

راهکارهای مهم مقابله با ویروس کرونای جدید: از میراث‌های کهن طب سنتی تا واکسن‌های نوین

مهران حبیبی رضائی^۱، رضا یوسفی^{۲*}

چکیده

ویروس کرونای جدید پس از آنکه در اواخر سال ۲۰۱۹ در کشور چین ظاهر شد به واسطه سهولت حمل و نقل در دنیای نوین و عدم آشنایی سیستم ایمنی بدن انسان با آن، به سرعت مرزهای این کشور را در نوردید و ضمن گسترش سریع، اینک به بزرگترین چالش دنیا بعد از جنگ جهانی دوم تبدیل شده است. ده‌ها هزار نفر از جمله بسیاری از کارکنان خدمات پزشکی به آن آلوده شده‌اند و هزاران نفر نیز جان باخته‌اند درحالی‌که تاکنون هنوز درمان مؤثر و قطعی برای آن گزارش نشده است. از طرف دیگر تلاش‌های هماهنگ جهانی برای توقف این ویروس با شدت تمام طی چند ماه گذشته شروع شده است و همچنان ادامه دارد. در این راستا دولت‌ها، سازمان‌ها، نهادها و بنیادهای خیریه زیادی در سراسر دنیا حمایت‌های جدی خود را از دانشگاه‌ها و شرکت‌های فعال در حوزه طراحی و ساخت دارو، آغاز کرده‌اند و به پشتوانه این حمایت‌ها ده‌ها واکسن و آنتی‌بادی ساخته شده است که در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی هستند و احتمالاً بزودی به بازار عرضه خواهند شد. همچنین داروهای شیمیایی موجود و به‌ویژه مواردی که پیش‌تر در درمان عفونت‌های ویروسی استفاده شده‌اند و داروهای گیاهی مورد استفاده در طب سنتی، بار دیگر فرصت یافته‌اند تا ارزش‌های خود را مجدداً به منصفه ظهور برسانند. همچنین طرح‌های زیادی ظرفیت بالقوه سلول‌های بنیادی را برای مهار این بیماری عفونی به خدمت گرفته‌اند و ساخت داروهای جدید و نوآورانه نیز در دستور کار دانشمندان قرار دارد. با در نظر گرفتن اطلاعات ژنتیکی پروتئین تاجی شکل ویروس کرونا تاکنون چندین واکسن از جنس DNA، RNA و پروتئین ساخته شده است. همچنین پروتئین تاجی شکل هدف مناسبی برای بسیاری از آنتی‌بادی‌های در حال ساخت است که ضمن اتصال به این ویروس، آن را خنثی خواهند کرد. برخی از آنتی‌بادی‌های دارویی که قبلاً برای درمان بیماری‌های دیگر استفاده می‌شده است، اخیراً برای کاهش التهاب ریوی و تسهیل تنفس بیماران کرونایی پیشنهاد شده‌اند. این آنتی‌بادی‌ها با اتصال به گیرنده‌های سیتوکینی اختصاصی، از آسیب‌های ریوی با سازوکار مهار طوفان سیتوکینی جلوگیری می‌کنند. همچنین داروهای ضدویروسی، برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها و چندین داروی مهم دیگر، توجه پزشکان و محققان حوزه دارویی را برای مقابله با این بیماری جلب کرده است. برخی از ترکیبات با منشأ گیاهی نیز نتایج مثبتی در مهار این بیماری ویروسی نشان داده‌اند. در این نوشتار جزئیات طرح‌های پیشرو در حوزه‌های داروهای در حال آزمایش علیه بیماری کووید-۱۹ که در مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند، به تفصیل توضیح داده می‌شود. در طول تاریخ چند هزار ساله، بشر بارها اپیدمی و پاندمی (همه‌گیری جهانی) بیماری‌های عفونی و کشنده را تجربه کرده است و پاندمی اخیر نیز آخرین آنها نخواهد بود. از این رو سرمایه‌گذاری در راستای تقویت زیرساخت‌های علمی و عملی دانشگاه‌ها، مراکز علمی و شرکت‌های دارویی و زیست‌فناوری، عبور از بحران‌های بهداشتی مشابه راکه وقوع آنها در آینده نیز اجتناب ناپذیر خواهد بود، با هزینه‌های کمتری برای کشور همراه خواهد نمود.

واژگان کلیدی: کووید - ۱۹، واکسن، آنتی‌بادی، داروهای ضدویروسی، سلول‌های بنیادی، داروهای گیاهی طب سنتی.

* عهده‌دار مکاتبات، استاد، تلفن ۰۷۱۳۶۱۳۷۶۱۷، آدرس الکترونیکی ryousefi@shirazu.ac.ir

^۱ استاد بیوشیمی، آزمایشگاه بیوتکنولوژی پروتئین (PBRL)، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ استاد بیوشیمی، آزمایشگاه شیمی پروتئین (PCL)، بخش زیست‌شناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

مقدمه

سابقه شیوع عارضه آلودگی با ویروس اسرارآمیز کرونای جدید (SARS-CoV-2)^۱ که جان میلیون‌ها انسان را به خطر انداخته است، به اواخر سال ۲۰۱۹ در شهر دوازده میلیون و هفتصد هزار نفری ووهان^۲ چین باز می‌گردد. این بیماری ابتدا ۲۰۱۹-nCoV نامیده شد، سپس سازمان بهداشت جهانی آن را کووید-۱۹^۳ نامگذاری کرد.

به‌طور کلی جایگاه اتصال و ورود ویروس‌های کرونا به درون سلول و بافت‌های بدن، آنزیمی در غشای سلولی است که به اختصار ACE2^۴ نامیده می‌شود [۱]. این آنزیم دارای بالاترین فراوانی در بافت‌های ریه، قلب، دستگاه گوارش، غشای اندوتلیال و کلیه‌ها می‌باشد و ضمن برهمکنش با پروتئین تاجی شکل ویروس کرونا، ورود آن به سلول‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد. از این‌روست که این اندام‌ها و به‌ویژه شش‌ها بیشتر از بقیه بخش‌های بدن از این ویروس مهلک، متأثر می‌شوند. همچنین در افراد سیگاری و بیماران قلبی-عروقی و کسانی که داروهای ضد فشارخون استفاده می‌کنند، میزان حضور این گیرنده ویروسی به میزان قابل‌توجهی زیاد می‌شود و به همین دلیل عفونت ویروس کرونا، برای این افراد مهلک‌تر است [۲]. همچنین، ابتلای بیماران دیابتی و افراد مسن به این عفونت ویروسی به دلایلی همچون ضعف سیستم ایمنی و وجود بیماری‌های زمینه‌ای به شدت کشنده است.

با وجود تلاش‌های گسترده جهانی و اشتیاق پزشکان و محققان سراسر دنیا برای مهار این بیماری عفونی و کمک به بیماران، تاکنون روش درمانی یا دارویی قطعی و تأیید شده برای این بیماری گزارش نشده است. از این‌رو در نبود داروی مؤثر، مقابله با شیوع روزافزون آن به یک فوریت مهم پزشکی در سراسر جهان تبدیل شده است. همچنین دولت‌ها سازمان‌ها و بنیادهای خیریه زیادی در سراسر جهان کمک‌های مادی قابل‌توجهی را در اختیار دانشگاه‌ها و شرکت‌های داروسازی و فناوری زیستی قرار داده‌اند تا دارو یا راهکار مؤثر جهت مقابله با این عفونت

ویروسی نوظهور را بیابند. شیوع گسترده این بیماری در جهان فرصتی را نیز برای داروهای سنتزی و سنتی موجود فراهم کرده است تا اثربخشی آنها در مقابله با این بیماری مورد بررسی قرار گیرد. اگر حتی تعداد کمی از تلاش‌هایی که در راستای یافتن درمان برای این عارضه طی ماه‌های گذشته شروع شده است در آینده نزدیک به نتیجه برسد، به زودی تعداد قابل‌توجهی داروی مؤثر در دسترس خواهد بود که با سازوکارهای متفاوتی ضمن مهار ویروس قاتل به شیوع گسترده آن در جهان پایان خواهند داد.

همچنین تاکنون ترکیبات متعددی با هدف درمان این عارضه ویروسی استفاده شده است که در مواردی نشانه‌هایی از تاثیر مثبت برخی از آنها روی بیماران کووید-۱۹ نیز گزارش شده است ولی از آنجایی که استانداردهای دقیق کارآزمایی^۵ بالینی نظیر تعداد قابل قبول شرکت‌کنندگان در آزمایش و یا گروه‌های کنترل به‌درستی به‌کار گرفته نشده است، لذا اظهار نظر قطعی در خصوص کارایی آنها به آسانی امکان‌پذیر نیست. از این‌رو تنها آزمایش‌ها و کارآزمایی‌های بالینی که با دقت و مطابق استانداردهایی پذیرفته شده انجام می‌شوند مشخص خواهد کرد که کدام روش یا ترکیب در برابر این عفونت ویروسی مؤثر است. ترکیبات بالقوه دارویی علیه بیماری کووید-۱۹ که هم‌اینک مراحل مختلف آزمایش و کارآزمایی بالینی را طی می‌کنند، از منظر ساختار و سازوکار عملکردی متنوع هستند، با این حال بیشترین تلاش‌ها بر تهیه و تولید واکسن‌ها^۶ و آنتی-بادی‌های مؤثر علیه این عارضه ویروسی متمرکز است. در این مقاله به اجمال به معرفی آخرین وضعیت راهکارهای مقابله مؤثر علیه این بیماری می‌پردازیم.

الف) واکسن‌ها

واکسن فرآورده حیاتی است که در بدن ایمنی اکتسابی فعال علیه یک بیماری عفونی خاص ایجاد می‌کند. واکسن به‌طور معمول اغلب مبتنی بر اشکال ضعیف یا کشته‌شده میکروب، سموم و یا

¹ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

² Wuhan

³ Covid 19

⁴ Angiotensin Converting Enzyme 2

⁵ Clinical trial

⁶ Vaccines

یکی از پروتئین‌های سطحی آن با هدف پیشگیری از ابتلا به بیماری عفونی است [۳]. واکسن با فعال‌سازی سلول‌های دفاعی بدن، سیستم ایمنی را جهت شناسایی و از بین بردن عوامل بیگانه مانند ویروس عامل کووید-۱۹ تحریک می‌کند. تاکنون طیف متنوعی از واکسن‌های بالقوه برای مقابله با کووید-۱۹ پیشنهاد شده است.

۱. واکسن DNA موسوم به INO-4800

شرکت فناوری زیستی اینوویو^۱ اخیراً تولید و آزمایش واکسنی از جنس DNA موسوم به INO-4800 را با هدف استفاده بر علیه ویروس کرونای جدید آغاز نموده است^۲ (۱). این شرکت در گذشته نیز واکسن DNA موسوم به INO-4700 یا GLS-5300 را ساخته است که حاوی اطلاعات گلیکوپروتئین تاجی شکل ویروس MERS-CoV^۳ می‌باشد. نتایج نشان می‌دهد که این واکسن به وسیله انسان به خوبی تحمل شده است و پاسخ ایمنی بالایی نیز در برابر MERS-CoV در ۹۴ درصد افرادی که در کارآزمایی بالینی اولیه در ژوئیه ۲۰۱۹ شرکت کرده بودند، ایجاد کرده است. شرکت مذکور، DNA حاوی ژن پروتئین تاجی شکل^۴ ویروس کرونای جدید را به کمک پالس ضعیف الکتریکی به درون سلول‌های انسانی منتقل می‌کند که پس از رونویسی به mRNA و سپس ترجمه به پروتئین سیستم ایمنی فرد را فعال خواهد کرد تا سلول‌های توانمند لنفوسیت B و T به ترتیب برای فعال‌سازی سیستم ایمنی سلولی و هومورال و در نتیجه آنتی‌بادی بر علیه ویروس کرونا تولید شود. انتظار می‌رود که کارآزمایی بالینی انسانی با شرکت ۳۰ داوطلب سالم در آوریل ۲۰۲۰ در ایالات متحده و به دنبال آن در چین و کره جنوبی انجام

شود. همچنین یک کارآزمایی بالینی فاز ۱ قرار است به‌طور موازی در چین انجام شود، انتظار می‌رود نتایج آزمایش‌های بالینی در سپتامبر سال ۲۰۲۰ در دسترس قرار گیرد.

۲. واکسن mRNA-1273

شرکت مودرنا^۵ واکسن mRNA-1273 را جهت مقابله با عفونت ویروس کرونای جدید تولید کرده است^۶ (۲). این واکسن که در مدل‌های حیوانی نتایج رضایت بخشی داشته است، حاوی بخشی از اطلاعات ژنتیکی پروتئین تاجی شکل ویروس است که سیستم ایمنی بدن را برای ایجاد پاسخ ایمنی مناسب تحریک می‌کند.

از آنجایی که محققین شرکت مودرنا و انستیتو ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی، پیش‌تر تجربه تولید واکسن ویروس‌های مشابه با ویروس کرونای جدید نظیر ویروس عامل سندرم حاد تنفسی حاد (SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS^۷) را داشتند، با آشکار شدن توالی ژنومی ویروس جدید به سرعت توانستند واکسن mRNA-1273 را بر علیه آن طراحی کنند. هم‌اکنون کارآزمایی بالینی در انستیتو تحقیقات بهداشتی کایزر پرمانته (KP^۸) واشنگتن آغاز شده است. در این کارآزمایی بالینی ۴۵ مرد و زن ۱۸ تا ۴۵ ساله، شرکت دارند. این مطالعه با هدف بررسی ایمنی محصول و توانایی آن در القای پاسخ ایمنی مناسب، به بررسی غلظت‌های مختلف واکسن تولیدی در شرکت‌کنندگان می‌پردازد. این اولین مرحله از چندین مرحله کارآزمایی بالینی است که به ارزیابی فواید احتمالی این واکسن می‌پردازد.

^۱ Inovio Pharmaceuticals (<https://www.inovio.com>)

^۲ تولید واکسن INO-4800 به وسیله این شرکت با کمک ۹ میلیون دلاری اتحادیه ائتلاف نوآوری‌های آمادگی اپیدمی (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI) پشتیبانی می‌شود که بودجه تولید واکسن مقابله با بیماری‌های ویروسی همه‌گیر را فراهم می‌کند. همچنین این شرکت از بنیاد بیل و ملیندا گیتس (Bill & Melinda Gates Foundation) کمک ۵ میلیون دلاری دریافت کرده است تا ضمن ساخت و تحویل دستگاه هوشمند فراوری واکسن کووید-۱۹، به این فرایند سرعت ببخشند.

^۳ Middle East respiratory syndrome coronavirus

^۴ Spike protein

^۵ Moderna Therapeutics (<https://www.modernatx.com>)

^۶ این شرکت با انستیتو ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی (The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) آمریکا برای تهیه این واکسن همکاری می‌کند.

^۷ Middle East Respiratory Syndrome

^۸ Kaiser Permanente

۳. واکسن TNX-1800

تولید واکسن TNX-1800 علیه ویروس کرونای جدید در برنامه شرکت تونیکس (TNXP)^۱ قرار دارد^۲ (۳). این واکسن شکل تغییر یافته ویروس آبله اسب^۳ است که پروتئین ویروسی را در بدن تولید می‌کند و قرار است به صورت تزریق زیر پوستی بر علیه ویروس کرونای جدید استفاده شود.

۴. واکسن Trimer-Tag®

واکسن نو ترکیب Trimer-Tag® را یک شرکت چینی^۴ تولید می‌کند (۴). این شرکت پروتئین تریمر تاجی شکل ویروس کرونای جدید را به عنوان واکسن نو ترکیب در سلول پستانداران تولید کرده است. پیش‌بینی می‌شود که شکل بسیار خالص این واکسن به زودی برای انجام مطالعات پیش بالینی آماده شود. تحقیقات این شرکت نشان می‌دهد که آنتی بادی‌های تولید شده در سرم افراد بیمار کووید-۱۹ نیز با موفقیت این واکسن پروتئینی را شناسایی می‌کنند. به کمک همین فناوری، شرکت مذکور قبلاً نیز با موفقیت واکسن نو ترکیب پروتئینی تری مری بر علیه ویروس شایع سیستم تنفسی^۵ و ویروس آنفلوآنزا طراحی کرده است.

۵. واکسن خوراکی VAAST

شرکت واکسارت^۶ براساس ژنوم منتشر شده ویروس کرونای جدید، برای تولید واکسن نو ترکیب خوراکی VAAST علیه بیماری کووید-۱۹ و بررسی پاسخ‌های ایمنی مخاطی و سیستمی، اقدام نموده است (۵). در همین ارتباط پاسخ‌های ایمنی مخاطی بیشتر مورد توجه است زیرا ویروس‌های کرونا در درجه اول ضمن نفوذ در بخش مخاطی، عفونت دستگاه تنفسی

ایجاد می‌کند. این شرکت با استفاده از همین سیستم قبلاً واکسن‌هایی را با موفقیت تولید کرده است و یکی از واکسن‌های مهم آن، واکسن آنفلوآنزای H1 است که در انسان اثربخشی خوبی نیز نشان داده است.

۶. نانو واکسن مبتنی بر پروتئین نو ترکیب

شرکت نوواکس^۷ چندین نامزد نانو واکسن مبتنی بر نانوذرات پروتئین نو ترکیب اختصاصی و آنتی‌ژن‌های پروتئین تاجی شکل ویروس کرونای جدید را پس از آزمایش در مدل‌های حیوانی تولید کرده است^۸ (۶). این شرکت در سال ۲۰۱۳ واکسن ویروس کرونای سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS) را تولید کرده است. پیش‌بینی زمان آغاز آزمایش‌های بالینی فاز ۱ واکسن اخیر این شرکت که برای مقابله با کووید -۱۹ طراحی شده است، اواخر بهار سال ۲۰۲۰ است.

۷. واکسن قابل استفاده به شکل قطره بینی

شرکت آلتیمون^۹ به دنبال تولید واکسن نو ترکیب علیه ویروس کرونای جدید است که به صورت قطره بینی استفاده خواهد شد (۷). شرکت مذکور طراحی و سنتز این واکسن تک دوز را اخیراً به پایان رسانده است و هم‌اینک در مرحله آزمایش روی حیوانات آزمایشگاهی است.

۸. واکسن تغییر یافته کرونای مرغی جهت استفاده در انسان

ویروس کرونای مرغی (IBV)^{۱۰} که شش، روده، کلیه و سیستم تولیدمثل ماکیان را آلوده می‌کند، بر عملکرد طیور و میزان تولید تخم مرغ تأثیر می‌گذارد^{۱۱} [۴]. مؤسسه تحقیقات میگال^{۱۱} اعلام

^۱ Tonix Pharmaceuticals Holding Corp (<https://www.tonixpharma.com>)

^۲ این شرکت تولید این واکسن را با سازمان تحقیقاتی جنوب که سازمانی غیرانتفاعی است انجام می‌دهد. قرار است سازمان تحقیقات جنوب، ارزیابی اثربخشی واکسن را انجام دهد.

^۳ Horsepox

^۴ Clover Biopharmaceuticals (<http://www.cloverbiopharma.com>)

^۵ Syncytial virus

^۶ Vaxart (<https://investors.vaxart.com>)

^۷ Novavax Inc. (<https://www.novavax.com>)

^۸ اتحادیه ائتلاف نوآوری‌های آمادگی اپیدمی (CEPI) که بودجه لازم جهت ساخت واکسن‌های جدید برای جلوگیری و مهار همه گیری بیماری‌های عفونی را تأمین می‌کند، اخیراً کمک ۴ میلیون دلاری را در اختیار قرار داده است تا واکسنی برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ بسازد.

^۹ Altimmune, Inc. (<https://altimmune.com>)

^{۱۰} Avian coronavirus (IBV)

^{۱۱} Migal Research Institute (<http://www.migal.org.il>)

کرده است که واکسن کرونای مرغی را که قبلاً و طی چهار سال تولید کرده بود، اینک برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ اصلاح و تغییر داده است.

۹. واکسن SII

انستیتو سرم‌سازی هند با یک شرکت دارویی مستقر در آمریکا^۱ جهت تولید واکسن اختصاصی برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ همکاری می‌کند (۸). این واکسن (SII) در حال حاضر در مرحله آزمایش پیش بالینی است و انتظار می‌رود کارآزمایی‌های بالینی طی شش ماه آینده آغاز شود. پیش‌بینی می‌شود که واکسن SII تا اوایل سال ۲۰۲۲ به بازار عرضه شود.

۱۰. واکسن تولید شده در سیستم گیاهی

کمپانی کانادایی مدیکاگو^۲ پیشرفت‌های چشمگیری در تولید واکسن بیماری کووید-۱۹ در میزبان گیاهی داشته است^۳ (۹). این شرکت که همکاری نزدیکی با مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی دانشگاه لaval^۴ دارد با استفاده از ذرات شبه ویروسی (VLP)^۵ و میزبان گیاه توتون گونه بنتام^۶، تولید واکسن با توانایی بالقوه برعلیه بیماری کووید-۱۹ را آغاز کرده است.

۱۱. استفاده از فناوری‌های جدید در تولید واکسن‌های بیماری کووید-۱۹

شرکت دانمارکی آجی واکسن^۷ تولید واکسن برعلیه بیماری

کووید-۱۹ را آغاز کرده است (۱۰). محصول این شرکت احتمالاً در سال ۲۰۲۱ به بازار جهانی عرضه خواهد شد. شرکت اینتگرال مولکولار^۸ نیز برای تولید واکسن کووید-۱۹ از فناوری شاتگان^۹ استفاده می‌کند (۱۱). این فناوری کمک می‌کند تا همزمان ۱۰۰۰ جایگاه اتصال آنتی بادی را مشخص نمایند. همچنین این شرکت از فناوری آرایه پروتئوم غشایی^{۱۰} در برنامه تولید واکسن خود استفاده می‌کند. فناوری اخیر کمک می‌کند تا گیرنده‌هایی که ویروس به کمک آنها سلول را آلوده می‌کند، شناسایی شوند. شرکت سل-سای^{۱۱} نیز با استفاده از فناوری موسوم به سامانه ارائه لیگاند اپی توپ درآنتی‌ژن^{۱۲} که به اختصار LEAPS^{۱۳} خوانده می‌شود، جایگاه‌های حفاظت‌شده پروتئین-های ویروس کرونا را شناسایی می‌کند (۱۲). استفاده از این جایگاه‌ها در طراحی واکسن احتمالاً پاسخ ایمنی مناسبی ایجاد خواهد کرد. این فناوری همچنین می‌تواند برای تولید پپتیدهای درمانی با هر دو خاصیت ضدویروسی و ضدالتهابی مورد استفاده قرار گیرد. پپتیدهای تولید شده با استفاده از این فناوری می‌توانند در کاهش آسیب بافتی ناشی از التهاب عفونت ریوی که عامل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مسن مبتلا به کووید-۱۹ است، کمک کند. شرکت جنرکس^{۱۴} از فناوری Ii-Key^{۱۵} برای تهیه واکسن برعلیه ویروس کرونای جدید استفاده خواهد کرد^{۱۶} (۱۳).

^۱ Codagenix Inc. (<https://www.codagenix.com>)

^۲ Medicago

^۳ فعالیت‌های پژوهشی این شرکت تا حدودی توسط مؤسسه تحقیقات بهداشت کانادا (The Canadian Institutes of Health Research, CIHR) تأمین مالی می‌شود.

^۴ Laval University

^۵ Virus-like particle

^۶ Nicotiana benthamiana

^۷ AJ Vaccine

^۸ Integral Molecular

^۹ Shotgun technology

^{۱۰} Membrane Proteome Array

^{۱۱} CEL-SCI (<http://cel-sci.com>)

^{۱۲} فناوری مبتنی بر تحریک پاسخ‌های ایمونولوژیک در لنفوسیت‌های T با استفاده از پپتیدهای سنتزی.

^{۱۳} Ligand Epitope Antigen Presentation System

^{۱۴} Genex

^{۱۵} فناوری که در آن با استفاده از قطعه پپتیدی از زنجیر ثابت همراه با کمپلکس سازگاری بافتی (MHC) (Ii) II کارایی فعال‌سازی سلول-های T_H، افزایش می‌یابد. قطعه مزبور "Ii-Key" نامیده می‌شود.

^{۱۶} این شرکت برای شروع کار مبلغ ۱ میلیون دلار و برای به‌کارگیری فناوری Ii-Key در برنامه تولید واکسن کرونا مبلغ ۵ میلیون دلار کمک مالی دریافت نموده است.

ب) داروهای مبتنی بر آنتی بادی‌ها

۲. آنتی‌بادی مونوکلونال TZLS-501

شرکت تیزیانا^۵ آنتی‌بادی مونوکلونال موسوم به TZLS-501 علیه گیرنده اینترلوکین ۶ طراحی کرده است (۱۵). این دارو با اتصال به هر دو شکل آزاد و غشایی این گیرنده سطح خونی، اینترلوکین ۶ را کاهش می‌دهد و در نتیجه از التهاب مزمن ریوی می‌کاهد. تولید بیش‌ازحد سیتوکین موسوم به اینترلوکین ۶ به‌عنوان عامل اصلی التهاب مزمن در نظر گرفته می‌شود و این پدیده با آسیب جدی ریوی در بیماران کووید-۱۹ که علائم شدید تنفسی دارند، همراه می‌باشد.

۳. آنتی‌بادی مونوکلونال بلوکه‌کننده گیرنده غشایی ویروس

شرکت آمریکایی زیست فناوری ویر (Vir^۶) با همکاری شرکت چینی ووژی^۷ با هدف درمان بیماری کووید-۱۹، تولید دو آنتی بادی مونوکلونال بر علیه پروتئین غشایی ACE2 و در نتیجه جلوگیری از اتصال پروتئین تاجی شکل ویروس به آن را پیگیری می‌کند (۱۶). این شرکت همچنین با شرکت‌های دیگری^۸ نیز برای شناسایی نامزدهای siRNA که ویروس SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهند و تولید رده‌های سلولی و تهیه و تولید آنتی‌بادی، همکاری می‌کند.

حجم وسیعی از اقدامات اساسی در حال انجام در سراسر جهان جهت مهار ویروس کرونا، به تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلی‌کلونال بر علیه آن اختصاص یافته است. برای این منظور، پس از شناسایی و تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر علیه ویروس کرونای جدید بررسی اثربخشی در کشت سلولی اثر حفاظتی یا درمانی روی حیوانات آزمایشگاهی و در ادامه کارآزمایی‌های بالینی روی انسان انجام می‌شود. لازم به یادآوری است که داروهای مبتنی بر آنتی‌بادی دارای حداقل عوارض جانبی هستند و این موضوع در طی درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن انسانی اثبات شده است. بنابراین، گسترش این داروها برای استفاده در بیماران کووید-۱۹ موضوعی جذاب است. در ادامه به معرفی اهم فعالیت‌های انجام‌شده در این زمینه، می‌پردازیم.

۱. آنتی بادی مونوکلونال TJM2 (TJ003234)

شرکت آی مپ بیوفارما^۱ در حال تولید آنتی‌بادی مونوکلونال موسوم به TJM2 (TJ003234) جهت درمان بیماران با علائم شدید کووید-۱۹ با رویکرد مقابله با طوفان مولکولی سیتوکینی^۲ از طریق هدف قرار دادن سیتوکین^۳ موسوم به فاکتور محرک دودمان گرانولوسیت- ماکروفاژ انسانی (GM-CSF)^۴ به‌عنوان عامل بروز التهاب حاد و مزمن است (۱۴، ۵).

^۱ I-Mab Biopharma

^۲ طوفان سیتوکینی (Cytokine storm) زمانی رخ می‌دهد که در پاسخ به عامل عفونی، تعداد زیادی از سلول‌های سیستم ایمنی تحریک شوند که در پی آن میزان بالایی از سیتوکین و کموکاین (chemokine) در خون رها می‌شود. واکنش بیش‌ازحد سیستم ایمنی بدن یا همان طوفان سیتوکینی دلیل اصلی نارسایی ریوی و بروز علائم شدید منجر به مرگ در برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. این مولکول‌ها باعث جلب سلول‌های التهابی به کانون عفونت ویروسی، نظیر شش بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌شوند. اگرچه سیتوکین‌ها و سلول‌ها با عفونت ویروسی مبارزه می‌کنند ولی حضور چشمگیر آنها در کیسه‌های هوایی تا حدودی تبادل اکسیژن را نیز با مشکل مواجه می‌سازد. با مهار گیرنده‌های سیتوکینی و کموکاینی، این مشکل به‌میزان قابل‌توجهی حل می‌شود. علائم این پدیده تب، خستگی، بی‌اشتهایی، درد مفاصل و ماهیچه‌ها، تهوع، استفراغ، اسهال، جوش‌های پوستی، تنفس سریع، تپش قلب، افت فشارخون، تشنج، سردرد، گیجی، روان‌آشفته‌گی، توهم، لرزش و کرختی است. در واقع دلیل اصلی مرگ بیماران مبتلا به کرونا نه خود ویروس بلکه فراهم آوردن شرایط ایجاد طوفان مولکولی سیتوکینی به‌وسیله آن می‌باشد.

^۳ سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که در پاسخ به تحریک توسط سلول‌های سیستم ایمنی ترشح می‌شوند و وظیفه انتقال پیام بین سلول‌ها را برعهده دارند.

^۴ Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

^۵ Tiziana Life Sciences (<https://www.tizianalifesciences.com/>)

^۶ Vir Biotechnology (<https://www.vir.bio/>)

^۷ WuXi Biologics (<https://www.wuxibiologics.com/>)

^۸ Alnylam Pharmaceuticals (<https://www.alnylam.com/>) , Biogen (<https://www.biogen.com/>)

۴. آنتی بادی مونوکلونال آکتمرا^۱ یا توسیلیزوماب^۲

چنین استفاده از داروی آنتی زوماب^۳ یا توسیلیزوماب با نام تجاری آکتمرا برای معالجه آن دسته از بیماران کووید-۱۹ با علائم شدید مشکلات ریوی را تأیید کرده است (۱۷). داروهایی مانند آکتمرا با مورد هدف قرار گیرنده اینترلوکین^۴ (IL-6R)، توانایی جلوگیری از طوفان سیتوکینی، برای درمان آرتریت روماتوئید (RA)^۵ و شکل شدید ورم مفاصل در کودکان نیز استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی مونوکلونال گیرنده اینترلوکین ۶ (IL-6R)^۶ را هدف قرار می‌دهد. این دارو همچنین در یک کارآزمایی بالینی در چین با ۱۸۸ بیمار مبتلا به عارضه کووید-۱۹ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و انتظار می‌رود که نتایج آن تا اواسط ماه می سال ۲۰۲۰ مشخص شود.

۵. آنتی‌بادی مونوکلونال کوزارا^۷

آنتی‌بادی مونوکلونال کوزارا یا ساریلوماب^۸، یک آنتی‌بادی مونوکلونال کاملاً انسانی است که با اتصال و مسدود کردن گیرنده اینترلوکین ۶ در مسیر عملکرد این اینترلوکین مشکل ایجاد می‌کند. این آنتی‌بادی پیش‌تر نیز برای درمان بیماری آرتریت روماتوئید (روماتیسم مفصلی) استفاده شده است (۱۸). شرکت رژنرون^۹ با همکاری شرکت سانوفی^{۱۰} در تلاش‌اند تا این آنتی‌بادی مونوکلونال را در بیماران کووید-۱۹ که علائم شدید تنفسی نشان می‌دهند، امتحان کنند.

۶. آنتی‌بادی مونوکلونال لرونلیماب (پرو ۱۴۰)^{۱۱}

یکی از مهمترین راهکارهای محدود کردن پاسخ‌های التهابی در بدن مهار فعالیت برخی ترکیبات سیتوکینی و کموکینی^{۱۲} می‌باشد. آنتی‌بادی مونوکلونال لرونلیماب (پرو ۱۴۰) اخیراً برای

درمان بیماری کووید-۱۹ در دو کارآزمایی بالینی (روی بیماران با علائم تنفسی خفیف تا متوسط و روی بیماران با علائم تنفسی شدید) به‌وسیله شرکت آمریکای سیتو دین^{۱۳} و با نظارت FDA در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده می‌شود (۱۹). این دارو از طریق اتصال به گیرنده کموکین CCR5^{۱۴}، مهاجرت ماکروفاژها و رهاسازی سیتوکین‌های التهابی نظیر TNF و اینترلوکینی ۶ و به‌تبع آن طوفان سیتوکینی که باعث ایجاد آسیب جدی ریوی در برخی بیماران کووید-۱۹ می‌شود را کاهش می‌دهد. همچنین این دارو که موضوع بررسی ۹ کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به ایدز بوده است، نشان داده شده است که می‌تواند بار ویروسی بدن را به میزان قابل توجهی کاهش دهد.

۷. افشره مایع آمینوتیک^{۱۵}

شرکت لاتیگ بیولوژیک^{۱۶} در حال بررسی کارایی یک نوع افشره مایع آمینوتیک موسوم به آمینوبوست^{۱۷} جهت معالجه بیماران کووید-۱۹ است (۲۰). مایع آمینوتیک از زنان اهداکننده سالم و در حین زایمان سزارین گرفته می‌شود. این مایع قبلاً در شرایط التهابی مزمن بزرگسالان مانند استئوآرتریت در ۱۰۰۰ بیمار استفاده شده است که بدون عوارض جانبی بوده و نتایج خوبی نیز داشته است. همچنین این ماده در درمان ترمیم استخوان و غضروف و همچنین ترمیم بافت‌های نرم قابل‌استفاده است. استفاده از آن تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی را افزایش و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهد. مایع آمینوتیک اثربخشی مهمی در کاهش شرایط التهابی ناشی از چندین بیماری از جمله ویروس کرونا را نشان داده است. آزمایش با مایع آمینوتیک در ایالات متحده بر روی افرادی انجام می‌شود که دارای عفونت تأیید شده با ویروس کرونای جدید و درگیری

^۱ Actemra

^۲ Tocilizumab

^۳ Atlizumab

^۴ اینترلوکین ۶ (Interleukin 6) نقش مهمی در پاسخ ایمنی بدن دارد و در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های خود ایمنی، میلوما و سرطان پروستات نقش دارد.

^۵ Rheumatoid arthritis

^۶ Interleukin 6 receptor

^۷ Kevzara

^۸ Sarilumab

^۹ Regeneron

^{۱۰} Safoni (<https://www.sanofi.com/>)

^{۱۱} Leronlimab (Pro 140)

^{۱۲} Chemokine

^{۱۳} CytoDyn Inc. (<https://www.cytodyn.com/>)

^{۱۴} C-C chemokine receptor type 5

^{۱۵} Amniotic-fluid concentrate

^{۱۶} Lattice Biologics (<http://www.latticebiologics.com/>)

^{۱۷} AmnioBoost

ج. درمان با بازکاربری^۴ داروهای موجود

بازکاربری دارو شامل بررسی داروهای موجود برای اهداف درمانی جدید است که با هدف کاهش قابل توجه زمان و هزینه ورود دارو به بازار، تسهیل فرمولاسیون و توزیع دارو و دست‌یابی به درمان مؤثرتر از طریق فراهم آوردن امکان ترکیب آن با داروهای دیگر، به یک راهکار جهانی برای درمان بیماری‌های جدید، تبدیل شده است. از بین داروهایی که در زیر معرفی می‌شوند داروی رمدسیویر^۵، فاویلاویر^۶، داروی ترکیبی کالترا^۷ شامل دو داروی لوپیناویر و ریتونوویر و داروهای ترکیبی حاوی کلوروکوئین^۸، کوبی سیستات^۹ و داروناویر^{۱۰} قابلیت بیشتری را برای درمان بیماری کووید-۱۹ نشان داده‌اند.

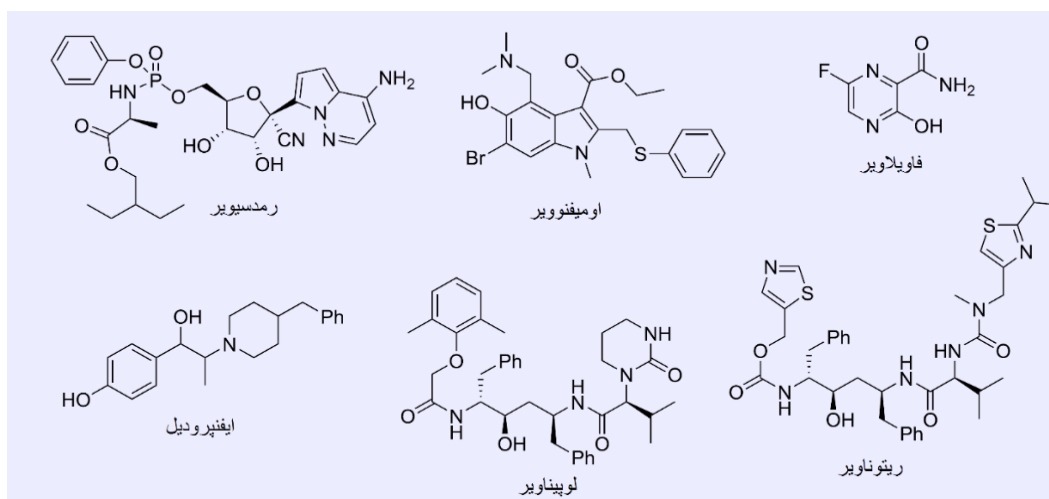
۱. رمدسیویر

از منظر ساختاری رمدسیویر شبیه آدنوزین تری فسفات (ATP) است و فعالیت آنزیم RNA پلیمراز و به تبع آن رونویسی RNA را در سلول‌ها متوقف می‌کند [۷]. این دارو اولین بار در سال ۲۰۱۶ به‌عنوان درمان بالقوه بیماران مبتلا به ویروس ابولا^{۱۱} معرفی شد [۶] (شکل ۱). رمدسیویر در مطالعات آزمایشگاهی و

جدی رویی باشند به‌طوری‌که نیازمند اکسیژن‌رسانی یا تهویه مکانیکی باشند. اعتقاد بر این است که این مایع دارای خواص زیادی در تقویت سیستم ایمنی برای مقابله با فرآیندهای التهابی است.

۸. آنتی‌بادی‌های پلی کلونال پلاسمايي

اساس این روش استفاده از آنتی‌بادی‌های تغلیظ شده اختصاصی بر علیه پاتوژن از پلاسماي بیماران بهبود یافته می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند هنگام تزریق به بیمار جدید پاسخ ایمنی قابل توجهی را ایجاد کنند و روند بهبودی بیماران را تسریع بخشند. شرکت آمریکایی EBS^۱ دو محصول هایپر ایمنیون^۲ به‌دست آمده از پلاسما برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ شامل COVID-HIG و COVID-EIG را که به‌ترتیب از پلاسماي انسان و اسب بدست می‌آیند، با هدف درمان علائم عفونت رویی شدید این بیماران تولید کرده است (۲۱). شرکت ژاپنی تاکدا^۳ نیز قصد دارد یک روش درمان پلاسمايي برای بیماری کووید-۱۹ را ارائه نماید (۲۲).



شکل ۱: ساختار شیمیایی تعدادی از داروهای ضد ویروسی که برای درمان بیماری کووید-۱۹ در حال بررسی هستند.

^۱ Emergent BioSolutions

^۲ هایپر ایمنیون‌ها (hyperimmunes) آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال بدست آمده از پلاسما هستند که قادر به ایجاد پاسخ ایمنی و حفاظت در برابر عفونت می‌باشند.

^۳ Takeda

^۴ Repositioning (repropusing)

^۵ Remdesivir (GS-5734)

^۶ Favipiravir, T-705, Avigan, or Favilavir

^۷ Kaletra

^۸ Chloroquine

^۹ Cobicistat

^{۱۰} Darunavir

^{۱۱} Ebola

مدل‌های حیوانی توانسته است تکثیر انواع ویروس‌های کرونا را متوقف نماید و در حال حاضر در فاز سوم کارآزمایی بالینی بر علیه بیماری کووید-۱۹ قرار دارد. از این رو با توجه به نتایج اثربخش آن روی یک بیمار آمریکایی، شرکت گلیاد^۱ یک مطالعه بالینی در مقیاس نسبتاً بزرگ روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در چین و چندین کشور اروپایی را شروع شده است که نتایج آن به زودی منتشر خواهد شد. همچنین با مشارکت چندین دانشگاه آمریکایی مطالعات کارآزمایی بالینی این دارو در بیماران کوید-۱۹ در آمریکا، چین و دانمارک در حال انجام می‌باشد (۲۳).

۲. اومیفنوویر^۲

داروی مشتق ایندولی اومیفنوویر در سال ۱۹۹۳ به وسیله دانشمندان روسی ساخته شد و از سال ۲۰۰۶ در کشورهای روسیه و چین برای معالجه و پیشگیری آنفلوانزا و سایر عفونت‌های تنفسی استفاده می‌شود [۸]. این دارو با چندین سازوکار، ویروس‌های با ماده ژنتیکی RNA را مهار می‌کند. اومیفنوویر با برقراری برهم‌کنش استاکینک با ریشه‌های تیروزین و تربیتوفان پروتئین تاجی شکل ویروس کرونا و احتمالاً برهم‌کنش با گروه‌های قندی گلیکوپروتئین‌های ویروسی و گیرنده سطح غشا میزبان برای جلوگیری از ورود ویروس به درون سلول مهم است و علاوه بر فعالیت ضدویروسی، روی سلول میزبان نیز اثر می‌گذارد (۲۳) (شکل ۱). همچنین نشان داده شده است که این دارو با پایدارسازی غشای سلولی می‌تواند مانع اتصال پروتئین هم‌گلویتینین ویروس آنفلوانزا و در نتیجه ورود آن به درون سلول میزبان شود. همین توانایی‌های این دارو باعث ترغیب دانشمندان جهت انجام تحقیقات بیشتر در مورد استفاده از آن برای انواع ویروس‌های واجد RNA نظیر فلاوی ویروس^۳، ویروس زیکا^۴، ویروس لاسا^۵، ویروس ابولا، ویروس تبخال، ویروس‌های هپاتیت B و C، ویروس شیکونگونیا^۶،

رئوویروس، ویروس هانتان^۷ و ویروس کوکساکسی B5^۸ گردیده است. در حال حاضر پژوهش‌ها روی اومیفنوویر به عنوان یک درمان احتمالی و پیشگیری‌کننده از بیماری کووید-۱۹ به صورت ترکیبی به همراه دیگر روش‌های درمانی در حال اجرا است [۷].

۳. فاویلاویر

فاویلاویر یا فاویپیراویر^۹ مشتق پیرازین کرباکسامید^{۱۰} است که به وسیله یک شرکت ژاپنی^{۱۱} تولید و در سال ۲۰۱۴ در ژاپن برای درمان مقاومت ناشی از ویروس آنفلوانزا تأیید شده است [۸]. این دارو بر علیه بسیاری از ویروس‌های RNA عمل می‌کند (شکل ۱). از آنجایی که این دارو آنزیم RNA پلیمراز ویروسی را هدف قرار می‌دهد، لذا با داروهای ضد آنفلوانزا تأیید شده کنونی، متفاوت است. این دارو در آزمایش‌های حیوانی در برابر ویروس‌های آنفلوانزا، ویروس غرب نیل، ویروس تب زرد، ویروس بیماری پا و دهان و سایر فلاوی ویروس‌ها^{۱۲}، آرنایروس‌ها^{۱۳}، بونوی ویروس‌ها^{۱۴} و آلفا ویروس‌ها عملکرد قابل قبول داشته است. در فوریه سال ۲۰۲۰ این دارو در چین برای درمان آزمایشی بیماران کووید-۱۹ آزمایش شد. در ماه مارس ۲۰۲۰ نیز مقامات چینی ادعا کردند که این دارو در درمان بیماری کووید-۱۹ در شهرهای ووهان و شنژن^{۱۵} مؤثر بوده است. به این ترتیب فاویلاویر اولین داروی ضدویروسی است که پس از اثبات اثربخشی و تحمل‌پذیری قابل قبولش در یک کارآزمایی بالینی روی ۷۰ بیمار توسط سازمان ملی مدیریت محصولات پزشکی چین برای معالجه بیماران کووید-۱۹ تأیید شده است (۲۴). اگرچه نتیجه کارآزمایی بالینی این دارو در حال حاضر در دسترس نیست ولی این داروی ضدویروسی در آزمایش‌های تجربی روی بیماران کووید-۱۹ در کشورهای ژاپن و چین نتایج قابل قبول داشته است. در نتیجه بازاریابی برای این دارو در فوریه ۲۰۲۰ انجام شده است و شرکت دارویی ژجیانگ هسون^۹ تولید

¹ Gilead Sciences, Inc.

² Umifenovir

³ Flavivirus

⁴ Zika Virus

⁵ Lassa Virus

⁶ Chikungunya Virus

⁷ Hantaan Virus

⁸ Coxsackie B5 Virus

⁹ Wenzhou Hoson

⁹ Favipiravir, T-705, Avigan, or Favilavi

¹⁰ Pyrazinecarboxamide

¹¹ Toyama Chemical (Fujifilm group)

¹² Flaviviruses

¹³ Arenaviruses

¹⁴ Bunyaviruses

¹⁵ Shenzhen

⁴ Ifenprodil (NP-120)

انبوه این دارو را در پاسخ به شیوع بیماری کووید-۱۹ آغاز کرده است (۲۴). در بعضی از کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی این دارو به صورت ترکیبی با برم هگزین^۱ و توسیلیزوماب^۲ بررسی شده است [۷].

۴. ایفنپرویدیل

داروی ایفنپرویدیل^۳ آنتاگونیست گیرنده نوع NMDA^۵ گلوتامات است (شکل ۱). این دارو ابتدا در دهه ۱۹۹۰ به وسیله شرکت سانوفی^۶ برای معالجه اختلالات گردش خون در بازارهای فرانسه و ژاپن تولید شد و هم‌اکنون همچنان در ژاپن تولید و به فروش می‌رسد. اثربخشی این دارو در مدل‌های حیوانی آلودگی با ویروس H5N1^۷ که زیرگروه ویروس آنفلوانزای A است، به اثبات رسیده است (۲۵). اخیراً یک مطالعه مستقل نشان داد که ایفنپرویدیل به‌طور قابل‌توجهی آسیب حاد ریوی (ALI)^۸ را کاهش می‌دهد و زنده ماندن موش‌های آلوده به ویروس H5N1 را بهبود می‌بخشد. از این‌رو شرکت دارویی آلگرنون^۹ در ماه گذشته اعلام کرده است که در حال بررسی بالینی امکان استفاده از این دارو به‌عنوان درمان جدید برای بیماری کووید-۱۹ است [۷].

۵. کالترا^{۱۰} (ریتوناویر^{۱۱} و لوپیناویر^{۱۲})

کالترا به داروی ترکیبی ریتوناویر و لوپیناویر (LPV/RTV) اطلاق می‌شود که برای اولین بار در سال ۲۰۰۰ توسط شرکت دارویی ابوت^{۱۳} با این نام تجاری به بازار عرضه شد و از همان زمان مورد تجویز قرار گرفته است. ریتوناویر (RTV) مهارکننده پپتیدازی است که با مداخله در چرخه تکثیر ویروسی، به‌عنوان داروی ضد عامل ایدز نیز با موفقیت استفاده شده است. اگرچه

در ابتدا این دارو به‌عنوان یک عامل ضدویروسی مستقل معرفی شد ولی بعدها مشخص شد که اثربخشی ضدویروسی آن در غلظت پایین، به صورت ترکیبی با سایر مهارکننده‌های پروتئازی افزایش می‌یابد. این دارو برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۴ برای درمان عفونت ویروسی هپاتیت C (HCV) ژنوتیپ 1b و به صورت ترکیبی با ریباویرین^{۱۴} برای درمان هپاتیت C (HCV) ژنوتیپ 1a تأیید و در ژوئیه سال ۲۰۱۵ اولین بار برای معالجه هپاتیت C (HCV)^{۱۵} ژنوتیپ ۴ تجویز شد [۹] (شکل ۱). با این حال، بیشترین گزارش‌های اثربخشی ریتوناویر مربوط به استفاده از آن بصورت ترکیبی همراه با لوپیناویر (LPV) تحت عنوان کالترا است. لوپیناویر که به صورت مستقل تجویز نمی‌شود، یک مهارکننده پپتیدازی ضد رتروویروس‌ها است که در ترکیب با سایر داروهای ضد رتروویروسی برای درمان عفونت HIV-1 استفاده می‌شود. پزشکان ترکیب مزبور را برای درمان بیماران کووید-۱۹ با علائم خفیف مشکلات تنفسی مؤثر اعلام نموده‌اند. از این‌رو در کشور روسیه کالترا برای مقابله با کووید-۱۹ توصیه شده است. هم‌اکنون فاز ۳ مطالعات بالینی استفاده از کالترا برای درمان کووید-۱۹ توسط محققان چینی پایان یافته و فاز ۴ این بررسی‌ها نیز در بیمارستان تونژی چین^{۱۶} در حال اجرا است. پیش‌بینی می‌شود که نتایج این پژوهش تا ماه جولای سال جاری منتشر شود. همچنین با حمایت سازمان بهداشت جهانی (WHO)، آزمون‌های فاز ۴ استفاده از کالترا در بسیاری از کشورهای اروپایی، ایران، بحرین، آفریقای جنوبی و تایلند در حال اجرا است. همچنین اعلام نتیجه بررسی‌های مزبور به سال ۲۰۲۳ موکول شده است. با این حال، براساس نتایج جدید حاصل از یک مطالعه بالینی که در ماه مارس سال جاری و در

¹ Bromhexin

² Tocilizumab

^۷ ویروس آنفلوانزای مرغی بسیار پاتوژن آسیایی نوع A (H5N1)، عمدتاً در پرندگان دیده می‌شود و در بین آنها بسیار مسری است. ویروس مزبور مخصوصاً برای طیور کشنده است. این ویروس برای اولین بار در سال ۱۹۹۶ در غازهای چین کشف و اولین بار در سال ۱۹۹۷ در طی شیوع طیور در هنگ‌کنگ در انسان گزارش شد و از آن زمان در مرغدارها و پرندگان وحشی بیش از ۵۰ کشور آفریقایی، آسیایی، اروپایی و خاورمیانه مشاهده شده است. این ویروس می‌تواند باعث ایجاد بیماری در انسان و بسیاری از حیوانات شود. این ویروس با بیش از ۵۰ درصد مرگ‌ومیر تا به امروز کشنده‌ترین نوع آنفلوانزا شناخته شده است.

⁸ Acute lung injury

⁹ Algenon Pharmaceuticals Inc.

¹⁰ Kaletra (LPV/RTV)

¹¹ Ritonavir

¹² Lopinavir (ABT 378)

⁵ N-methyl-d-aspartate (NDMA) receptor

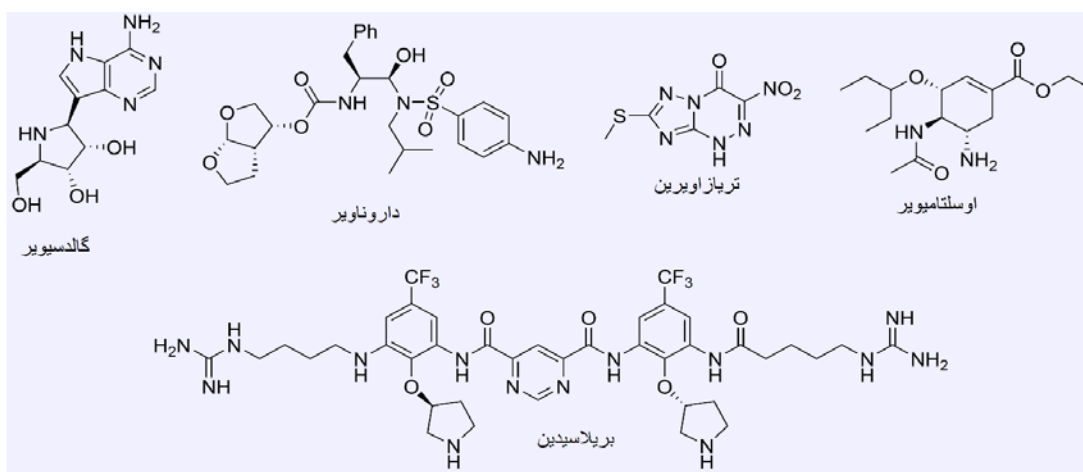
⁶ Sanofi

¹³ Abbott

¹⁴ Ribavirin

¹⁵ Chronic hepatitis C virus (HCV) infection

¹⁶ Tongji Hospital, Hobei



شکل ۲: ساختار شیمیایی تعدادی از داروها که برای درمان کووید-۱۹ مطالعه می‌شوند.

۷. کلروکوئین

کلروکوئین^۸ مشتقی از آمینوکینولون^۹ است که برای اولین بار در دهه ۱۹۴۰ برای درمان مالاریا معرفی شد و در اکتبر ۱۹۴۹ مجوز سازمان غذا-داروی آمریکا (FDA) را دریافت نموده است (شکل ۳). این ترکیب تا زمان معرفی داروهای جدید مانند پیریمتامین^{۱۰}، آرتیمیسینین^{۱۱}، و مفلوکوئین^{۱۲} برای درمان مالاریا استفاده می‌شد. کلروکوئین و مشتق آن هیدروکسی کلروکوئین با راهکار بازکاربری^{۱۳} برای معالجه بیماران مبتلا به ایدز، لوپوس اریتماتوز سیستمیک^{۱۴} و آرتریت روماتوئید^{۱۵} و درمان سیستمی آبسه‌های کبدی آمیبی^{۱۶} استفاده می‌شود. تاکنون سازوکار دقیق عملکرد این داروی ضد مالاریا گزارش نشده است. کلروکوئین دارویی با خواص ضد التهابی است که مجوزهای لازم برای درمان ذات الریه ناشی از بیماری ویروسی کووید-۱۹ را از کمیسیون ملی بهداشت ملی چین^{۱۷} دریافت کرده است. اثربخشی این دارو علیه ویروس کرونای جدید در شرایط آزمایشگاهی و در کارآزمایی‌های متعدد بالینی در سراسر چین تأیید شده است. در حال حاضر این دارو در چین به‌عنوان یک درمان بالقوه برای

یک نشریه معتبر پزشکی^۱ منتشر شده است، درمان با کالتر برای بیماران کووید-۱۹ بزرگسال بستری شده با علائم شدید، نتایج رضایت‌بخشی نشان نداده است [۱۰].

۶. گالیدیویر^۲

داروی گالیدیویر مشتق آدنوزین است که ابتدا به‌عنوان درمانی برای هپاتیت C در نظر گرفته شده بود اما متعاقباً به‌عنوان یک درمان بالقوه برای عفونت‌های کشنده‌ای نظیر ویروس ابولای زعیر^۳ و بیماری ویروسی ماربورگ^۴، تب زرد^۵ و زیکا^۶ استفاده شده است [۱۰، ۲۶] (شکل ۲). سازوکار عملکرد این دارو از طریق اتصال به آنزیم RNA پلیمراز ویروسی است که ضمن برهمکنش الکترواستاتیکی، ساختار آنزیم ویروسی را تغییر می‌دهد که به خاتمه زودرس ساخت RNA ویروسی و مهار رشد و تکثیر آن منجر می‌شود. از آنجایی که در مطالعات آزمایشگاهی این دارو فعالیت ضدویروسی گسترده‌ای بر علیه انواع ویروس‌های واجد RNA با رشته‌های مثبت و منفی^۷ نشان داده است، ممکن است به‌عنوان یک درمان بالقوه برای بیماری کووید-۱۹ نیز در نظر گرفته شود (۱۱).

¹ The New England Journal of Medicine (NEJM)

² Galidesivir

³ Zaire Ebolavirus

⁴ Marburg virus disease (MVD)

⁵ Yellow Fever virus

⁶ Zika virus

⁷ Positive(5'-to-3') & Negative (3'-to-5')-sense viral RNA

⁸ Chloroquine

⁹ Aminoquinolone

¹⁰ Pyrimethamine

¹¹ Artemisinin

¹² Mefloquine

¹³ Repurpose

¹⁴ Systemic lupus erythematosus

¹⁵ Rheumatoid arthritis

¹⁶ Amebic liver abscesses

¹⁷ China's National Health Commission

تجزیه و تحلیل تلفیقی از ده کارآزمایی بالینی تصادفی نشان داد که اوسلتامیویر عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی را کاهش می‌دهد. سازوکار ضدویروسی این دارو به دلیل مهار آنزیم نورامینیداز^۶ سطح ویروس که مانع جوانه‌زنی ویروسی از سلول میزبان، تکثیر ویروسی و در نهایت عفونت‌زایی آن می‌شود، استوار است. تجویز اوسلتامیویر برای معالجه و پیشگیری از عفونت ویروس‌های آنفلوانزا A (شامل پاندمی N1H1) و B توصیه شده است. قابل ذکر است که سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۷ داروی اوسلتامیویر را بدلیل مقرون‌به‌صرفه نبودن از فهرست داروهای ضروری و اصلی به داروهای مکمل^۷، انتقال داده است [۱۴]. بر اساس کارآزمایی‌های بالینی انجام شده اوسلتامیویر علیرغم آنکه به صورت ویژه به‌عنوان داروی ضد آنفلوانزا طراحی شده است ولی به میزان قابل توجهی از عفونت ویروس عامل کووید-۱۹ می‌کاهد. با وجود استفاده گسترده از اوسلتامیویر در بیمارستان‌های چین برای موارد قطعی یا مضنون به کووید-۱۹، تا امروز شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر اثربخشی این دارو در درمان این بیماری مشاهده نشده است. همچنین بررسی‌های گسترده‌ای در مورد اثربخشی اوسلتامیویر به صورت ترکیبی با داروهای دیگر در جریان است (۲۷).

۹. داروناویر^۸

به‌عنوان مهارکننده پروتئازی نسل دوم، داروناویر برای مبارزه با مقاومت در برابر درمان استاندارد HIV طراحی شده است و تأییدیه اولیه سازمان غذا-داروی آمریکا را نیز در سال ۲۰۰۶ دریافت نموده است (شکل ۲). داروناویر به صورت ترکیبی با دیگر داروهای مهارکننده پپتیدازی نظیر ریتوناویر، برای کنترل مؤثر عفونت ویروس ایدز استفاده می‌شود. بر اساس نتایج اولیه مطالعات آزمایشگاهی در روسیه و چین، داروناویر به‌صورت ترکیبی با امیفوویر برای درمان آنفلوانزا و در سرکوب ویروس عامل کووید-۱۹ مؤثر است (۲۳). همچنین مطالعات

بیماری کووید-۱۹ مطرح است [۱۲]. سازوکار عملکرد کلروکوئین بر علیه ویروس کرونا از طریق مهار گلیکوزیلاسیون آنزیم غشایی ACE2 (گیرنده ویروس) اعلام شده است که به این ترتیب می‌تواند از ورود آن به سلول جلوگیری نماید. همچنین سازوکار دیگر فعالیت ضدویروسی این ترکیب از طریق افزایش pH اندوزومی عنوان شده است. مطالعات آزمایشگاهی نشانگر مهار عفونت ویروسی در بیماران کووید-۱۹ با مصرف غلظت‌های معین کلروکوئین است. با این حال این دارو هنوز برای درمان کووید-۱۹ به‌طور قطعی تأیید نشده است. همچنین نتایج کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی عملکرد قطعی کلروکوئین در درمان یا پیشگیری کووید-۱۹ نیز هنوز اعلام نشده است [۱۳]. از این رو هم اکنون آزمایش‌های بالینی متعدد در چین و سایر کشورها به‌ویژه در مکزیک آغاز شده و یا در حال انجام است. براین اساس انتظار می‌رود نتایج بخشی از این بررسی‌ها طی هفته‌های آتی منتشر شود. البته استفاده از غلظت‌های مختلف و آزمون‌های فاز ۴ کارآزمایی بالینی این ترکیب در بیماران کووید-۱۹ نیز در حال انجام است که انتظار می‌رود نتایج آن طی دو تا سه ماه آتی اعلام شود [۱۴].

۸. اوسلتامیویر^۱ (تامیلو^۲)

اوسلتامیویر با نام تجاری تامیلو، داروی ضدویروسی است که برای درمان و جلوگیری از آنفلوانزا A و آنفلوانزا B کاربرد دارد (۲۷). این دارو توسط شرکت گلیاد^۳ و از ماده اولیه شیکیمیک اسید^۴ ساخته شد. شیکیمیک اسید ابتدا فقط از عصاره گونه خاصی ستاره دریایی چینی قابل فرآوری بود تا اینکه امکان تولید آن به صورت نوترکیب نیز فراهم شد (شکل ۲). در سال ۱۹۹۹ سازمان غذا-داروی آمریکا اوسلتامیویر فسفات را برای درمان آنفلوانزا در بزرگسالان تأیید کرد و در ژوئن سال ۲۰۰۲ نیز آژانس داروئی اروپا (EMA)^۵، این دارو را برای پیشگیری و درمان آنفلوانزا تأیید نمود. همچنین در سال ۲۰۰۳،

^۱ Oseltamivir

^۲ Tamiflu®

^۳ Gilead Sciences, Inc.

^۴ Shikimic acid (3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylic acid)

^۵ European Medicines Agency

^۶ Neuraminidase inhibition

^۷ Complementary

^۸ Darunavir

عفونت‌های HIV-1 بررسی شده است [۱۷]. این دارو فعالیت مشخصی را در برابر سویه‌های مختلف HIV-1 شامل سویه‌های مقاوم به بازدارنده‌های پروتئازی نشان داده است. به نظر می‌رسد این مولکول مقاومت کمتری ایجاد می‌کند و از این رو به عنوان عامل درمانی بالقوه برای بیماران فاقد سابقه درمانی و مواردی که پیش‌تر درمان با بازدارنده‌های پروتئازی را تجربه کرده‌اند، محسوب می‌شود. در حال حاضر TMC-310911 به صورت ترکیبی با دیگر داروهای درمانی ضد HIV برای درمان احتمالی بیماری کووید-۱۹ بررسی می‌شود.

۱۲. OYA1

داروی OYA1 محصول شرکت اویازن^۴ است که اطلاعات ساختاری و ویژگی‌های آن در دسترس نیست. این دارو پیش‌تر در دهه ۱۹۶۰ به عنوان داروی تحقیقاتی برای معالجه سرطان تأییدیه سازمان غذا-داروی آمریکا را کسب کرد. با این حال به دلیل عدم کارایی جدی در درمان سرطان استفاده از آن ادامه نیافت. در آن زمان بررسی‌ها نشان دهنده بی‌ضرر بودن آن روی نخستیان^۵ بالغ بود ولی استفاده مستمر آن در اطفال ممکن است موجب بروز عوارض جانبی نظیر مشکلات قلبی شود. داروی OYA1 فعالیت ضدویروسی وسیعی دارد و از این رو به عنوان گزینه مهمی برای مهار شیوع بیماری ویروسی کووید-۱۹ مطرح است (۲۹). این دارو در سنجش‌های آزمایشگاهی فعالیت ضدویروسی بر علیه ویروس‌های کرونای SARS-CoV-2 و MERS-CoV نشان داده است. این ترکیب همچنین یک ضدویروس با هدف دوگانه در برابر فیلوویروس‌ها^۶ و ویروس ابولا نیز محسوب می‌شود. جنبه جالب توجه آنکه اثربخشی داروی OYA1 در مهار تکثیر ویروس SARS-CoV-2 در مطالعات کشت سلولی بسیار بالاتر از کلرپرومازین^۷ HCl (کنترل مثبت آزمایش) گزارش شده است. شرکت اویازن مطالعات تکمیلی ضروری در زمینه ایمنی و اثربخشی این دارو بر علیه بیماری کووید-۱۹ را آغاز نموده است. مدیران این شرکت معتقدند که این دارو در نبود واکسن‌های لازم برای مهار ویروس کرونای جدید می‌تواند به عنوان یک گزینه مهم مطرح باشد.

آزمایشگاهی دیگری نیز استفاده از داروناویر در درمان بیماری ویروسی کرونای جدید را پشتیبانی می‌کند. هم‌اکنون کارآزمایی‌های بالینی در انسان مبتنی بر استفاده ترکیبی داروناویر و کویسیستات^۱ (به عنوان تقویت‌کننده) بر علیه ویروس کرونای جدید در حال انجام است و انتظار می‌رود نتایج آنها در اوت سال ۲۰۲۰ منتشر شود [۱۵]. همچنین مشخص نیست که نتایج مطالعات آزمایشگاهی داروی داروناویر همراه با داروهای تقویت‌کننده در آزمون‌های بالینی بر علیه مبتلایان به کووید-۱۹ نیز تکرار می‌شود یا خیر [۱۱]. در مطالعه دیگری که در شهر بارسلون کشور اسپانیا در حال انجام است اثربخشی ترکیب داروناویر و کویسیستات و کلوروکوئین روی بیماران کووید-۱۹ در فاز ۳ آزمون‌های کارآزمایی بالینی پیگیری می‌شود. پیش‌بینی زمان تقریبی کامل شدن این بررسی، جولای ۲۰۲۰ اعلام شده است [۷].

۱۰. تریازاویرین^۲

تریازاویرین مولکولی با عملکرد وسیع ضدویروسی و ساختاری شبیه نوکلئوتید گوانینی است که ابتدا در روسیه بر علیه ویروس‌های عامل آنفلوآنزای A و B شامل H5N1 معرفی شد (شکل ۲). برخی گزارش‌ها بر مؤثر بودن این دارو در کاهش شدت بیماری آنفلوآنزا و عوارض آن دلالت می‌کنند (۲۸). با توجه به شباهت‌های بین ویروس کرونای جدید و ویروس H5N1، کارشناسان سلامت بررسی اثر تریازاویرین در مبارزه با ویروس عامل بیماری کووید-۱۹ را نیز در دستور کار خود قرار داده‌اند [۱۶]. هم‌اکنون مطالعات متمرکز روی این دارو در استان هلیانگ لیانگ کشور چین^۳ روی ۲۴۰ بیمار در جریان است و نتایج این بررسی در اواخر ماه پنجم میلادی سال جاری مشخص می‌شود.

۱۱. TMC-310911 یا ASC-09

داروی TMC-310911 یا ASC-09 بازدارنده پروتئازی است که از لحاظ ساختاری شبیه داروناویر است و برای استفاده در

^۱ Cobicistat

^۲ Triazavirin (TZV) (RIAMILOVIR)

^۳ Heilongjiang, China

^۴ OyaGen, Inc.

^۵ Primates

^۶ Filoviruses

^۷ Chlorpromazine HCl

۱۳. آنتی‌بیوتیک بریلاسیدین^۱

داروی تحقیقاتی بریلاسیدین یا PMX-30063 آنتی‌بیوتیکی است که در حال حاضر در مرحله کارآزمایی‌های بالینی انسانی می‌باشد (شکل ۲). این آنتی‌بیوتیک با تقلید از پپتیدهای طبیعی موسوم به دفنسنین^۲ که بخشی از سیستم ایمنی ذاتی^۳ است باعث تخریب غشای باکتری‌های بیماری‌زا می‌شود. بریلاسیدین در چندین کارآزمایی بالینی خواص ضدباکتری، ضدالتهابی و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی بدن نشان داده است. این آنتی‌بیوتیک که سمیت کمی بر علیه سلول‌های انسانی دارد، طیف وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را نابود می‌کند. توانایی نفوذ این دارو به دیواره سلولی و تخریب غشای سلولی باعث شده است تا احتمالاً نیاز فوری پزشکی حاضر یعنی مبارزه با شیوع کرونا را نیز پاسخ دهد.^۴

۱۴. داروی BPI-002

داروی BPI-002 که یک مولکول کوچک است برخی سلول‌های سیستم ایمنی^۵ را فعال کرده، پاسخ ایمنی در مقابل عفونت ویروسی ایجاد می‌کند. این دارو قرار است به وسیله یک شرکت آمریکایی^۶ برای درمان عفونت‌های مختلف از جمله مقابله با کووید-۱۹ طراحی و تولید شود (۳۱). در صورتی که این دارو با دیگر واکسن‌های کووید-۱۹ به صورت ترکیبی استفاده شود، می‌تواند محافظت طولانی مدت بر علیه این بیماری عفونی ایجاد نماید.

۱۵. پروتئین نوترکیب انسانی AT-100

یک شرکت آمریکایی^۷ در حال بررسی استفاده از پروتئین نوترکیب انسانی موسوم به AT-100 (rhSP-D) به عنوان درمانی برای ویروس کرونا است (۳۲). این شرکت از تشکیل پرونده در بیمارستان‌های ریوی شعب مؤسسه ملی بهداشت آمریکا برای ارزیابی این دارو خبر داد. AT-100 در مطالعات بالینی اثربخشی جدی در کاهش التهاب و عفونت ریوی نشان داده است و در عین حال باعث ایجاد پاسخ ایمنی در برابر بیماری‌های مختلف تنفسی می‌شود.

۱۶. داروی استنشاقی SNG001

شرکت سینارگن^۸ با همکاری دانشگاه ساوتهمپتون^۹ قرار است داروی استنشاقی SNG001 برای معالجه آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی و مشکلات حاد تنفسی بیماری ویروس کرونا را آزمایش کند (۳۳). این دارو بر اساس اینترفرون بتا^{۱۱} طراحی شده است و از طریق یک نبولایزر^{۱۲} به طور مستقیم به ریه‌ها منتقل می‌شود تا از شدت عفونت ناشی از ویروس کرونا بکاهد.

۱۷. داروی اکسیژن رسان BX-25

شرکت بیوکسیران^{۱۳} اعلام کرد که در پی همکاری با مراکز تحقیقاتی با هدف تولید داروی BX-25 به عنوان درمانی برای سندرم حاد تنفسی (ARDS)^{۱۳} و بیماران مبتلا به ویروس کرونا است (۳۴). انتشار اکسیژن در خون بیماران فوق‌الذکر با مشکل جدی مواجه می‌شود به طوری که این پدیده به تشکیل قطره‌های مایع در ریه بیماران می‌انجامد. داروی BX-25 به گونه‌ای طراحی شده است که ۵۰۰۰ برابر کوچکتر از سلول‌های خونی باشد و به طور مؤثر اکسیژن را به مدت نه ساعت و قبل از

¹ Brilacidin

² Defensins

³ innate immune system

^۴ یک شرکت آمریکایی^۴ اعلام کرده است که عملکرد این دارو را در مبارزه با عارضه کووید-۱۹ بررسی می‌کند. این شرکت به دنبال همکاری‌های تحقیقاتی و کمک‌های مالی دولت فدرال برای تولید داروی ویروس کرونا بر اساس بریلاسیدین می‌باشد. از این رو با هدف ارزیابی بریلاسیدین به عنوان درمانی برای کووید-۱۹ این شرکت قراردادهایی با دو دانشگاه آمریکایی و دوازده آزمایشگاه علوم زیستی در سراسر ایالات متحده امضا کرده است (۳۰). این شرکت همچنین در خصوص کاربرد این دارو در مورد بیماری التهابی روده و موکوزیت دهان^۴ در بیماران سرطانی قبلاً تحقیقاتی انجام داده است.

⁵ CD4+ helper T cells and CD8+ cytotoxic T cells

⁶ BeyondSpring

⁷ Airway Therapeutics

⁸ Synairgen

⁹ University of Southampton

¹⁰ Interferon-β

¹¹ Nebuliser

¹² Bioxytran

¹³ Respiratory distress syndrome

پردازش توسط کبد در بدن منتقل می‌کند. این دارو می‌تواند در تأمین اکسیژن به اندام‌های حیاتی نظیر شش کمک کند و به این ترتیب به بهبودی بیماران مبتلا به ویروس کرونا کمک می‌نماید.

۱۸. داروی پروتئین نوترکیب APN01

داروی نوترکیب APN01 یا rhACE2^۱ که در اصل پروتئین نوترکیب انسانی ACE2 است، وسیله یک شرکت اتریشی و با هدف استفاده علیه ویروس کرونا ساخته می‌شود. این دارو اینک در مرحله اول کارآزمایی بالینی است که در کشور چین انجام می‌شود^۲ (۳۵). این دارو حاصل کار پژوهشی یکی از اعضای هیأت علمی دانشگاه بریتیش کلمبیا^۳ بر روی بیماری سارس می‌باشد. این دارو با گیرنده غشایی ACE2 برای اتصال به ویروس رقابت می‌کند و سطح ویروس را در بدن کاهش می‌دهد. طی کارآزمایی بالینی اثربخشی این دارو در کاهش بار ویروسی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نیز بررسی می‌شود.

ج. درمان با استفاده از داروهای طب سنتی

در شرایط همه‌گیری جهانی ویروس کرونای جدید توجه زیادی به قابلیت‌های پیشگیرانه و درمانی نهفته داروهای سنتی و بهره‌گیری از مولکول‌های گیاهی شده است [۱۸]. متابولیت‌های ثانویه گیاهی بزرگترین بانک مولکولی ترکیبات دارویی را ایجاد کرده‌اند. در نتیجه، جای تعجب نیست که بتوان از محصولات گیاهی و مشابه‌های آنها به‌عنوان اولین خط دفاعی در برابر بیماری کووید-۱۹ استفاده کرد. با این حال بر اساس توصیه پژوهشگران، داروهای گیاهی در بسیاری از موارد به‌عنوان داروی مکمل در کنار سایر روش‌های مؤثر درمانی مدنظر قرار می‌گیرند. در چین حدود ۱۵ کارآزمایی بالینی و با شرکت بیش از ۲۰۰۰ نفر جهت آزمایش انواع داروهای سنتی چینی علیه عامل ویروسی بیماری کووید-۱۹ در جریان است. در جدیدترین نسخه طرح تشخیص و درمان کووید-۱۹ که به‌وسیله کمیسیون بهداشت ملی چین صادر شده است، جوشانده‌های

طب سنتی چینی (CTM)^۴ نیز به صراحت توصیه می‌شود. در مقایسه با داروهای شیمیایی، داروهای گیاهی و محصولات طبیعی گیاهی از نظر سازوکار عملکرد، کمتر شناخته شده‌اند اما تحقیقات بالینی متعددی برای ارزیابی دقیق‌تر اثرات آنها آغاز شده است. بسیاری از داروهای با منشأ گیاهی صدها و هزاران سال است که برای درمان بیماری‌ها و مقابله با اپیدمی‌های تاریخی استفاده شده‌اند، بنابراین ایمنی و اثرات آنها بارها مورد آزمایش قرار گرفته است. عصاره سوسن عنکبوتی قرمز، گندواش یا خارگوش چینی^۵، وسمه^۶، دم مارمولک^۷ اثرات ضدویروس قابل‌توجهی بر علیه ویروس کرونای SARS نشان داده‌اند (۳۷). در تاریخ ۱۷ فوریه ۲۰۲۰ شورای دولتی چین اعلام کرد که کلروکوئین فسفات که مشابه ساختاری کینین^۸ است و در اصل از پوست درخت گنه گنه^۹ به‌دست می‌آید و ابتدا برای مبارزه با بیماری مالاریا استفاده شده است، می‌تواند برای معالجه بیماران مبتلا به ویروس کرونای جدید استفاده شود [۱۹]. این ترکیب فعالیت مهمی علیه طیف گسترده‌ای از ویروس‌ها را نشان می‌دهد و اثرات تنظیمی آن بر سیستم ایمنی بدن نیز روشن شده است.

کونژوگه قند-استروئید طبیعی موسوم به گلیسیریریزینات دی آمونیوم^{۱۰} که از شیره ریشه گیاه شیرین بیان^{۱۱} به‌دست می‌آید، برای قرن‌های متمادی در طب سنتی از جمله به‌دلیل خواص ضدالتهاب آن برای درمان آسیب‌های کبدی هپاتیت B نیز استفاده می‌شود. (شکل ۳). محققان دانشگاه وهان چین ترکیب گلیسیریریزینات دی آمونیوم و ویتامین C را برای درمان کووید-۱۹ پیشنهاد داده‌اند (۳۶). این رویکرد درمانی اگرچه از طریق رسانه‌ها و نشریات اجتماعی معرفی شده است ولی هنوز به طور علمی و رسمی تأیید نشده است.

ترکیب گیاهی فلاونوئید بایکالین^۷ اثرات ضدویروسی دارد و از تکثیر ویروس پس از ورود به سلول جلوگیری کند (شکل ۳)

¹ Recombinant human ACE2

² Apeiron Biologics

³ British Columbia

⁴ Chinese traditional medicine

⁵ Linder aggregate

⁶ Isatis indigotica (Torreya nucifera)

⁷ Flavonoid baicalin

⁷ Lizard tail

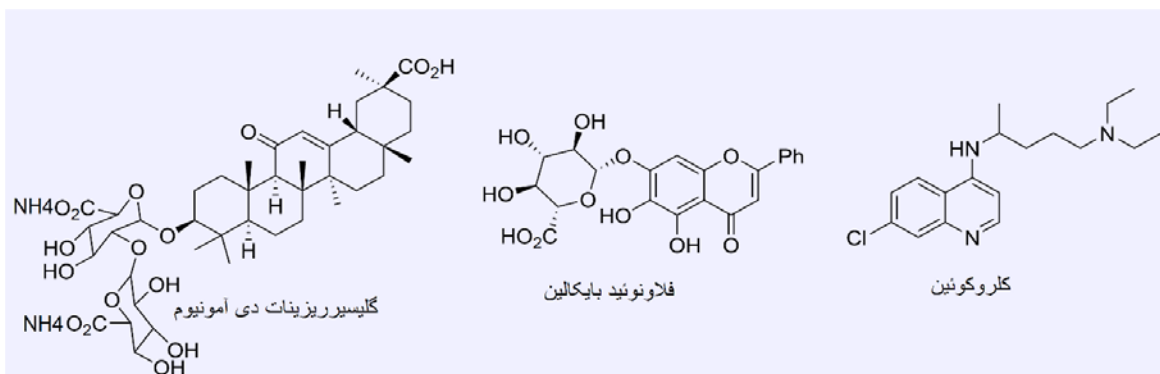
⁸ Quinone

⁹ Cinchona officinalis

¹⁰ Diammonium glycyrrhizinate

¹¹ Licorice (Glycyrrhiza glabra)

⁵ Ethnobotany



شکل ۳: ترکیبات با منشأ گیاهی که برای درمان بیماری کووید-۱۹ در دست مطالعه می‌باشند.

گرفته می‌شود. در یکی از بیمارستان‌های شهر پکن، پزشکان تلاش کرده‌اند تا به کمک سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف، بیماران کووید-۱۹ را درمان کنند. نتایج سی‌تی‌اسکن برخی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در پکن که از این روش درمانی بهره برده‌اند، حاکی از مشاهده آثار مثبت درمانی است. این روش درمانی به‌ویژه برای بیماران مسن که علائم شدید مشکلات ریوی دارند، استفاده می‌شود. علاوه بر چین دیگر کشورها نیز به دنبال استفاده از این روش در درمان بیماری کووید-۱۹ هستند. مؤسسه تحقیقاتی سلول‌های بنیادی دانشگاه کمبریج در انگلستان و شرکت استرالیایی مزوبلاست^۷ و وزارت بهداشت ایران کارآزمایی‌هایی بالینی در خصوص استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری ویروس کرونای جدید را آغاز نموده‌اند.

ه. درمان با داروهای سنتزی و نوآرانه

از دیدگاه مولکولی یکی از مراحل مهم در آلودگی سلول به وسیله ویروس کرونا برهم‌کنش پروتئین تاجی شکل آن با گیرنده غشایی موسوم به ACE2 است. ساخت ترکیبات جدیدی که این برهم‌کنش پروتئین-پروتئین را متأثر می‌کند، به طور بالقوه قابلیت درمانی دارند. پروتئین تاجی شکل بعد از ساخت در درون سلول میزبان به شدت قندی (گلیکوزیله) می‌شود [۲۳]. طراحی و ساخت دارویی که به طور ویژه قندی شدن این پروتئین ویروسی را مهار کند، از اهمیت درمانی برخوردار است. همچنین پروتئین تاجی شکل بعد از ساخته شدن در درون

[۲۰]. همچنین عصاره گیاه گل قاصدک^۱ که در طب سنتی به طَرَحْشَقُون یا طَرَشَقُون معروف و ریشه شمع‌دانی^۲ فعالیت ضد آنفولانزا دارند که هم از ورود ویروس به سلول جلوگیری می‌کنند و هم آنزیم‌های کلیدی که برای تکثیر آن ضروری هستند را مهار می‌نمایند [۱۸].

امروزه، عصاره پیچ امین الدوله موسوم به شونگ^۳ که در طب سنتی چینی بیش از ۲۰۰۰ سال برای درمان عفونت‌ها استفاده شده است، جهت مقابله با ویروس کرونای جدید مورد توجه محققان چینی قرار گرفته است [۱۸]. سرمایه‌گذاری در زمینه تحقیقات اتنوبوتانی^۵، فیتوشیمی، فیزیولوژی گیاهی و بوم‌شناسی برای محافظت از جمعیت جهانی گیاهان برای مقابله با همه‌گیری بیماری‌ها از جمله کووید-۱۹ و بیماری‌های عفونی که در آینده سلامت بشر را تهدید می‌کنند، بسیار حیاتی خواهد بود.

د. درمان با استفاده از ظرفیت درمانی سلول‌های بنیادی

از اواسط فوریه ۲۰۲۰، یک رویکرد جدید درمانی توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. روش جدید درمانی بر اساس استفاده از سلول‌های بنیادی^۶ می‌باشد [۲۱]. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی برخوردار از قابلیت خاموش کردن طوفان سیتوکینی، آسیب‌های ریوی ناشی از عفونت ویروس کرونا را کاهش داده و با تعدیل سیستم ایمنی بدن به عملکرد و بهبود ریه‌ها کمک می‌کند [۲۲]. این روش درمانی که مخاطراتی را نیز به همراه دارد به‌طور معمول برای درمان بیماری‌های لاعلاج به‌کار

^۱ Taraxacum officinate

^۲ Pelargonium sidoides

^۳ Honeysuckle (Lonicera japonica)

^۶ Stem cells

^۷ Mesoblast

است، دولت‌ها، سازمان‌ها، نهادها و بنیادهای خیریه زیادی در سراسر دنیا حمایت‌های جدی خود از دانشگاه‌ها و شرکت‌های فعال در حوزه طراحی و ساخت دارو را آغاز کرده‌اند. به پشوانه این حمایت‌های مادی، ده‌ها واکسن و آنتی‌بادی ساخته شده است که در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی هستند و احتمالاً بزودی به بازار عرضه خواهند شد. همچنین ده‌ها داروی سنتزی که قبلاً برای درمان بیماری‌های دیگر طراحی شده است و دستورالعمل‌های درمانی طب سنتی، بار دیگر فرصت یافته‌اند تا ارزش‌های بالقوه خود را به منصه ظهور برسانند. همچنین طرح‌های زیادی نیز سلول‌های بنیادی را جهت مقابله با عارضه کووید-۱۹ به خدمت گرفته است. اگر بخش کوچکی از فعالیت‌های گسترده‌ای که در سراسر جهان از گذشته شروع شده است در آینده نزدیک به ثمر برسد به زودی داروهای مؤثری برای توقف این ویروس عصیانگر در دسترس خواهد بود. تا زمان عرضه چنین دارو یا داروهایی ضروری است مراقبت‌های همگانی به‌ویژه مراقبت از افراد مسن و بیماران در اولویت قرار گیرد.

* شماره در گروه منظور منابع و مؤخذ است و شماره در پراکنش منظور وبگاه است.

سلول‌ها به‌وسیله پپتیداز ویژه‌ای^۱ بریده شده، به شکل بالغ و فعال خود تبدیل می‌گردد [۲۴]. از این‌رو طراحی و ساخت ترکیباتی که این پپتیداز را به‌طور اختصاصی مهار کنند از منظر جلوگیری از رشد و تکثیر این ویروس در بدن مهم می‌باشند. گیرنده غشایی ACE2 نیز اخیراً به یکی از اهداف مهم درمانی تبدیل شده است. محققان بر علیه این گیرنده آنتی‌بادی اختصاصی طراحی کرده‌اند که سطح آن را می‌پوشاند و از تماس مستقیم پروتئین تاجی شکل ویروس با آن جلوگیری می‌کند (۱۶). علاوه بر آنتی‌بادی، ترکیبات سنتزی نیز احتمالاً قابلیت اتصال به این گیرنده و ممانعت از اتصال ویروس کرونا را خواهند داشت. برای ترکیبات سنتزی مراحل کارآزمایی‌های بالینی طولانی و قوانین سخت‌گیرانه‌ای وجود دارد که ممکن است محصول، زمانی برای استفاده در حوزه درمان آماده شود که این بیماری ریشه‌کن شده باشد. با این حال پشتیبانی از انجام چنین ایده‌هایی سرمایه‌گذاری برای آینده می‌باشد^۲. حمایت از طرح‌های پژوهشی دیر بازده در راستای ساخت ترکیبات سنتزی اختصاصی بر علیه عامل ویروس کرونای جدید سرمایه علمی و توانمندی بالقوه مشترک جامعه بشری در مقابله با شیوع بیماری‌های ویروسی آینده است که وقوع آن‌ها، کاملاً محتمل است.

سخن آخر

در این شرایط دشوار که ویروس کرونای جدید مرزهای کشورها را به‌سرعت درنوردیده و به مشکل بهداشت جهانی تبدیل شده

^۱ TMPRSS2

^۲ همانطور که پیش‌تر نیز اشاره شده برخی شرکت‌ها که قبلاً محصولات مشابهی را برای مقابله با ویروس‌های کرونای هم‌خانواده عامل بیماری کووید-۱۹ ساخته بودند، بدلیل در اختیار داشتن زیرساخت و دانش فنی به‌سرعت داروهای جدیدی را بر علیه SAERS CoV2 طراحی و تولید نمودند که اینک در مراحل کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد.

وبگاه‌های بازدید شده در این مقاله

- (14) <https://pipelinereview.com/index.php/2020033174163/Antibodies/I-Mab-Submits-IND-Application-to-Initiate-Study-of-TJM2-for-Treatment-of-Cytokine-Storm-Associated-with-Severe-COVID-19-in-South-Korea.html>
- (15) <https://www.thepharmaletter.com/article/tiziana-goes-stratospheric-on-plans-to-develop-a-mab-for-lung-damage-in-covid-19-patients>
- (16) <https://www.fiercebiotech.com/biotech/scangos-vir-biotechnology-to-test-covid-19-antibody-summer>
- (17) <https://www.bioworld.com/articles/433822-genentech-moves-actemra-into-phase-iii-covid-19-trial>
- (18) <https://www.cnbc.com/2020/03/18/regeneron-begins-clinical-trials-to-treat-severe-covid-19-symptoms.html>
- (19) <https://www.drugs.com/medical-answers/leronlimab-pro-140-treat-covid-19-coronavirus-3535182/>
- (20) <https://www.investorideas.com/news/2020/biotech/03174TSXVLBL-Coronavirus.asp>
- (21) <https://seekingalpha.com/news/3550757-emergent-biosolutions-to-develop-hyperimmune-candidates-for-covidminus-19>
- (22) <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/takeda-initiates-development-of-a-plasma-derived-therapy-for-covid-19/>
- (23) <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/themes/new-coronavirus-covid-19/>
- (24) <https://focustaiwan.tw/scitech/202003020012>. Accessed 2020 Mar 4.
- (25) https://www.upi.com/Health_News/2020/02/17/China-approves-antiviral-favilavir-to-treatcoronavirus/5291581953892/
- (26) <http://ir.biocryst.com/news-releases/news-release-details/biocryst-completes-phase-1-clinical-trial-galidesivir>
- (27) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274>
- (28) <https://www.rt.com/russia/480037-china-tests-russiandrug-coronavirus/>
- (29) <https://www.biospace.com/article/releases/ovagen-inc-announces-a-compound-in-development-with-broad-antiviral-activity-against-coronaviruses-including-sars-cov-2/>
- (30) <http://www.ipharminc.com/press-release/2020/3/17/innovation-pharmaceuticals>
- (1) <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/ino-4800-dna-coronavirus-vaccine>
- (2) <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/moderna-mmna-1273-coronavirus-trial>
- (3) [https://www.biospace.com/article/releases/tonix-pharmaceuticals-announces-research-collaboration-with-southern-research-to-develop-a-potential-vaccine-to-protect-against-new-coronavirus-disease-2019-covid-19-based-on-horsepox-virus-txn-1800-/](https://www.biospace.com/article/releases/tonix-pharmaceuticals-announces-research-collaboration-with-southern-research-to-develop-a-potential-vaccine-to-protect-against-new-coronavirus-disease-2019-covid-19-based-on-horsepox-virus-txn-1800/)
- (4) <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=36>
- (5) <https://www.biospace.com/article/releases/vaxart-announces-initiation-of-coronavirus-vaccine-program-oral-vaccines-based-on-proprietary-vaast-platform-offer-potential-key-advantages-in-global-quest-to-develop-coronavirus-vaccine/>
- (6) <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-advances-development-novel-covid-19-vaccine>
- (7) <https://www.hospimedica.com/covid-19/articles/294781428/altimmune-partners-with-university-of-alabama-to-develop-intranasal-coronavirus-vaccine.html>
- (8) <https://www.businesstoday.in/sectors/pharma/coronavirus-serum-institute-claims-covid-19-vaccine-to-be-market-ready-by-2022/story/397920.html>
- (9) <https://www.pmi.com/media-center/news/medicago-develops-a-plant-based-vaccine-for-coronavirus>
- (10) <https://www.businesswire.com/news/home/20200306005124/en/AJ-Vaccines-Develop-Vaccine-COVID-19>
- (11) <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/integral-molecular-coronavirus-research/>
- (12) <https://www.drugtargetreview.com/news/58326/collaboration-initiated-to-develop-covid-19-immunotherapy/>
- (13) https://www.pharmaadvancement.com/drug-development/generex-signs-contract-with-epivax-to-develop-ii-key-peptide-vaccines-to-address-the-coronavirus-pandemic/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=generex-signs-contract-with-epivax-to-develop-ii-key-peptide-vaccines-to-address-the-coronavirus-pandemic

(2016). Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531(7594), 381-385.

[7]. Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., ... & Ray, A. S. (2018). Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio*, 9(2), e00221-18.

[8]. Blaising, J., Polyak, S. J., & Pécheur, E. I. (2014). Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral research*, 107, 84-94.

[9]. Aygen, B., Demirtürk, N., Yıldız, O., Çelik, İ., Güzel, D. K., Ersöz, G., ... & Tuna, N., (2019). Therapy in Hepatitis C Virus Infected Patients with Genotype 4 in Real-life Practice: A Multicentre Experience. *Infect Dis Clin Microbiol*, 1(2): 97-106.

[10]. Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P., & Götte, M. (2019). Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir. *Viruses*, 11(4), 326.

[11]. Westover, J. B., Mathis, A., Taylor, R., Wandersee, L., Bailey, K. W., Sefing, E. J., ... & Gowen, B. B. (2018). Galidesivir limits Rift Valley fever virus infection and disease in Syrian golden hamsters. *Antiviral research*, 156, 38-45.

[12]. Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>

[13]. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.

[14]. Kmietowicz, Z. (2017). WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence? *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 357. DOI:10.1136/bmj.j2841

[15]. Kiselev, O. I., Deeva, E. G., Mel'nikova, T. I., Kozeletskaia, K. N., Kiselev, A. S., Rusinov, V. L., ... & Chupakhin, O. N. (2012). A new antiviral drug triazavirin: results of phase II clinical trial. *Voprosy virusologii*, 57(6), 9-12.

[16]. Stellbrink, H. J., Arastéh, K., Schürmann, D., Stephan, C., Dierynck, I., Smyej, I., ... & Mariën, K. (2014). Antiviral Activity, Pharmacokinetics, and Safety of the HIV-1 Protease Inhibitor TMC310911, Coadministered With Ritonavir, in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 65(3), 283-289.

[17]. Gupta, S., & Senapati, S. (2019). Mechanism of inhibition of drug-resistant HIV-1 protease clinical isolates by TMC310911: A molecular dynamics study. *Journal of Molecular Structure*, 1198, 126893.

[18]. Redeploying plant defenses. *Nature Plants*. 2020, 6:177. doi: 10.1038/s41477-020-0628-0.

[brilacidin-to-be-researched-as-possible-novel-coronavirus-covid-19-vaccine-brilacidin-now-being-tested-as-drug-and-vaccine-at-different-institutions](https://www.hospimedica.com/covid-19/articles/294781294/beyondspring-files-for-patent-protection-on-bpi-002-for-treatment-of-coronavirus.html) (31)

<https://www.hospimedica.com/covid-19/articles/294781294/beyondspring-files-for-patent-protection-on-bpi-002-for-treatment-of-coronavirus.html>

(32) <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/airway-therapeutics-announces-filing-with-nih-to-evaluate-at-100-as-a-therapy-for-novel-coronavirus-821624689.html>

(33) <https://www.thepharmaletter.com/article/synairgen-s-sng001-will-prevent-cell-damage-in-fight-against-coronavirus-pandemic>

(34) <https://www.bioxylaninc.com/post/wuhan-coronavirus>

(35) https://www.apeiron-biologics.com/wp-content/uploads/2020/02/200226_APEIRON_APN01_Covid-2019_trial_in_China.pdf

(36) <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49131>

(37) <https://www.ijbs.com/v16p1708.htm>

منابع و مؤاخذ

[1]. Jia, H. P., Look, D. C., Shi, L., Hickey, M., Pewe, L., Netland, J., Farzan, M., Wohlford-Lenane, C., Perlman, S., McCray, P. B. (2005). ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of virology*, 79(23), 14614-14621.

[۲]. موسوی موحدی، فائزه، یوسفی، رضا (۱۳۹۸)، ویروس کرونای جدید: از پیشگیری درمان تا سازوکار تکثیر و گسترش در بدن انسان، نشریه نشاء علم، مجلد ۱۰، شماره ۱، صفحات ۵۳-۴۲.

[3]. Knisely JM, Liu B, Ranallo RT, Zou L., (2016). Vaccines for Healthcare-associated Infections: Promise and Challenge. *Clinical Infectious Diseases*, 63, 5: 657-662.

[4]. Bande, F., Arshad, S. S., Hair Bejo, M., Moeini, H., & Omar, A. R. (2015). Progress and challenges toward the development of vaccines against avian infectious bronchitis. *Journal of immunology research*, 2015.

[5]. Vidal, J. M., Kawabata, T. T., Thorpe, R., Silva-Lima, B., Cederbrant, K., Poole, S., Mueller-Berghaus, J., Pallardy, M., der Laan Van, J. W., (2010). In vitro cytokine release assays for predicting cytokine release syndrome: the current state-of-the-science. Report of a European Medicines Agency Workshop. *Cytokine*, 51(2), 213-215.

[6]. Warren, T. K., Jordan, R., Lo, M. K., Ray, A. S., Mackman, R. L., Soloveva, V., ... & Larson, N.

- [22]. Metcalfe, S. M. (2020). Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Medicine in Drug Discovery*, 100019. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100019>.
- [23]. Zheng, J., Yamada, Y., Fung, T. S., Huang, M., Chia, R., & Liu, D. X. (2018). Identification of N-linked glycosylation sites in the spike protein and their functional impact on the replication and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Virology*, 513, 65-74.
- [24]. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Müller, M. A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*.
- [19]. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.
- [20]. Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K. (2017). Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of virology*, 162(9), 2539-2551.
- [21]. Orleans, L. A., is Vice, H., & Manchikanti, L. (2020). Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician*, 23, E71-E83.

Important Strategies to Stop COVID-19: From Traditional Medicine to the Modern Vaccines

Mehran Habibi-Rezaei¹, Reza Yousefi^{*, 2}

Due to the ease of transportation in the modern world and the lack of familiarity with the human immune system, the new coronavirus quickly crossed the borders of the country after it first appeared in China late 2019. Through the rapid spreading to more than 171 countries in the world, it now becomes the biggest challenge after World War II. Tens of thousands of people, including many medical staff, have been infected and thousands have died, but effective and definitive treatment has not yet been reported. On the other hand, concerted global efforts to halt epidemi of the killer virus have been started few months ago and continue by now. To this end, many governments, organizations, institutions and charities around the world have begun to provide serious support to universities and pharmaceutical companies. Because of this monetary support, dozens of vaccines and antibodies have been developed that are in clinical trial stages and are likely to be released soon. In addition to the design of new vaccines and antibodies, other drugs, particularly those used for viral infections, and traditional herbal remedies have also been given the opportunity to re-emerge. Also, many projects have used the potential capacity of stem cells to control this infectious disease. The construction of new and innovative drugs is also on the agenda of scientists. Considering the genetic information of spike protein, several DNA, RNA and protein vaccines have been developed, so far. The spike protein is also a good target for many of the antibodies that are being made, which will neutralize the virus by binding to this protein that protruded from the viral surface. Some pharmacological antibodies, such as Kevzara, Leronlimab, and Actemra, which have previously been used to treat other conditions, have recently been suggested to reduce pulmonary inflammation and facilitate the pulmonary ventilation in the patients. Also, the antiviral medicines Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir, Galidesivir, Oseltamivir, Darunavir, Triazavirin, and the antibiotic Brilacidin, and several other important drugs, have attracted the attention of physicians and researchers to combat the disease. The plant-based compounds such as the anti-malarial drug chloroquine, glycyrrhizinate diammonium from licorice root juice, and the Flavonoid baicalin have also shown positive results in controlling this viral disease.

This article describes the pioneering plans in the field of trial drugs in various stages of clinical trials for the treatment of covid-19. Throughout the thousands of years of history, mankind has repeatedly experienced the epidemi/pandemi of infectious and fatal diseases, and the recent pandemi will not be the last of them. Therefore, investing in strengthening the scientific and practical infrastructure of our universities and pharmaceutical companies, will bring about lower costs for our country through the similar health crises that will unavoidably happen in the future.

Keywords: Covid-19; Vaccine; Antibody; Antiviral medicine; Stem cell; Traditional herbal medicine.

* Author for Correspondence, Professor, Tel: +98 71 36137617, Fax: +98 71 32280916,
E-mail:ryousefi@shirazu.ac.ir

¹ Professor, Protein Biotechnology Research Lab (PBRL), School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

² Protein Chemistry Laboratory (PCL), Department of Biology, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran