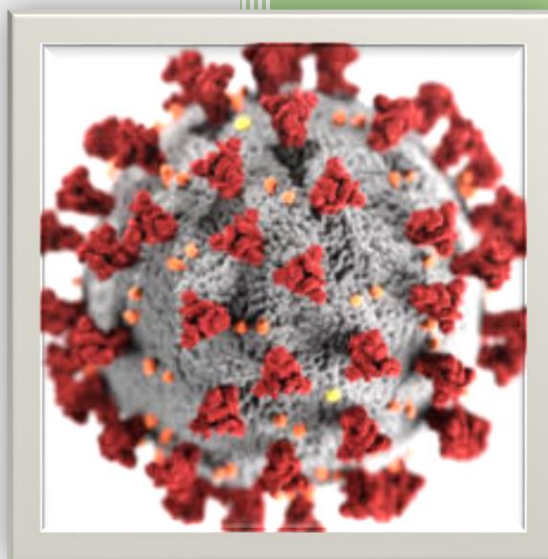


دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی  
معاونت پژوهشی و فناوری



## دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره پانزدهم:

### ایمنی فعال و غیرفعال علیه کووید-۱۹

دکتر فاطمه رهبری زاده<sup>۱</sup>، دکتر سعید خلیلی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

<sup>۲</sup>گروه علوم زیستی، دانشگاه تربیت‌دبیر شهید رجایی

[rahbarif@modares.ac.ir](mailto:rahbarif@modares.ac.ir)

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

## مروری بر مقابله علیه کروناویروس جدید با ایجاد ایمنی فعال و غیر فعال

دکتر فاطمه رهبری زاده<sup>۱</sup>، دکتر سعید خلیلی<sup>۲</sup>

با همکاری: پوریا صفرزاده کوزانی<sup>۱</sup>، نصیر شمس<sup>۱</sup>، الهام درزی اسلام<sup>۱</sup>، زینب صادقی<sup>۱</sup>

۱: گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۲: گروه علوم زیستی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی

[rahbarif@modares.ac.ir](mailto:rahbarif@modares.ac.ir)

### مقدمه

شیوع بیماری تنفسی جدید کووید-۱۹ در شهر ووهان چین و انتقال سریع آن به ۲۵ کشور دیگر در سراسر جهان منجر شد که سازمان جهانی بهداشت در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ اضطرار بهداشت جهانی اعلام کند [۱]. مطابق جدیدترین آمار، تعداد مبتلایان به بیماری کووید-۱۹ نزدیک به سه میلیون چهارصد هزار نفر است و تاکنون بیش از دویست هزار نفر در سراسر جهان جان خود را در اثر این بیماری از دست داده‌اند [۲].

ایمنی در بدن انسان علیه یک عفونت به دو صورت فعال و غیرفعال ایجاد می‌شود. ایمنی فعال زمانی ایجاد می‌شود که بدن فرد در معرض یک آنتی‌ژن قرار می‌گیرد و یک پاسخ ایمنی اکتسابی در بدن وی ایجاد می‌شود؛ ایجاد این پاسخ، روزها یا هفته‌ها به طول می‌انجامد اما پاسخ ایجاد شده بسیار پایدار است. واکنش‌ها در دسته ایمنی فعال قرار می‌گیرند. ایمنی غیرفعال به فرآیند تهیه آنتی‌بادی ایمنوگلوبولین G (IgG) برای محافظت زودهنگام در برابر عفونت اشاره دارد؛ اما ایمنی ایجاد شده در این روش کوتاه‌مدت است و ایمنی برای چند هفته یا حداکثر سه یا چهار ماه ایجاد می‌شود.

### ایمنی فعال (مقابله با ویروس به کمک واکنش)

استفاده از اشکال مختلف واکنش‌ها، به عنوان موثرترین راهکار پیش‌گیری از بیماری‌های عفونی مانند کووید-۱۹ است. کووید-۱۹ توسط کروناویروس جدید SARS-CoV2 ایجاد می‌شود. کروناویروس جدید عمدتاً بعد از اتصال و تکثیر در بافت‌های مخاطی و سلول‌های اپی‌تلیال، باعث ایجاد عفونت می‌گردد. در ارتباط با بیماری کووید-۱۹، ایجاد ایمنی مخاطی با استفاده از واکنش‌هایی که به سطوح مخاطی عرضه می‌شوند، یکی از بهترین راه‌ها برای جلوگیری از گسترش عفونت‌های تنفسی توسط کروناویروس جدید می‌باشد [۳]. با توجه به اهمیت بالای ساخت واکنش برای پیش‌گیری از بیماری کووید-۱۹، طیف وسیعی از انواع واکنش‌ها در جهان علیه SARS-CoV2 در حال گسترش می‌باشند. برخی از این

واکسن‌ها فازهای اولیه آزمایشگاهی-بالینی را طی نموده و برخی دیگر در ابتدای راه می‌باشند. واکسن‌ها، آنتی‌ژن‌های مربوط به عامل بیماری‌زا هستند که منجر به واکنش سیستم ایمنی شده و با تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های خاطره، بدن را برای رویارویی با آنتی‌ژن‌های مشابه آماده می‌کنند و امکان حذف سریع عامل بیماری‌زا را فراهم می‌آورند. از آن جایی که پروتئین Spike یکی از مهمترین عوامل ورود کروناویروس به داخل سلول‌ها از طریق گیرنده ACE2 (مهمترین گیرنده سلولی کروناویروس) می‌باشد، لذا این پروتئین را کاندیدای بسیار خوبی برای تولید واکسن قرار می‌دهد. ایده اصلی این‌گونه است که سیستم ایمنی افراد بعد از مواجهه با پروتئین‌های متعلق به ویروس مانند پروتئین Spike شروع به تولید آنتی‌بادی بر علیه آن می‌کند، آنتی‌بادی‌های تولید شده در بدن افراد باقی می‌ماند تا در زمانی که فرد با ویروس واقعی مواجه شد، از اتصال ویروس به گیرنده‌ی آن جلوگیری کنند و منجر به ایمنی فرد علیه ویروس شوند [۴-۶].

تولید واکسن و برنامه‌های واکسیناسیون با موانع اجتماعی، بالینی و اقتصادی زیادی روبه‌رو می‌باشد از جمله این موانع می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

(الف) تفاوت تمایل عموم مردم به واکسیناسیون با یک واکسن جدید، (ب) احتمال واکنش‌های جانبی شدید واکسیناسیون، (ج) تفاوت بالقوه و/ یا اثربخشی پایین واکسن در جمعیت‌های متفاوت انسانی، (د) دسترسی یک جمعیت معین از افراد به واکسن (با توجه به هزینه‌بر بودن تولید واکسن) و در نهایت (و) شناخت ناکافی از کروناویروس جدید و پیچیدگی‌های زیستی آن. در حال حاضر نسل‌های مختلفی از واکسن‌ها بر علیه کروناویروس SARS-CoV2 در حال بررسی می‌باشند. جدول ۱ اطلاعات جامعی در مورد واکسن‌های در حال توسعه در این حوزه ارائه می‌کند که توسط سازمان بهداشت جهانی منتشر شده است. به‌طور کلی، سه استراتژی برای تولید واکسن وجود دارد:

۱. **واکسن‌های ویروس کامل (نسل اول):** یک استراتژی کلاسیک برای تولید واکسن از ویروس کاملاً ضعیف‌شده و یا و غیرفعال می‌باشد. یک مزیت عمده این نوع واکسن‌ها این است که می‌توانند ایمنی ذاتی ایجاد نمایند و همچنین باعث تحریک گیرنده‌های Toll-like (TLR) مانند TLR 3، TLR 7/8 و TLR 9 شوند. با این حال، واکسن‌های ویروس کامل، اغلب برای تأیید ایمنی نیاز به آزمایش‌های گسترده‌ای دارند. از مشکلات این نسل از واکسن‌ها، می‌توان به احتمال بازگشت ویروس به حالت عفونت‌زا اشاره نمود. [۵، ۷].

۲. **واکسن‌های زیرواحدی (نسل دوم):** این واکسن‌ها در واقع برخی از آنتی‌ژن‌های مربوط به عامل بیماری‌زا هستند. برای مثال در مورد بیماری کووید-۱۹، واکسن‌های زیر واحدی عموماً بر پایه‌ی ایجاد پاسخ ایمنی در برابر پروتئین Spike کروناویروس متکی هستند تا از اتصال آن به گیرنده ACE2 میزبان جلوگیری کنند. در برخی از مطالعات، از

پروتئین‌های Spike با طول کامل استفاده می‌نمایند در حالی که برخی دیگر از بخش RBD این پروتئین (بخشی از ویروس که مسئول مستقیم برهم‌کنش ویروس با پروتئین ACE2 می‌باشد) برای تولید واکنش استفاده می‌کنند. مزیت واکنش مبتنی بر RBD توانایی آن در به حداقل رساندن ایمنی در بدن میزبان است [۵].

۳. **واکسن‌های اسیدنوکلئیکی (نسل سوم):** چندین شرکت بیوتکنولوژی بزرگ، پلتفرم واکنش بر پایه‌ی اسیدنوکلئیک را بر علیه کروناویروس SARS-CoV2 در پیش گرفته‌اند. به عنوان مثال، Inovio Pharmaceuticals در حال تولید واکنش DNA یی است، در حالی که شرکت‌هایی چون Moderna Therapeutics و Curevac، در حال بررسی واکنش بر پایه‌ی RNA هستند. ایده ایمن‌سازی با اسیدنوکلئیک با نتایج امیدوارکننده‌ی ایجاد ایمنی بر علیه آنفولانزا در موش در سال ۱۹۹۳ تداعی شد؛ اما برای ده‌ها سال این یافته‌ها منجر به یافته‌های مشابه در انسان نشد. مهم‌ترین چالش این نوع واکنش‌ها ایمنی‌زایی پایین آن‌ها در موجودات بزرگتر و ضعف در فعال‌سازی ایمنی هومورال می‌باشد. اخیراً، پیشرفت‌ها و فرمولاسیون‌های جدید باعث بهبود عملکرد اسیدنوکلئیک در انسان شده است، ممکن است این رویکرد منجر به تولید اولین واکنش اسیدنوکلئیک انسانی مجاز شود [۵].

جدول ۱- واکسن‌های در حال توسعه برای SARS-CoV2 [۸]

مرحله فعلی ارزیابی بالینی	نوع واکنش کاندید	پلتفرم	سازنده
<b>واکسن‌های نسل اول</b>			
فاز اول	غیرفعال شده با فرمالدئید + آلوم	غیرفعال شده	Sinovac
فاز اول	غیرفعال شده	غیرفعال شده	Beijing Institute of Biological Products/Wuhan Institute of Biological Products
پیش بالینی	ضعیف شده زنده	ویروس ضعیف شده‌ی زنده	Codagenix/Serum Institute of India
<b>واکسن‌های نسل دوم</b>			
پیش بالینی	سیستم بیان سلول حشره <i>Drosophila</i> S2	زیر واحد پروتئینی	ExpreS2ion
پیش بالینی	پروتئین S	زیر واحد پروتئینی	WR AIR/USAMRIID
پیش بالینی	تراپمر S	زیر واحد پروتئینی	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK
پیش بالینی	پپتید	زیر واحد پروتئینی	Vaxil Bio
پیش بالینی	پروتئین S	زیر واحد پروتئینی	AJ Vaccines
پیش بالینی	پپتید li-Key	زیر واحد پروتئینی	Generex/EpiVax

پیش بالینی	پروتئین S	زیر واحد پروتئینی	EpiVax/Univ. of Georgia
پیش بالینی	پروتئین S	زیر واحد پروتئینی	Sanofi Pasteur
پیش بالینی	ترایمر کامل S / نانوذرات + ماتریس M	زیر واحد پروتئینی	Novavax
پیش بالینی	ستون فقرات gp-96	زیر واحد پروتئینی	Heat Biologics/Univ. Of Miami
پیش بالینی	پروتئین S1 یا RBD	زیر واحد پروتئینی	Baylor College of Medicine

واکسن های نسل سوم

فاز اول و فاز دوم	وکتور آدنووایروس نوع ۵	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	CanSino Biological Inc. and Beijing Institute of Biotechnology
فاز اول و فاز دوم	ChAdOx1	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	University of Oxford
فاز اول	mRNA محصور شده با LNP	RNA	Moderna/NIAID
فاز اول	واکسن پلازمید DNA همراه با دستگاه الکتروپورشن	DNA	Inovio Pharmaceuticals
پیش بالینی	DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax
پیش بالینی	واکسن پلازمید DNA	DNA	ZyduS Cadila
پیش بالینی	VLP کد شده توسط MVA	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	GeoVax/BravoVax
پیش بالینی	Ad26 (به تنهایی یا با تقویت MVA)	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	Janssen Pharmaceutical Companies
پیش بالینی	NasoVAX مبتنی بر آدنووایروس بیان کننده ی پروتئین Spike متعلق به SARS2-CoV	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	Altimmune
پیش بالینی	Ad5 S	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	Greffex
پیش بالینی	واکسن خوراکی	وکتور ویروسی غیر همانند ساز	Vaxart

ایمنی غیرفعال (استفاده از پلاسما)

ایمنی غیرفعال معمولاً به دو صورت طبیعی یا اکتسابی طبقه بندی می شود. در مورد ایمنی غیرفعال طبیعی می توان به انتقال آنتی بادی، به طور عمده IgG، از مادر به جنین اشاره کرد که سبب ایمن سازی بدن نوزاد تازه متولد شده را برای چند هفته / ماه می شود. این ایمنی تا زمانی که آنتی بادی مذکور در بدن نوزاد تخریب نشود، موثر خواهد بود.

ایمنی غیرفعال اکتسابی به فرآیند تزریق درون‌وریدی ایمنوگلوبولین‌های استخراج‌شده و تغلیظ‌شده از سرم از افراد ایمن‌شده در برابر بیماری (یعنی افرادی که به بیماری مبتلا و سپس بهبود پیدا کرده‌اند)، به یک فرد مستعد بیماری جهت حفاظت آن فرد در برابر بیماری اطلاق می‌شود [۹]. با توجه به این که در حال حاضر واکسن و یا درمان ویروسی مناسب بر علیه کووید-۱۹ وجود ندارد، مطالعات نشان داده است که ایمونوتراپی با استفاده از تزریق داخل رگی ایمنوگلوبولین‌ها (IVIg) می‌تواند باعث کاهش التهابات ناشی از عفونت شود و برای خنثی سازی کووید-۱۹ استفاده گردد. کارایی این روش ایمونوتراپی IVIg و قدرت خنثی‌سازی کروناویروس با آن را می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی‌های IgG افراد بهبودیافته از کووید-۱۹ در شهر فرد مبتلا یا مناطق اطراف، افزایش داد [۴]. اگر چه هنوز مستندات قاطعی برای اثبات کارآمدی این روش در بیماری کووید-۱۹ وجود ندارد، اما این روش ایمونوتراپی در حال حاضر در جهان و ایران در حال انجام است.

**پیام برای عموم:** شاید این سوال برای وجود داشته باشد که تا چه زمان باید منتظر رسیدن واکسن باشیم. براساس پیش‌بینی‌ها حداقل زمان مورد نیاز برای ورود واکسن کووید-۱۹ به بازار حدود ۱۸ ماه می‌باشد. این زمان طولانی برای کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و بالینی واکسن می‌باشد. سازمان‌های جهانی و کشورها با اختصاص بودجه‌های کلان و تشویق دانشمندان در پی تسریع این فرآیند می‌باشند. در کشور ایران نیز برخی از دانشگاه‌ها و مراکز علمی، همگام با دنیا برای دستیابی به واکسن کارآمد برای مبارزه با کروناویروس جدید در تلاش می‌باشند، که در صورت موفقیت می‌توان از دانش بومی برای مهار این بیماری استفاده نمود.

### منابع:

1. 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.
2. Worldometer, *Coronavirus Statistics* Available online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Accessed on 25 April 2020). 2020.
3. Neutra, M.R. and P.A. Kozlowski, *Mucosal vaccines: the promise and the challenge*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(2): p. 148-58.
4. Pang, J., et al., *Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review*. Journal of clinical medicine, 2020. **9**(3): p. 623.
5. Chen, W.-H., et al., *The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview*. Current tropical medicine reports, 2020: p. 1-4.
6. Amanat, F. and F. Krammer, *SARS-CoV-2 vaccines: status report*. Immunity, 2020.
7. Jiang, S., et al., *Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome*. Expert review of vaccines, 2012. **11**(12): p. 1405-1413.
8. WHO, *Draft landscape of COVID 19 candidate vaccines*. Available online: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (Accessed on 25 April 2020). 2020.
9. Baxter, D., *Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing*. Occupational Medicine, 2007. **57**(8): p. 552-556.