

مروری بر رویکردهای مؤثر بر تولید واکسن‌های پیشگیری کننده از عفونت COVID-19

فیروزه علویان^{۱*}

^{۱*} استادیار، فیزیولوژی پزشکی، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

Email: alavian.firoozeh@gmail.com

چکیده

کرونا ویروس‌ها، ویروس‌هایی پوشش‌دار تک‌رشته‌ای RNA مثبت گرد هستند که برای انسان بسیار بیماری‌زا هستند. اثرات بیماری‌زایی کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) بر روی دستگاه‌های مختلف بدن از جمله دستگاه تنفس، دستگاه گوارش، کلیه‌ها، سیستم قلبی-عروقی و دستگاه عصبی تأیید شده است؛ که این امر، تهدیدی در برابر سلامت جامعه جهانی است. براین اساس، تولید واکسن‌های ایمن علیه SARS-CoV-2 از اهمیت حیاتی برخوردار است. مطالعه حاضر از نوع مروری است و بر اساس اطلاعات جمع‌آوری شده از موتور جستجوهای متعددی از جمله گوگل، PubMed، گوگل اسکولار و Science Direct با استفاده از کلیدواژه‌های COVID-19، SARS-CoV-2، ایمنی و واکسن انجام شد. همچنین، مقالات مطالعه شده در این تحقیق مربوط به فاصله زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۱ هستند. با توجه به اینکه، موانع و چالش‌های بسیاری در برابر پژوهش‌های مربوط به توسعه و تولید واکسن وجود دارد؛ در این مقاله مروری در مورد کاندیداهای واکسن انسانی، مکانیسم عمل هر یک، و ایمونولوژی مرتبط با آنها بررسی می‌شود.

واژگان کلیدی: COVID-19، SARS-CoV-2، ایمنی، واکسن

مقدمه

کرونا ویروس‌ها (COVs) خانواده بزرگی از ویروس‌ها هستند که برخی باعث بیماری‌های خفیف تا متوسط مانند سرماخوردگی می‌شوند و بعضی دیگر، بیماری‌های شدیدی مانند سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS - CoV) و عفونت کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) را به همراه دارند [۱-۴]. بیماری COVID-19 در اواخر سال میلادی ۲۰۱۹ در ووهان چین گزارش شد که تا امروز (۶ شهریور ۱۴۰۰)، منجر به ابتلای ۲۱۷۵۴۴۶۰۹ نفر و مرگ ۴۵۲۰۱۱۸ نفر از آن‌ها شده است. موارد اولیه گزارش شده این بیماری مربوط به بازار عمده‌فروشی غذاهای دریایی ووهان است که اکنون ضدعفونی شده است. این ویروس به‌عنوان کرونا ویروس جدید شناخته شد، توسط کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها به‌طور رسمی SARS-CoV-2 نام‌گذاری شد و بیماری ناشی از آن، COVID-19 نامیده شد [۵، ۶]. SARS-CoV-2 ویروسی تک‌رشته‌ای RNA مثبت گرد متشکل از یک پوشش ویروسی است که قطر آن حدود ۸۰-۱۲۰ نانومتر است. این ویروس بزرگ‌ترین ژنوم را در بین ویروس‌های RNA دار به خود اختصاص داده است [۷]. SARS-CoV-2 یادآور توانایی بیماری‌های عفونی برای بیمار کردن، کشتن و برهم زدن زندگی عادی؛ حتی در پیشرفته‌ترین جوامع انسانی دنیا است. کرونا ویروس انسانی (HCoV) به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین ویروس‌های بیماری‌زا در افراد مبتلا، علائمی شبیه سرماخوردگی و عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی ایجاد کند؛ اما بندرت دستگاه تنفس تحتانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علائم بالینی بیماری COVID-19 با تب، سرفه، درد عضلانی، گلودرد، تنگی نفس، ذات‌الریه، اسهال، تهوع/استفراغ، عوارض عصبی و عفونت کلیه‌ها مشخص می‌شود که می‌تواند به نارسایی شدید تنفسی منجر شود [۲، ۸، ۹]. با گسترش عفونت COVID-19 در سطح جهانی و اعلامیه سازمان بهداشت جهانی به‌عنوان یک فوریت بهداشت عمومی در مورد نگرانی‌های بین‌المللی در تشخیص، پیشگیری و مهار سریع بیماری، نیاز فوری به درمان COVID-19 و واکسیناسیون عمومی برای کمک به کنترل شیوع ویروس از بیماران آلوده اجتناب‌ناپذیر است [۶، ۱۰]. بدون شک، توسعه کاندیداهای واکسن، به کنترل گسترش بیماری و پاسخ ایمنی در برابر

COVID-19 کمک شایانی خواهد داشت؛ همچنان که با شروع بیماری، شرکت‌های مختلف با جدیت و حداکثر سرعت، دست‌به‌کار شدند و تا به امروز شاهد افزایش تعداد واکسن‌هایی هستیم که موفق به کسب مجوز تزریق همگانی در گوشه و کنار جهان شده‌اند. حدوداً ۹۰ واکسن ویروس SARS-CoV-2 یا مراحل آزمایش‌های بالینی بر روی انسان را به اتمام رسانده و در حال تزریق عمومی هستند و یا در حال انجام مراحل کارآزمایی بر روی داوطلبان هستند. در اینجا توضیحاتی در مورد عملکرد چند واکسن شناخته‌شده‌تر و توضیحات مختصر در مورد ۳ واکسن ایرانی ارائه شده است. هدف از این بررسی توصیف وضعیت فعلی تولید واکسن، مزایا و معایب هر یک و حدود اثرگذاری آن‌ها است. با درک پیشرفت‌های تحقیقاتی و مواجهه فعال با محدودیت‌ها و مزایای هریک، واکسن‌های ایمن و مؤثر معرفی می‌شوند.

۱- واکسن‌هایی که هدف آن‌ها پروتئین سنبله یا

اسپایک (پروتئین S) ویروس است

پروتئین‌های ساختاری اصلی هدف واکسن: CoV ها، ویروس‌های RNA دار بزرگ پوشش‌داری هستند که به دلیل سنبله‌ها یا اسپایک‌های بیرون زده از سطحشان نام‌گذاری شده‌اند. اسپایک‌ها به این ویروس‌ها اجازه می‌دهند به سلول میزبان نفوذ کنند و باعث ایجاد عفونت شوند [۱۱]. استفاده از پروتئین‌های اسپایک، سریع‌ترین روش در شناسایی پادتن‌های مناسب برای مبارزه با ویروس SARS-CoV-2 است. پروتئین S، به‌ویژه ناحیه RBD (Receptor-Binding Domain)، هدف اصلی پاسخ‌های مربوط به آنتی‌بادی طبیعی بدن است. هم‌زمان، این اهداف برای تولید واکسن‌های SARS-CoV-2 نیز اعمال می‌شوند. واکسن‌هایی که هدف آن‌ها پروتئین S است عبارتند از:

۱-۱. واکسن‌های کرونا بر پایه RNA پیام‌رسان (mRNA یا Messenger RNA)

این نوع واکسن با استفاده از mRNA مهندسی‌شده، دستورالعمل نحوه ساخت پروتئین S موجود در سطح ویروس

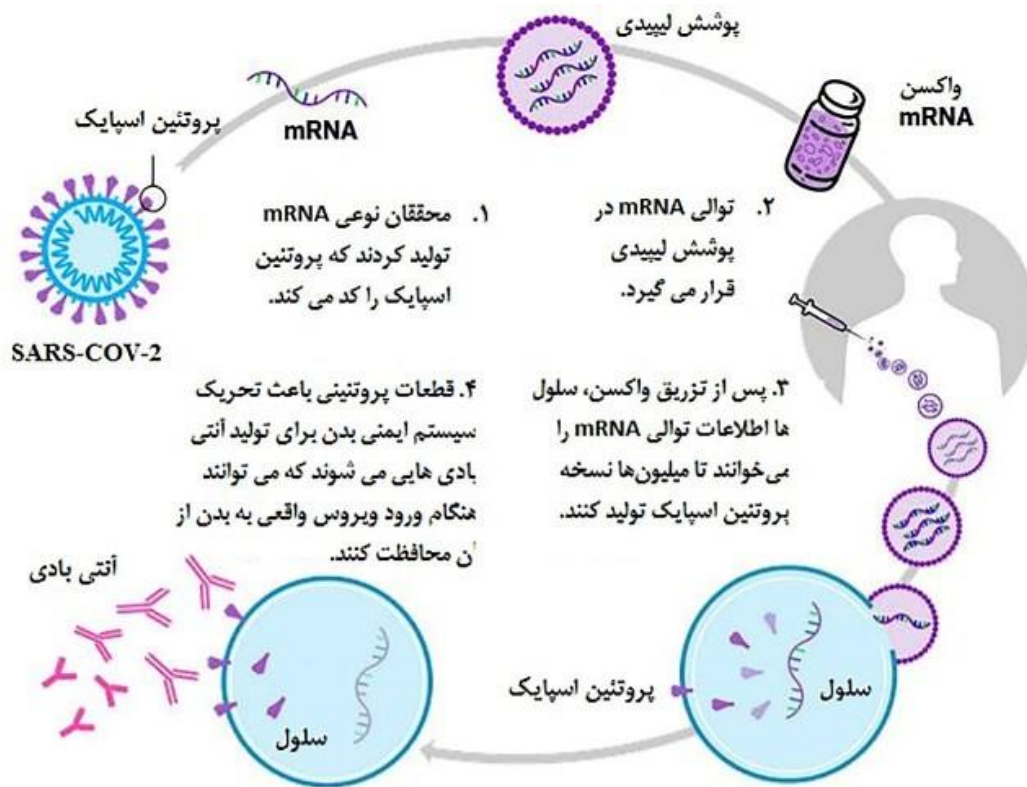
می‌شوند. این خوشه‌های برجسته و قطعات پروتئین سنبله‌ای توسط سیستم ایمنی بدن قابل تشخیص هستند. هنگامی که یک سلول واکسینه شده می‌میرد، آوار حاصل حاوی پروتئین‌های زیاد و قطعات پروتئینی خواهد بود که می‌توانند توسط نوعی سلول ایمنی به نام سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن جذب شوند. سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، قطعاتی از پروتئین S را در سطح خود ارائه می‌دهد. سپس، سلول‌های دیگر به نام لنفوسیت‌های T کمکی این قطعات را تشخیص می‌دهند. سلول‌های T کمکی می‌توانند زنگ هشدار ایجاد کرده و به سایر سلول‌های ایمنی بدن برای مبارزه با عفونت کمک کنند. سلول‌های ایمنی دیگر که لنفوسیت‌های B نامیده می‌شوند، ممکن است به خوشه‌های ویروس کرونا در سطح سلول‌های واکسینه شده یا قطعات پروتئینی S شناور آزاد برخورد کنند. تعداد کمی از لنفوسیت‌های B ممکن است بتوانند بر روی پروتئین‌های S قفل شوند. اگر این سلول‌های B توسط سلول‌های T کمکی فعال شوند، شروع به تکثیر و آزاد کردن پادتن‌هایی می‌کنند که پروتئین S را هدف قرار می‌دهند. پادتن‌ها می‌توانند روی پروتئین‌های S ویروس کرونا بچسبند، ویروس را برای از بین بردن نشانه‌گذاری کنند و با جلوگیری از اتصال خوشه‌ها به سلول‌های دیگر، از عفونت جلوگیری کنند (شکل ۱). همچنین، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌توانند نوع دیگری از سلول‌های ایمنی بدن به نام سلول T کشنده را فعال کرده و سلول‌های آلوده به ویروس کرونا را از بین ببرند [۱۳-۱۶].

واکسن مدرنا به دو دوز تزریق، با فاصله ۲۸ روز، برای تقویت سیستم ایمنی بدن برای مقابله با ویروس کرونا، نیاز دارد. میزان کارایی این واکسن ۹۴٫۱٪ است. از آنجایی که این نوع واکسن بسیار جدید است، محققان نمی‌دانند که اثرات حفاظتی آن تا چه مدت ممکن است ادامه داشته باشد. این امکان وجود دارد که در ماه‌های پس از واکسیناسیون، تعداد پادتن و سلول‌های T کشنده کاهش یابد؛ اما سیستم ایمنی همچنین شامل سلول‌های خاصی به نام لنفوسیت‌های B و T خاطره است که ممکن است اطلاعات مربوط به ویروس SARS-CoV-2 را برای سال‌ها یا حتی دهه‌ها حفظ کنند.

COVID-19 را به سلول‌های بدن می‌دهد. پس از واکسیناسیون، سلول‌های ایمنی بدن شروع به ساختن قطعات پروتئین S و ارائه آن‌ها در سطوح سلول می‌کنند. این امر باعث می‌شود، بدن آنتی‌بادی تولید کند. اگر بعداً فرد به ویروس COVID-19 آلوده شود، این آنتی‌بادی‌ها با ویروس مبارزه می‌کنند. پس از ارائه دستورالعمل‌ها، mRNA بلافاصله خراب می‌شود و از بین می‌رود. این واکسن هرگز وارد هسته سلول (جایی که DNA در آنجا نگهداری می‌شود) نمی‌شود. مهم‌ترین مزیت واکسن‌های mRNA سرعت بالای سنتز آن‌ها است. دلیل این سرعت بالا، عدم نیاز به استفاده از محیط کشت سلولی و امکان ساخت این واکسن‌ها در لوله آزمایش است [۱۲]. واکسن‌های فایزر و مدرنا از تکنولوژی mRNA استفاده می‌کنند. هدف نهایی این واکسن‌ها، پروتئین اسپایک است.

۱-۱-۱. واکسن مدرنا (Moderna)

واکسن مدرنا بر اساس دستورالعمل‌های ژنتیکی ویروس برای ساخت پروتئین S ساخته شده است. در این واکسن از mRNA برای ساخت پروتئین S استفاده می‌شود. مولکول mRNA شکننده است و اگر به‌طور مستقیم به بدن تزریق شود، توسط آنزیم‌های طبیعی بدن، قطعه‌قطعه می‌شود. برای محافظت از واکسن، مدرنا mRNA را در حباب‌های روغنی ساخته شده از نانوذرات لیپید قرار می‌دهد. به دلیل شکنندگی، مولکول‌های mRNA در دمای اتاق به سرعت از هم می‌پاشند؛ بنابراین، باید واکسن مدرنا در یخچال نگهداری شود. این واکسن، در دمای ۴- درجه فارنهایت (-۲۰ درجه سانتی‌گراد) تا شش ماه پایدار است. پس از تزریق، ذرات واکسن به سلول‌ها برخورد کرده و با آن‌ها آمیخته می‌شوند و mRNA به درون سلول آزاد می‌شود. سپس، ریبوزوم‌ها توالی آن را می‌خوانند و پروتئین‌های S را می‌سازند. mRNA حاصل از واکسن سرانجام توسط سلول از بین می‌رود و هیچ اثری دائمی باقی نمی‌گذارد. برخی از پروتئین‌های S حاصل، سنبله‌هایی تشکیل می‌دهند که به سطح سلول مهاجرت می‌کنند و نوک آن‌ها به سمت بیرون است. همچنین، سلول‌های واکسینه شده، برخی از پروتئین‌ها را به قطعاتی تقسیم می‌کنند که در سطح بیرونی این سلول‌ها ظاهر



شکل - ۱. مکانیسم عملکرد واکسن‌های مبتنی بر mRNA

زیستی فولادی ضدزنگ کاملاً استریل و دما و رطوبت دقیق انجام می‌شود. این موضوع، یکی از موارد الزام شرایط خنک نگه‌داشتن واکسن فایزر در دمای بسیار پایین منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد است. مشکل بعدی، بالا بودن قیمت این واکسن است [۱۴، ۱۷] که محدودیت‌هایی را برای کشورهای درحال توسعه و فقیر که ممکن است امکانات حفظ محدوده سرمای موردنظر را نداشته باشند و از نظر اقتصادی، قدرت تأمین هزینه‌های خرید آن را ندارند، ایجاد کند.

۲-۱. واکسن‌های ناقل یا وکتور مبتنی بر DNA

واکسن‌های DNA با هدف پروتئین S: این واکسن‌ها دارای پیام‌های ژنتیکی برای ساختن پروتئین‌هایی مشابه پروتئین S ویروسی هستند که توانایی تحریک سیستم ایمنی در ساختن پادتن و برانگیختن پاسخ‌های دفاعی در مقابل ویروس را دارند. در این روش، DNA های حلقوی مهندسی‌شده حامل ژن‌های ویروسی، وارد سلول‌ها می‌شوند.

۱-۱-۲. واکسن فایزر (Pfizer-BioNTech)

واکسن فایزر، مانند واکسن مدرنا، بر اساس دستورالعمل‌های ژنتیکی ویروس برای ساخت پروتئین S ساخته شده است. در این واکسن نیز از mRNA برای ساخت پروتئین S استفاده می‌شود. مجدداً، Pfizer و BioNTech برای محافظت از واکسن شکننده خود، mRNA را در حباب‌های روغنی ساخته شده از نانوذرات چربی قرار می‌دهند. مکانیسم عمل این واکسن، شبیه واکسن مدرنا است [۱۲، ۱۴، ۱۶]. واکسن فایزر برای تحریک مناسب سیستم ایمنی بدن برای تولید آنتی‌بادی کافی در مقابله با ویروس کرونا، به دو تزریق نیاز دارد که به فاصله ۲۱ روز از هم جدا می‌شوند. همچنین، میزان اثربخشی این واکسن ۹۵٪ اعلام شده است.

یکی از معایب واکسن کرونای شرکت فایزر/BioNTech این است که باید در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. درواقع، ساخت mRNA در رآکتورهای

فردی شود که دو دوز این واکسن را دریافت کرده است (برای تحریک مناسب سیستم ایمنی، آدنووایروس Ad26 در دوز اول و Ad5 در دوز دوم تزریق می‌شوند)، پادتن‌های تولیدشده و لنفوسیت‌های T، پروتئین‌های S آن را شناسایی کرده، به آن‌ها حمله می‌کنند، سبب متلاشی شدن ویروس می‌شوند یا از ورود ویروس به سلول‌های بدن و تخریب آن‌ها جلوگیری می‌کنند. شرکت سازنده این واکسن، کارایی و اثربخشی واکسن روسی "Sputnik V" را ۹۱/۴٪ اعلام کرده است. فاصله تزریق بین دو دوز واکسن اسپوتنیک، ۲۱ روز معرفی شده است؛ اما طبق اعلام شرکت گامالیا که سازنده این واکسن است [۱۸، ۱۹]، می‌توان فاصله تزریق میان دو دوز را ۶۰ روز هم در نظر گرفت. براین اساس، در ایران، تزریق دو دوز در فاصله ۲۸ روز انجام می‌شود.

۱-۲-۲. واکسن آسترانکا

واکسن آسترانکا (Oxford-AstraZeneca) بر اساس دستورالعمل‌های ژنتیکی ویروس برای ساخت پروتئین S ساخته شده است. این واکسن مانند واکسن اسپوتنیک V از DNA دودو رشته‌ای برای ساخت واکسن استفاده می‌کند. محققان ژن پروتئین S ویروس SARS-COV2 را به نسخه اصلاح‌شده‌ای از آدنووایروس شامپانزه به نام ChAdOx1 اضافه کردند. این آدنووایروس می‌تواند وارد سلول‌ها شود، اما نمی‌تواند در داخل آن‌ها تکثیر شود. پس از تزریق واکسن به بازوی فرد، آدنووایروس‌ها با آندوسیتوز به داخل سلول میزبان کشیده می‌شوند. پس از ورود به درون سلول، آدنووایروس از حباب پوشش غشایی که به واسطه آندوسیتوز شکل گرفته بود فرار می‌کند و DNA ی خود را به سمت هسته سلول هل می‌دهد. آدنووایروس، ویروسی مهندسی شده است؛ بنابراین نمی‌تواند از خود کپی ایجاد کند، اما ژن پروتئین S ویروس کرونا می‌تواند توسط سلول خوانده شود و در یک مولکول mRNA نسخه‌برداری شود. mRNA از هسته خارج می‌شود، ریبوزوم‌های سلول توالی آن را ترجمه می‌کنند و پروتئین‌های S ویروس شکل می‌گیرند. برخی از پروتئین‌های S تولیدشده توسط سلول سنبله به سطح آن مهاجرت می‌کنند و نوک آن‌ها را به سمت بیرون قرار می‌گیرند. سلول‌های واکسینه شده همچنین برخی از پروتئین‌هایی که

سلول‌ها از روی ژن‌های ویروس نسخه‌ای از mRNA را می‌سازند. سپس، از روی این mRNA، پروتئین‌های S ساخته می‌شوند. درنهایت، سیستم ایمنی در برابر این پروتئین‌ها، پادتن تولید می‌کند. وکتورها می‌توانند به‌عنوان حامل پیام‌های ژنتیکی مطرح باشند. آن‌ها از یک ویروس ناقل غیر بیماری‌زا مانند آدنووایروس برای انتقال ژن‌های ویروس بیماری‌زا به داخل سلول‌ها استفاده می‌کنند. در واکسن‌های وکتور بیماری COVID-19 نیز مواد ژنتیکی ویروس SARS-COV2 در DNA نسخه اصلاح‌شده آدنووایروس (به‌عنوان ناقل ویروسی یا وکتور) قرار می‌گیرد. هنگامی که وکتور وارد سلول می‌شود، مواد ژنتیکی ویروس را جهت ساخت نسخه‌هایی از پروتئین S تحویل سلول می‌دهد. پس از ساخت پروتئین S، سلول آن را در سطح خود آشکار می‌کند. سپس، سیستم ایمنی بدن با تولید پادتن و فعال کردن گلبول‌های سفید دفاعی پاسخ می‌دهد. اگر فرد بعداً به ویروس SARS-COV2 آلوده شود، آنتی‌بادی‌ها با ویروس مبارزه می‌کنند. واکسن‌های ناقل ویروسی نمی‌توانند باعث آلوده شدن فرد به ویروس یا ویروس ناقل ویروسی شوند. همچنین، ماده ژنتیکی تحویلی، به بخشی از DNA ی سلول بدن فرد تبدیل نمی‌شود [۱۸]. واکسن‌های اسپوتنیک V روسیه، آسترانکا و Janssen & Johnson، از انواع واکسن وکتور با جنس DNA هستند.

۱-۲-۱. واکسن اسپوتنیک V (Sputnik-V)

واکسن اسپوتنیک V بر اساس دستورالعمل‌های ژنتیکی DNA برای ساخت پروتئین S طراحی شده است. پژوهشگران روسی، ژن مولد پروتئین S را به آدنووایروس‌های AD26 و AD5 اضافه کردند (این گروه از ویروس‌ها که به‌عنوان واکسن‌های ویکتور شناسایی می‌شوند، بی‌ضرر هستند و به‌طور معمول باعث سرماخوردگی یا علائم شبیه آنفولانزا می‌شوند). تا سیستم ایمنی فرد را برای تولید پادتن، تحریک کنند. با تزریق واکسن، ژن SARS-COV2 وارد سلول‌های بدن شده، از روی آن پروتئین S سنتز می‌شود. با توجه به اینکه پروتئین S برای سلول‌های بدن بیگانه است، در برابر آن پادتن تولید می‌شود. همچنین، لنفوسیت‌های T وارد عمل می‌شوند. اگر ویروس SARS-COV2 وارد بدن

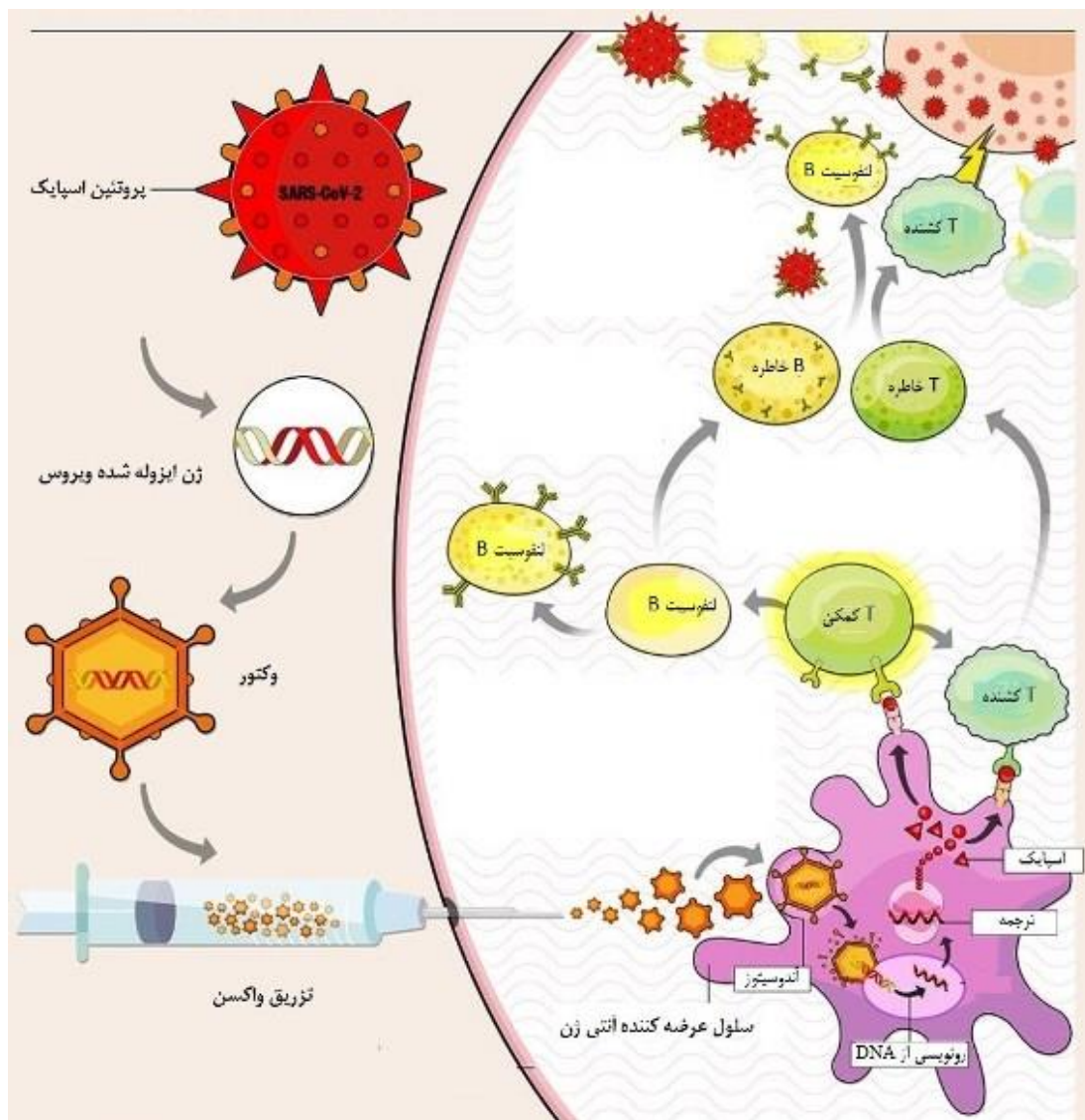
سلول‌های ایمنی بدن به نام لنفوسیت‌های T کشنده را فعال کرده تا سلول‌های آلوده به ویروس کرونا که قطعات پروتئین S را در سطح خود دارند، شناسایی کرده و آن‌ها را از بین ببرند. از آنجایی که این واکسن بسیار جدید است، محققان نمی‌دانند که اثر حفاظتی آن در برابر ویروس تا چه مدت ممکن است ادامه داشته باشد. این امکان وجود دارد که در ماه‌های پس از واکسیناسیون، تعداد پادتن‌ها و سلول‌های T کشنده کاهش یابد؛ اما سیستم ایمنی همچنین شامل لنفوسیت‌های B و T خاطره است که ممکن است اطلاعات مربوط به ویروس کرونا را برای سال‌ها حفظ کنند [۲۰، ۲۱] (شکل ۲).

کارآزمایی این واکسن با آزمودن بر روی بیشتر از ۲۰ هزار داوطلب در آفریقای جنوبی، انگلیس و برزیل انجام شده است. فاصله بین تزریق دو دوز این واکسن، بین ۱۰ تا ۱۲ هفته برآورد شده است. شرکت داروسازی اثربخشی واکسن آسترانکا در آزمایش‌های انسانی حدود ۷۰ درصد برآورد کرده‌اند. در یک مطالعه نشان داده شد که اگر دو دوز واکسن در فاصله کمتر از شش هفته تزریق شوند، اثر آن فقط ۵۴٫۹٪ است. اثر واکسن بعد از دوز دوم در کسانی که فاصله دوز ۱۲ هفته یا بیشتر بوده، به ۸۲٫۴٪ رسیده است [۲۰].

۱-۲-۳. واکسن جانسون & جانسون

واکسن جانسون & جانسون به JNJ-78436735 یا Ad26.COV2.S معروف است. مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌های آمریکا در ۲۸ فوریه ۲۰۲۱، استفاده از واکسن تک‌دوزی COVID-19 جانسون و جانسون را برای افراد ۱۸

در سطح خودشان وجود دارند را به قطعاتی تقسیم می‌کنند. این پروتئین‌های قطعه‌قطعه شده و قطعات پروتئین S توسط سیستم ایمنی بدن قابل تشخیص هستند. همچنین، آدنووایروس با روشن کردن دستگاه‌های هشدار سلول، سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کند. سلول، سیگنال‌های هشداردهنده‌ای برای فعال کردن سلول‌های ایمنی که در نزدیکی آن وجود دارد ارسال می‌کند. با بالا بردن این زنگ خطر، واکسن آسترانکا باعث واکنش شدید سیستم ایمنی بدن در برابر پروتئین‌های S می‌شود. هنگامی که یک سلول واکسینه شده می‌میرد، آوار آن حاوی پروتئین‌های S و قطعات پروتئینی است که می‌توانند توسط نوعی سلول ایمنی به نام سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن (antigen-presenting cell) جذب شوند. سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، قطعاتی از پروتئین S را در سطح خود ارائه می‌دهد. با تشخیص این قطعات توسط سلول‌های T کمکی (helper T cells)، سلول‌های T کمکی می‌توانند زنگ هشدار تولید کرده و به سایر سلول‌های ایمنی بدن برای مبارزه با عفونت کمک کنند. همچنین، لنفوسیت‌های B ممکن است به خوشه‌های ویروس کرونا در سطح سلول‌های واکسینه شده یا قطعات پروتئینی S شناور آزاد برخورد کنند. تعداد کمی از لنفوسیت‌های B ممکن است بتوانند بر روی پروتئین‌های S قفل شوند. اگر این سلول‌های B توسط سلول‌های T کمکی فعال شوند، شروع به تکثیر و ریختن آنتی‌بادی‌هایی می‌کنند که پروتئین S را هدف قرار می‌دهند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند روی پروتئین‌های S ویروس کرونا بچسبند، ویروس را برای از بین بردن نشانه‌گذاری کنند و با جلوگیری از اتصال خوشه‌ها به سلول‌های دیگر، از عفونت جلوگیری کنند. همچنین، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌توانند نوع دیگری از



شکل - ۲. چگونگی عملکرد واکسن آسترازنکا

محققان ژن S ویروس کرونا را به ویروس دیگری به نام Adenovirus 26 اضافه کردند. Adenovirus 26 آدنووایروس اصلاح شده‌ای است که می‌تواند وارد سلول‌ها شود، اما نمی‌تواند درون آن‌ها تکثیر شود یا باعث بیماری شود. ادامه مکانیسم این واکسن بر اساس چگونگی عملکرد آدنووایروس‌ها در انتقال ژن‌های ویروس بیماری‌زا به داخل سلول‌ها استوار است که در مطالب قبلی شرح داده شد. کلاً، واکسن‌های مبتنی بر آدنووایروس برای Covid-19 نسبت به واکسن‌های mRNA مربوط به مدرنا و فایزر مقاوم‌تر هستند. DNA به‌اندازه RNA شکننده نیست و پوشش پروتئین سخت

سال و بالاتر تأیید کرد. آزمایش‌های بالینی نشان داده است که یک دوز از واکسن در ایالات متحده با اثربخشی ۷۲ درصد و در کشورهایی که انواع جهش‌یافته با سرایت‌پذیری بالاتری دارند، اثربخشی کمتری دارد. این واکسن توسط اتحادیه اروپا، ایالات متحده و سایر کشورها برای استفاده اضطراری مجاز است. واکسن جانسون‌اند جانسون بر اساس دستورالعمل‌های ژنتیکی ویروس برای سنتز پروتئین S ساخته شده است؛ اما برخلاف واکسن‌های فایزر و مدرنا که دستورالعمل‌ها را در RNA تک رشته ذخیره می‌کنند، این واکسن از DNA دو رشته استفاده می‌کند و نوعی ناقل ویروسی یا وکتور است.

می‌شود. در مورد عوارض جانبی واکسن، چند مورد آلرژی شدید یا شوک آنافیلاکسی پس از تزریق این واکسن گزارش شده است. همچنین، به دلیل نگرانی از احتمال ایجاد لخته خونی پس از تزریق واکسن، سازمان دارویی اروپا به‌طور بررسی دقیق‌تر عوارض واکسن را در برنامه کار خود قرار داده است [۲۲-۲۵]

واکسن نوواکس و محلول آدجوانت کمکی آن (ماتریکس M1) هر دو در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد ذخیره می‌شوند [۲۷]. واکسن از طریق تحریک سیستم ایمنی بدن برای ساخت پادتن در برابر پروتئین S ویروس عمل می‌کند. محققان شرکت نوواکس برای ایجاد واکسن، کار خود را با ژن S اصلاح‌شده آغاز کردند. آن‌ها ژن را وارد ویروس دیگری می‌کنند که به آن باکلوویروس می‌گویند و اجازه می‌دهند سلول‌های حشره (مانند پروانه) را آلوده کنند (باکلوویروس‌ها ویروس‌های تخصصی حشرات هستند که از آن‌ها برای تولید پروتئین‌های نوترکیب استفاده می‌شوند). سلول‌های آلوده، پروتئین‌های S تولید کنند. این پروتئین‌ها خودبه‌خود به‌هم‌پیوسته و خوشه‌ها را ایجاد می‌کنند؛ همان اتفاقی که در سطح ویروس کرونا رخ می‌دهد. محققان پروتئین‌های S را از سلول‌های پروانه استخراج کرده و آن‌ها را به‌صورت نانوذرات شکل‌دهی می‌کنند. این نانوذرات از ساختار مولکولی ویروس کرونا تقلید می‌کنند، اما نمی‌توانند ویروس SARS-COV2 را تکثیر یا ایجاد کنند. واکسن به عضلات بازو تزریق می‌شود. هر تزریق شامل تعداد زیادی از نانوذرات پروتئین S، همراه با ترکیبی است که از درخت پوست صابون استخراج می‌شود. این ترکیب، سلول‌های ایمنی را به محل تزریق جذب می‌کند و باعث می‌شود آن‌ها با شدت بیشتری به نانوذرات پاسخ دهند. به این صورت که سلول‌های ایمنی به نام سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با نانوذرات واکسن روبرو شده و آن‌ها را جذب می‌کنند. سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، پروتئین‌های S را از بین می‌برد و برخی از قطعات آن‌ها را در سطح خود ارائه می‌کند. لنفوسیت‌های T کمکی ممکن است این قطعات را تشخیص دهند و فعال شوند. اکنون، لنفوسیت‌های T کمکی می‌توانند سلول‌های ایمنی دیگر مانند لنفوسیت‌های B را

آدنووایروس به محافظت از ماده ژنتیکی داخل آن کمک می‌کند. در نتیجه، واکسن جانسون و جانسون می‌تواند تا سه ماه در دمای ۳۶-۴۶ درجه فارنهایت (۲-۸ درجه سانتی‌گراد) در یخچال نگهداری شود. مکانیسم عمل این واکسن در تحریک تولید پادتن، دقیقاً مانند واکسن آسترزنکا است. این واکسن برخلاف سایر واکسن‌ها به‌صورت تک‌دوز تجویز

۳-۱. واکسن‌های مبتنی بر پروتئین‌های نوترکیب

واکسن‌های مبتنی بر پروتئین فقط شامل قسمت‌هایی از ویروس هستند که به بهترین وجه سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کنند. این نوع واکسن‌های COVID-۱۹، حاوی پروتئین‌های S بی‌ضرر هستند. هنگامی که سیستم ایمنی بدن پروتئین‌های S را تشخیص می‌دهد، پادتن و گلبول‌های سفید دفاعی تولید می‌کند. اگر بعداً فرد به ویروس آلوده شود، پادتن‌ها با ویروس مبارزه می‌کنند. پروتئین‌های نوترکیب ایمنی‌زایی کمی دارند و وقتی به‌تنهایی ارائه می‌شوند، برای ایجاد پاسخ ایمنی طولانی‌مدت به مواد کمکی یا آدجوانت احتیاج دارند [۲۶]؛ که به این منظور، مدیکاگو (ترکیبی از یونجه) به فرمولاسیون آن‌ها اضافه می‌شود [۲۷]. همچنین، ذرات شبه‌ویروس (VLP; virus-like particles) می‌توانند ایمنی‌زایی پروتئین‌های نوترکیب را افزایش دهد. از VLP قبلاً برای ایجاد واکسن علیه پاپیلومای انسانی (HPV; Human Papillomavirus) (۲۸) و هیپاتیت B استفاده شده است [۲۹]. از این گروه واکسن‌ها می‌توان به واکسن نوواکس و واکسن پاستور کووک اشاره کرد:

۳-۱-۱. واکسن نوواکس

نوواکس نوعی واکسن نانوذره مبتنی بر پروتئین نوترکیب است که از پروتئین S ویروس SARS-CoV-۲ تمام طول ساخته شده است. این واکسن که معروف به NVX-CoV2373 است [۲۷] در مرحله آزمایش بالینی فاز ۳ قرار دارد. برآورد شده که واکسن حدود ۹۶٪ در برابر ویروس SARS-COV2 ایمنی ایجاد می‌کند. برای تحریک سیستم ایمنی، دو دوز از این واکسن که در فاصله ۲۱ روز تزریق می‌شوند، ضروری است.

واکسن نوواکس، پروتئین S کامل مدنظر است و مدل آن به شکل ذرات کروی و شبه‌ویروس (مانند آدنووایروس) است، همچنین، آدجوانت‌هایی این نوع واکسن‌ها با هم فرق دارند. مثلاً، برای تحریک قوی‌تر سیستم ایمنی در واکسن نوواکس، از آدجوانت کمکی ماتریکس M استفاده می‌شود [۳۰] (شکل ۳).

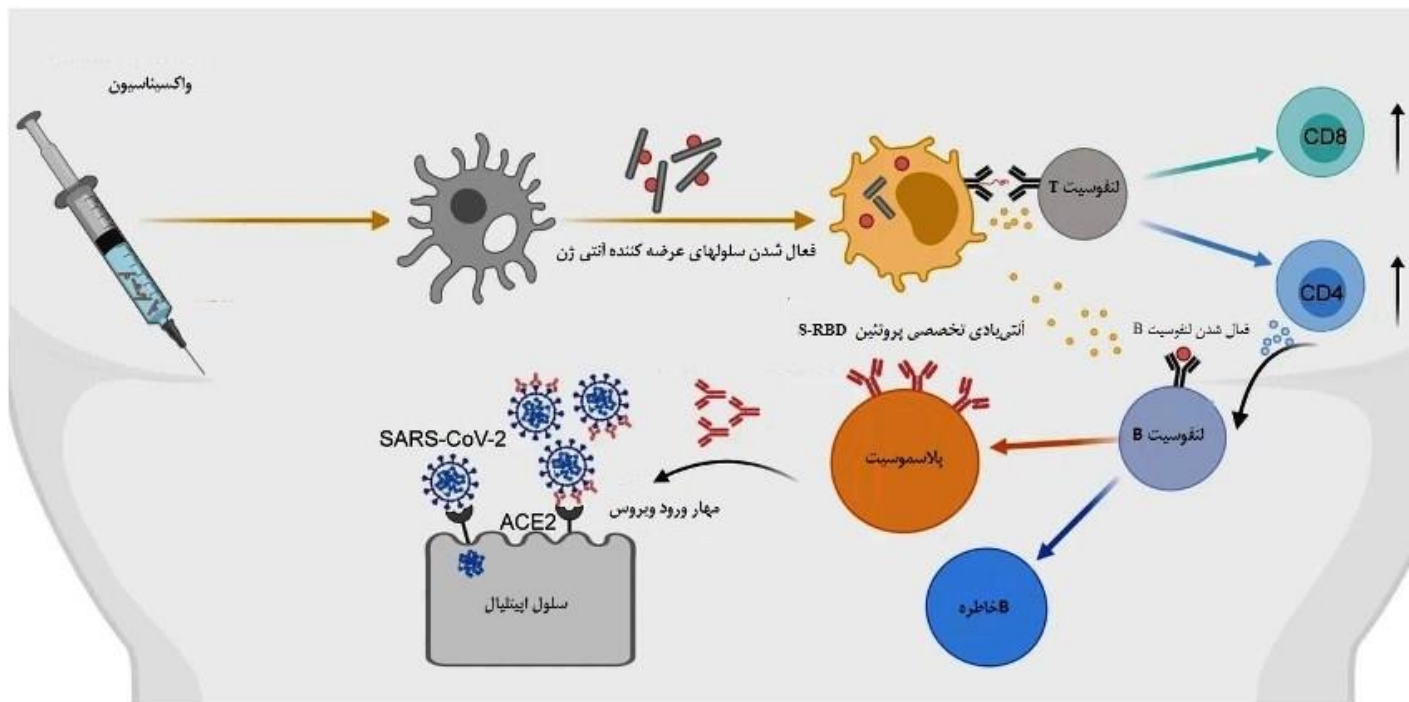
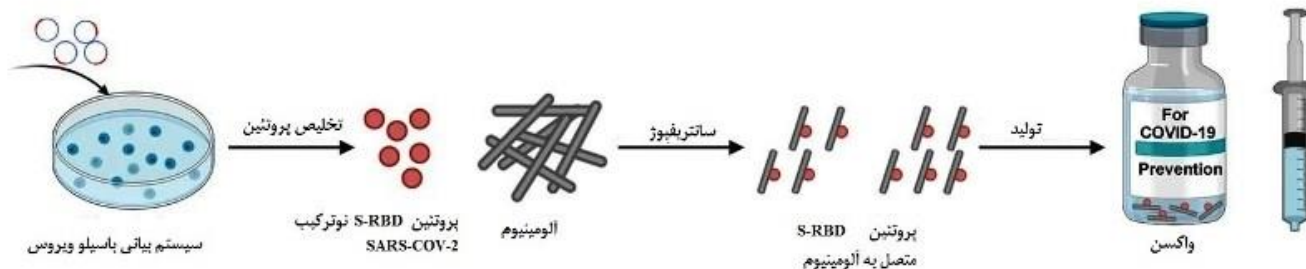
با تزریق دو دور از واکسن و با فاصله ۲۸ روز، فرد در برابر هر دو بیماری COVID-19 و کزاز ایمن می‌شود. با توجه به این‌که واکسن پاستور کووک، نوعی واکسن نوترکیب است، عوارض جانبی کمتری نسبت به بسیاری از واکسن‌های کرونای تولیدشده در جهان را دارد [30]. در ایران، مجوز مصرف اضطراری این واکسن برای گروه‌های سنی هجده سال به بالا صادرشده است در کشور کوبا، تزریق عمومی این واکسن آغازشده است که بازده آن پس از تزریق دوز اول، حدود ۸۰٪؛ و پس از تزریق دوز سوم به بیشتر از ۹۰٪ رسیده است. علاوه بر افراد بزرگسال، کارآزمایی بالینی این واکسن در کشور کوبا بر روی گروه‌های سنی ۵ تا ۱۷ نیز در حال انجام است.

برای پاسخ به واکسن، فعال کنند. سپس، لئوسیت‌های B تکثیر یافته و پادتن‌هایی را که هم‌شکل پروتئین‌های سطح آن است، بیرون می‌ریزند. اگر افراد واکسینه شده بعداً در معرض ویروس کرونا قرار بگیرند، آنتی‌بادی‌های آن‌ها می‌توانند روی پروتئین‌های S قفل شوند. ویروس کرونا نمی‌تواند وارد سلول‌ها شود و عفونت مسدود می‌شود. واکسن نوواکس همچنین می‌تواند با از بین بردن سلول‌های آلوده، نوع دیگری از ایمنی را ایجاد کند. وقتی ویروس SARS-COV2 حمله می‌کند، سلول‌های آلوده قطعاتی از پروتئین S آن را در سطح خود قرار می‌دهند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌توانند نوعی سلول ایمنی را به نام لئوسیت‌های T کشنده را فعال کنند که می‌توانند سلول‌های آلوده به ویروس کرونا را شناسایی کرده و آن‌ها را قبل از اینکه فرصتی برای تولید ویروس‌های جدید پیدا کنند، از بین ببرند.

توزیع و ذخیره واکسن نوواکس آسان‌تر از واکسن‌های فایزر و مدرنا است. درحالی‌که این واکسن‌ها باید منجمد نگه‌داشته شوند، نوواکس می‌تواند تا سه ماه در یخچال باقی بماند؛ اما اگر واکسن مؤثر واقع شود، دانشمندان به‌طورقطع نمی‌دانند چه مدت می‌تواند در برابر ویروس ایمنی ایجاد کند. اگر مانند واکسن‌های مبتنی بر پروتئین بیماری‌های دیگر عمل کند، ممکن است گروهی از سلول‌های خاص به نام لئوسیت‌های B و T خاطره ایجاد کند. این سلول‌ها اطلاعات مربوط به ویروس کرونا را برای سال‌ها یا حتی دهه‌ها حفظ می‌کنند و یک ضد حمله سریع را در پاسخ به عفونت جدید امکان‌پذیر می‌کنند [۲۷].

۳-۱-۲. واکسن پاستور کووک (مشترک ایران-کوبا)

پاستور کووک، تولید مشترک انستیتو واکسن فینلای کوبا و انستیتو پاستور ایران است. این واکسن در کشور کوبا «سوبرانا ۰۲» نام دارد. واکسن پاستور کووک، نوعی واکسن نوترکیب است که دارای بخشی از پروتئین S ویروس SARS-COV2 است. ساخت این واکسن بر پایه آدنووایروس یا ناقل ویروسی است و برای افزایش ایمنی و تحریک سیستم ایمنی، ناحیه BRD از پروتئین S ویروس با قسمتی از پروتئین «توکسوئید» کزاز پیوند شده یا به‌اصطلاح «کونژوگه» شده است. فرق این واکسن با واکسن نوواکس در این است که در



شکل-۳. مکانیسم عملکرد واکسن پاستور-کووک

پس از تزریق دوز دوم (روز ۵۱ از شروع اولین تزریق)، به درون بینی ریخته می‌شود. با توجه به اینکه که این ویروس ابتدا در قسمت بینی و حلق جایگزین می‌شود، با ایجاد ایمنی در این مناطق می‌توان جلوی استقرار آن را گرفت.

واکسن رازی کووپارس اولین واکسن تزریقی- استنشاقی پروتئین نو ترکیب کرونا است که توسط موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی کرج و مطابق با دستورالعمل سازمان جهانی بهداشت تولید شد. این واکسن در حال حاضر در حال گذراندن فازهای کارآزمایی بالینی خود بر روی

۳-۱-۳. واکسن ایرانی رازی کووپارس

رازی کووپارس نوعی واکسن نو ترکیب است که به صورت دو دوز تزریقی (تزریق عضلانی) و دوز سوم استنشاقی مصرف می‌شود. واکسن رازی کووپارس حاوی اجزا و بخش‌های ویروسی نیست، در این واکسن، قسمتی از پروتئین ویروس SARS-COV-2 را جدا کرده و پس از فرآوری، واکسن برای تزریق آماده می‌شود. فاصله بین دوز اول و دوم واکسن رازی کووپارس سه هفته است. دوز سوم استنشاقی یک ماه

تضمین ایمنی دلخواه استفاده کرد. واکسن‌های شرکت‌های چینی سینوفارم و سینوواک، واکسن کوواکسین هندی و واکسن ایرانی کو ایران برکت از ویروس غیرفعال SARS-COV2 برای ایجاد ایمنی بدن استفاده می‌کنند [۳۱].

۱-۲. واکسن سینوفارم (Sinopharm)

در اوایل سال میلادی ۲۰۲۰، انستیتوی محصولات بیولوژیکی پکن، ویروس غیرفعال به نام BBIBP-CoV ایجاد کرد. آزمایش‌های بالینی که توسط شرکت دولتی سینوفارم انجام شد، نشان داد که میزان کارایی آن ۷۹٪ است. چین واکسن را تأیید کرد و به زودی صادرات آن را به سایر کشورها آغاز کرد. در ۷ ماه مه، سازمان بهداشت جهانی تخمین اثربخشی این واکسن را ۷۸٫۱ درصد اعلام کرد.

واکسن سینوفارم با تحریک سیستم ایمنی بدن برای ساخت آنتی‌بادی علیه ویروس SARS-CoV-2 عمل می‌کند. آنتی‌بادی‌ها به پروتئین‌های S ویروسی متصل می‌شوند. محققان چینی، ذخایر زیادی از ویروس SARS-CoV-2 تولید کردند و آن‌ها را با یک ماده شیمیایی به نام بتا-پروپیولاکتون (beta-propiolactone) مخلوط کردند. این ترکیب با اتصال به ژن‌های ویروس‌های کرونا، آن‌ها از کار می‌اندازد. ویروس‌های کرونا غیرفعال دیگر نمی‌توانند تکثیر شوند؛ اما پروتئین‌های آن‌ها از جمله پروتئین S دست‌نخورده باقی ماند. سپس، محققان ویروس‌های غیرفعال را بیرون کشیده و آن‌ها را با مقدار کمی از ترکیبات پایه آلومینیوم به نام ترکیب آدجوانت مخلوط می‌کنند. مواد کمکی سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کنند تا پاسخ به واکسن را افزایش دهد.

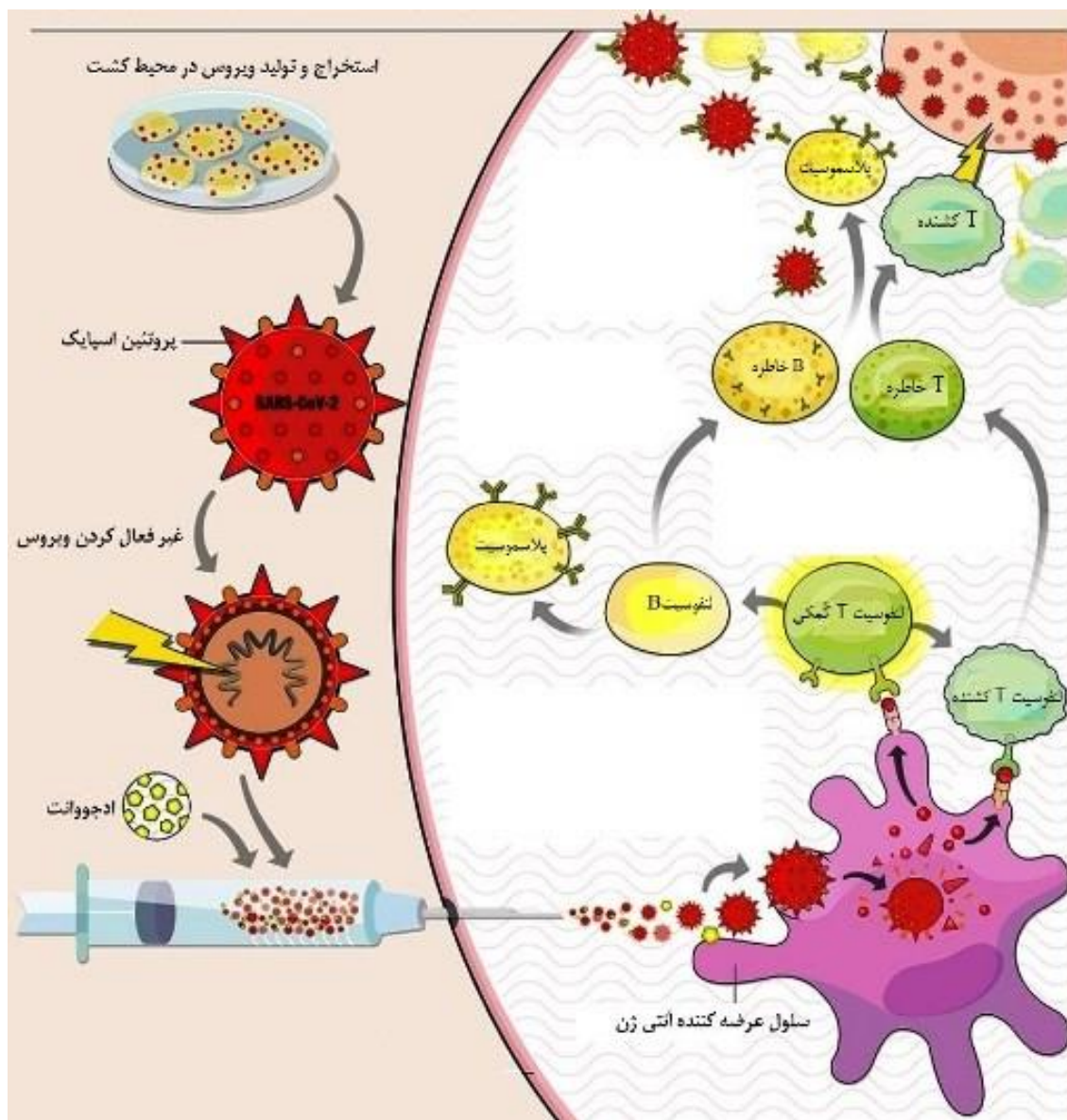
داوطلبان است. در مورد شرایط نگهداری و معایب این واکسن، هیچ گونه اطلاعاتی در مقالات چاپ شده موجود وجود ندارد.

۳-۱-۴. واکسن فخرآ

واکسن فخرآ، واکسنی نوترکیب است که و در سنتز آن از قطعات ویروس و قطعات پروتئینی استفاده شده است. این واکسن به صورت دو دوز تزریقی عضلانی و یک دوز استنشاقی طراحی شده است. در حال حاضر، واکسن فخرآ در حال گذراندن مراحل کارآزمایی بالینی بر روی داوطلبان است. در مورد شرایط نگهداری و معایب این واکسن، هیچ گونه اطلاعاتی در مقالات چاپ شده موجود وجود ندارد.

۲. واکسن‌های ویروس کامل

در واکسن ویروس کامل، از ویروس غیرفعال یا ویروس زنده ضعیف شده غیر بیماری‌زا استفاده می‌شود. وقتی سلول‌های ایمنی بدن با این نوع واکسن مواجه می‌شوند، شروع به تولید پادتن می‌کنند. این پادتن‌ها در بدن باقی می‌مانند و در مرحله بعدی، اگر ویروس واقعی وارد بدن شود، سبب ایمنی در برابر ویروس می‌شود. یکی از معایب این نوع واکسن این است که سنتز این واکسن نیاز به رشد مقادیر زیادی ویروس در آزمایشگاه و تدارکات متنوع دیگر دارد. به همین دلیل، ساخت واکسن‌هایی این‌چنین زمان زیادی می‌برد. علاوه بر این، با وجود اینکه واکسن‌هایی که بر اساس ویروس غیرفعال یا کشته‌شده تولید می‌شوند، واکسن‌هایی ایمن می‌باشند، ولی پاسخ ایمنی قوی تولید نمی‌کنند. در این موارد، به منظور ایجاد پاسخ ایمنی مناسب‌تر، بایستی واکسیناسیون تکرار شود و از محیط‌های کمکی «یا اصطلاحاً آدجوانت‌های کمکی» برای



شکل-۴. مکانیسم عملکرد واکسن‌های حاوی ویروس غیرفعال

فعال شده می‌تواند به سلول‌های ایمنی دیگر برای پاسخ به واکسن کمک کند. لنفوسیت‌های B نیز ممکن است با ویروس کرونا غیرفعال روبرو شوند. لنفوسیت‌های B دارای پروتئین‌های سطحی به شکل‌های بسیار متنوعی هستند و تعداد کمی از آنها ممکن است شکل مناسبی برای چفت شدن با پروتئین S ویروس کرونا داشته باشند. هنگامی که گیرنده سلول B با اسپایک ویروس قفل می‌شود، می‌تواند بخشی یا تمام ویروس را به داخل خود کشانده و قطعات ویروس کرونا را در سطح خود ارائه دهد. یک سلول کمکی T فعال شده در برابر ویروس کرونا می‌تواند بر روی همین قطعات

از آنجایی که ویروس‌های کرونا در واکسن BBIBP-CorV مرده‌اند، می‌توان آن‌ها را با اطمینان از عدم ابتلا به عفونت COVID-19 به فرد تزریق کرد. پس از ورود به داخل بدن، برخی از ویروس‌های غیرفعال توسط سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن بلعیده می‌شوند. سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، ویروس کرونا را از بین می‌برد و برخی از قطعات آن را در سطح خود ارائه می‌دهد. لنفوسیت‌های T کمکی ممکن است این قطعات را تشخیص دهند، به آن‌ها متصل شده و فعال شوند. سلول T

ایمنی بدن استفاده می‌کنند. مکانیسم عمل واکسن در تحریک سیستم ایمنی بدن مانند واکسن سینوفارم است [۳۲].

واکسن سینوواک در دو دوز و به فاصله ۱۴ روز به افراد تزریق می‌شود. مزیت اصلی واکسن سینوواک این است که امکان نگهداری آن در دمای ۲ تا ۸ درجه در یخچال معمولی وجود دارد. شرکت کروناوک اعلام کرده است که واکسن بی‌خطر است و دو مورد تب شدید پس از تزریق واکسن گزارش شده است که با داروی تب بر برطرف شده‌اند. در تاریخ پنجم June ۲۰۲۱، وزارت بهداشت چین مجوز تزریق اضطراری این واکسن در کودکان و نوجوانان ۱۷-۳ ساله را صادر کرد.

۲-۳. واکسن بهارات بیوتک یا کوواکسین

این واکسن نیز مانند دو واکسن چینی معرفی شده، از ویروس غیرفعال SARS-COV2 برای ایجاد ایمنی در بدن استفاده می‌کند. شرکت هندی بهارات بیوتک با همکاری موسسه ملی ویروس‌شناسی و شورای تحقیقات پزشکی هند واکسن غیرفعال کوواکسین را برای ایمنی برابر SARS-COV2 تولید کرد. هند واکسن را برای استفاده اضطراری در تاریخ ۳ ژانویه ۲۰۲۱ مجاز دانست و نتایج آزمایش‌های بعدی نشان داد که این واکسن دارای اثربخشی ۷۸ درصدی است. از عوارض جانبی واکسن در برخی افراد می‌توان به شوک آنافیلاکسی، ضعف، تب، درد عضلانی، درد در ناحیه شکم، سردرد، تهوع، استفراغ، گیجی، سرفه، لرزش و احساس سرما، تورم و درد در ناحیه تزریق اشاره کرد. البته، شایع‌ترین عارضه، درد در ناحیه تزریق است [۳۵].

کوواکسین با تحریک سیستم ایمنی بدن برای ساخت آنتی‌بادی علیه SARS-COV2 کار می‌کند. آنتی‌بادی‌ها به پروتئین‌های S ویروسی متصل می‌شوند. پس از کشت، مقدار زیادی کرونا ویروس با استفاده از یک ماده شیمیایی به نام «بتا-پروپیولاکتون» غیرفعال می‌شوند. کرونا ویروس‌های غیرفعال نمی‌توانند تکثیر کنند ولی پروتئین‌های S آن‌ها سالم باقی می‌مانند. سپس، محققان ویروس‌های غیرفعال را استخراج می‌کنند و آن‌ها را با مقدار کمی از ترکیب پایه آلومینیوم کمکی به نام «آدجوانت» مخلوط می‌کنند.

ارائه شده در سطح لنفوسیت B قفل شود. وقتی این اتفاق می‌افتد، سلول B نیز فعال شده، آنتی‌بادی‌هایی را که در واقع همان پروتئین‌های سطح آن‌ها هستند تکثیر کرده و بیرون می‌ریزد. اگر بدن فرد با BBIBP-CorV واکسینه شود، می‌تواند به عفونت ویروس SARS-CoV-2 پاسخ دهد. لنفوسیت‌های B پادتن تولید می‌کنند و این پادتن به مهاجمان می‌چسبد. آنتی‌بادی‌هایی که پروتئین S را هدف قرار می‌دهند می‌توانند از ورود ویروس به سلول جلوگیری کنند. انواع دیگر آنتی‌بادی‌ها ممکن است ویروس را از طرق دیگر مسدود کنند. آزمایش‌های بالینی سینوفارم نشان داده است که BBIBP-CorV می‌تواند از افراد در برابر ویروس محافظت کند؛ اما هیچ‌کس هنوز نمی‌تواند بگوید که این محافظت چه مدت طول می‌کشد. در طول زمان، امکان دارد سطح آنتی‌بادی کاهش یابد؛ اما لنفوسیت‌های B و T خاطره ممکن است اطلاعات مربوط به ویروس کرونا را برای مدت‌های طولانی حفظ کند [۳۲، ۳۳] (شکل ۴).

برای تحریک سیستم ایمنی، دو دوز از این واکسن که در فاصله ۲۸ روز تزریق می‌شود، ضروری است. مزیت واکسن سینوفارم این است که به دمای خیلی کم نیاز ندارد و می‌توان در دمای معمولی یخچال از آن نگهداری کرد. در مورد عوارض جانبی واکسن، تاکنون، هیچ‌گونه عوارض جانبی قابل توجهی در نتیجه تزریق این واکسن مشاهده نشده است. باین‌وجود درد، قرمزی، تورم، سفتی و خارش در ناحیه تزریق، ضعف، تب موقت، سردرد، سرگیجه، تهوع و اسهال از جمله عوارضی است که در برخی افراد مشاهده شده است [۳۲].

۲-۲. واکسن سینوواک (Sinovac)

شرکت خصوصی چینی سینوواک واکسن ویروس SARS-CoV-2 به نام کروناوک (CoronaVac) را تولید کرد. این واکسن برای استفاده در چین تأیید شده و برای استفاده اضطراری در بیش از ده کشور دیگر مجاز است. در آزمایشی، محققان برزیلی دریافتند که این ماده در برابر عفونت ۵۰/۶۵ درصد تأثیر دارد. در آزمایشی دیگر در ترکیه، محققان دریافتند که این اثر در برابر عفونت‌های Covid-19، حدود ۹۱/۲۵ درصد است. واکسن چینی سینوواک مانند واکسن سینوفارم، از ویروس غیرفعال SARS-COV2 برای ایجاد

آدجوانت‌ها سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کنند تا پاسخ آن به واکسن را افزایش دهد. ادامه مراحل کار تا تولید آنتی‌بادی مانند واکسن سینوفارم است. کوواکسین باید در دمای ۲-۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. برای ایمنی، دو دوز و با فاصله چهار هفته تزریق می‌شود. محققان مجبورند ماه‌ها به بررسی نتایج بپردازند تا ببینند اثرات حفاظتی واکسن تا چه مدت ادامه می‌یابد. در مورد این واکسن نیز، درگیری سلول‌های لنفوسیت B و T و ذخیره طولانی اطلاعات توسط این سلول‌ها در زمانی طولانی‌تر مطرح است [۳۵، ۳۶].

۲-۴. واکسن کوو ایران برکت

واکسن کوو ایران برکت، مانند ۳ واکسن معرفی شده قبلی، ایجاد ایمنی در بدن بر اساس استفاده از ویروس غیرفعال استوار است. پس از استخراج ویروس SARS-COV2 از بدن بیمار، ویروس در محیط آزمایشگاهی کشت داده می‌شود و به سلول حیوانی انتقال داده می‌شود؛ مثلاً در آزمایشگاه با روش‌هایی به سلول‌های کلیه میمون وارد می‌شود؛ سپس از این بافت جدا شده و ویروس غیرفعال می‌شود؛ پس از طی این مراحل یک واکسن ساخته می‌شود. میزان اثر بخشی واکسن کوو ایران برکت ۹۳٪ اعلام شده؛ اما در مورد جزئیات دقیق تر ساخت این واکسن اطلاعات بیشتری در دسترس نیست.

جدول-۱. بررسی اجمالی اساس تولید واکسن برای CoV

نام واکسن	پایه و اساس تولید واکسن	هدف	مزایا	معایب
مدرنا	واکسن‌های RNA	پروتئین S	نیازی به ویروس عفونی نیست. تولید سریع واکسن	نیاز به نگهداری در دمای بسیار پایین و تجهیزات مرتبط
فایزر				
اسپوتنیک V	واکسن‌های DNA	پروتئین S	نیازی به ویروس نیست. هزینه‌های تولید کم است، پایداری حرارت بالا است، تولید سریع امکان‌پذیر است.	نیاز به دستگاه‌های مخصوص برای رسیدن به ایمنی‌زایی خوب
آسترازنکا				
جانسون و جانسون				
نووواکس	واکسن‌های پروتئین نو ترکیب	پروتئین S	نیازی به ویروس نیست. می‌توان از مواد کمکی برای افزایش ایمنی‌زایی استفاده کرد.	ممکن است ظرفیت تولید جهانی آن محدود باشد.
پاستور-کوواک				
رازی کووپارس				
فخرا				
سینوفارم	واکسن‌های غیرفعال	ویروس کامل	می‌توان از مواد کمکی برای افزایش ایمنی‌زایی استفاده کرد.	مقادیر زیادی از ویروس عفونی باید مورد استفاده قرار گیرد
سینوواک				
واکسن کوو ایران برکت				

بحث

SARS-CoV-2 مقاومت در برابر عفونت COVID-19 را تسهیل کند. آسیب‌شناسی ایمنی و افزایش وابستگی به آنتی‌بادی چالش‌های واقعی برای تولید واکسن‌های SARS-CoV هستند [۱۹]. مطالعات نشان داده است که ویروس‌های غیرفعال می‌توانند باعث آسیب ایمنی آئوزینوفیلی در موش‌های جوان و پیر شوند. با این وجود، شناسایی یک ترکیب کمکی یا آدجوانت مناسب که مدت‌زمان پاسخ ایمنی ناشی از واکسن و ایمونوپاتولوژی ریه ناشی از CoV را پس از عفونت طبیعی افزایش دهد، از اهمیت زیادی برخوردار است [۲۱]. استفاده از آدجوانت می‌تواند به‌طور قابل توجهی باعث افزایش تیتراژ آنتی‌بادی طبیعی سرم و کاهش تیتراژ ویروس ریه در روز سوم پس از چالش شود. در حالی که واکسن‌های غیر کمکی با

عفونت COVID-19 یادآور قدرتمندی از توانایی بیماری‌های عفونی برای بیمار کردن، کشتن و از هم گسیختن حتی پیشرفته‌ترین جوامع انسانی است. شیوع سریع بیماری و انتشار زودهنگام توالی ویروس، شروع اولیه تهیه واکسن در برخی جوامع را راحت‌تر کرد [۳۷]. مشکل اساسی و چالشی که امروز با آن روبرو هستیم ظهور ماندگار CoV های جدید حیوانی و انسانی است. عدم موفقیت در شناسایی زودهنگام ویروس جدید ممکن است به شیوع گسترده‌ای منجر شود. علاوه بر این، شبکه حمل‌ونقل و ارتباطات گسترده خطر قرار گرفتن در معرض عوامل بیماری‌زا را بیشتر و بیشتر افزایش داده است [۳۸]؛ بنابراین، تولید واکسن‌های مناسب در برابر

نتیجه‌گیری

موضوع قابل توجه در انتخاب و تداوم استفاده از واکسن‌های معرفی شده فوق، یک استراتژی جامع پس از اثربخشی برای مراحل بعدی اطمینان از واکسیناسیون جمعیت جهانی است. این ملاحظات باید شامل چگونگی تولید میلیاردها دوز واکسن با کیفیت بالا، پشتیبانی از خرید واکسن، هماهنگی تأمین، توزیع عادلانه واکسن و تدارکات واکسن جهانی باشد که همگی مقدمه یک کمپین عظیم واکسیناسیون هستند. هدف قرار دادن افراد در هر سنی برای بهبود گسترده کاربرد واکسن و بهینه‌سازی رژیم‌های واکسیناسیون از جمله مواردی است که بایستی مورد توجه خاص قرار گیرد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله، از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فرهنگیان تقدیر و تشکر می‌شود.

تضاد منافع: نویسنده تصریح می‌کند که هیچ تضاد منافعی در مقاله حاضر وجود ندارد.

منابع

- [۱] Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clinical microbiology reviews*. ۲۰۱۵;۲۸(۲):۴۶۵-۵۲۲
- [۲] Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *The Pediatric infectious disease journal*. ۲۰۲۰;۳۹(۵):۳۵۵

افزایش قابل توجه ایمونوپاتولوژی اتوزینوفیلی ریه‌ها در روز ۶ پس از چالش همراه هستند [۳۷، ۳۸]. برخلاف واکسن ویروس کامل، واکسن mRNA به شیوه ساده‌تری در آزمایشگاه سنتز می‌شود. از مزایای دیگر این روش، سنتز مقادیر زیادی mRNA در زمان کوتاه و ایمنی‌زایی بالا است [۳۹]. با این وجود، واکسن‌های mRNA سنتز شده علیه ویروس SARS-COV-2 محدودیت‌هایی از نظر تجهیزات و دمای نگهداری دارند؛ مثلاً واکسن فایزر بایستی در دمای منفی ۷۵ و واکسن مدرنا در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شوند که تجهیزات گران‌قیمتی به این منظور مورد نیاز است. شکنندگی mRNA به دلیل تک رشته و بدون پوشش بودن، از معایب دیگر این نمونه واکسن‌ها است [۱۴، ۳۲]. در واکسن‌های ناقل ویروسی DNA، از ویروس ناقل غیر بیماری‌زا برای انتقال ژن‌های ویروس SARS-COV-2 به درون سلول‌ها استفاده می‌شود. از این روش قبلاً برای سنتز چند واکسن علیه بیماری‌هایی مانند هاری، ایدز و ابولا استفاده شده است. این نمونه واکسن در آزمایش‌های انسانی بی‌خطر بوده، ایمنی‌زایی نسبتاً خوبی دارند، در مقایسه با واکسن‌های mRNA مقاوم‌تر است و شکنندگی کمتری دارد؛ زیرا DNA دو رشته است و پوشش محکم آدنووایروس به حفظ ماده ژنتیکی درون آن کمک می‌کند؛ بنابراین، نیازی به انجماد این نمونه واکسن نیست و انتظار می‌رود این واکسن در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد یخچال حداقل شش ماه دوام بیاورد. از معایب این نمونه واکسن‌ها می‌توان به محدودیت در آزمایشگاه ایمن خاص برای تکثیر آن‌ها اشاره کرد [۳۱، ۳۳-۳۵]. واکسن‌های مبتنی بر پروتئین نوترکیب، واکسن‌هایی هستند که ایمنی مناسب آن‌ها به کمک ترکیبات آدجوانت امکان‌پذیر است. این نوع واکسن‌ها برای افراد حساس و آسیب‌پذیر مناسب است. از واکسن‌های مبتنی بر پروتئین نوترکیب، می‌توان به واکسن هیپاتیت ب و زونا اشاره کرد [۳۶]. اطلاعات مربوط به واکسن‌های معرفی شده و اساس عملکرد آنها، در جدول شماره یک ارائه شده است. همچنین، آمار واکسن‌های مختلف استفاده شده در ایران تا تاریخ ۱۴۰۰/۰۶/۰۸ در جدول ۲ اعلام شده است.

- [۱۱] Casalino L, Gaieb Z, Goldsmith JA, Hjorth CK, Dommer AC, Harbison AM, et al. Beyond shielding: the roles of glycans in the SARS-CoV-2 spike protein. *ACS Central Science*. ۲۰۲۰;۶(۱۰):۳۴-۱۷۲۲
- [۱۲] Pascolo S. Synthetic messenger RNA-based vaccines: from scorn to hype. *Viruses*. ۲۰۲۱;۱۳(۲):۲۷۰
- [۱۳] Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. ۲۰۲۰
- [۱۴] Meo S, Bukhari I, Akram J, Meo A, Klonoff D. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. ۲۰۲۱;۲۵(۳):۹-۱۶۶۳
- [۱۵] Roncati L, Corsi L. Nucleoside-modified messenger RNA COVID-19 vaccine platform. *Journal of Medical Virology*. ۲۰۲۱;۹۳(۷):۷-۴۰۵۴
- [۱۶] Noor R. Developmental Status of the Potential Vaccines for the Mitigation of the COVID-19 Pandemic and a Focus on the Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Moderna mRNA Vaccines. *Current clinical microbiology reports*. ۸-۲۰۲۱:۱
- [۱۷] Crommelin DJ, Anchordoquy TJ, Volkin DB, Jiskoot W, Mastrobattista E. Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. ۲۰۲۱;۱۱۰(۳):۱۰۰۱-۹۹۷
- [۱۸] Garofalo M, Staniszevska M, Salmaso S, Caliceti P, Pancer KW, Wiczorek M, et al. Prospects of replication-deficient adenovirus based vaccine development against SARS-CoV-2. *Vaccines*. ۲۰۲۰;۸(۲):۲۹۳
- [۳] Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *viruses*. ۲۰۱۹;۱۱(۱):۵۹
- [۴] Alavian F, Alavian K. Pregnancy and COVID-19: Physiology, some Challenges, and Solutions. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. ۲۰۲۱;۲۴(۱۱۱)-۹۹:(۱
- [۵] Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*. ۲۰۲۰;۶-۹۱:۲۶۴
- [۶] Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet*. ۲۰۲۰;۳۹۵(۱۰۲۲۵):۹۷-۶۸۹
- [۷] Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology*. ۲۰۲۰;۴۲(۱):۱۱-۳
- [۸] Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging microbes & infections*. ۲۰۲۰;۹(۱):۵۶-۷۴۷
- [۹] Alavian F. SARS-CoV-2 Neuroinvasion Potential; Narrative Review. *Journal of Military Medicine*. ۲۰۲۰;۲۲(۱۱):۶۱-۱۱۵۳. eng.
- [۱۰] Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *Journal of clinical medicine*. ۲۰۲۰;۹(۳):۶۲۳

therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Frontiers in immunology*. ۲۰۲۰;۱۱:۱۸۸

[۲۹] Ho JK-T, Jeevan-Raj B, Netter H-J. Hepatitis b virus (hbv) subviral particles as protective vaccines and vaccine platforms. *Viruses*. ۲۰۲۰;۱۲(۲):۱۲۶

[۳۰] Yaffe H. Cuba's five COVID-۱۹ vaccines: the full story on Soberana ۰۲/۰۱/Plus, Abdala, and Mambisa. *LSE Latin America and Caribbean Blog*. ۲۰۲۱

[۳۱] Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-۲ vaccine pipeline: an overview. *Current tropical medicine reports*. ۲۰۲۰;۷(۲):۴-۶۱

[۳۲] Baraniuk C. What do we know about China's covid-۱۹ vaccines? *bmj*. ۲۰۲۱;۳۷۳

[۳۳] Crasto A. BBIBP-CorV, Sinopharm COVID-۱۹ vaccine. *New Drug Approvals* <https://newdrugapprovals.org/۲۳/۰۳/۲۰۲۱/bbibp-corv-sinopharm-covid-۱۹-vaccine/> Accessed on April. ۲۰۲۱;۱۲:۲۰۲۱

[۳۴] Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Piorelli R, Conde MTRP, Batista AP, Zeng G, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-۱۹ (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac-PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. ۲۰۲۰;۲۱(۱):۳-۱

[۳۵] Thiagarajan K. What do we know about India's Covaxin vaccine? *bmj*. ۲۰۲۱;۳۷۳

[۳۶] Thiagarajan K. Covid-۱۹: India is at centre of global vaccine manufacturing, but opacity threatens public trust. *British Medical Journal Publishing Group*; ۲۰۲۱

[۱۹] Baraniuk C. Covid-۱۹: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *bmj*. ۲۰۲۱;۳۷۲

[۲۰] Wise J. Covid-۱۹: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs ۱۲week dosing interval. *British Medical Journal Publishing Group*; ۲۰۲۱

[۲۱] Mahase E. How the Oxford-AstraZeneca covid-۱۹ vaccine was made. *bmj*. ۲۰۲۱;۳۷۲

[۲۲] Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-۱۹. *Jama*. ۲۰۲۱;۳۲۵(۱۵):۱۵۷۵

[۲۳] Newsroom C. FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-۱۹ Vaccine Use Following Thorough Safety Review.

[۲۴] Lazer D, Ognyanova K, Green J, Baum M, Perlis RH, Druckman J, et al. The COVID States Project# ۴۸: Assessing the impact of the pause in Johnson & Johnson vaccine use on COVID-۱۹ vaccination intent. ۲۰۲۱

[۲۵] Challener CA. Can vaccine development be safely accelerated. *Pharm Technol*. ۲۰۲۰;۴۴(۴):۶-۲۲

[۲۶] Pérez O, Batista-Duharte A, González E, Zayas C, Balboa J, Cuello M, et al. Human prophylactic vaccine adjuvants and their determinant role in new vaccine formulations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. ۲۰۱۲;۴۵(۸):۹۲-۶۸۱

[۲۷] Keech C, Albert G, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, et al. First-in-human trial of a SARS CoV ۲ recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *medRxiv*. ۲۰۲۰

[۲۸] Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, Del Porto P. The use of both

- [۳۷] Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *Journal of virology*. ۲۰۱۵;۸۹(۶):۳۰۰۷-۲۹۹۵
- [۳۸] Zhou P, Li Z, Xie L, An D, Fan Y, Wang X, et al. Research progress and challenges to coronavirus vaccine development. *Journal of medical virology*. ۲۰۲۱;۹۳(۲):۵۴-۷۴۱
- [۳۹] Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. ۲۰۲۰;۵۸۶(۷۸۳۰):۷۱-۵۶۷