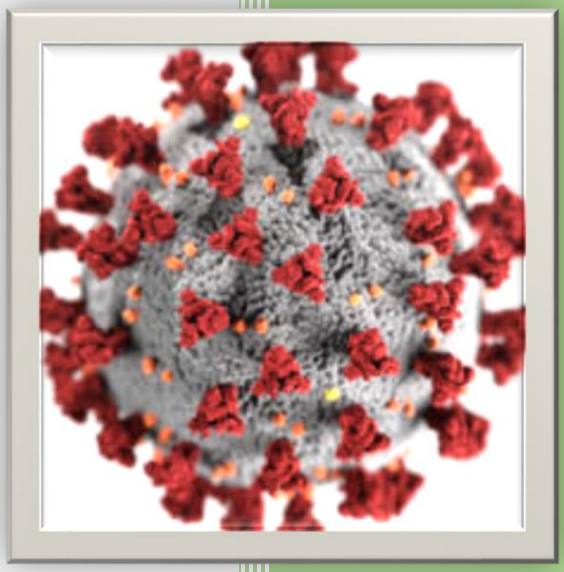
دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پزشکی

معاونت پژوهشی و فناوری

دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره دوازدهم:

چگونگی تولید واکسن کووید-۱۹

دکتر مهرداد روانشاد[۱]، دکتر علی اکبر پورفتح اله[۲]

[۱] گروه ویروس‌شناسی و [۲] گروه ایمونولوژی

دانشکده علوم‌پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

ravanshad@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

۸ اردیبهشت ۱۳۹۹

چگونگی تولید واکسن کووید-۱۹
(چالش‌ها و پیشرفت‌ها)

دکتر مهرداد روانشاد[۱]، دکتر علی اکبر پورفتح اله[۲]
با همکاری: آرزو نبی‌زاده[۱]

۱- گروه ویروس‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم‌پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
۲- گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

ravanshad@modares.ac.ir

مقدمه

بیماری پنومونی کووید-۱۹ (COVID-19)، نا شی از کروناویروس جدید SARS-CoV-2 که در اواخر سال ۲۰۱۹ از شهر ووهان چین شیوع یافت، تهدیدات بهدا شتی ا سا سی را برای سلامت عمومی جهان بوجود آورده ا ست و اگرچه تحقیقات گسترده‌ای در مراکز عمده پژوهشی در سراسر دنیا در مورد این ویروس در حال انجام می‌باشد، که می‌تواند در م سیرهای ت شخی صی، درمانی و کنترل بیماری موثر واقع گردد، اما تاکنون درمان اخت صا صی و موثری برای آن معرفی نگردیده است.

سی ستم ایمنی مجموعه ای از بافت ها، سلولها و فاکتورهای تر شحی می با شد که فعالیت عمده آنها محافظت بدن در برابر عوامل عفونی و بیماری زا منجمله ویروس ها، باکتریها و ســـایر عوامل می باشـــد. از راه‌های کارآمد جهت بهبود بیماران و افزایش دقت عملکرد ســیســـتم ایمنی در جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های عفونی مانند کووید-۱۹ می‌توان به **"واکسیناسیون"** اشاره کرد. سیستم ایمنی مجموعه‌ای از بافت‌ها، سلول‌ها و فاکتورهای ترشحی می‌باشد که فعالیت عمده آن‌ها محافظت بدن در برابر عوامل عفونی و بیماری‌زا ازجمله ویروس‌ها، باکتری‌ها و سایر عوامل می‌باشد.

پیام به عموم مردم: در حال حا ضر به دلیل در د سترس نبودن واکسن و درمان اختصا صی برای بیماری کووید-۱۹، رعایت بهداشـــت فردی و عمومی و فاصـــله‌گذاری اجتماعی می‌تواند منجر به کاهش انتشـــار ویروس و بنابراین کنترل بیماری گردد.

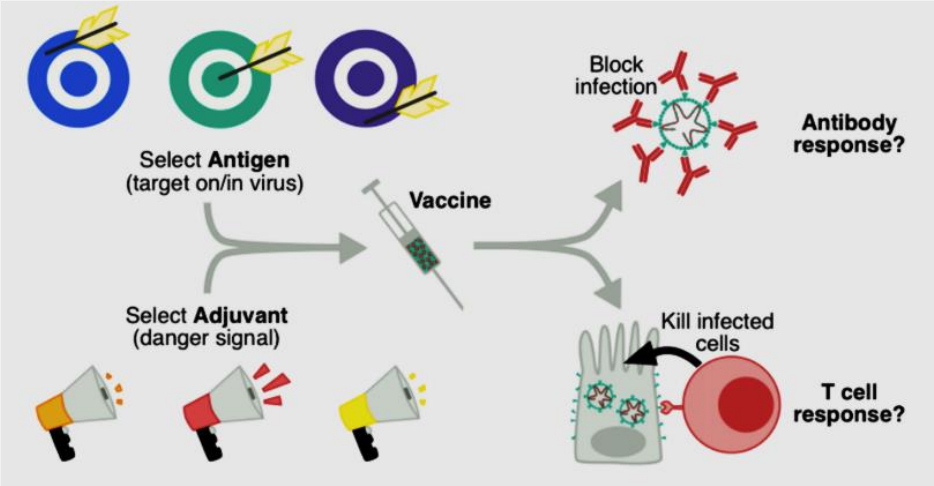
واکسیناسیون

معمولاً واکسن‌ها از اجزا یا بخش‌هایی از عوامل عفونی ساخته می شوند که توانایی ایجاد بیماری در بدن فرد را ندارد، اما در زمان ورود به بدن منجر به پا سخ سی ستم ایمنی می شوند که این پا سخ امینی در بدن به صورت خاطره باقی خواهد ماند و به سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند تا در زمان مواجهه با عوامل عفونی بیماری‌زا پاسخ موثر و کارآمدی از خود نشان دهد و علی‌رغم ورود عوامل بیماری‌زا به بدن، فرد دچار بیماری و عوارض شدیدی نشود؛ که اصطلاحاً به این مورد مصونیت گفته می‌شود.

دو هدف عمده‌ی واکسیناسیون، پیش‌گیری یا درمان می‌باشد. اکثر واکسن‌های موجود جنبه پیش‌گیری از بیماری را دارند. واکسن‌های درمانی برای مواردی استفاده می‌شود که عامل بیماری‌زا در بدن وجود دارد و سیستم ایمنی بدن نمی‌تواند به خوبی آن‌ها را شناسایی کرده و از بین ببرد [۱].

واکسن‌ها از دو جزء مهم ساخته شده اند:

- آنتی ژن: بخشی از عامل بیماری‌زاست که به عنوان هدف برای ایجاد پاسخ ایمنی در بدن عمل می‌کند.
- ادجوانت: به عنوان یک عامل کمک‌کننده که در جهت پایداری آنتی‌ژن و همچنین تحریک بهتر سیستم ایمنی بدن عمل می‌نماید.



با وجود اینکه واکسن‌ها تاثیرات بسزایی در پیش‌گیری از ابتلای بیماری را دارند ، اما همیشه کاملاً موفق نیستند و می‌توانند عوارضی بسیار خفیف و یا موقتی داشته باشند. نکته‌ای که باید در نظر گرفت این است که در اکثر موارد مزایای استفاده از واکسن بسیار بیشتر از معایب آن می‌باشد.

طراحی و ساخت واکسن کروناویروس جدید

به طور کلی، به منظور طراحی واکسن در ابتدا نیازمند است میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا در آزمایشگاه‌های تخصصی کشت داده و تکثیر شوند و اجزای ایمنی‌زای آن‌ها مورد بررسی دقیق قرار گیرد؛ سپس باید اجزایی از آن عامل بیماری‌زا را انتخاب نمود که علاوه بر القاء ایمنی مناسب و کارآمد بر علیه عامل بیماری‌زا، دارای هزینه‌های تولید مناسب و قابل قبول در مقیاس بالا باشد تا بتواند بطور وسیع در جمعیت‌های انسانی مورد استفاده قرار گیرد. امروزه تکنولوژی‌های جدید بر مبنای علومی چون بیوانفورماتیک، مدل‌سازی بیولوژیک و هم‌چنین بیوتکنولوژی، طراحی واکسن به‌خصوص برای بیماری‌هایی چون بیماری‌های نوظهور ویروسی را با سرعت بیشتری انجام می‌دهند. در تکنولوژی جدید چهار گام در طراحی واکسن وجود دارد:

گام اول: در طراحی واکسن به روش معکوس، توالی نوکلئوتیدی ژنوم ویروس به منظور شناسایی پروتئین کدشونده با استفاده از الگوریتم‌های پیشرفته مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

گام دوم: ویژگی تمامی پروتئین‌های کدشونده از نظر جایگاه سلولی، ترشحی‌بودن پروتئین یا سطحی‌بودن آن جهت ایجاد ایمنی مناسب ارزیابی می‌شوند.

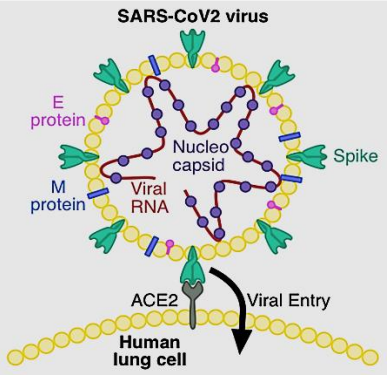
گام سوم: با استفاده از مطالعات مقایسه‌ای با پروتئوزوم انسان به منظور کاهش تعداد پروتئین‌های مورد مطالعه، آن‌هایی که احتمالاً می‌توانند به عنوان شبه‌خودی در بدن میزبان باشند و احتمال بروز حساسیت داشته باشند، شناسایی گردیده و حذف می‌شوند.

گام چهارم: پروتئین‌های انتخاب شده در پلاسمیدهای ویژه تکثیر و بیان می‌گردند. در نهایت پروتئین نوترکیب خالص شده برای بررسی‌های ایمنی‌زایی تهیه می‌شود [۲].

پیام به محققان: در طراحی یک واکسن موثر و کارآمد بهتر است هر دو بازوی عملکردی سیستم ایمنی (سلولی و ترشحی) تحریک گردد.

طراحی و ساخت واکسن یک فرآیند زمان‌بر و تقریباً طولانی (حدود ۱۲ تا ۱۸ ماه) می‌باشد. بعد از طراحی و ساخت یک واکسن، کارآیی و عدم مخاطره‌انگیز بودن آن، باید در جمعیت‌های مختلف داوطلب بصورت محدود بررسی شود و با گذراندن حداقل سه مرحله بسیار دقیق، زمان‌بر و هزینه‌بر مطالعات آزمایشی- بالینی و تأیید اثربخش بودن و بی‌خطر بودن آن، مجوز استفاده را دریافت نماید. پس ازاین مرحله، شرکت‌های تولیدکننده، واکسن تائید شده را در مقیاس بالا تولید خواهند نمود. لازم به ذکر است که تمامی مراحل مذکور تحت نظارت دقیق تایید و کنترل‌کیفی خواهند بود. در مواردی مانند بیماری کووید-۱۹ که دارای اهمیت بالای بهداشتی می‌باشد، اثربخشی نسبی واکسن نیز می‌تواند مورد توجه قرار گیرد، چرا که استفاده از آن احتمالاً می‌تواند منجر به ایمنی نسبی و عوارض کمتر در فرد شود.

در راستای طراحی واکسن برعلیه کروناویروس جدید، تحقیقات بسیاری انجام شده است تا بتوانند پروتئینی را در ساختار ویروس جهت طراحی واکسن انتخاب کنند که اثر تقویت سیستم ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های مختلف کروناویروس جدید را داشته باشد. بیشترین تحقیقات برروی پروتئین Spike ویروس صورت گرفته است و آنالیزهای بیوانفورماتیک حکایت از شباهت این پروتئین با پروتئین Spike در ویروس سارس(۷۹درصد) و مرس (۵۰ درصد) دارد. پروتئین Spike مهمترین پروتئین متصل شونده به گیرنده سطح سلول ACE2 می‌باشد که در سلول‌های قسمت تحتانی سیستم تنفسی بیان بالایی دارد. جهت افزایش کارآیی واکسن، پروتئین nsp3 نیز به عنوان کاندیدا مطرح شده است تا در کنار پروتئین Spike کارآیی واکسن را افزایش دهند [۳,۴].



چالش‌های تولید واکسن کروناویروس جدید

شناسایی تنها یک سویه ازکروناویروس جدید می‌توانست پیشرفت و ساخت واکسن را تسریع نماید. اما اخیراً گزارش شد که این ویروس در هند جهش مختصری در ساختار پروتئین Spike داشته است و این تغییر ساختاری غیرمنتظره در پروتئین Spike می‌تواند در روند طراحی و ساخت واکسن تداخل ایجاد نماید [۵].

هم‌چنین در مورد پاسخ‌های ایمنی مورد نیاز جهت حفاظت کامل در برابر بیماری کووید-۱۹ اطلاعات کمی در دسترس است. بررسی‌ها نشان داده است که در بدن بیمارانی بهبودیافته از بیماری کووید-۱۹، پاسخ ایمنی ایجاد شده و آنتی‌بادی تولید می‌گردد اما گزارش‌ها در مورد نوع آنتی‌بادی‌های موثر، اندک می‌باشد.

پیشرفت‌های تولید واکسن کروناویروس جدید

در حال حاضر مراکز تحقیقاتی بسیاری در زمینه طراحی واکسن برعلیه کروناویروس‌جدید فعالیت می‌کنند. همانطور که در بالا ذکر شد بیشتر تلاش‌ها در جهت طراحی واکسن برعلیه کروناویروس، بر روی پروتئین Spike این ویروس متمرکز شده است. خوشبختانه تاکنون ده‌ها واکسن طراحی شده است که وارد مرحله آزمایش‌های بالینی گردیده‌اند و شواهد بیان‌گر این است که پیشرفت‌های موثری نیز داشته‌اند [۳,۶,۷].

شایان ذکر است برخی از مراکز تحقیقاتی نیز در حال بررسی و آزمایش واکسن‌های سایر عوامل عفونی برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ می‌باشند که در این میان، محققان معتقدند واکسن "ب ث ژ" که برعیله عفونت سل استفاده می شود، می‌تواند سیستم ایمنی بدن را در مقابله با کروناویروس جدید به طور مناسب فعال سازد که البته با واکنش‌های مطلوبی همراه بوده است[۸].

از طرف دیگر، محققان بسیاری از دانشگاه‌های معتبر در حال طراحی مدلی مجازی بیماری کووید-۱۹ با استفاده از سوپررایانه‌ها هستند تا بتواند چگونگی ایجاد عفونت در بدن را شبیه سازی کنند. شبیه سازی‌ها می‌توانند به طراحی دارو و واکسن‌های جدید برای مقابله با کروناویروس‌جدیدکمک شایانی نمایند و سرعت طراحی و هم‌چنین کارایی واکسن را افزایش دهند[۹]. امید است با پیشرفت‌هایی که در زمینه فناوری تولید واکسن در چندین سال گذشته صورت گرفته است، هر چه سریعتر به کاندیدای واکسن کروناویروس دست یابیم.

پیام به سیاستمداران: زیرساخت‌های بهداشتی دارای اهمیت بسیار بالا و در بسیاری از موارد برای کشورها جایگاهی استراتژیک دارند. ازمهمترین این زیرساخت‌ها طراحی و ساخت دارو و واکسن می‌باشد . بنابراین جهت کنترل بیماری کووید-۱۹ پشتیبانی از ایجاد زیر ساخت تولید واکسن و تحقیقات در این حوزه بسیار ضروری و راهبردی می باشد.

منابع

1. Shi, S., et al., *Vaccine adjuvants: Understanding the structure and mechanism of adjuvanticity.* Vaccine, 2019.
2. Robson, B., *Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus.* Computers in Biology and Medicine, 2020: p. 103670.
3. Dhama, K., et al., *COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics.* Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2020: p. 1-7.
4. Ong, E., et al., *COVID-19 coronavirus vaccine design using reverse vaccinology and machine learning.* BioRxiv, 2020.
5. Saha, P., et al., *A virus that has gone viral: Amino acid mutation in S protein of Indian isolate of Coronavirus COVID-19 might impact receptor binding and thus infectivity.* bioRxiv, 2020.
6. Ahmed, S.F., A.A. Quadeer, and M.R. McKay, *Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies.* Viruses, 2020. **12**(3): p. 254.
7. Liu, C., et al., *Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases*. 2020, ACS Publications.
8. Miller, A., et al., *Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study.* medRxiv, 2020.
9. Brohi, S.N., et al., *Key Applications of State-of-the-Art Technologies to Mitigate and Eliminate COVID-19. pdf.* 2020.