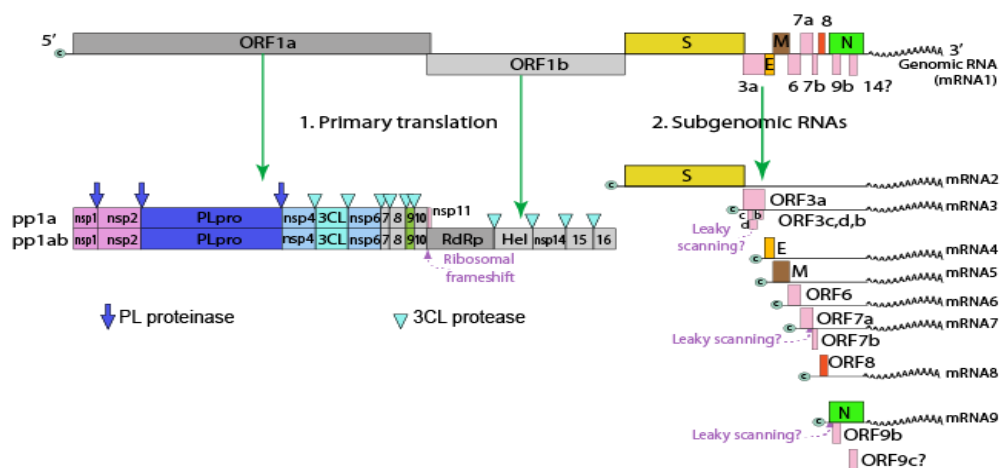
RdRp می‌دهد، اندونوکلئاز (Nsp15) با عملکرد نامشخص و متیل ترانسفرازها (Nsp10, Nsp16) که با اضافه کردن گروه متیل به کلاهک گوانیلات و ابتدای آران‌ها، در کلاهک‌گذاری آران‌ها نقش دارند. بخش مرکزی یا هسته اصلی RdRp ویروس از Nsp12- Nsp7- Nsp8 تشکیل می‌شود که همراه با Nsp13 احتمالاً مسئول تولید آران‌ای ویروسی جدید هستند. RdRp کورونا ویروس‌ها تنها موردی است که عملکرد تصحیح اشتباه را نشان می‌دهد (Yadav *et al.*, 2021). از دیگر پروتئین‌هایی که در تکثیر ژنوم و رونویسی آن نقش دارند می‌توان به Nsp10 که کوفاکتور Nsp14 و همچنین Nsp9 که پروتئین متصل‌شونده به آران‌های تک‌رشته است اشاره داشت. پروتئین‌های Nsp1, Nsp2 و Nsp6 در مقابله با ایمنی ذاتی میزبان نقش دارند. همچنین پروتئین‌های Nsp3, Nsp4, Nsp6 در شکل‌گیری ویزیکول‌های دوغشایی برای تکثیر ژنوم ویروس در سیتوپلاسم مؤثرند. نقش دیگر پروتئین‌های غیرساختاری مانند Nsp11، مشخص نشده است (Robson *et al.*, 2020).

پروتئین‌های کمکی یا فرعی سارس کرونا ویروس-۲ شامل ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c, 10

پروتئین‌های غیرساختاری (Nsp) که در تکثیر، رونویسی و تولید پروتئین‌های پوششی ویروس نقش دارند، از ORF1a و ORF1b که رمزکننده پلی پروتئین‌های pp1a و pp1b هستند، منشأ می‌گیرند. در واقع، با استفاده از پروتئازهای ویروسی ناشی از pp1a رمزدهی شده توسط ژن‌های Nsp3 (پروتئاز شبه‌پاپائین یا PLpro) و Nsp5 (پروتئاز اصلی یا Mpro / شبه‌کیموتریپسین ۳ یا ۳<sup>CLpro</sup>)، پلی پروتئین‌های pp1a و pp1b، به ۱۶ پروتئین غیرساختاری (Nsp1-Nsp16) تبدیل می‌شوند. اغلب این پروتئین‌های غیرساختاری کمپلکس رپلیکاز-ترنس کریپتاز را تشکیل می‌دهند که شامل موارد زیر می‌شوند. پروتئاز شبه‌پاپائین (Nsp3, PLpro) و پروتئاز اصلی یا پروتئاز شبه‌کیموتریپسین ۳ (Nsp5, ۳<sup>CLpro</sup>)، کمپلکس پرایماز (Nsp7-Nsp8) که مسئول سنتز آغازگر برای تکثیر ژنوم ویروس است، آران‌ها پلیمرآز وابسته به آران‌ها (Nsp12) (RdRp) که پلیمرآز ویروس است، هلیکاز و آران‌ای تری فسفاتاز یا RTPase (Nsp13) که آران‌ای دورشته‌ای (حدواسط) را برای Nsp12 باز می‌کند و همچنین انتهای ۵' آران‌ها را در فرایند کلاهک‌گذاری هیدرولیز می‌کند، اگزونوکلئاز (Nsp14) که خاصیت تصحیح اشتباه به

یونی را تشکیل می‌دهد و احتمالاً در افزایش تشکیل ویزیکول‌های غشایی از شبکه اندوپلاسمی (تولید کارخانه‌های ویروسی) نقش دارد و همچنین می‌تواند عملکرد پیش‌آپوپتوزی داشته باشد. به علاوه، پروتئین Orf3a با پروتئین‌های ساختاری (S, M, N) برهمکنش می‌دهد و احتمالاً در جوانه‌زنی ویروس نقش دارد. پروتئین‌های Orf6 و Orf9b آنتاگونیست اینترفرون هستند و پروتئین Orf7a در القای آپوپتوز نقش دارند (Michel *et al.*, 2020; Redondo *et al.*, 2021).

هستند. این پروتئین‌ها بالاترین تنوع را حتی در کروناویروس‌های نزدیک به هم نشان می‌دهند، برای مثال ORF10 تنها در سارس کروناویروس-۲ مشاهده می‌شود. پروتئین‌های ساختاری (N, M, E) و پروتئین‌های کمکی، برخلاف پروتئین‌های غیرساختاری که از روی آران‌ای ژنومی ساخته می‌شوند، از طریق آران‌ای پیامبر تحت ژنومی (sgRNA) سنتز می‌شوند (شکل ۲). هنوز عملکرد اصلی پروتئین‌های کمکی به خوبی شناخته نشده است، اما نقش‌هایی برای برخی از آنها مطرح شده است. برای مثال، پروتئین Orf3a یک کانال



شکل ۲. نحوه بیان ژن‌های سارس کروناویروس-۲. مکانیزم فریم‌شیفت ریبوزومی منجر به تولید پلی‌پروتئین pp1ab از ژن‌های Orf1a و Orf1b می‌شود (https://viralzone.expasy.org/9078).

تنظیم می‌کند، به نام آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) با استفاده از گلیکوپروتئین اسپایک (S) وارد سلول‌های انسانی می‌شود (Trogakos *et al.*, 2021). پروتئین اسپایک سارس کروناویروس-۲ دارای دو زیرواحد S1 و S2 بوده که از طریق دامنه RBD یا دامنه متصل‌شونده به گیرنده، به دامنه پپتیداز (PD) در ACE2 متصل می‌شود. آفینیتی اتصال پروتئین اسپایک سارس کروناویروس-۲ به ACE2 حدود ۲۰-۱۰ برابر بیشتر از سارس کروناویروس-۱ است (Kd=15 nM). و احتمالاً به همین دلیل عفونت‌زایی بیشتری از همتای خود دارد (Chen *et al.*

## مکانیزم بیماری‌زایی و چرخه تکثیر

### سارس کروناویروس-۲

به منظور شناخت اهداف داروهای موثر بر سارس کروناویروس-۲، مطالعات بر روی پروتئین‌های موثر در چرخه تکثیر و بیماری‌زایی ویروس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تروپیسیم‌بافتی 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

(*al.*, 2021). گلیکوپروتئین اسپایک (S) سارس کورونا ویروس-۲، یکی از مهم‌ترین اهداف داروهای ضد ویروسی به‌شمار می‌رود زیرا اولین مرحله از بیماری‌زایی ویروس حمله به سلول‌های میزبان است. دو راه برای ورود سارس کورونا ویروس-۲ به سلول میزبان پیشنهاد شده است که یکی ورود ویروس از طریق اندوسیتوز و با واسطه اندوزوم بوده و راه دیگر ورود ویروس از طریق ادغام پوشش ویروس و غشای پلاسمایی میزبان در سطح سلول است. پروتئین ویمنتین سطح سلول و همچنین مولکول‌های هپاران سولفات در اتصال پروتئین اسپایک به ACE2 کمک‌کننده هستند (Clausen *et al.*, 2020).

زمانی که ویرون ویروس از طریق ادغام با غشای پلاسمایی وارد سلول می‌شود وقایع زیر رخ می‌دهند. گلیکوپروتئین اسپایک ابتدا به صورت تراپمر و پیش‌ادغامی است و توسط پروتئاز میزبانی به نام فورین پروتئاز به دو زیرواحد S1 و S2 برش می‌خورد. بخش انتهایی آمینی زیرواحد S1 حاوی دامنه متصل‌شونده به گیرنده است و به گیرنده سطح سلول یعنی آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ متصل می‌شود. با اتصال دامنه RBD به ACE2، برش دیگری در زیرواحد S2 توسط سرین پروتئاز میزبانی به نام TMPRSS2 که در مجاورت ACE2 حضور دارد صورت می‌گیرد و با جدا شدن زیرواحدهای S1 و S2 از هم، تغییرات در شکل فضایی رخ داده در زیرواحد S2، منجر به ادغام غشای ویروس و سلول و ورود ویروس می‌شود. ورود ویروس از طریق ادغام با غشای پلاسمایی کمتر احتمال دارد که ایمنی ضد ویروسی سلول میزبان را تحریک کند و بنابراین برای تکثیر ویروس کارآمدتر است (Jaimes *et al.*, 2020). زمانی که ویرون از طریق اندوزوم وارد سلول میزبان می‌شود، اسپایک توسط سیستم پروتئاز لیزوومی به نام کاتپسین فعال می‌شود. سپس

ادغام پوشش ویروس و غشای اندوزومی رخ می‌دهد (Zhao *et al.*, 2021a). پروتئین‌های ویروسی به دو طریق یعنی تولید پلی‌پروتئین‌ها از آر‌ان‌ای ژنومی و سپس برخی دیگر از پروتئین‌ها از آر‌ان‌ای پیامبر تحت ژنومی (sgRNA) بیان می‌شوند. در واقع، پس از آزاد شدن آر‌ان‌ای ویروس در سلول میزبان، در ابتدا پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab (این پلی‌پروتئین از طریق مکانیزم چارچوب ریبوزومی از Orf1a و Orf1b ساخته می‌شود) ترجمه می‌شوند که توسط پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳ (Nsp3, PLpro) و پروتئاز شبه کیموتریپسین ۳ (Nsp5, CLpro3) شکسته می‌شوند تا پروتئین‌های غیرساختاری کاربردی مانند هلیکاز یا کمپلکس آر‌ان‌ا رپلیکاز-ترنس کریپتاز (RdRp) را تشکیل دهند (Malik, 2020). یکی از اولین پروتئین‌های ترجمه‌شده، فاکتور خاموش‌کننده میزبان Nsp1 است. این پروتئین ویروسی با ترجمه تداخل می‌کند و باعث تخریب سریع آر‌ان‌ای پیامبر میزبان می‌شود، بنابراین پاسخ ایمنی ذاتی میزبان را سرکوب می‌کند (Schubert *et al.*, 2020). پس از تکثیر اندک ویروس، بیان آر‌ان‌ای پیامبر تحت ژنومی (sgRNA) رخ می‌دهد که تمام پروتئین‌های ساختاری و پروتئین‌های کمکی را تولید می‌کنند. پروتئین‌های ساختاری (N, M, E, S) توسط ریبوزوم‌های شبکه اندوپلاسمی ترجمه می‌شوند. همچنین شبکه اندوپلاسمی و یزیکول‌های دوغشایی (کارخانه‌های ویروسی) تشکیل می‌دهد که در آن آر‌ان‌ای ویروسی تکثیر می‌کند و بدین ترتیب از سیستم ایمنی ذاتی میزبان نیز در امان می‌ماند. پروتئین Nsp3 منافذی را ایجاد می‌کند که از طریق آنها آر‌ان‌ای ویروسی و یزیکول‌های دوغشایی را برای مونتاژ شدن ترک می‌کند. پروتئین‌های نوکلئوکپسید (N) در سیتوپلاسم باقی می‌مانند و همراه آر‌ان‌ای ژنومی مونتاژ می‌شوند. پیش‌سازهای ویرونی از شبکه اندوپلاسمی به سمت دستگاه گلژی می‌روند.

ویریون‌ها از طریق اگزوسیتوز از سلول آلوده آزاد می‌شوند (Mariano et al., 2020).

### راهکارهای درمانی موثر بر بیماری کووید-۱۹

#### داروهای ضدویروسی

پیدا کردن داروهای ضدویروسی موثر به دلیل تنوع و ماهیت انگلی بودن ویروس‌ها مشکل است. زمان زیادی طول کشید تا داروهای موثر بر ویروس HIV یا هپاتیت C یافت شدند. چالش اصلی دیگر، یافتن دوز درمانی موثر به نحوی است که بین اثرات جانبی داروهای ضدویروسی و عملکرد آنها علیه بیماری ویروسی تفاوت فاحشی یافت شود. داروهای ضدویروسی زیادی علیه سارس کرونایروس-۲ پیشنهاد شده است، با این حال هنوز داروی ضدویروسی موثر بر درمان کووید-۱۹ تایید نشده است (Al-Horani and Kar, 2020). در این مقاله به برخی از مهارکننده‌های چرخه تکثیر سارس کرونایروس-۲ اشاره می‌شود. هپارین (شکل ۳- مهارکننده I) یکی از مهارکننده‌های سارس کرونایروس-۲ است که در واقع در رقابت با هپاران سولفات برای اتصال به گلیکوپروتئین اسپایک می‌تواند منجر به جلوگیری از ورود ویروس به سلول میزبان شود (Liu et al., 2021). مکانیزم عمل برخی از مهارکننده‌های سارس کرونایروس-۲ مانند کاموستات (Kamostat)، شکل ۳- مهارکننده II، با اثر بر سرین پروتئاز میزبانی به نام TMPRSS2 است. همانطور که ذکر شد این آنزیم برای تاثیر بر پروتئین اسپایک و شروع فرآیند ادغام پوشش ویروس و غشای سلول نیاز است (Uno, 2020).

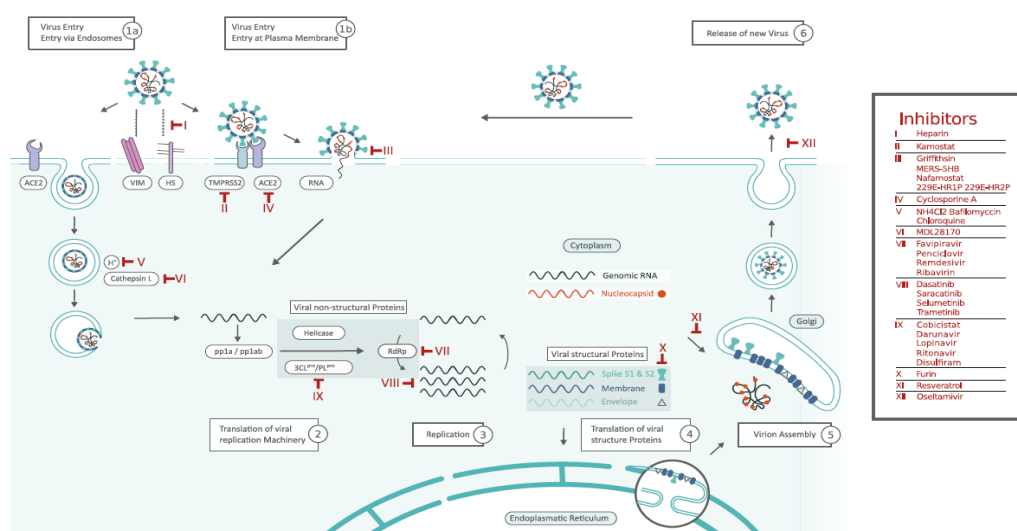
مهارکننده‌هایی مانند گریفیتسین (Griffithsin)، شکل ۳- مهارکننده III، به گلیکوپروتئین اسپایک متصل شده و از ورود ویروس به سلول جلوگیری می‌کنند (Henderson et al., 2020; Alsaïdi et al., 2021). برخی مهارکننده‌ها مانند

سیکلوکسپورین (شکل ۳- مهارکننده IV) از طریق اثر بر گیرنده سلولی سارس کرونایروس-۲ یعنی ACE2 اثر خود را اعمال می‌کنند (Prasad et al., 2021). عوامل لیزوزوموتروپیک مانند بافیلومايسين (Bafilomycin) و آمونیوم هیدروکلراید (شکل ۳- مهارکننده های V, VI)، سیستمین پروتئاز لیزوزومی (کاتپسین) یا تغییرات pH لیزوزوم را مهار می‌کنند (Yang and Shen, 2020). کمپلکس آران رپلیکاز-ترنس کریپتاز (RdRp) می‌تواند توسط مهارکننده‌هایی مانند فاویپیراویر (Favipiravir) یا پنسیکلوویر (Penciclovir)، شکل ۳- مهارکننده VII، مهار شود (Zhao et al., 2021b). همچنین با اینکه مکانیزم آن به خوبی شناخته نشده است اما تکثیر آران‌ای ویروسی می‌تواند توسط مهارکننده‌های کینازهای مسیر سیگنالینگ مانند ساراکاتینیب (Saracatinib)، شکل ۳- مهارکننده VIII، کنترل شود (Shin et al., 2018; Nabavi et al., 2020). برخی از مهارکننده‌ها مانند داروناویر (Darunavir)، شکل ۳- مهارکننده IX، بر روی پروتئازهای ویروس یعنی پروتئاز شبه پاپائین (Nsp3, PLpro) و پروتئاز شبه کیموتریپسین (Nsp5, CLpro3) اثر گذارند (Bolcato et al., 2020; De Meyer et al., 2020). همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود (مهارکننده X) فورین پروتئازها و همچنین مهارکننده‌های فورین پروتئازها می‌توانند به عنوان عاملی مداخله‌کننده در چرخه تکثیر ویروس محسوب شوند. فورین پروتئازها که بر روی گلیکوپروتئین اسپایک ویروس تاثیر گذارند، متعلق به خانواده کنورتازهای (تبدیل کننده) وابسته به کلسیم و موثر بر پیش‌سازهای هورمون‌ها و پروتئین‌ها هستند و به میزان زیادی در انسان مخصوصاً در ریه حضور دارند. فورین پروتئازها همچنین بین دستگاه گلژی، غشای سلول و اندوزوم‌ها گردش می‌کنند و با شناسایی موتیف R-

"برهانی و حسینی، مکانیسم اثرپذیری داروها علیه کووید-۱۹ و اثرات ایمنی‌زیستی آنها"

نورآمینیداز از رسپتورهای سلولی شده و بنابراین از آزادسازی ویرون‌های جدید از سطح سلول میزبان جلوگیری می‌کند (Bourgonje *et al.*, 2019). از میان مهارکننده‌های ویروسی ذکر شده، اهداف اصلی داروهای ضد سارس کورونایروس-۲، آران پلیمرآز وابسته به آران و دو پروتئاز این ویروس هستند.

X-K/R-R (منظور از آرژنین، K لیزین و X اسیدآمینه متغیر است) پپتیدها و پروتئین‌ها را در حضور کلسیم برش می‌زند (Vankadari, 2020). سطح بیان پروتئین نوکلئوکپسید N را می‌توان با رسوراترول (Resveratrol) کاهش داد (شکل ۳-مهارکننده XI) و در نهایت مهارکننده‌هایی مانند اوسلتامیویر (Oseltamivir)، شکل ۳-مهارکننده XII، منجر به مهار برش سیالیک‌اسید توسط



شکل ۳. چرخه تکثیر و مکانیسم بیماری زایی سارس کورونایروس-۲ در سطح سلول. در این شکل مهارکننده‌های مراحل مختلف چرخه تکثیر به صورت اعداد رومی (I-XII) در کنار شکل نشان داده شده است. ACE2 (آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲)، VIM (ویمنتین)، HS (هیپران سولفات)، TMPRSS2 (سرین پروتئاز غشایی ۲)، PLpro (پروتئاز شبه پاپائین)، 3CLpro (پروتئاز اصلی یا پروتئاز شبه کیموترپسین ۳)، pp1a (پلی پروتئین رمزدهی شده توسط Orf1a)، pp1ab (پلی پروتئین رمزدهی شده توسط مکانیسم فریم‌شیفت ریبوزومی از Orf1b و Orf1a). (<https://www.antibodies-online.com/resources/18/5410>).

در جدول ۱ نیز لیستی از داروهای ضدویروسی پیشنهادی برای بیماری کووید-۱۹ همراه با

جدول ۱. داروهای ضدویروسی پیشنهادی علیه سارس کورونایروس-۲ (<https://viralzone.expasy.org/9078>).

| نام دارو              | نام انگلیسی                             | مکانیسم عملکرد          | وضعیت دارو                                                                              |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| رمدسیویر              | Remdesivir                              | مهارکننده پلیمرآز ویروس | تایید شده، کارایی متوسط در کارآزمایی بالینی                                             |
| مولنوپیراویر          | Molnupiravir<br>MK-4482 or<br>EIDD-2801 | مهارکننده پلیمرآز ویروس | تایید شده، در دست بررسی                                                                 |
| فاوی پیراویر          | Favipiravir                             | مهارکننده پلیمرآز ویروس | اثربخشی در کارآزمایی بالینی یافت نشد، داروی ضد ویروس آنفلوآنزا                          |
| فایزر PF-07321332     | Pfizer PF-07321332                      | مهارکننده پروتئاز ویروس | در دست بررسی                                                                            |
| ریتوناویر/لویپی ناویر | Ritonavir/Lopinavir                     | مهارکننده پروتئاز ویروس | اثربخشی در کارآزمایی بالینی یافت نشد. همراه با یا بدون اینترفرون بتا-۱ پیشنهاد شده است. |
| داروناویر             | Darunavir                               | مهارکننده پروتئاز ویروس | اثربخشی در کارآزمایی بالینی یافت نشد                                                    |

مکانیزم عملکرد آن‌ها و میزان اثربخشی دارو آورده شده است. طبق نتایج چندین آزمایش بالینی، در حال حاضر به نظر می‌رسد که رمدسیویر از میان این داروها امیدوارکننده‌ترین دارو بوده و دارای کارایی متوسط باشد. رمدسیویر (GS-5734) دارویی با طیف‌اثر وسیع است که علیه چندین خانواده ویروسی از جمله کوروناویروس (سارس کوروناویروس-۱، مرس کوروناویروس و کوروناویروس خفاش که سلول‌های اپی‌تلیال ریه انسان را آلوده می‌کند)، پارامیکسوویروس (ویروس‌های نیپا، هندرا و سین‌سی‌شیال تنفسی) و فیلوویروس (ابولاویروس) از خود فعالیت ضدویروسی نشان داده است. رمدسیویر که در ابتدا برای درمان ابولاویروس تهیه شده بود، یک آنالوگ آدنوزینی است که توسط میزبان به شکل فعال تری‌فسفات متابولیزه می‌شود و در این حالت می‌تواند به دامنه کاتالیتیکی RdRp متصل شود (Amirian and Levy, 2020). به عنوان یک آنالوگ نوکلئوزیدی، رمدسیویر به صورت یک مهارکننده RdRp عمل می‌کند و فرآیند تکثیر ژنوم ویروسی را مورد هدف قرار می‌دهد. زمانی که میزبان رمدسیویر را به فرم فعال تری‌فسفات در می‌آورد، متابولیت حاصله با نوکلئوتید طبیعی یعنی آدنوزین تری‌فسفات (ATP) برای ورود به زنجیره در حال سنتز آران رقابت می‌کند. در نتیجه ورود رمدسیویر به آران، سنتز رشته جدید آران خاتمه می‌یابد. اگرچه RdRp کوروناویروس‌ها به دلیل حضور اگزونوکلاز (مانند پروتئین Nsp14 در سارس کوروناویروس-۲) خاصیت تصحیح اشتباه دارد و می‌تواند دیگر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی را شناسایی و حذف کنند و در نتیجه به آن‌ها مقاومت پیدا کنند، به نظر می‌رسد رمدسیویر از فعالیت تصحیح‌اشتباه RdRp پیشی می‌گیرد و فعالیت ضدویروسی خود را حفظ می‌کند. تعجب برانگیز نیست که آگوستینی و همکاران (۲۰۱۸)

گزارش کرده‌اند که موتانت‌های فاقد خاصیت تصحیح‌اشتباه ویروس هپاتیت‌موشی (MHV) که جز خانواده کوروناویروس است، به رمدسیویر بیشتر حساس هستند. بنابراین عکس قضیه نیز محتمل است، یعنی اگر موتاسیون‌هایی رخ دهد که فعالیت تصحیح‌اشتباه RdRp را بهبود بخشند، مقاومت به رمدسیویر می‌تواند رخ دهد. با این وجود، برخی شواهد نشان می‌دهند که رمدسیویر احتمالاً مکانیسم اثر دیگری داشته که هنوز کشف نشده است. در این صورت، ممکن است علی‌رغم جهش‌های ویروسی که صحت همانندسازی را افزایش می‌دهند، فعالیت ضدویروسی ادامه یابد (Amirian and Levy, 2020). طبق آزمایش‌های بالینی انجام شده، رمدسیویر می‌تواند نقش مهمی در مبارزه با کووید ۱۹ ایفا کند و منجر به بهبود بالینی بیماران شود. با این حال، رمدسیویر در یک کارآزمایی تصادفی و کنترل‌شده در چین نتوانست بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را درمان کند. این آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهند که رمدسیویر ممکن است برای درمان کووید ۱۹، حداقل به عنوان بخشی از درمان ترکیبی و البته بخش اصلی آن، مفید باشد. برای مثال، مطالعه‌ای برای ارزیابی استفاده از رمدسیویر همراه با باریسیتیپ (Baricitinib)، یک مهارکننده جانوس‌کیناز، برای درمان کووید ۱۹ در حال انجام است. کارآزمایی‌های در مقیاس بزرگتر، تصادفی و کنترل‌شده با دارونما نیز ممکن است شواهد بیشتری برای اثربخشی و ایمنی رمدسیویر برای درمان کووید ۱۹ ارائه دهند. همچنین مطالعات فارماکوژنتیک رمدسیویر برای توضیح اثرات مختلف رمدسیویر در کشورهای مختلف و همچنین نژادهای مختلف، نیز مورد نیاز است (Yang et al., 2021). از آن جایی که کمپلکس RdRp پاشنه آشیل برای سارس کوروناویروس-۲ است،

آنالوگ‌های نوکلئوزیدی می‌توانند کاندیدهای امیدوارکننده برای درمان کووید-۱۹ باشند.

غیر از رم‌دسیویر، فاوی پیراویر نیز یک آنالوگ نوکلئوتیدی (آنالوگ پورینی و تقلیدکننده گوانوزین و آدوزین) و از مشتقات پیرازین کربوکسامید (۶-فلورو-۳-هیدروکسی-۲-پیرازین کربوکسامید) است که توسط شرکت Toyama Chemical در سال ۲۰۱۴ برای کنترل شیوع آنفلوانزا در ژاپن توصیه شد. فاوی پیراویر تحت فسفوریبوزیل‌اسیون درون سلولی قرار می‌گیرد تا به فرم فعال یعنی فاوی پیراویر ریبوفورانوزیل-۵'-تری فسفات (فاوی پیراویر-RTP) که می‌تواند به عنوان یک سوبسترا توسط RdRp شناخته شود و فعالیت آنرا پلیمراز را مهار می‌کند، در آید (Joshi et al., 2021). در واقع، فاوی پیراویر-RTP عملکرد خود را به عنوان یک جهش‌زا که قادر به فرار از مکانیزم ترمیم ژنومی ویروس کرونا است، انجام می‌دهد و پس از وارد شدن به آران‌ای ویروسی باعث تغییر در محتوای نوکلئوتیدی ژنوم ویروس یعنی تبدیل سیتوزین به اوراسیل، و گوانین به آدنین در ژنوم سارس کورونایروس-۲ که به صورت طبیعی دارای میزان اندکی از نوکلئوتید سیتوزین است (۱۷/۶ درصد) است، می‌شود (Shannon et al., 2020). به دلیل افزایش فراوانی جهش، فاوی پیراویر-RTP تاثیر مثبتی بر اثرات سیتوپاتیک که توسط ویروس ایجاد می‌شود دارد و منجر به کاهش تعداد آران‌ای ویروسی و ذرات عفونی می‌شود. از آنجا که دامنه کاتالیتیک RdRp در بین انواع مختلف آران‌ای ویروس‌ها حفاظت شده است، این مکانیسم عمل، طیف وسیع‌تری از فعالیت‌های ضدویروسی فاوی پیراویر را پایه‌گذاری می‌کند و به همین دلیل فاوی پیراویر در برابر طیف گسترده‌ای از انواع تیپ‌ها و تحت تیپ‌های ویروس‌های آنفلوانزا، از جمله سویه‌های مقاوم به داروهای ضد آنفلوانزا موجود نیز موثر است. همچنین فعالیت‌های

ضدویروسی را در برابر سایر آران‌ای ویروس‌ها مانند آران‌ای ویروس‌ها، بونیایروس‌ها و فیلوویروس‌ها که همگی آنها باعث ایجاد تب‌خونی‌دهنده کشنده می‌شوند، نشان می‌دهد. این اثرات ضدویروسی منحصربه‌فرد، فاوی پیراویر را به دارویی بالقوه امیدوارکننده برای عفونت‌های آران‌ای ویروس‌های غیرقابل درمان اختصاصی تبدیل می‌کند. از دیگر خصوصیات جالب توجه فاوی پیراویر دارا بودن حداکثر غلظت موثر (EC50) ۸۸/۶۱ میکرومولار و غلظت سمیت سلولی (CC50) بالای ۴۰۰ میکرومولار است که فاصله زیاد بین CC50 و EC50، اطمینان خاطر مناسبی برای استعمال دوز بالای فاوی پیراویر فراهم می‌کند (Joshi et al., 2021). از دیگر مهارکننده‌های RdRp تاییدشده می‌توان به مولنوپیراویر، یک مشتق نوکلئوزیدی سنتتیک از ۴-هیدروکسی سیتیدین، اشاره کرد. مولنوپیراویر عملکرد ضدویروسی خود را از طریق افزایش خطای طی تکثیر ژنومی ویروس اعمال می‌کند. بدین ترتیب که ابتدا به یک آنالوگ ریبونوکلئوزیدی تری فسفات (NHC-TP) متابولیزه می‌شود. در طول تکثیر، آنزیم ویروسی NHC-TP را به جای استفاده از سیتیدین واقعی وارد رشته آران‌ای جدید می‌کند. مولنوپیراویر می‌تواند بین دو شکل (تاتومر) که یکی از آن‌ها مشابه سیتیدین (C) و دیگری شبیه یوریدین (U) است، تغییر کند. جالب است که NHC-TP توسط آنزیم‌های اگزونوکلاز تصحیح‌کننده اشتباه RdRp، به عنوان یک خطا تشخیص داده نمی‌شود. هنگامی که آران‌ای پلیمراز ویروسی تلاش می‌کند آران‌ای حاوی مولنوپیراویر را کپی کند، گاهی آن را به صورت C و گاهی به صورت U تفسیر می‌کند. این موضوع باعث جهش‌های بیشتری در تمام نسخه‌های جدید آران‌ای ویروس می‌شود که به آن فاجعه خطای ویروسی یا جهش‌زایی کشنده می‌گویند. هرچند مطالعات نشان داده که

مولنوپیراویر بیش از آن که عملکرد درمانی داشته باشد، در کنترل و پیشگیری از بیماری می تواند موثر باشد (Malone and Campbell, 2021). اثربخشی بقیه داروها یا تایید نشده است و یا به طور کامل رد شده است. برای مثال، داروی هیدروکسی کلروکوئین که در درمان مالاریا، آرتريت روماتوئید و لوپوس به کار می رود. این دارو برای استفاده اضطراری توسط سازمان غذا و دارو (FDA) در طول همه گیری کووید-۱۹ مجاز شد. با این حال، FDA زمانی که نتایج بررسی ها نشان داد که این دارو برای درمان کووید-۱۹ موثر نیستند، این مجوز را پس گرفت. به علاوه این دارو می تواند مشکلات قلبی جدی ایجاد کنند (Sinha and Balayla, 2020).

#### داروهای بر پایه ایمنی

تاکنون واکسنی که علیه سارس کوروناویروس-۲ صددرصد کارایی داشته باشد تولید نشده است. بنابراین یافتن داروهای موثر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در گروه داروهای بر پایه ایمنی، به پلاسمای افراد در دوران نقاهت، آنتی بادی های مونوکلونال با خاصیت دارویی و نانوبادی ها اشاره می شود. FDA مجوز استفاده اضطراری (EUA) برای پلاسما درمانی مبتلایان کووید-۱۹ صادر کرده است. پلاسمای دوران نقاهت، از خون اهداشده توسط افرادی است که از کووید بهبود یافته اند، به دست می آید. این روش، برای درمان برخی از بیماران بستری در بیمارستان مبتلا به کووید-۱۹ که یا در مراحل اولیه بیماری خود هستند و یا سیستم ایمنی ضعیفی دارند، استفاده می شود. درمان زودهنگام سارس کوروناویروس-۲ با پلاسمای دوران نقاهت می تواند به طور موثر از وخامت پیشرونده بالینی جلوگیری کند. با این حال، بازماندگانی که دهنده پلاسما هستند، با خطر عفونت و آلرژی مواجه هستند (Sullivan and Roback, 2020).

برخلاف واکسیناسیون که در آن سیستم ایمنی فرد به صورت فعالانه در ایمنی فرد شرکت دارد (ایمنی زایی فعال)، آنتی بادی های مونوکلونال و نانوبادی ها، ایمونوتراپی غیرفعال محسوب می شوند. نشان داده شده است که آنتی بادی های مونوکلونال ضد سارس کوروناویروس-۲ که پروتئین اسپایک را هدف قرار می دهند، دارای مزایای بالینی در درمان عفونت این ویروس هستند. در حال حاضر، ۳ محصول آنتی بادی مونوکلونال ضد سارس کوروناویروس-۲ مجوزهای استفاده اضطراری را از سازمان غذا و دارو (FDA) برای درمان بیماران غیربستری خفیف تا متوسط کووید-۱۹ و دارای تایید آزمایشگاهی که در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری و/یا بستری شدن در بیمارستان هستند، دریافت کرده اند. البته لازم به ذکر است که صدور مجوز استفاده اضطراری (EUA) به منزله تایید FDA نیست (Tuccori et al., 2020). این محصولات شامل موارد زیر است. باملانیوی ماب (Bamlanivimab) به همراه ایتسوی ماب (Etesevimab)، آنتی بادی های خنثی کننده ای هستند که به اپی توپ های مختلف، اما همپوشان در دامنه متصل شونده به گیرنده (RBD) پروتئین اسپایک سارس کوروناویروس-۲ متصل می شوند. البته توزیع این آنتی بادی های مونوکلونال، در ایالات متحده متوقف شد زیرا هر دو نوع واریانت های گاما و بتای سارس کوروناویروس-۲، حساسیت به باملانیوی ماب و ایتسوی ماب را کاهش داده اند. باملانیوی ماب به همراه ایتسوی ماب، برای بزرگسالان و کودکان در تمام سنین، از جمله نوزادان مجاز است (Nathan et al., 2021). کاسیریوی ماب (Casirivimab) به همراه ایمدوی ماب (Imdevimab) آنتی بادی های مونوکلونال نو ترکیب انسانی هستند که به اپی توپ های غیرهمپوشان دامنه RBD در پروتئین اسپایک سارس کوروناویروس-۲ متصل می شوند (Deeks, 2021). سوترووی ماب

(Sotrovimab) در ابتدا در سال ۲۰۰۳ از یک بازمانده مبتلا به سارس کوروناویروس شناسایی شد. این آنتی‌بادی مونوکلونال، اپی‌توپ در دامنه RBD پروتئین اسپایک را هدف قرار می‌دهد که بین سارس کوروناویروس و سارس کوروناویروس-۲ محافظت شده است (Gupta et al., 2021).

با این که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه سارس کوروناویروس-۲ نیز یک گزینه درمانی برای بیماری کووید-۱۹ هستند، با این حال، تولید آن‌ها در سلول‌های پستانداران برای پاسخگویی به تقاضای جهانی امکان‌پذیر نیست. نیاز به دوز بالای آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به منظور خنثی‌سازی ویروس، از طرفی منعکس‌کننده میزان ویرولانسی سارس کوروناویروس-۲ و از طرف دیگر میزان اندک کارایی تزریق درون عروقی آن‌ها است. لازم به ذکر است عبور از سد پلاسمایی این مولکول‌های بزرگ با کارایی اندک صورت می‌گیرد. همچنین تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه سویه‌های موتانت ویروس نمی‌تواند به سرعت و کم‌هزینه باشد. از طرف دیگر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نمی‌توانند چندین اپی‌توپ را مورد هدف قرار دهند (Chen et al., 2021). لازم به ذکر است که آنتی‌بادی‌های انسانی از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک تشکیل شده است و نواحی متغیر زنجیره سنگین و سبک با همدیگر بخش اتصال به آنتی‌ژن (پاراتوپ) را تشکیل می‌دهند. با این حال حیواناتی مانند شتر، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که فاقد زنجیره سبک بوده و تنها از زنجیره سنگین تشکیل شده است. پاراتوپ آنتی‌بادی‌های دارای تنها زنجیره سنگین به دامنه متغیری حدود ۱۳۰ اسیدآمینه به نام VHH محدود می‌شود. به این دامنه‌ها نانوبادی‌ها (Nanobodies or Nbs) نیز گفته می‌شود (شکل-۴). اگرچه خصوصیات ساختاری کلی نانوبادی‌ها مشابه دومین زنجیره سنگین انسان (VH) است اما در واقع ۴ باقی‌مانده اصلی

در ناحیه مجاور CDR شماره ۲ (FR2) به جای اسیدآمینه‌های هیدروفوب با اسیدآمینه‌های هیدروفیل‌تر جایگزین شده‌اند. باقی‌مانده‌های جایگزین‌شده در آنتی‌بادی طبیعی در میانکنش نواحی متغیر زنجیره سبک و سنگین (VH/VL) نقش دارند. این جایگزینی باعث شده است که نانوبادی‌ها قابلیت حل شدن بالاتری داشته باشند. به علاوه، نانوبادی‌ها، لوپ CDR3 بلندتری دارند و می‌توانند اپی‌توپ‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌های عادی شناسایی نمی‌شوند را شناسایی کنند. در واقع CDR3 بلندتر و CDR1 گسترده‌تر، عدم حضور CDR‌های زنجیره سبک در آنتی‌بادی معمولی را جبران می‌کنند. این خصوصیات ساختاری علاوه بر افزایش حلالیت نانوبادی پایداری آن‌ها را در شرایط سخت یا دماهای بالا افزایش می‌دهد. به صورت سنتی نانوبادی‌ها با ایمنی‌زایی حیواناتی مانند لاما و با تزریق مقادیر اندکی از پروتئین‌های خالص‌شده به دست می‌آیند. اخیراً روش‌های تولید بدون استفاده از حیوانات و به صورت تولید میکروبی (باکتری یا مخمر) نیز فراهم شده است (Chen et al., 2021; Xu et al., 2021). نانوبادی‌ها دارای وزن مولکولی بسیار پایین‌تری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (-12 kDa، حدود یک دهم آنتی‌بادی مونوکلونال) هستند. وزن مولکولی کمتر و پایداری بیشتر نانوبادی‌ها موجب می‌شود به بافت نفوذ راحت‌تری داشته باشند و به صورت استنشاقی یا تماسی (روی محل آلوده) نیز استفاده شوند و در نتیجه برخلاف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نیاز به استعمال درون عروقی ندارند. از طرفی نانوبادی‌ها می‌توانند به آنتی‌ژن‌های مختلف متصل شوند و در برابر سویه‌های جهش‌یافته سارس کوروناویروس-۲ نیز می‌توان آن‌ها را به سرعت تولید کرد. معمولاً برای رفع مشکل اویدیتی (افینیتی تام)، نانوبادی‌ها به فرم اولیگومری در می‌آیند. برای اولیگومریزاسیون نانوبادی‌ها از روش‌های مختلف مانند اتصال/فیوژ

به Fc، اتصال ابتدا به انتهای نانوبادی‌ها به همدیگر و یا به دیگر پروتئین‌های اولیگومری استفاده می‌شود (Tang et al., 2021).

زمانی که تعیین توالی سارس کوروناویروس-۲ شناسایی شد، در همان ماه‌های ابتدایی گزارش‌هایی از نانوبادی‌ها علیه سارس کوروناویروس-۲ پدیدار شد. همانطور که قبلاً ذکر شد، پروتئین اسپایک سارس کوروناویروس-۲ تراپیری از دو زیرواحد S1 و S2 بوده و دارای سه دامنه RBD یا دامنه متصل‌شونده به گیرنده است، که به ACE2 متصل می‌شود. مطالعات ساختاری نشان داده‌اند که هر یک از RBD پروتئین اسپایک می‌توانند به صورت دو شکل فضایی اصلی یعنی شکل فضایی پائین که در این حالت به آسانی در دسترس ACE2 یا اغلب آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قرار ندارد و شکل فضایی بالا که در این حالت به آسانی متصل به ACE2 یا اغلب آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌شود، وجود داشته باشد. بسیاری از نانوبادی‌ها با ACE2 در اتصال به دامنه RBD پروتئین اسپایک رقابت می‌کنند و در نتیجه از عفونت ویروسی جلوگیری خواهند کرد. برخی از نانوبادی‌ها می‌توانند به شکل فضایی پائین پروتئین اسپایک متصل شده، آن را پایدار کرده و در نتیجه از تغییرات شکل فضایی که برای ورود ویروس به درون سلول میزبان نیاز است، جلوگیری کنند (Chen et al., 2021).

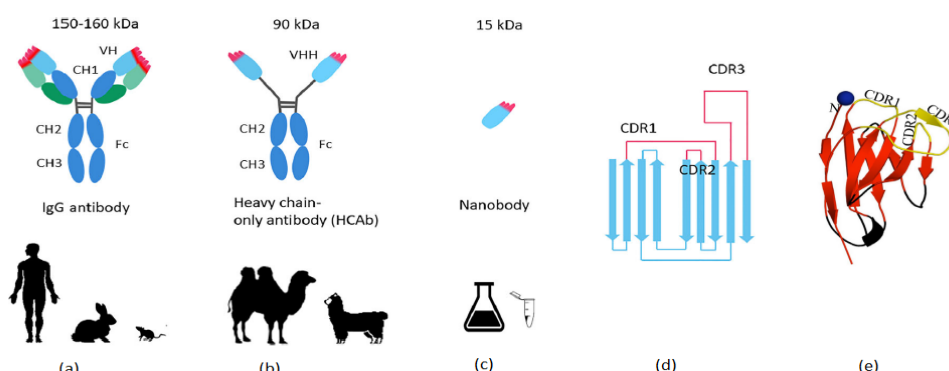
بر اساس محل اتصال، نانوبادی‌های علیه سارس کوروناویروس-۲ به دو خوشه یا مجموعه تقسیم‌بندی می‌شوند. خوشه ۱ شامل نانوبادی‌هایی است که به مناطقی از دامنه RBD که با ACE2 میانکنش می‌دهد، متصل نمی‌شوند، اما به دلیل ممانعت فضایی که از اتصال نانوبادی به دامنه RBD ایجاد می‌شود، مانع اتصال ویروس به گیرنده سلولی خود می‌شوند. یکی از اولین نانوبادی‌های این خوشه که قبلاً علیه

سارس کوروناویروس-۱ تولید گشته بود، نانوبادی VHH-72 است. نانوبادی VHH-72 به دامنه RBD سارس کوروناویروس-۲ نیز متصل می‌شود. متعاقب نانوبادی VHH-72، نانوبادی‌های دیگری نیز از کلاستر ۱ تولید گشتند که از جمله می‌توان به نانوبادی‌های VHH-V، VHH-U، Sb68، F2، C1، VHH-W، NM1226، Nb12، Nb30 و WNb10 اشاره داشت. ناحیه ای از دامنه RBD که در تماس با این نانوبادی‌ها قرار می‌گیرد بین نانوبادی‌های مختلف متفاوت است. هر چند در تمامی موارد یک ناحیه مشترک در دامنه RBD که از یک رشته‌بتا تشکیل شده (باقی‌مانده‌های S375 تا Y380) موجود است. لازم به ذکر است که دامنه RBD در این ناحیه مشترک، نرخ موتاسیونی اندکی نشان می‌دهد. این بدان معنا است که نانوبادی‌های خوشه ۱ می‌توانند واکنش متقاطع علیه رنج وسیعی از سویه‌های این ویروس نشان می‌دهند (Tang et al., 2021).

برخلاف نانوبادی‌های خوشه ۱، نانوبادی‌های خوشه ۲ می‌توانند با ACE2 در اتصال به دامنه RBD رقابت کنند. اولین نانوبادی این مجموعه نانوبادی H11-H4 است. همچنین نانوبادی‌های C5، H3، mNb6، Nb6، Nb20، NM1230، Sb23، Ty1، Nanosota-1، VHH-E، WNb2، MR17، SR4، Sb14، Sb16 و Sb45 از دیگر مثال‌های این مجموعه هستند. نانوبادی‌های خوشه ۲ معمولاً با دو ناحیه از دامنه RBD یک ناحیه شامل باقی‌مانده‌های G446 تا Y449 و ناحیه دیگر شامل باقی‌مانده‌های P491 تا T500 میانکنش می‌دهند. این دو ناحیه از نظر فضایی جدا از هم بر روی دامنه RBD قرار دارند. بنابراین این امکان وجود دارد که بیش از یک نانوبادی متصل شود. خصوصیتی که می‌توان از آن در تکنیک الیزای ساندویچی و همچنین در ترکیب نانوبادی‌ها با همدیگر و یا با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به منظور

(*al.*, 2020; Tang *et al.*, 2021)

خنثی‌سازی بیشتر ویروس بهره جست (Huo *et* )



شکل ۴. مقایسه آنتی‌بادی‌های معمول و نانوبادی‌ها. (a) ساختار یک آنتی‌بادی معمولی که از ۲ زنجیره سبک و سنگین تشکیل شده و نواحی تعیین کننده مکمل (CDRs) از این دو زنجیره تشکیل شده است. (b) آنتی‌بادی‌های شتر و لاما که تنها دارای زنجیره سنگین هستند؛ بنابراین CDRها تنها در یک دامنه قرار دارد که به آن VHH گفته می‌شود. (c) ساختار شماتیک یک نانوبادی که به صورت آزمایشگاهی تولید می‌شود. (d) ساختار ثانویه از یک نانوبادی که شامل صفحات بتایی است که توسط لوپ‌ها با هم ارتباط دارند. (e) ساختار سه بعدی از یک نانوبادی (Chen *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2021).

ژن‌های ویروسی و میزبان را کاهش دهد. سنتز پروتئین مهارشده، هم تکثیر ویروس و هم سلول‌های میزبان آلوده را مختل می‌کند. علاوه بر این، اینترفرون‌ها باعث تولید صدها پروتئین دیگر می‌شوند که در مجموع به آن‌ها ژن‌های تحریک‌شده با اینترفرون می‌گویند که در مبارزه با ویروس‌ها و سایر اقدامات تولید شده توسط اینترفرون نقش دارند. آن‌ها همچنین با افزایش فعالیت پروتئین p53 که سلول‌های آلوده به ویروس را با ترویج آپوپتوز از بین می‌برد، انتشار ویروس را محدود می‌کنند (Fensterl and Sen, 2009). با وجود تمام مزایای اینترفرون‌ها و مکانیزم شناخته‌شده آن‌ها در سیستم ایمنی علیه عفونت‌های ویروسی، در آخرین گزارش منتشرشده در این زمینه (۲۰۲۲)، اثرات درمانی استفاده از اینترفرون‌ها برای درمان سارس کروناویروس-۲ که در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفت، بسیار متفاوت بود. بر اساس گزارش این مقاله، برخی مطالعات گزارش کردند که اینترفرون نسبت به گروه کنترل اثرات درمانی دارد، برخی دیگر هیچ

یکی دیگر از درمان‌های بر مبنای ایمنی در مورد سارس کروناویروس-۲، استفاده از اینترفرون‌ها (Interferon/IFN) مخصوصاً اینترفرون‌های نوع I (انواع آلفا و بتا) می‌باشد. اینترفرون‌ها، گروهی از پروتئین‌های انتقال پیام و نوعی سایتوکاین می‌باشند که در عفونت‌های ویروسی توسط سیستم ایمنی به کار می‌روند. مکانیزم عملکرد اینترفرون‌ها به این صورت است که سلول آلوده به ویروس، می‌تواند با آزاد کردن اینترفرون‌ها از سلول‌های مجاور در برابر عفونت احتمالی ویروس، محافظت کند. در پاسخ به اینترفرون، سلول‌ها مقادیر زیادی آنزیم پروتئین‌کیناز R تولید می‌کنند. این آنزیم پروتئینی به نام eIF-2 را در پاسخ به عفونت‌های ویروسی جدید فسفریله می‌کند. eIF-2 فسفریله، یک کمپلکس غیرفعال با پروتئین دیگری به نام eIF2B تشکیل می‌دهد تا سنتز پروتئین را در سلول کاهش دهد. آنزیم سلولی دیگر به نام RNase L که توسط عمل اینترفرون نیز القا می‌شود، RNA ویروسی را در سلول‌ها از بین می‌برد تا سنتز پروتئین رمزدهی‌شده توسط

تفاوتی بین نتایج گروه درمان شده با اینترفرون و گروه کنترل پیدا نکردند و در دیگر مطالعات، نویسندگان به این نتیجه رسیدند که اینترفرون منجر به نتایج بدتری نسبت به گروه کنترل شده است (Lee and Shin, 2020; Jhuti et al., 2022). بنابراین همچنان به مطالعات بیشتری در مورد اثربخشی اینترفرون‌ها در درمان سارس کرونا ویروس-۲ نیاز است.

### دیگر داروها

همانطور که قبلاً اشاره شد، ACE2 یک گیرنده مهم برای سارس کوروناویروس-۲ است و نقش حیاتی در بیماری‌زایی آن بازی می‌کند، زیرا ورود ویروس به سلول‌های هدف را ممکن می‌سازد. افینیتی یا میل‌اتصال ACE2 و دامنه RBD گلیکوپروتئین اسپایک سارس کوروناویروس-۲ در مقایسه با دامنه RBD سارس کوروناویروس-۱، حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر است که احتمالاً بیماری‌زایی بالاتر عفونت‌های سارس کوروناویروس-۲ را نشان می‌دهد (Abd El-Aziz et al., 2020). ACE2 در چندین اندام انسانی در سطوح مختلف از جمله در شش‌ها (بر روی سطح سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار، قلب (بر روی سلول‌های قلبی، سلول‌های اندوتلیال عروق کرونری و ماهیچه‌های صاف عروقی)، کلیه (بر روی سلول‌های لوله مجاور) و روده کوچک (بر روی انتروسیت‌ها) بیان می‌شود. نقش فیزیولوژیک پروتئین ACE2 در سیستم رنین-آنژیوتانسین است. در واقع، عملکرد ACE2، مقابل آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) است. در بدن ابتدا آنژیوتانسینوزن توسط کبد ساخته شده و در خون آزاد می‌شود. توسط هورمون رنین، پروتئین آنژیوتانسینوزن به آنژیوتانسین ۱ تبدیل می‌شود. آنزیم ACE، آنژیوتانسین ۱ را می‌شکافد و آنرا به آنژیوتانسین ۲ تبدیل می‌کند. عملکرد نهایی هورمون آنژیوتانسین ۲ افزایش فشارخون است و این عمل را هم به عنوان یک عامل قوی انقباض

عروقی (به خصوص شریانچه‌ها) و هم از طریق تحریک ترشح آلدسترون و هورمون ضدادراری که موجب احتباس آب و سدیم می‌شود، انجام می‌دهد. آنزیم ACE در ریه موجب تجزیه برادی‌کینین (یک گشادکننده عروقی آزاد شده در داخل بدن) نیز می‌شود. برعکس آنزیم ACE، آنزیم ACE2 از طریق تجزیه و تبدیل آنژیوتانسین ۲ (یک پپتید تنگ‌کننده رگ‌ها) به ماده آنژیوتانسین ۱-۷ (یک گشادکننده رگ)، موجب کاهش فشارخون می‌شود (Aronson and Ferner, 2020). درحالی‌که ACE2 متصل به غشا ورود سلولی سارس کوروناویروس-۲ را میانجی‌گری کند، شکل محلول اصلاح‌شده ژنتیکی از ACE2 (hrsACE2)، ممکن است ورود سلولی سارس کوروناویروس-۲ را که برای ACE2 متصل به غشا رقابت می‌کند، کاهش دهد. APN001 یک نوع hrsACE2 است که به وسیله شرکت APEIRON Biologics برای تقلید از آنزیم انسانی ACE2 طراحی شده است. به این ترتیب، ممکن است ورود سلولی سارس کوروناویروس-۲ را برای به حداقل رساندن آسیب ریه، و اختلال عملکرد چندین اندام کاهش دهد. پشتیبانی تجربی برای این ایده نظری از مطالعات آزمایشگاهی حاصل شده است که نشان می‌دهد که hrsACE2، رشد ویروسی سارس کوروناویروس-۲ را با ضریب ۵۰۰۰ - ۱۰۰۰ در کشت سلولی، رگ‌های خونی مهندسی شده انسان و اندام‌های کلیه کاهش می‌دهد. تا به امروز، hrsACE2 در ۸۹ داوطلب سالم در مطالعات مرحله اول و بیماران مبتلا به سندرم پریشانی‌حاد تنفسی در مطالعات بالینی مرحله ۲ ایمن و قابل تحمل شناخته شده است. بنابراین، APN001 به عنوان یک درمان امیدوارکننده در برابر کووید-۱۹ محسوب می‌شود (Abd El-Aziz et al., 2020).

از لحاظ بافت‌شناسی دیواره آلوئول (حبابچه) ریه از سه نوع سلول با عملکردهای متفاوت تشکیل

بیماری کووید-۱۹ ممکن است نقش داشته باشد و بدین ترتیب آسیب به سلول‌های مولد سورفاکتانت‌های ریوی منجر به اختلال در تولید سورفاکتانت شده و اختلال در تبادل گازها در آلوئل‌های ریه و افزایش احتمال نارسایی تنفسی را موجب می‌شود (Lakkundi et al., 2020).

از دیگر داورهای استفاده‌شده در درمان سارس کرونا ویروس-۲، می‌توان به گروهی از هورمون‌های استروئیدی یعنی کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids) اشاره کرد که به صورت طبیعی در قشر آدرنال ماهره‌داران و همچنین به صورت آنالوگ‌های مصنوعی (مانند دگزامتازون) تولید می‌شوند. دو دسته اصلی از کورتیکواستروئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها، در طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی، از جمله پاسخ استرس، پاسخ ایمنی، تنظیم التهاب، متابولیسم کربوهیدرات، کاتابولیسم پروتئین، سطح الکترولیت خون و رفتار نقش دارند (Williams, 2018). از آن جایی که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید، ممکن است یک پاسخ التهابی بیش از حد ایجاد کنند که منجر به آسیب شدید ریه، اختلال عملکرد چند عضوی و حتی مرگ شود، کورتیکواستروئیدها که دارای خواص ضدالتهابی قوی هستند ممکن است این اثرات مضر را با جلوگیری از پاسخ طولانی سایتوکین‌ها و رفع التهاب کاهش دهند. در اوایل همه‌گیری، استفاده از کورتیکواستروئیدها برای درمان بیماری کووید-۱۹ به دلیل گزارش‌هایی قبلی در هنگام شیوع ویروس‌های سارس کرونا ویروس-۱ و مرس کرونا ویروس (MERS-CoV) مبنی بر عدم فواید بالینی و مضرات احتمالی، مانند تاخیر در پاکسازی ویروسی، اوستئونکروز و دیابت، به طور گسترده مورد بحث قرار گرفت. با این حال، از آن زمان، داده‌هایی برای حمایت از استفاده از کورتیکواستروئیدها برای درمان کووید-۱۹ در بیماران خاص به دست آمده است. توصیه‌های

شده است. سلول‌های آلوئل نوع ۱ که مسئول تبادلات گازی در آلوئل ریه هستند، ماکروفاژها که وظیفه فاگوسیتوز هر پاتوژن وارد شده به ریه در حین تنفس بر عهده دارند و سلول‌های آلوئل نوع ۲ که وظیفه آن‌ها تولید و ترشح سورفاکتانت ریوی است. سورفاکتانت‌ها در ریه‌ها با دو عملکرد عمده یعنی کاهش کشش سطحی برای جلوگیری از فروپاشی آلوئل‌ها پس از بازدم و تعدیل محیط ریه برای جلوگیری از آسیب‌های پاتوژن‌ها مرتبط هستند. سورفاکتانت‌ریوی از یک فسفولیپید منحصربه‌فرد، —————، به نام دی‌پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین (DPPC)، و چهار پروتئین مرتبط با سورفاکتانت، پروتئین سورفاکتانت SP-A، SP-B، SP-C، و SP-D تشکیل شده است. DPPC از نظر شیمیایی فسفولیپید سورفاکتانتی ایده‌آلی است اما فاقد خواص فیزیکی برای کاهش کشش سطحی در دمای بدن  $37^{\circ}\text{C}$  است. بنابراین اضافه شدن پروتئین‌های سورفاکتانت از اهمیت بالایی برخوردار است. به نظر می‌رسد SP-B فعال‌ترین پروتئین از نظر رفتار بین سطحی باشد. بسیاری از سورفاکتانت‌های سنتزی به گونه‌ای طراحی شده‌اند که شبیه به آن باشند (Haagsman and Diemel, 2001).

لوسیناکتانت (Lucinactant سورفاکتانت KL4) یک سورفاکتانت سنتزی است که از نظر ساختاری شبیه به سورفاکتانت ریه انسان است و حاوی یک پپتید سنتتیک ۲۱ اسیدآمینو ای به نام سیناپولتید (Sinapultide سورفاکتانت KL4) است که از ویژگی‌های پروتئین سورفاکتانت انسانی SP-B تقلید می‌کند. علت موثر بودن این دارو به این طریق قابل توجیه است که ACE2 بر روی سلول‌های آلوئل نوع ۲ تولید کننده سورفاکتانت‌های ریوی نیز موجود است و در نتیجه این نوع سلول‌ها نیز می‌توانند مورد حمله سارس کرونا ویروس-۲ قرار بگیرد. در نتیجه آسیب یا از دست دادن سلول‌های آلوئل نوع ۲، در آسیب ریه ناشی از

مربوط به استفاده از دگزامتازون با دوز پایین برای کووید-۱۹، عمدتاً بر اساس نتایج مثبت کارآزمایی بالینی به نام RECOVERY است. هرچند، بیمارانی که کورتیکواستروئید مصرف می کنند باید از نظر عوارض جانبی مانند هیپرگلیسمی، اوستئونکروز، اثرات روانپزشکی، فشارخون بالا، اختلال در بهبود زخم و عفونت های ثانویه به دقت تحت نظر باشند (Mehta et al., 2022; Nhean et al., 2023).

### چشم انداز آینده تولید داروهای موثر بر کووید-

۱۹

همانطور که در این مقاله به بررسی داروهای مختلف علیه سارس کورونایروس-۲ اشاره شد، مشخص است که فرآیند سنتی کشف و توسعه دارو همواره با چالش های جدی رو به رو است. این فرآیند ممکن است سال ها به طول انجامد و هزینه های زیادی برای هر داروی تأیید شده دربرداشته باشد. از طرفی، از میان داروهای کاندید که به مرحله آزمایش بالینی می رسند، حدود ۹۰ درصد در نهایت شکست می خورند. این ناکارآمدی، به ویژه در شرایط همه گیری مانند کووید-۱۹ که نیاز به پاسخ سریع و مؤثر حیاتی است، غیرقابل قبول بوده و ضرورت به کارگیری رویکردهای نوین را بیش از پیش آشکار می سازد. در این راستا، هوش مصنوعی با توانایی تحلیل حجم عظیم داده های زیستی، ژنومی و بالینی، می تواند این فرآیند را به شدت تسریع کند و به عنوان یک کاتالیزور قوی، فاصله بین درک بیماری و رسیدن به درمان مؤثر را کاهش دهد.

در مقاله ی مروری ارزشمند «مروری بر کاربردهای نوآورانه هوش مصنوعی در توسعه دارو، واکسن و درمان» تألیف رضا کاظمی درستکی (۲۰۲۴)، به خوبی تبیین شده است که مدل های یادگیری ماشین، به ویژه مدل های مبتنی بر یادگیری عمیق،

برای پیش بینی تعاملات مولکولی، بهینه سازی پیوند دارو، غربالگری مجازی و شبیه سازی پاسخ های بیولوژیک استفاده می شوند که همگی به کاهش زمان و هزینه های فرآیندهای سنتی کمک شایانی می کنند. در زمینه کشف دارو، هوش مصنوعی در حوزه های متعددی نقش کلیدی ایفا می کند که از جمله آن ها می توان به طراحی دارو از طریق پیش بینی ساختار سه بعدی پروتئین هدف، پیش بینی تعاملات دارو-پروتئین برای شناسایی اهداف درمانی، غربالگری مجازی برای شناسایی سریع مولکول های مؤثر از میان میلیون ها ترکیب، پیش بینی خواص فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیک، پیش بینی عوارض جانبی و سمیت، و همچنین بازتخصیص داروهای موجود برای کاربردهای درمانی جدید اشاره کرد. مدل های محبوبي مانند AutoDock Vina, DeepChem, Schrödinger Suite و GENTRL نمونه هایی از ابزارهای مؤثر در این حوزه هستند که هرکدام توانسته اند به نوبه خود تحولی در فرآیند کشف دارو ایجاد کنند. تجربه همه گیری کووید-۱۹ به خوبی نشان داد که هوش مصنوعی می تواند در شرایط بحرانی نقشی تعیین کننده ایفا کند. از جمله کاربردهای مؤثر آن در این زمینه می توان به شناسایی سریع اهداف درمانی در ویروس و میزبان، غربالگری مجازی داروهای موجود برای یافتن درمان های مؤثر علیه ویروس، پیش بینی تعاملات دارو با پروتئین های ویروسی برای طراحی مهارکننده ها، طراحی مولکول های جدید با استفاده از مدل های مولد برای مقابله با سویه های جدید، و پیش بینی عوارض جانبی و سمیت داروهای کاندید قبل از ورود به آزمایش های بالینی اشاره کرد. این رویکردها نه تنها زمان و هزینه را به طور چشمگیری کاهش دادند، بلکه امکان واکنش سریع تر و مؤثرتر در برابر بیماری های همه گیر را فراهم آوردند. با وجود پتانسیل بالای هوش مصنوعی، چالش هایی نیز در این مسیر وجود دارد. از جمله این چالش ها

می‌توان به نیاز به داده‌های باکیفیت و استاندارد برای آموزش مدل‌ها، مسائل اخلاقی مانند محرمانگی بیمار، شفافیت، امنیت داده‌ها و نظارت انسانی بر تصمیم‌گیری‌های پزشکی، و همچنین پذیرش بالینی این سیستم‌ها اشاره کرد که هنوز به‌طور منظم توسط پزشکان پذیرفته نشده‌اند. علاوه بر این، دستیابی به نتایج دقیق و قابل تفسیر در حوزه پزشکی به دلیل وجود ناسازگاری‌ها و نادرستی‌ها در سوابق الکترونیکی واقعی سلامت بیمار، همچنان چالش برانگیز است. در مجموع، با توجه به پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه هوش مصنوعی و افزایش پیچیدگی و سرعت عملکرد ابزارهای آن، انتظار می‌رود این فناوری به یکی از اجزای کلیدی هر برنامه مقابله با بیماری‌ها و پاندمی‌ها در آینده تبدیل شود. هوش مصنوعی نه تنها می‌تواند فرآیند کشف و توسعه دارو را متحول کند، بلکه با طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده، تشخیص زودهنگام و مداخله سریع‌تر، نقش مهم‌تری در بهبود کیفیت زندگی و حل چالش‌های بزرگ بشری ایفا خواهد کرد. با این حال، تحقق کامل این پتانسیل نیازمند مدیریت دقیق، رعایت اصول اخلاقی قوی و توسعه و اصلاح مستمر این سیستم‌هاست تا بتوان از مزایای آن به‌صورت ایمن و عادلانه بهره‌مند شد (Kazemi darsanki et al., 2024).

### نتیجه‌گیری

طیف وسیعی از داروهای پیشنهادی علیه سارس‌کوروناویروس-۲ عامل بیماری کووید-۱۹ پیشنهاد شده است. با این حال اکثر این داروها غیر از رمدسیویر و مولنوپیراویر تاییدی از سازمان بهداشت جهانی کسب نکرده‌اند و یا در دست بررسی‌های بیشتر قرار دارند. به همین دلیل،

تلاش‌ها برای یافتن داروهای جدید یا بهبود داروهای فعلی که کارآمدتر باشند و علیه سویه‌های نوظهور سارس‌کوروناویروس-۲ نیز موثر واقع شوند، همچنان ادامه دارد. اغلب داروهای ضدویروسی موثر بر سارس‌کوروناویروس-۲، بر ضد آران‌ا پلیمرآز و پروتئازهای این ویروس موثرند. همچنین داروهایی که بر آران‌ا پلیمرآز ویروس اثرگذارند، اغلب از نوع آنالوگ‌های نوکلئوتیدی هستند و با ایجاد جهش یا خاتمه دادن به سنتز رشته‌های آران‌ا، فعالیت ضدویروسی خود را اعمال می‌کنند. با این حال به نظر می‌رسد کارایی این داروها متوسط تا ضعیف باشد. با این که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علی‌ه سارس‌کوروناویروس-۲ نیز یک گزینه درمانی مناسب برای بیماری کووید-۱۹ هستند، با این حال، به دلیل چالش‌های مواجهه شده در تولید و نحوه عملکرد آن‌ها، استفاده از نانوبادی‌ها بیشتر پیشنهاد می‌شود. نانوبادی‌ها علاوه بر این که گزینه‌های درمانی مناسب‌تری هستند می‌توانند در کیت‌های تشخیصی از جمله الایزای ساندویچی نیز مورد استفاده قرار گیرند. تولید داروهایی که آنالوگ گیرنده سارس‌کوروناویروس-۲ هستند مانند APN001 و همچنین داروهای تنظیم کننده رفتار سیستم ایمنی نیز از گزینه‌های مناسب درمانی علیه کووید-۱۹ محسوب می‌شوند.

### سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از همکاری آقای سپهر عدلو و خانم نرگس‌شکاریان دانشجویان مقطع کارشناسی رشته زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه گنبد کاووس کمال تشکر را دارند.

## منابع

- Abd El-Aziz TM, Al-Sabi A, Stockand JD. (2020) Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) shows promise for treating severe COVID19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 5(1): 258. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00374-6>.
- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Denison MR. (2018) Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio*. 9(2): e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.00221-18>.
- Al-Horani RA, Kar S. (2020) Potential Anti-SARS-CoV-2 therapeutics that target the post-entry stages of the viral life cycle: A comprehensive review. *Viruses*. 12(10): 1092. <https://doi.org/10.3390/v12101092>.
- Alsaidi S, Cornejal N, Mahoney O, Melo C, Verma N, Bonnaire T, Chang TH, O'Keefe BR, Sailer J, Zydowsky THM, Teleshova N, Romero JAF. (2021) Griffithsin and carrageenan combination results in antiviral synergy against SARS-CoV-1 and 2 in a pseudoviral model. *Marine Drugs*. 19(8): 418. <https://doi.org/10.3390/md19080418>.
- Amirian ES, Levy JK. (2020) Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*. 9: 100128. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100128>.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 26(4): 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
- Aronson JK, Ferner RE. (2020) Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *British Medical Journal*. 369: m1313. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1313>.
- Bolcato G, Bissaro M, Pavan M, Sturlese M, Moro S. (2020) Targeting the coronavirus SARS-CoV-2: computational insights into the mechanism of action of the protease inhibitors lopinavir, ritonavir and nelfinavir. *Scientific Reports*. 10(1): 20927. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77700-z>.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, Voort PHJVD, Mulder DJ, van Goor H. (2020) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of Pathology*. 251(3): 228-248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>.
- Ceraolo C, Giorgi FM. (2020) Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*. 92(5): 522-528. <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>.
- Chen F, Liu Z, Jiang F. (2021) Prospects of neutralizing nanobodies against SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*. 12: 690742. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.690742>.
- Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, Narayanan A, Majowicz SA, Kwong EM, McVicar RN, Thacker BE, Glass VHA, Yang ZH, Torres JL, Golden GJ, Bartels PHL, Pore RN, Garretson AF, Laubach L, Feldman J, Yin X, Pu Y, Hauser BM, Caradonna TM, Kellman BP, Martino C, Gordts PHLSM, Chanda SK, Schmidt AG, Godula K, Leibel SL, Jose J, Corbett KD, Ward AB, Carlin AF, Esko JD. (2020) SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. *Cell*. 183(4): 1043-1057. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033>.
- Dawood AA. (2020) Mutated COVID-19 may foretell a great risk for mankind in the future. *New Microbes and New Infections*. 35: 100673. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100673>.
- Deeks ED. (2021) Casirivimab/imdevimab: First approval. *Drugs*. 81(17): 2047-2055. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01620-z>.
- De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J, Van Damme E, Buyck C, Van Loock M, Woodfall B, Ciesek S. (2020) Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 97: 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.085>.
- Fensterl V, Sen GC. (2009) Interferons and viral infections. *Biofactors*. 35(1): 14-20. <https://doi.org/10.1002/biof.6>.

- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N, Chthcart AL. (2021) Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 385(21): 1941-1950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>.
- Haagsman HP, Diemel RV. (2001) Surfactant-associated proteins: Functions and structural variation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 129(1): 91-108. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(01\)00308-7](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(01)00308-7).
- Henderson R, Edwards RJ, Mansouri K, Janowska K, Stalls V, Gobeil SM, Kopp M, Li D, Parks R, Hsu AL, Borgnia MJ, Haynes BF, Acharya P. (2020) Controlling the SARS-CoV-2 spike glycoprotein conformation. *Nature Structural & Molecular Biology*. 27(10): 925-933. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0479-4>.
- Huo J, Le Bas A, Ruza RR, Duyvesteyn HME, Mikolajek H, Malinauskas T, Tan TK, Rijal P, Dumoux M, Ward PN, Ren J, Zhau D, Harrison PJ, Weckener M, Clare DK, Vogirala VK, Radecke J, Moynié L, Zhao Y, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Tree JA, Buttigieg KR, Coombes N, Elmore MJ, Carroll MW, Carrique L, Shah PNM, James W, Townsend AR, Stuart DI, Owens RJ, Naismith JH. (2020) Neutralizing nanobodies bind SARS-CoV-2 spike RBD and block interaction with ACE2. *Nature Structural & Molecular Biology*. 27(9): 846-854. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0469-6>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101212>.
- Jhuti D, Rawat A, Guo CM, Wilson LA, Mills EJ, Forrest JI. (2022) Interferon treatments for SARS-CoV-2: Challenges and opportunities. *Infectious Diseases and Therapy*. 11(3): 953-972. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00633-9>.
- Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. (2021) Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 102: 501-508. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>.
- Kazemi darsanaki RA. (2024) Review of innovative applications of artificial intelligence in drug development, vaccine design, and treatment. *Journal of Biosafety*. 17(1): 59-77. <http://dorl.net/dor/20.1001.1.27170632.1403.17.1.4.2>. [In Persian]
- Lakkundi NV. (2020) Surfactant therapy and SP-D in managing COVID-19 ARDS—therapeutic role possible. *Journal of Peer Scientist*. 3(2): e1000029.
- Lee JS, Shin EC. (2020) The type I interferon response in COVID-19: Implications for treatment. *Nature Reviews Immunology*. 20(10):585-586. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00429-3>.
- Liu L, Chopra P, Li X, Bouwman KM, Tompkins SM, Wolfert MA, de Vries RP, Boons GJ. (2021) Heparan sulfate proteoglycans as attachment factor for SARS-CoV-2. *ACS Central Science*. 7(6): 1009–1018. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00010>.
- Malik YA. (2020) Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Journal of Pathology*. 42(1): 3-11.
- Malone B, Campbell EA. (2021) Molnupiravir: Coding for catastrophe. *Nature Structural & Molecular Biology*. 28(9): 706-708. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00657-8>.
- 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*. 7: 344. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.605236>.
- Mehta J, Rolta R, Mehta BB, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. (2022) Role of dexamethasone and methylprednisolone corticosteroids in coronavirus disease 2019 hospitalized patients: a review. *Frontiers in Microbiology*. 13: 813358. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.813358>.
- Michel CJ, Mayer C, Poch O, Thompson JD. (2020) Characterization of accessory genes in coronavirus genomes. *Virology Journal*. 17(1): 131. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01402-1>.

- Nabavi SF, Habtemariam S, Clementi E, Berindan-Neagoe I, Cismaru CA, Rasekhian M, Banach M, Izadi M, Bagheri M, Bagheri MS, Nabavi SM. (2020) Lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV: FDA-approved Abelson tyrosine-protein kinase 2 inhibitors may help us combat SARS-CoV-2. *Archives of Medical Science: AMS*. 16(3): 519-521. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94504>.
- Nathan R, Shawa I, De La Torre I, Pustizzi JM, Hastrup N, Patel DR, Huhn G. (2021) A narrative review of the clinical practicalities of bamlanivimab and etesevimab antibody therapies for SARS-CoV-2. *Infectious Diseases and Therapy*. 10(4): 1933-1947. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00515-6>.
- Nhean S, Varela ME, Nguyen YN, Juarez A, Huynh T, Udeh D, Tseng AL. (2023) COVID-19: a review of potential treatments (corticosteroids, remdesivir, tocilizumab, bamlanivimab/etesevimab, and casirivimab/imdevimab) and pharmacological considerations. *Journal of Pharmacy Practice*. 36(2): 407-417. <https://doi.org/10.1177/08971900211048139>.
- Park SE. (2020) Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*. 63(4): 119-124. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>.
- Prasad K, Ahamad S, Kanipakam H, Gupta D, Kumar V. (2021) Simultaneous inhibition of SARS-CoV-2 entry pathways by cyclosporine. *ACS Chemical Neuroscience*. 12(5): 930-944. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.1c00019>.
- Redondo N, Zaldívar-López S, Garrido JJ, Montoya M. (2021) SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: Knowns and unknowns. *Frontiers in Immunology*. 12: 708264. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708264>.
- Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, Rocchi P, Ng WL. (2020) Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. *Molecular Cell*. 79(5): 710-727. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.027>.
- Schubert K, Karousis ED, Jomaa A, Scaiola A, Echeverria B, Gurzeler LA, Leibundgut M, Thiel V, Mühlemann O, Ban N. (2020) SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nature Structural & Molecular Biology*. 27(10): 959-966. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0511-8>.
- Shannon A, Selisko B, Le NTT, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, Canard B. (2020) Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nature Communications*. 11(1): 4682. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18463-z>.
- Shin JS, Jung E, Kim M, Baric RS, Go YY. (2018) Saracatinib inhibits middle east respiratory syndrome-coronavirus replication in vitro. *Viruses*. 10(6): 283. <https://doi.org/10.3390/v10060283>.
- Sinha N, Balayla G. (2020) Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgraduate Medical Journal*. 96(1139): 550-555. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137785>.
- Smith EC, Denison MR. (2013) Coronaviruses as DNA wannabes: A new model for the regulation of RNA virus replication fidelity. *PLoS Pathogens*. 9(12): e1003760. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003760>.
- Sullivan HC, Roback JD. (2020) Convalescent plasma: Therapeutic hope or hopeless strategy in the SARS-CoV-2 pandemic. *Transfusion Medicine Reviews*. 34(3): 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.04.001>.
- Tang Q, Owens RJ, Naismith JH. (2021) Structural biology of nanobodies against the spike protein of SARS-CoV-2. *Viruses*. 13(11): 2214. <https://doi.org/10.3390/v13112214>.
- Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, Kastritis E, Pavlakakis 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: 9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.
- Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, Blandizzi C, Maggi F, Focosi D. (2020) Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: Clinical pipeline. *mAbs*. 12(1):

<https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1854149>.

Uno Y. (2020) Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Internal and Emergency Medicine*. 15(8): 1577-1578. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02345-9>.

Vankadari N. (2020) Structure of furin protease binding to SARS-CoV-2 spike glycoprotein and implications for potential targets and virulence. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 11(16): 6655-6663. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcllett.0c01698>.

Williams DM. (2018) Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory Care*. 63(6): 655-670. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>.

Xu Y. (2020) Unveiling the origin and transmission of 2019-nCoV. *Trends in Microbiology*. 28(4) 239-240. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.02.001>.

Xu J, Xu K, Jung S, Conte A, Lieberman J, Muecksch F, Lorenzi JCC, Park S, Schmidt F, Wang Z, Wang Z, Huang Y, Luo Y, Nair MS, Wang P, Schulz JE, Tassarollo L, Bylund T, Chuang Y, Olia AS, Stephens T, Teng IT, Tsybovsky Y, Zhou T, Munster V, Ho DD, Hatzioannou T, Bieniasz PD, Nussenzweig MC, Kwong PD, Casellas R. (2021) Nanobodies from camelid mice and llamas neutralize SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 595(7866): 278-282. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03676-z>.

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. <https://doi.org/10.3390/cells10040821>.

Yang N, Shen HM. (2020) Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *International Journal of Biological Sciences*. 16(10): 1724. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45498>.

Yang CJ, Wei YJ, Chang HL, Chang PY, Tsai CC, Chen YH, Hsueh PR. (2021) Remdesivir use in the coronavirus disease 2019 pandemic: A mini-review. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. 54(1): 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.002>.

Zhao MM, Yang WL, Yang FY, Zhang L, Huang WJ, Hou W, Fan CF, Jin RH, Feng YM, Wang YC, Yang JK. (2021a) 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*. 28(1): 134. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00558-8>.

Zhao J, Guo S, Yi D, Li Q, Ma L, Zhang Y, Wang J, Li X, Guo F, Lin R, Liang C, (2021b) A cell-based assay to discover inhibitors of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research*. 190: 105078. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105078>.

## A Review Concerning the Mechanism of Action of Potential Drugs Against COVID-19

Matia Sadat Borhani\*, Seyyed Sajjad Hosseini

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad-Kavoos University, Gonbad-Kavoos, Golestan, Iran

borhani@gonbad.ac.ir

### Abstract

SARS coronavirus-2 was first identified in Wuhan, China in December 2019 and was declared a pandemic disease by the World Health Organization on March 11, 2020. The high incidence of Covid-19 disease and the resulting mortality due to rapid genetic changes in the virus have led researchers to suggest different treatment options. There are still many questions about the pathogenesis and role of proteins in this virus. The answers to these questions can be very effective in the design and development of effective antiviral drugs as well as vaccines to prevent the disease. In this review article, SARS coronavirus-2 is first examined molecularly. Then, the latest research studies on effective treatments against COVID-19 disease are mentioned and, in each case, the mechanism of action of the potential drugs is explained.

**Keywords:** Pathogenesis, Remdesivir, SARS coronavirus-2, Molnupiravir, Nanobody