Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 31, No. 1, Spring 2021 **REVIEW ARTICLE**

Strategies of vaccine production against COVID-19: when will an effective vaccine be produced?

Seyed Davar Siadat[1,2], Ayoub Rahimi[2], Abolfazl Fateh[1,2]
[1] Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[2]Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Abstract

There is a strong consensus globally that production of an effective vaccine against SARS-CoV-2 is likely the most effective approach to sustainably controlling the COVID-19 pandemic. An unprecedented research effort and global coordination has resulted in a rapid development of vaccine candidates and initiation of trials. In this paper, we review vaccine candidate against COVID-19 and also challenges of vaccination have been explored in different region.
Keywords: *Vaccine, SARS-CoV-2, COVID-19.*

Cited as: Siadat SD, Rahimi A, Fateh A. Strategies of vaccine production against COVID-19: When will an effective vaccine be produced?. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2021; 31(1): **29-38.**

Correspondence to: Abolfazl Fateh
Tel: *+98 2164112823*
E-mail: afateh2@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7364-0119
Received: 20 May 2018; **Accepted:** 3 Sep 2018

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۱، شماره ۱، بهار ۱۴۰۰، صفحات ۲۹ تا ۳۸

Review Article

استراتژی‌های تولید واکسن علیه COVID-19: چه زمانی یک واکسن موثر تولید خواهد شد؟

سید داور سیادت[۱،۲]، ایوب رحیمی[۲]، ابوالفضل فاتح[۱،۲]

[۱]بخش سل و تحقیقات ریوی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران

چکیده

یک اجماع در سطح جهانی وجود دارد که تولید یک واکسن موثر علیه SARS-CoV-2 می‌تواند احتمالاً موثرترین رویکرد برای کنترل پایدار بیماری همه گیر COVID-19 باشد. تلاش‌های فراوان و هماهنگی‌های عمومی منجر به رشد سریع تولید واکسن و شروع کارآزمایی‌های بالینی در سراسر جهان شده است. در این مقاله مروری، کاندیداهای واکسن علیه COVID-19 و همچنین چالش‌های دریافت واکسن در مناطق مختلف مورد بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: *واکسن، SARS-CoV-2، COVID-19.*

مقدمه

در دسامبر ۲۰۱۹، یک کرونا ویروس جدید متعلق به خانواده بتا کرونا ویروس ظهور یافت. تمامی بتا کرونا ویروس‌ها به گونه‌ای از یکدیگر متمایز بوده و منحصر به فرد هستند (۱, ۲). با این حال، آنها دارای درجات معین و مشخصی از شباهت ساختاری و ژنومی هستند، به طوری که ژنوم SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) با SARS-CoV و MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) به ترتیب ۷۷ ٪ و ۵۰ ٪ از لحاظ ساختاری شباهت دارد (۳). بر خلاف SARS-CoV در سال ۲۰۰۲ و MERS-CoV در سال ۲۰۱۲ که شیوع نسبتا" کمی را نشان دادند، SARS-CoV-2 شیوع بی‌سابقه‌ای از عفونت را نشان داد؛ در نتیجه سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization :WHO) در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ بر طبق بیانیه‌ای، عفونت COVID-19 را به عنوان یک همه گیری جهانی اعلام کرد. از ۱ ژوئن ۲۰۲۰ سازمان جهانی بهداشت کمتر از ۶ میلیون بیمار تایید شده و ۳۷۱ هزار مرگ و میر جهانی را گزارش کرد. شایان ذکر است در خلال همه گیری آنفلوانزا در ۱۹۱۸ بیشترین مرگ و میر در مرحله دوم شیوع ویروس مشاهده شد (۴). همانند آنفلوانزا، COVID-19 (Coronavirus disease 2019) این پتانسیل را دارد که به عنوان یک عفونت فصلی بروز کند. میزان عفونت بالا، دوره انکوباسیون طولانی، در کنار علائم حاد تا معتدل که به وسیله افراد مختلف تجربه شده است، COVID-19 را به عنوان یک بیماری تهدید کننده سلامت جامعه معرفی کرده است (۵, ۶). بیش از ۱۰ سال قبل، محققین ظهور یک همه گیری ناشی از کروناویروس‌ها را پیش بینی کرده بودند و در طی ۳۰ سال گذشته، هر ۱۰ سال یک بار یک کرونا ویروس جدید سیستم بهداشت عمومی را تحت تاثیر قرار داده است، اما این عفونت-های ویروسی خود محدودشونده بودند. اما در مورد SARS-CoV-2 تاثیرات بسیار شدیدتر بوده و علیرغم پیش بینی‌های صورت گرفته در مورد شیوع این ویروس، متاسفانه دنیا آماده این همه گیری نشده بود (۷).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بخش سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروب شناسی، انستیتوپاستور ایران ، ابوالفضل فاتح (**email**: afateh2@gmail.com)
ORCID ID: 0000-0002-7364-0119
تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۸/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۱۰/۱۴

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

در این رابطه طراحی و تولید یک واکسن کارآمد، با توجه به وجود ناقلین بدون علامت بیماران COVID-19، ضروری و حیاتی است و تنها عاملی است که منجر به برداشت کامل محدودیت‌ها می‌شود. اما در این راه چالش‌هایی وجود دارد که باید مد نظر قرار گرفته شود که در وهله اول شامل طراحی واکسن، ساخت سریع واکسن و توزیع جهانی آن است (۴, ۷).

استراتژی‌های تولید واکسن

در هنگام طراحی یک واکسن، در ابتدا باید اطلاعات کامل در رابطه با خصوصیات آنتی ژن، ادجوانت، سیستم ساخت و تحویل واکسن را داشته باشیم. به دلیل در دسترس بودن بسیار سریع اطلاعات ژنومی و ساختاری ویروس SARS-CoV-2 برای محققین، تولید سریع واکسن‌های مختلف برای این ویروس امکان‌پذیر است (۱۰-۸).

اطلاعات ساختاری ویروس در کنار مطالعات بیوانفورماتیک و نقشه برداری اپی توپی (Epitope Mapping) امکاناتی را فراهم کرده است که تولید واکسن‌های نوترکیب را سریع‌تر از تولید واکسن‌های زنده ضعیف شده و غیر فعال شده قادر ساخته است (۱۳-۱۱). همچنین اطلاعات موجود از تولید واکسن علیه SARS/MERS در توسعه واکسن علیه SARS-CoV-2 کمک کننده بوده است. استفاده از سیستم‌های نانوتکنولوژی ابراز بسیار خوبی را در تولید واکسن‌های جدید و کارامد ارائه کرده است و به ساخت واکسن‌های جدید با سرعت بسیار زیاد که به سمت آزمون بالینی خواهند رفت، کمک فراوانی کرده است (۱۴, ۱۵).

در کنار واکسن‌های غیرفعال، ظهور واکسن‌های مبتنی بر نانوتکنولوژی، از قبیل واکسن‌های مبتنی بر mRNA که به وسیله نانوپارتیکل‌ها حمل می‌شوند و واکسن‌های ساخته شده از وکتورهای ویروسی قبلا" به فاز II و III آزمایشات بالینی رسیده‌اند (۴).

ویروس SARS-CoV-2 یک ویروس پوشش‌دار، دارای RNA تک رشته‌ای با پلاریته مثبت همراه با گلیکوپروتئین‌های اسپایک است که به صورت تاج مانند از سطح بیرونی بیرون زده است. چهار پروتئین ساختاری مهم بتا کروناویروس شامل پروتئین اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M) و پروتئین نوکلئوکپسید (N) هستند (۱۶). پروتئین S ویروس به دلیل دخالت در ورود ویروس به داخل سلول میزبان هدفی کارآمد و موثر برای تولید واکسن است. این پروتئین دارای دو دمین S1 و S2 است که به ترتیب مسئول اتصال به گیرنده ویروس (ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2) و فیوژن ویروس هستد. دومین S1 در بین کروناویروس‌ها دارای تنوع و گوناگونی است، در حالی که دومین S2 از لحاظ توالی ژنومی بیشتر محافظت شده است (۱۷).

اطلاعات در مورد ترکیبات ساختاری ویروس و تجارب به دست آمده از پروتئین‌های کاندید شده جهت تولید واکسن علیه SARS/MERS، محققین پیش بینی کرده‌اند که کل ساختار پروتئین S و همچنین نواحی مشتق شده از ناحیه S1، S2 و RBD (Receptor-binding domain)، اپی‌توپ‌های هدف اولیه و اصلی برای القا آنتی بادی خنثی کننده علیه SARS-CoV-2 هستند. آنالیز سرم بیماران نقاهت یافته از SARS-CoV-2 حضور آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه دومین های پروتئین S (S1، RBD، S2) را نشان داده است (۱۸, ۱۹).

پروتئین S شدیدا" گلیکوزیله است و بررسی‌های کامپیوتری نشان داده است که پروتئین‌های S گلیکوزیله شده ثبات و ساختار سازماندهی شده‌تری در مقایسه با پروتئین‌های S گلیکوزیله نشده دارند. بنابراین بهتر است گلیکوزیلاسیون پروتئین S در طراحی واکسن در نظر گرفته شود. واکسن‌های که بر مبنای DNA/RNA هستند، می‌توانند در بدن بیمار تولید محصول کرده و خاصیت گلیکوزیلاسیون را به صورت ذاتی با خود حمل کنند. برای واکسن‌های نوترکیب روش‌های glycoengineering می‌تواند جهت گلیکوزیلاسیون سودمند و مفید باشد (۲۲-۲۰).

واکسن‌های تولید شده علیه SARS-CoV-2

واکسن‌های غیرفعال و زنده ضعیف شده

واکسن‌های زنده ضعیف شده (LAVs: Live-attenuated vaccines) ویرس زنده تکثیر شونده غیر بیماری‌زا هستند. هدف از طراحی LAVs، ایمنی‌زایی با یک دوز تزریق بدون ایجاد بیماری است. از آنجایی که تکنولوژی تولید LAVs در دسترس و تایید شده است، این واکسن‌ها به عنوان یکی از کاندیداهای پیشرو در تولید واکسن برای همه گیری COVID-19 مطرح هستند. در این زمینه شرکت Codagenix واکسن زنده ضعیف شده ای به نام CDX-500 را سنتز کرده است که انتظار می‌رود فاز اولیه آزمایشات بالینی آن در پاییز آغاز شود (۴, ۲۳).

با این حال، LAVs معایبی همچون انتقال ویروس، تبدیل شدن به شکل بیماری‌زا، فعالیت مجدد در افراد با سیستم ایمنی تضعیف شده و همچنین نوترکیبی با ویروس‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

مرتبطی که در حال چرخش در جامعه هستند به خصوص عفونت‌های جدیدی که هنوز بیماری‌زایی آنها شناخته نشده است، را دارد. همچنین LAVs عموما" نیازمند زنجیره انتقال سرد است و نیز از بین رفتن خاصیت اثر بخشی ویروس و پتانسیل تکثیر مجدد ویروس‌ها در هنگام تولید واکسن چالش‌های بسیار مهم در این زمینه هستند. مطالعات ابتدایی نشان داده‌اند که یک سری تغییرات کدونی خاموش (Silent codon changes) ایجاد شده در این گروه از واکسن‌ها دارای تاثیرات مثبت در کاهش خاصیت برگشت پذیری ویروس به حالت وحشی را نشان داده است (۴, ۲۳).

امروزه تکنولوژی‌های جدید از قبیل genetic code expansion برای تولید ویروس با سرعت تکثیر و پایدار از لحاظ ژنتیکی بالا در حال استفاده است. همچنین، با استفاده از روش‌های ژنومی صناعی قادر به تولید و سنتز SARS-CoV-2 نوترکیب، از قطعات DNA ویروسی هستند. این استراتژی‌ها می‌توانند جهت تولید سریع LAVs به کار گرفته شوند (۲۶-۲۴).

واکسن‌های غیر فعال شده (Inactivated vaccines :IVs) ویروس‌های غیرفعال شده از طریق گرما، مواد شیمیایی و یا ترکیبی از هردو هستند. این واکسن‌ها قادر به تکثیر نبوده و ایمن‌تر از LAVs هستند. اما باید توجه داشت که عمل غیرفعال سازی، سبب کاهش ایمنوژنسیتی واکسن شده و در نهایت نیازمند به دوزهای تکراری جهت افزایش ایمنی‌زایی واکسن در طولانی مدت هستند. با اینکه IVs پایداری بیشتری در مقایسه با LAVs دارند، آنها نیازمند زنجیره انتقال سرد هستند (۲۷). چندین واکسن IVs علیه COVID-19 در حال تولید هستند که واکسن شرکت Sinavac اولین مرحله آزمایشات بالینی آن تاییده شده است (جدول ۱) (۴).

نخستین پروژه ساخت واکسن کرونا در ایران که توسط شرکت داروسازی شفا (Shifa Pharmed) آغاز شده بود، در تاریخ ۹ دی ۱۳۹۹ با تزریق به سه داوطلب وارد مرحله نخست آزمایش انسانی شد. این واکسن در صورت سپری کردن موفق سه مرحله آزمایش انسانی، اواخر بهار آینده وارد بازار خواهد شد. این واکسن یکی از پنج پروژه ایرانی ساخت واکسن COVID-19 است که در فهرست سازمان جهانی بهداشت ثبت شده است. روش ساخت این واکسن شبیه به دو واکسن چینی ساخت شرکت‌های Sinopharm و Sinavac است (۲۸).

وکتورهای ویروسی

تعدادی از ویروس‌های پستانداران به گونه‌های مهندسی شده‌اند که برای تولید واکسن‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برای COVID-19 چندین کاندیدای واکسن در حال تولید است که در آن از وکتورهای آدنوویروسی استفاده شده است. وکتورهای آدنوویروسی پیشرو در ساخت واکسن علیه SARS-CoV-2 آدنوویروس تیپ ۵ (Ad-nCoV) و وکتور آدنوویروس شامپانزه (ChAdOx1) به ترتیب به وسیله CanSino Biological از ۱۶ مارس ۲۰۲۰ و دانشگاه آکسفورد از ۳۱ مارچ ۲۰۲۰ مورد استفاده قرار گرفته‌اند (جدول ۱) (۴). استفاده از وکتورهای آدنوویروسی مزایایی از قبیل گرایش

جدول ۱. واکسن‌های کاندید شده علیه عفونت COVID-19

نوع واکسن	واکسن	شرکت تولید کننده واکسن
واکسن غیرفعال شده	ذره کامل ویروسی غیرفعال شده با فرمالین همراه با ادجوانت آلوم	Sinovac
واکسن غیرفعال شده	واکسن غیر فعال SARS-CoV-2	Beijing Institute of Biological Products, Sinopharm
واکسن غیرفعال شده	واکسن غیر فعال SARS-CoV-2	Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm
واکسن غیرفعال شده	واکسن غیر فعال SARS-CoV-2	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences
واکسن زیرواحد	فیوژن پروتئین S همراه با ادجوانت و M-ماتریکس	Novavax
واکسن وکتور ویروسی غیر تکثیر شونده	واکسن نوترکیب عضلانی در وکتور آدنوویروس تیپ ۵ (Ad5-nCoV)	CanSino Biological Incorporation, Beijing Institute of Biotechnology, Canadian Center for Vaccinology
واکسن وکتور ویروسی غیر تکثیر شونده	واکسن وکتور آدنوویروس شامپانزه (ChAdOx1)	University of Oxford, AstraZeneca
واکسن وکتور ویروسی غیر تکثیر شونده	رویکرد ۱: سلولهای دندریتیک بیان کننده مینی ژن SARS-CoV-2 رویکرد ۲: سلولهای عرضه کننده مصنوعی بیان کننده مینی ژن SARS-CoV-2	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
واکسن DNA	واکسن DNA بهینه شده که از طریق الکتروپورسیون تجویز می شود	Inovio Pharmaceuticals
واکسن DNA	واکسن DNA دهانی (bacTRL-Spike) کد کننده S پروتئین SARS-CoV-2	Symvivo
واکسن RNA	واکسن mRNA ناحیه S2 پروتئین S ویروس محصور شده با نانولیپید	Moderna
واکسن RNA	واکسن mRNA همراه با نانوپارتیکل لیپیدی	BioNTech, Pfizer, Fosun Pharma

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

بافتی وسیع و گسترده، خصوصیت ذاتی ادجوانتی و مقیاس پذیری آن است. یکی از چالش‌ها جهت استفاده از وکتورهای آدنوویروسی طبق گزارشات متعدد، سطوح بالای ایمنی موجود از قبل، علیه Ad5 است. با این حال استفاده از این وکتور همچنان ادامه دارد. در ساخت واکسن علیه COVID-19 با توجه به مشکلات وکتور Ad5، از وکتور ChAdOx1 به عنوان جایگزین که دارای ایمنی از قبل ایجاد نشده در انسان هستند، به عنوان زیرساخت تولید واکسن مورد استفاده قرار گرفته است (۲۹، ۳۰).

اخیرا" واکسن آکسفورد-آسترازنکا جهت تزریق مورد تایید قرار گرفته است. میزان اثربخشی این واکسن بین ۶۲ تا ۹۰ درصد متغیر است. دمای نگهداری این واکسن بین ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد است و مدت زمان نگهداری آن تا ۶ ماه است. یکی از مزایای اصلی این واکسن ارزان بودن آن نسبت به سایر واکسن‌های تایید شده جهت تزریق است (۳۱).

واکسن‌های نسل بعد بر پایه پیشرفت‌های نانوتکنولوژی

ویروس‌ها اجرامی با مقیاس نانو هستند؛ بنابراین می‌توانند به عنوان نانومواد طبیعی در نظر گرفته شوند. طبق این تعریف LAVs و IVs و وکتورهای ویروسی به عنوان نانومواد مطرح هستند. ذرات نانو و ویروس‌ها از لحاظ اندازه مشابه هستند و این همان چیزی است که نقش نانوتکنولوژی در تولید واکسن و ایجاد ایمنی را بسیار برجسته‌تر کرده است. ذرات نانو، چه طبیعی و چه سنتتیک، ویژگی‌های ساختاری ویروس‌ها را تقلید می‌کنند که این عمل باعث می‌شود در بیوتکنولوژی و نانوشیمی امکان توسعه فناوری‌های تولید واکسن‌های نسل بعدی را فراهم کند (۴).

طراحی واکسن بر پایه اسید نوکئیک

استفاده از کدهای ژنتیکی برای تولید مستقیم پروتئین‌های ویروسی یک روش جایگزین امیدوار کننده برای طراحی و تولید واکسن به صورت سنتی است. هر دو ساختار اسیدنوکلئیک DNA و mRAN در تولید واکسن علیه همه گیری COVID-19 استفاده شده‌اند (۴).

استفاده از این زیرساخت تولید واکسن، سبب شده است که سرعت تولید واکسن، پایداری آن و همچنین ایمنی ایجاد شده توسط این واکسن‌ها مورد توجه قرار گیرد. اما متاسفانه گزارشات متعددی از عدم موفقیت این دسته از واکسن‌ها در آزمایشات بالینی دیده شده است. تا امروز هیچ DNA و RNA واکسنی مجوز تزریق در انسان را نگرفته است. با این حال، یکی از مزایای کاربردی این واکسن‌ها تولید آنتی‌بادی بالا و پاسخ‌های ایمنی اختصاصی سلول‌های CD4+ T همچنین تحریک پاسخ‌های T سایتوتوکسیک CD8+ است که نقش محوری در ریشه کنی ویروس را دارند (۳۴-۳۲).

برای ساخت DNA واکسن علیه COVID-19 شرکت پیشرو، شرکت Inovio Pharmaceuticals است که آزمایشات بالینی فاز I را در ۶ آوریل ۲۰۲۰ انجام داده است و همچنین کمپانی Entos Pharmaceuticals در آلبرتای کانادا آزمایشات بالینی فاز I را پشت سر گذاشته است (جدول ۱) (۴).

واکسن‌های مبتنی بر mRNA از طریق مکانیسم رونویسی در آزمایشگاه تولید می‌شوند. در این حالت نیاز به سلول و همچنین موانعی که در هنگام رونویس در سلول رخ خواهد داد، برطرف می‌شود. تکنولوژی تولید mRNA واکسن کمپانی Moderna در ۱۶ مارچ ۲۰۲۰ به فاز I آزمایشات بالینی رسیده است و نتایج امیدوار کننده‌ای در بر داشته است. همچنین کمپانی آلمانی BioNTech-Pfizer فاز I و II آزمایشات بالینی چهار واکسن بر مبنای mRNA را پشت سر گذاشته است (۴, ۳۵).

دو واکسنی که در کشورهای غربی از جمله آمریکا و انگلستان مجوز دریافت کرده‌اند مربوط به ۲ کمپانی Moderna و BioNTech-Pfizer هستند. واکسن‌های هر دو شرکت نشان داده‌اند که به میزان ۹۴ تا ۹۵ درصد موثر بوده‌اند. با این حال، به مرور زمان و انجام تحقیقات بیشتر اطلاعات جدیدتری در اختیار قرار خواهد گرفت. واکسن شرکت Pfizer در اولین تزریق ایمنی ۵۲ ٪ ایجاد می‌کند و بعد از تزریق دوم این مقدار به ۹۵ ٪ می‌رسد. لازم به ذکر است که واکسن Pfizer باید در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود که نیاز به فریزرهای مخصوصی دارد. همچنین مدت زمان نگهداری این واکسن ۵ روز است. در صورتی که واکسن Moderna را می‌توان در یک فریزر معمولی به مدت ۱ ماه نگهداری کرد (دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد). این تفاوت باعث می‌شود که با توجه به اثربخشی یکسان هر دو واکسن، میزان درخواست برای واکسن Moderna بیشتر باشد (۳۶، ۳۷).

با این که DNA واکسن‌ها پایداری بالاتری نسبت به mRNA واکسن‌ها دارند، اما mRNA در درون ژنوم وارد نمی‌شوند؛ بنابراین مشکلی از لحاظ تولید جهش ایجاد نمی‌کند. علاوه براین نیمه عمر، پایداری و ایمونوژنسیته mRNA ها را می‌توان از طریق تغییرات مختلف برای روی آن، کنترل و تنظیم کرد. به عنوان مثال، محققین در امپریال کالج لندن و Arcturus Therapeutics در حال تکمیل یک نوآوری از طریق RNA خود تقویت کننده برای طولانی شدن نیمه عمر RNA و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

همچنین افزایش بیان پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 هستند (۴, ۳۸).

یکی از موارد اساسی در طراحی واکسن، انتقال و تحویل واکسن به سلول‌های سیستم ایمنی است. در این رابطه، رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو، ارائه دهنده راه حل‌های کارآمد در چالش تحویل واکسن به جمعیت سلولی مناسب است. در این زمینه، حامل‌های نانوسنتتیک شامل لیپوزوم‌های کاتیونیک و نانوپارتیکل‌های مرکب برای انتقال و تحویل DNA واکسن‌ها از میان غشای سلولی استفاده شده‌اند. زیر ساخت واکسن کمپانی Moderna بر پایه ذرات نانولیپیدی طراحی شده است که سبب عملکرد بهینه واکسن علیه عفونت شده است. علاوه بر این، زیرساخت‌های نانوتکنولوژی از قبیل نانوامولسیون کاتیونیک، لیپوزوم و ذرات پلی‌ساکارید برای بهبود پایداری و تحویل و انتقال mRNA واکسن‌ها به کار گرفته شده‌اند (۴, ۳۸، ۳۹).

واکسن‌های زیر واحد (Subunit vaccines)

واکسن‌های زیر واحد دارای حاوی قسمت‌هایی از ترکیبات ساختاری در SARS-CoV-2 هستند که می‌تواند به همراه ادجوانت پاسخ ایمنی محافظت کننده‌ای در میزبان ایجاد کند. واکسن‌های زیر واحد SARS-CoV-2 با استفاده ازساختار کامل پروتئین S و یا زیر واحدهای S1/S2 همراه با ادجوانت طراحی و ساخته شده‌اند. کمپانی Novavax پیشرو در ساخت این دسته از واکسن‌ها است و واکسن تولید شده آن در فاز I و II آزمایشات بالینی است (۴, ۴۰).

علاوه بر این، واکسن‌های زیر واحد را می‌توان از ذرات نانوپروتئینی یا ذرات شبه ویروس (VLPs: Virus-like particles) ایجاد کرد. واکسن‌های VLP با سیستم‌های بیانی نوترکیب تولید و با استفاده از روش‌های مهندسی ژنتیک امکان پیوند لیگاندها و سیستم‌های تعدیل کننده ایمنی را در این واکسن‌ها ایجاد کرد. هر دو نانوپارتیکل‌های پروتئینی خود تجمع شونده و VLPها ترکیباتی هستند پایدار با اندازه مشابه و به علاوه امکان تولید با مقیاس بالا از طریق فرمانتاسیون و یا روش‌های مولکولی هستند (جدول ۱) (۴). برای مثال، کمپانی‌های Medicago و iBio از گیاه *Nicotiana benthamiana* برای تولید VLP از پروتئین S و AdaptVac/ExpreS2ion از سیستم بیانی سلول‌های حشرات جهت تولید VLP از پروتئین S2 استفاده کرده‌اند. علاوه براین از داربست‌های پروتئینی از قبیل فری‌تین، encapsulin، و VLP باکتریوفاژها برای افزایش ایمونوژنسیته واکسن استفاده شده است (۴, ۴۱).

واکسن‌های پپتیدی

مهم‌ترین نکته برای طراحی واکسن ایمنی آن است. بسیاری از واکسن‌ها به گونه‌های طراحی شده‌اند که کل ساختار پروتئین مورد نظر، در ساخت واکسن به کار گرفته شده‌اند. به عنوان مثال، استفاده از طول کامل پروتئین S حاوی اپی توپ‌های مختلف در ساختار خود است که منجر به تولید طیف وسیعی از پاسخ‌های ایمنی سلولی و آنتی بادی در فرد دریافت کننده واکسن می‌شود. با این حال مطالعات اخیر برروی کاندیداهای پروتئینی واکسن SARS و MERS اشاره به خطرات ناشی از پدیده ADE (antibody-dependent enhancement) عفونت داشته‌اند (۷, ۴۲, ۴۳). حضور آنتی بادی‌های غیرخنثی کننده می‌توانند در افزایش عفونت‌زایی شرکت کنند و منجر به التهاب آلرژیک و تهدید زندگی فرد مبتلا شوند. با این حال تاکنون شواهدی در دسترس نیست، اما اطلاعات ایمونولوژیکی از بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 شواهدی از پدیده ADE در این دسته از بیماران را داشته و امکان دارد که تیتر بالای IgG علیه ویروس با عواقب بدتری همراه باشد (۴۴, ۴۵).

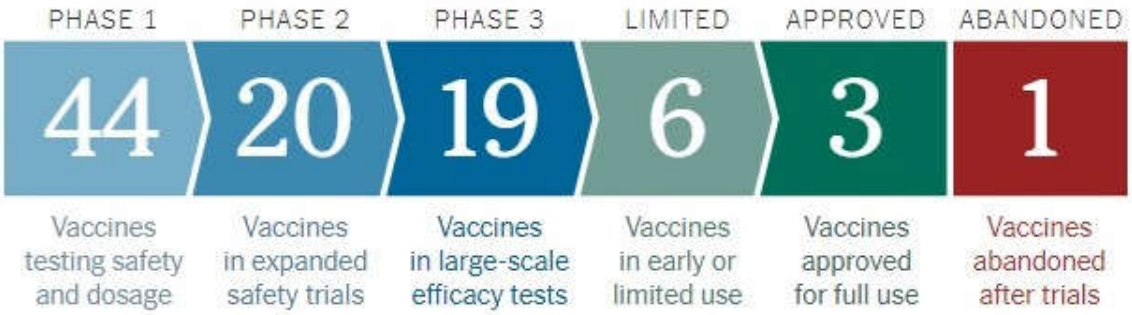
با این حال، هدف قرار دادن پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 با تنوعی از اپی‌توپ‌های متنوع و مختلف که سبب افزایش تحریک سیستم ایمنی می‌شوند، می‌تواند بسیار کمک کننده باشد. مطالعات اولیه نشان دهنده حضور اپی‌توپ‌های متنوع در پروتئین S ویروس هستند که می‌تواند تحریک کننده سلول‌های B و T باشند (۱۱, ۴۶). در این راستا زمانی که سرم بیماران بهبود یافته از COVID-19 را در مجاور با این اپی‌توپ‌ها قرار دادند، جایگاه‌های بسیار سودمند و کارا جهت طراحی واکسن پپتیدی علیه SARS-CoV-2 را معرفی کرده‌اند. در زمینه تولید واکسن‌های پپتیدی، موسسه ملی بهداشت آمریکا (NIH: National Institutes of Health) سرمایه مورد نیاز را برای انستیتو ایمونولوژی La Jolla برای تولید واکسن پپتیدی فراهم کرده است و تحقیق در این زمینه همچنان ادامه دارد (۴).

واکسن‌های پپتیدی ساده‌ترین شکل از واکسن‌ها هستند که به سادگی طراحی و تایید شده و بسیار سریع تولید می‌شوند (۴). واکسن‌های پپتیدی می‌توانند به صورت ترکیبی از پپتیدها به همراه ادجوانت و یا یک حامل ساخته شده از نانو باشند و همچنین واکسن اسید نوکلئیک کد کننده پپتیدها باشد. چندین واکسن پپتیدی و نیز نانوپارتیکل‌های پپتیدی موفق علیه بیماری‌های ویروسی، مزمن و سرطانی طراحی شده‌اند که این خود هدفی، جهت طراحی این گروه از واکسن‌ها علیه COVID-19 که حاوی اپی‌توپ‌های تحریک کننده سلول‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

جدول ۲. آخرین تغییرات جدول زمانی در مورد واکسن‌های تولید شده برعلیه COVID-19

تاریخ	نام کشور	نام واکسن	وضعیت واکسن
۱۷ دسامبر ۲۰۲۰	کره جنوبی	GeneOne	فاز II/I
۱۷ دسامبر ۲۰۲۰	ژاپن	Shionogi	فاز II/I
۱۸ دسامبر ۲۰۲۰	کوبا	Soberana 2	فاز II
۱۸ دسامبر ۲۰۲۰	آمریکا	Moderna	تایید تزریق
۱۸ دسامبر ۲۰۲۰	قزاقستان	–	فاز II
۲۱ دسامبر ۲۰۲۰	اتحادیه اروپا	Pfizer-BioNTech	تایید تزریق
۲۲ دسامبر ۲۰۲۰	آمریکا	Altimmune	فاز I
۲۳ دسامبر ۲۰۲۰	کانادا	Moderna	تایید تزریق
۲۴ دسامبر ۲۰۲۰	ایران	Shafa Pharmed Pars	فاز I
۲۷ دسامبر ۲۰۲۰	قزاقستان	–	فاز III
۲۸ دسامبر ۲۰۲۰	آمریکا	Novavax	فاز III
۳۰ دسامبر ۲۰۲۰	چین	Sinopharm	اعلام اثر بخشی ۷۹ درصد
۳۰ دسامبر ۲۰۲۰	انگلستان	Oxford-AstraZeneca	تایید تزریق



شکل ۱. نمودار واکسن‌های تولید شده برعلیه COVID-19 و وضعیت تزریق واکسن (۴۹)

B و T هستند، شده است (۴۸). برای مثال OncoGen و دانشگاه Cambridge/DIOSynVax در ساخت واکسن از سکانس‌های پپتیدی پروتئین S استفاده کرده‌اند و جهت افزایش تحریک سلولهای B و T، برخی دومین‌های تحریک کننده سیستم ایمنی در آنها پیش بینی شده است. با این حال تحقیقات در این زمینه به صورت گسترده در حال انجام است (۴).

تلاش‌ها جهت ساخت واکسن همچنان در حال انجام است. به گونه‌ای که، محققین حدود ۶۴ واکسن را به مرحله کارآزمایی بالینی در انسان رسانده‌اند، ۱۹ واکسن به مرحله نهایی تست رسیده است و حدود ۸۵ واکسن هم در دست بررسی اثر بخشی آنها در حیوانات است (شکل ۱). برخی از کشورها هم به مرحله ساخت و تولید واکسن رسیده‌اند و برخی از واکسن‌ها در ماه دسامبر ۲۰۲۰ به مرحله تزریق انسانی رسیده است (جدول ۲) (۴۹).

ظهور سریع همه‌گیری COVID-19 نگرانی‌ها را با توجه به پیچیدگی ویروس و نواقص اساسی در ساخت و توزیع واکسن، افزایش داده است. حتی اگر زمانی که یک واکسن موثر تولید شود، تمهیداتی همچون هزینه، فرمولاسیون مناسب و تولید در مقیاس بالا، باید در نظر گرفته شود. توزیع جهانی یک واکسن توانمند علیه COVID-19 می‌تواند یکی دیگر از مشکلات اساسی در پیشگیری از ویروس باشد. هنگامی که تقاضا بیش از عرضه باشد، کشورهای در حال توسعه ممکن است مدت زمان طولانی‌تری در انتظار دریافت واکسن باشند. بنابراین، فراهم کردن زیرساخت‌های مناسب و فن‌آوری ساخت واکسن برای کشورهای در حال توسعه امری ضروری و حیاتی است (۴, ۴۸).

علی‌رغم تلاش‌ها در تولید سریع واکسن، تاریخ تکمیل آزمایشات بالینی از اواخر سال ۲۰۲۰ تا اواسط سال ۲۰۲۱ تخمین زده می‌شود و ممکن است مجوز استفاده از واکسن برای استفاده در سطح جهانی بیشتر به طول انجامد. با این

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]
[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

حال این بیماری همه گیر ممکن است در شرایط کنونی باعث تجدید نظر در رویکردهای معمول در مورد ارزیابی‌های نظارتی و صدور مجوز برای تولید واکسن شود. اما باید توجه داشت که راهکارهای اثبات شده بهداشت عمومی، از قبیل فاصله گیری اجتماعی، غربالگری بیماران و تشخیص سریع عفونت و همچنین قرنطینه خانگی قبل از ساخت و تولید یک واکسن کارآمد برای کاهش عفونت را باید در نظر داشت.

REFERENCES

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395:470-3.

2. Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, et al. The species severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5: 536–44.

3. Kim J-M, Chung Y-S, Jo HJ, Lee N-J, Kim MS, Woo SH, et al. Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19. Osong Public Health Res Perspec. 2020;11:3-7.

4. Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA, et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. Nat. Nanotechnol. 2020: 646-655.

5. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. BMJ 2020;369:m1375.

6. Sutton D, Fuchs K, D'alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Eng J Med 2020;382: 2163-2164.

7. Chen W-H, Chag SM, Poongavanam MV, Biter AB, Ewere EA, Rezende W, et al. Optimization of the production process and characterization of the yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1), a SARS vaccine candidate. J Pharm Sci 2017;106:1961-1970.

8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367:1260-63.

9. Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee C-CD, So RT, Lv H, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Science 2020;368:630-33.

10. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science 2020;367:1444-1448.

11. Lucchese G. Epitopes for a 2019-nCoV vaccine. Cell Mol Immunol 2020;17:539-540.

12. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. Cell Host microbe 2020; 671-680.

13. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics - aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. J Med Virol 2020;92:495-500.

14. Enjuanes L, Zuñiga S, Castano-Rodriguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. Adv Virus Res 2016; 245-286.

15. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses 2019; 59.

16. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J 2019; 69.

17. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cell Mol Immunol 2020:765-767.

18. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Front Microbiol 2020;11:298.

19. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv 2020.

20. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science 2020; 330-333.

21. Banerjee A, Santra D, Maiti S. Energetics based epitope screening in SARS CoV-2 (COVID 19) spike glycoprotein by Immuno-informatic analysis aiming to a suitable vaccine development. J Transl Med 2020;10;281.

22. Zhou D, Qi R, Zhang W, Tian X, Peng C. Identification of 22 N-glycosites on Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 and Accessible Surface Glycopeptide Motifs: Implications on Vaccination and Antibody Therapeutics. Glycobiology 2021;31:69-80.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

23. Bull J. Evolutionary reversion of live viral vaccines: Can genetic engineering subdue it? Virus Evol 2015;1:005.

24. Si L, Xu H, Zhou X, Zhang Z, Tian Z, Wang Y, et al. Generation of influenza A viruses as live but replication-incompetent virus vaccines. Science 2016;354:1170-73.

25. Thao TTN, Labroussaa F, Ebert N, V'kovski P, Stalder H, Portmann J, et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature 2020;582:561-65.

26. Xie X, Muruato A, Lokugamage KG, Narayanan K, Zhang X, Zou J, et al. An infectious cDNA clone of SARS-CoV-2. Cell Host Microb 2020;27:841-848.

27. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medaglini D, editors. Vaccination in the elderly: the challenge of immune changes with aging. Semin Immunol 2018;40:83-94.

28. Reuters Staff. Iran starts human testing of first domestic COVID-19 vaccine. https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-iran-vaccine/iran-starts-human-testing-of-first-domestic-covid-19-vaccine-idUSL1N2J90BZ. [Updated DECEMBER 29, 2020]

29. Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. PloS One 2012;7: 40385.

30. Fausther-Bovendo H, Kobinger GP. Pre-existing immunity against Ad vectors: humoral, cellular, and innate response, what's important? Hum Vaccines Immunother 2014;10: 2875–2884.

31. Knoll M.D, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Lancet 2020;6736:32623-4.

32. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, Mehr KT, Backert L, Finak G, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. Lancet 2017;390:1511-20.

33. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 2018;17:261-79.

34. Smith DM, Simon JK, Baker Jr JR. Applications of nanotechnology for immunology. Natur Revs Immunol 2013; 13:592-605.

35. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med 2020;383:1544-55.

36. Mahase E. Covid-19: Pfizer vaccine efficacy was 52% after first dose and 95% after second dose, paper shows. BMJ 2020; 371: 4826.

37. Mahase E. Covid-19: Covid-19: Moderna applies for US and EU approval as vaccine trial reports 94.1% efficacy. BMJ 2020; 371: 4709.

38. Zeng C, Hou X, Yan J, Zhang C, Li W, Zhao W, et al. Leveraging mRNA Sequences and Nanoparticles to Deliver SARS-CoV-2 Antigens In Vivo. Adv Mater 2020;32:2004452.

39. Lim M, Badruddoza AZM, Firdous J, Azad M, Mannan A, Al-Hilal TA, et al. Engineered Nanodelivery Systems to Improve DNA Vaccine Technologies. Pharmaceutics 2020;12:30.

40. Takashima Y, Osaki M, Ishimaru Y, Yamaguchi H, Harada A. Artificial molecular clamp: a novel device for synthetic polymerases. Angew Chem Int Ed Engl 2011;50:7524-8.

41. Sharma J, Shepardson K, Johns LL, Wellham J, Avera J, Schwarz B, et al. A Self-Adjuvanted, Modular, Antigenic VLP for Rapid Response to Influenza Virus Variability. ACS Appl Mater Interfaces 2020;12:18211-18224.

42. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. ACS Infect Dis 2016;2:361-376.

43. Quinlan BD, Mou H, Zhang L, Guo Y, He W, Ojha A, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. BioRxiv 2020.

44. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat Rev Immunol 2020 2;202:339-341.

45. Peeples L. News Feature: Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;1172:8218-8221.

46. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. Viruses 2020;122:254.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]

47. Bezu L, Kepp O, Cerrato G, Pol J, Fucikova J, Spisek R, et al. Trial watch: Peptide-based vaccines in anticancer therapy. Oncoimmunol 2018;7: 1511506.

48. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: the current state of play. Paediatr Respir Rev 2020;35: 43-49.

49. Zimmer C, Corum J, Wee DL. Coronavirus Vaccine Tracker. Available from: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html. [Updated March 1, 2021]

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-06-07]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1400.31.1.10.8]

[DOI: 10.52547/iau.31.1.29]