

بررسی گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ و واکسن‌ها

جدول ۱: خصوصیات گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹

| انتقال پذیری | نام | تاریخ انتشار | موقعیت جغرافیایی |
|--------------|--------------------|--------------|------------------|
| ≈ ۵۰٪ بیشتر | B.۱.۱.۷ | دسامبر ۲۰۲۰ | انگلستان |
| - | P.۱ (B.۱.۱.۲۸.۱) | دسامبر ۲۰۲۰ | ژاپن/برزیل |
| ≈ ۵۰٪ بیشتر | B.۱.۳۵۱ | اکتبر ۲۰۲۰ | آفریقای جنوبی |
| - | B.۱.۶۱۷ | اکتبر ۲۰۲۰ | هند |
| ≈ ۲۰٪ بیشتر | B.۱.۴۲۹ B.۱.۴۲۷ | ژوئن ۲۰۲۰ | ایالات متحده |

چارچوب^۱ محسوب می‌شوند، به این معنا که رخداد این جهش‌ها منجر به تغییر چارچوب خوانش توالی ژنتیکی می‌شوند [۱۷]. تاکنون، پایگاه‌های اطلاعاتی در رابطه با این ویروس تعداد جهش‌های فراوانی را گزارش داده‌اند که شامل ۳۹۸۹۱ جهش جایگزینی، ۱۰۲۸ جهش حذف و ۱۴۲ جهش درج هستند (۱). از میان این جهش‌ها، جهش‌های مربوط به پروتئین تاجی مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند زیرا که این پروتئین در اتصال و ورود ویروس به سلول میزبان نقش دارد و هدف اصلی در زمینه طراحی دارو و واکسن می‌باشد. بنابراین، در این مقاله جهش‌های این پروتئین سطحی و انواع جدید این ویروس از جمله انواع انگلیسی، برزیلی، آفریقای، هندی و ... که ناشی از جهش‌های مختلف هستند، مورد بحث قرار می‌گیرند.

محققانی که در این زمینه فعالیت دارند، معتقدند ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ ریشه‌کن نخواهد شد اما می‌تواند به حالت اندمیک^۳ (بومی) درآید و سال‌ها در بین مردم جهان باقی بماند [۲۱]. کریستوفر دای^۴، اپیدمیولوژیست دانشگاه آکسفورد نیز چنین پیش‌بینی کرده است که کووید-۱۹ از بعضی کشورها حذف خواهد شد اما نه به‌طور قطع بلکه شیوع آن به صورت فصلی ادامه یابد که آن هم می‌تواند ناشی از ورود مجدد افراد مبتلا از مکانهایی فاقد پوشش واکسیناسیون و بهداشت عمومی مناسب به مکانهای عاری از ویروس باشد [۲۱]. در حال حاضر نیز گونه‌های موجود ابتدا از

در واقع رایج‌ترین جهش‌هایی که در این ویروس گزارش شده‌اند، جهش‌های جایگزینی اسیدهای آمینه می‌باشند که به‌طور گسترده‌ای در توالی‌های موجود یافت می‌شوند [۱۸]. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که جهش‌های جایگزینی در پروتئین تاجی و به‌ویژه در جایگاه اتصال آن به گیرنده می‌تواند ساختار آنتی‌ژنی و اتصال پروتئین ویروسی به گیرنده سلول میزبان را تحت‌تأثیر قرار دهد [۱۹]. همچنین چشمگیرترین جهش از نوع درج نیز همان‌طور که در مطالعات پیشین ذکر شد [۲۰]، درج مربوط به جایگاه برش چند بازی مربوط به آنزیم برشی فورین^۲ است که به‌عنوان جایگاهی اساسی در روند جدا شدن زیرواحدهای پروتئین تاجی و متعاقباً ورود ویروس به سلول میزبان نقش دارد.

گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹

در حال حاضر، واریانت‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ نگرانی‌های خاصی را در سراسر جهان ایجاد کرده‌اند. نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهند که گونه‌های پدیدار شده ممکن است با تغییراتی در اتصال گیرنده‌ها، کاهش خنثی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌های تولید شده (در اثر ابتلا یا واکسیناسیون) علیه عفونت، کاهش کارایی تشخیص و درمان، یا افزایش میزان انتقال یا شدت بیماری همراه باشد (۲). بر اساس این مطالعات، گونه‌های مورد توجه به‌همراه مشخصات آنها در جدول ۱ معرفی شده‌اند.



شکل ۱: پراکندگی گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ در مناطق جغرافیایی مختلف (الگوی رنگ‌های ویروس: آبی (انگلستان)، قرمز (هند)، نارنجی (آفریقای جنوبی) و بنفش (برزیل)).

¹ Frame-shift
² Furin
³ Endemic

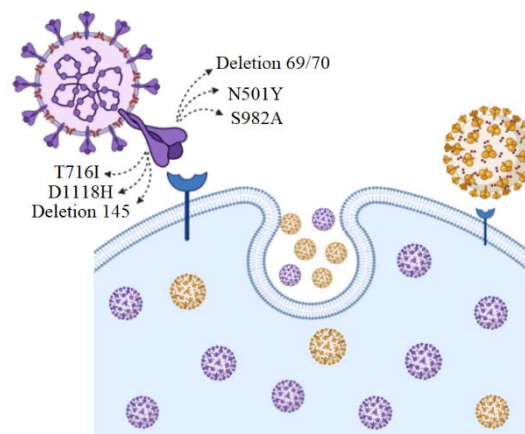
⁴ Christopher Dye
⁵ Transmissibility

بررسی گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ و واکسن‌ها

مناطق جغرافیایی مختلفی پدیدار شده‌اند و سپس به سایر مناطق دیگر گسترش یافته‌اند (شکل ۱).
بیش از ۷۰٪ از نظرسنجی‌هایی که توسط نشریه نیچر از محققان انجام شد، حاکی از این بود که توانایی انطباق و فرار از سیستم ایمنی ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ از بدن باعث گردش مداوم آن می‌شود که در نتیجه، ممکن است لازم باشد واکسن‌های ساخته شده هر ساله مانند واکسن آنفلوانزا تولید و تجویز شود [۲۱].

گونه انگلیسی

گونه B.1.1.7 که با نام VOC 202012/01 نیز شناسایی شده است، برای اولین بار در انگلستان پدیدار شد و با افزایش موارد مبتلایان کووید-۱۹ همراه بود [۲۲]. پس از آن، گسترش این نوع در سایر کشورها همچون برزیل و ایالات متحده گزارش شد [۲۴] و [۲۳]. در این گونه ۱۷ جهش (۱۴ جهش نقطه‌ای غیرمترادف و ۳ حذف) شناسایی شده است که نتایج مطالعات حاکی از این است که برخی از این جهش‌ها در پروتئین تاجی این گونه رخ داده است [۲۵]. در واقع این پروتئین جهش‌های چندگانه‌ای را متحمل شده است که عبارتند از deletion 145, deletion 69-70, deletion 145, S982A, T716I, P681H, D614G, A570D, N501Y و D1118H؛ برخی از این جهش‌ها در زیرواحد S1 (دمین اتصال) گیرنده^۱ و دمین N-ترمینال^۲ و برخی دیگر در زیرواحد S2 یافت می‌شوند [۲۶]. یکی از این جهش‌ها N501Y می‌باشد که در دمین



شکل ۲: ویروس کرونا و گونه جهش‌یافته آن هنگام اتصال به گیرنده سلول میزبان

گونه برزیل

گونه P.1 که با نام B.1.1.28 نیز شناخته شده است، از دسامبر سال ۲۰۲۰ به عنوان گونه‌ای از ویروس جدید موجب شیوع عمده بیماری کووید-۱۹ در استان آمازوناس برزیل گردید [۲۸ و ۲۹]. اطلاعاتی مبنی بر این گونه شامل چندین جهش پروتئین تاجی است و همچنین مشخص شده است که این جهش‌ها منجر به فرار ویروس از خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌شود [۲۹]. علاوه بر این، گونه دیگری با نام P2 و از آپریل ۲۰۲۰ شناسایی شده است که متعلق به برزیل می‌باشد (۲).

گونه آفریقای جنوبی

این گونه از اکتبر سال ۲۰۲۰ با نام B.1.351 در آفریقای جنوبی شناسایی شد [۲۸]. جهش‌هایی که در این نوع معرفی شده‌اند عبارتند از deletion 242-244, N501N, E484K, K417N, D80A, D215H, L18F, D614G, A701V که از میان این جهش‌ها تنها یکی در زیر واحد S2 قرار می‌گیرد و سایر جهش‌ها در زیرواحد S1 پروتئین تاجی مشاهده شده‌اند [۲۸]. گونه آفریقای جنوبی می‌تواند از آنتی‌بادی‌های درمانی فرار کند و همچنین طی مطالعاتی مشخص شده است که تیتراژ خنثی‌سازی B.1.351 برای واکسن‌های فایزر^۳ و استرازیینیکا^۴ ۸ تا ۹ برابر کاهش یافته است [۲۸ و ۳۰].

گونه ایالات متحده

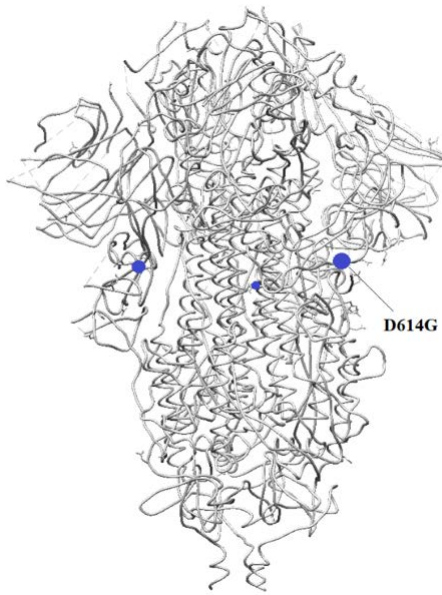
گونه‌های B.1.427 و B.1.42 که با نام CAL.20C شناخته می‌شوند در ابتدا در کالیفرنیا شناسایی شدند و در حال حاضر در

¹ Receptor-binding domain (RBD)

² N-terminal domain (NTD)

³ Pfizer

⁴ AstraZeneca



شکل ۳: موقعیت جهش D614G (با رنگ آبی) روی هر سه زیرواحد پروتئین تاجی

20C: مشتق شده از 20A و دارای ORF3a 57H و ORF1a 265I (پراکنده در سراسر جهان).

20D: مشتق شده از 20B و دارای ORF1a 1246I و ORF1a 3278S می‌باشد. این گونه در آمریکای جنوب، اروپای جنوبی و آفریقای جنوبی مشاهده شده است.

20E: مشتق شده از 20A و دارای جهش‌های N 220V، ORF10، 30L، ORF14 67F و S222V می‌شاسند. این گونه در اروپا یافت شده است.

20F: مشتق از 20B و دارای ORF1a 300F و S 477N می‌باشد. این گونه از ویروس در استرالیا مشاهده شده است.

20G: مشتق شده از 20C و دارای ORF3a، ORF1b 1653D، N 67S، N 199L و 172V می‌باشد. این گونه ایالات متحده یافت شده است.

20H / 501Y.V2: مشتق شده از 20C و دارای S 80A، S 215G، S 484K، S 501Y، S 701V می‌باشد که در آفریقای جنوبی متمرکز است.

20I / 501Y.V1: مشتق شده از 20B و حاوی S 501Y.B، S 570D، S 681H، S 27* ORF8 می‌باشد و همچنین این گونه در انگلستان مشاهده شده است.

سراسر ایالات متحده و ۲۹ کشور دیگر در حال گسترش هستند [۳۱]. این گونه کاهش قابل توجه خنثی‌سازی توسط برخی درمان‌های براساس آنتی‌بادی مونوکلونال EUA را نشان داده است (۲).

گونه هند

این گونه از ویروس با نام B.1.617 شناخته شده است. گزارشی در نشریه نیچر بر این اساس ارائه گردید که ویروس کرونا در هند علیرغم میزان بالای آلودگی قبلی در شهرهای بزرگ، در حال حاضر سریع‌تر از هر زمان دیگری در این کشور در حال شیوع است به گونه‌ای که این بیماری همه‌گیر هندوستان را با چنان سرعتی فراگرفته است که دانشمندان را متحیر کرده است (۳). تعداد موارد روزانه از اوایل ماه مارس روند به شدت افزایشی داشته است. و براساس این گزارش‌ها، برخی از محققان اظهار داشتند که سرعت و مقیاس شیوع فعلی ویروس ممکن است به دلیل پدیدار شدن گونه جدیدی از ویروس در این کشور باشد (۳).

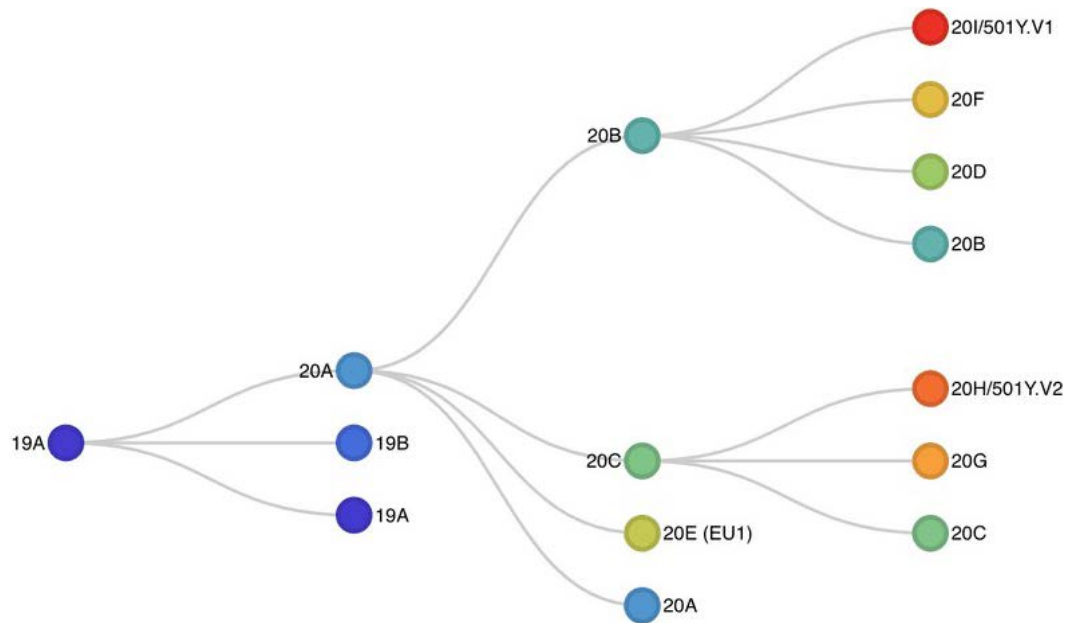
جهش D614G: یک جهش غالب و پایدارکننده

مطالعات نشان داده‌اند که در بسیاری از توالی‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ یکی از جهش‌ها یا به عبارتی جایگزینی‌های متداول که مشاهده شده است جهشی به نام D614G در پروتئین تاجی بوده است (شکل ۳) که فراوانی این جهش در بین توالی‌های حاصل از کشورهای مختلف توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است [۳۲]. سایر تحقیقات نشان‌دهنده است که پروتئین جهش‌یافته (S^{G614}) نسبت به پروتئین اصلی (S^{D614}) پایدارتر است و داده‌های اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که پروتئین جهش‌یافته روی انتقال ویروس نیز مؤثر می‌باشد [۳۳].

طی یک دسته‌بندی دیگر توسط Nextstrain و براساس جهش‌ها و گونه‌های پدیدار شده از سال ۲۰۲۰ تاکنون چندین شاخه مجزا از آنچه در قسمت‌های قبلی ذکر شد، معرفی شده‌اند (شکل ۴) (۴) که عبارتند از:

20A: این گونه به‌عنوان گونه همه‌گیری پایه که دارای جهش S^{614G} می‌باشد، شناخته شده است که دارای جهش D614G در پروتئین تاجی است (پراکنده در سراسر جهان)

20B: مشتق شده از 20A و دارای جهش‌های N 203K، N 204R و ORF14 50N (پراکنده در سراسر جهان).



شکل ۴: دسته‌بندی گونه‌های مختلف ویروس بر اساس Nextstrain (۴).

می‌شود [۳۹ و ۴۰]. در حال حاضر، کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ یکی از پیچیده‌ترین ویروس‌هایی است که باعث ایجاد عفونت گسترده در سراسر جهان شده است که پس از شیوع این ویروس تولید واکسن تا مدتی با محدودیت‌هایی مواجه شده بود [۴۱]. با توجه به اهمیت نقش واکسن در جلوگیری از بیماری‌های عفونی، اکنون برنامه‌های مختلفی برای طراحی و ساخت واکسن کووید-۱۹ ارائه شده است. از جمله واکسن‌هایی که تاکنون شناسایی شده‌اند می‌توان به (الف) برنامه‌های مینی بر اسید نوکلئیک (DNA و RNA)، (ب) برنامه‌های مینی بر ذرات شبیه ویروس، (پ) برنامه‌های مینی بر زیرواحد پروتئینی (پپتید)، (ت) برنامه‌های مینی بر وکتور ویروسی (تکتیری و غیرتکتیری)، (ث) برنامه‌های مینی بر پروتئین نوترکیب و (ج) برنامه‌های مینی بر ویروس ضعیف شده و یا ویروس غیرفعال زنده اشاره نمود [۴۲].

از میان برنامه‌های ذکر شده در بالا، برخی از آنها به منظور ساخت واکسن علیه کووید-۱۹ مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند و تاکنون برخی شرکت‌ها و مراکز واکسن سازی توانسته‌اند واکسن‌های نسبتاً مؤثری را عرضه کنند. در ادامه، دو واکسن مؤثر اولیه که بر پایه نوکلئیک اسید طراحی شده‌اند و کارایی بالایی را نشان داده‌اند، و

مقاومت دارویی ناشی از جهش‌های ژنوم ویروسی

ظهور عوامل بیماری‌زای مقاوم در برابر دارو یکی از مهم‌ترین مشکلات پزشکی در دهه‌های گذشته است [۳۴ و ۳۵]. ویروس‌های RNA به‌عنوان یک نگرانی عمده مورد توجه‌اند زیرا که برخی از آنها می‌توانند مقاومت قابل توجهی را فقط پس از مدت کوتاهی قرار گرفتن در معرض داروهای ضد ویروسی به دست آورند [۱۵ و ۳۶]. در واقع، از لحاظ تکاملی به نظر می‌رسد که ویروس‌های حاوی RNA تا حد زیادی متحمل جهش‌های تصادفی می‌شوند که می‌توانند برای ویروس مژمرم واقع شوند زیرا نرخ جهش بالای ویروس منجر به ایجاد انواع جهش یافته ویروسی می‌شود که منجر به ایجاد معضلاتی در حیطه پزشکی می‌شوند [۱۵ و ۳۷].

برنامه‌های رایج واکسن کووید-۱۹

با توسعه برنامه گسترده ایمن‌سازی سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۷۴ و اتحاد جهانی واکسینه شدن و ایمن‌سازی در سال ۲۰۰۰، اهمیت جهانی واکسینه شدن علیه بیماری‌های عفونی مورد توجه قرار گرفت [۳۸]. اگرچه از نظر تاریخی، چندین بیماری عفونی پیچیده نشان داده شده است که معضلاتی در تولید واکسن ایجاد

واکسن mRNA-1273

یکی دیگر از واکسن‌های شناخته شده واکسن mRNA-1273 است که یک واکسن مبتنی بر mRNA کپسوله شده با نانوذرات لیپیدی است؛ در واقع این واکسن به گونه‌ای طراحی شده است که کل پروتئین تاجی (با طول توالی کامل: پروتئین ۱۲۷۳ آمینو اسید است) را رمزگذاری می‌کند [۴۵]. بر اساس گزارش مرکز پیشگیری و کنترل بیماری (CDC^۱)، عوارض جانبی در محل تزریق این واکسن شامل درد، قرمزی و ورم می‌شوند؛ در حالی که سایر عوارض در قسمت‌های مختلف بدن فرد شامل خستگی، سردرد، درد عضلانی، لرز، تب و حالت تهوع می‌باشند (۷).

دو واکسن ذکر شده در فوق، از جمله واکسن‌های بر پایه نوکلئیک اسید (mRNA) هستند که به‌عنوان واکسن‌های اولیه که وارد فاز بالینی شدند، شناسایی شده‌اند. در جدول ۲، ویژگی‌های کلی برخی از واکسن‌های رایج کووید-۱۹ ارائه شده است [۴۶]. از جمله این واکسن‌ها می‌توان به واکسن‌های بر پایه وکتور ویروسی تکثیر شونده، واکسن بر پایه ویروس غیرفعال، واکسن بر پایه زیرواحد پروتئینی و واکسن بر پایه ذرات شبیه ویروس اشاره نمود (شکل ۵).

واکسن 02 Soberana کوبا

تاکنون پنج واکسن کوبایی معرفی شده‌اند که تحت آزمایش‌های بالینی قرار دارند. همه این واکسن‌ها براساس زیرواحد پروتئینی هستند. این بدان معنی است که آنها بخشی از پروتئین تاجی را هدف قرار داده‌اند که در نتیجه ساخت این واکسن‌ها منجر به تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌شود و در نهایت مانع روند اتصال ویروس به سلول میزبان انسانی می‌شود (۸). براساس گزارشی از نشریه نیچر 02 Soberana یکی از معروف‌ترین واکسن‌های کوبایی شناخته شده است که آن را متفاوت از سایر واکسن‌های موجود معرفی می‌کند زیرا این واکسن یک واکسن «ترکیبی ۲» است به این معنی که سازندگان این واکسن، آن را به گونه‌ای طراحی کرده‌اند که یک آنتی‌ژن ضعیف با یک آنتی‌ژن قوی‌تر ترکیب می‌شود تا پاسخ ایمنی شدید را ایجاد کند. برای ساختن 02 Soberana، دانشمندان قطعاتی از پروتئین تاجی ویروس کرونا را به یک شکل

همچنین تعداد دیگری از واکسن‌های شناخته شده و در حال توسعه شرح داده شده‌اند.

واکسن BioNTech-Pfizer

محققان BioNTech کار بر روی واکسن را در ژانویه سال ۲۰۲۰ با ساخت یک مولکول نوکلئیک اسیدی به نام RNA پیام‌رسان (mRNA) آغاز کردند (۴). در واقع ساخت این RNA پیام‌رسان بر پایه پروتئین تاجی است [۴۳]. در مراحل بعد، هنگام تزریق سازه واکسنی به سلول‌ها، محققان مشاهده کردند که پروتئین‌های تاجی ایجاد شده در بدن آزاد می‌شوند که متعاقباً این پروتئین‌ها قادرند پاسخ سیستم ایمنی بدن را تحریک کنند (۵).

در ماه مارس ۲۰۲۰، BioNTech با همکاری شرکت Pfizer برای گسترش تحقیقات، یک آزمایش بالینی را آغاز کرد و در نهایت واکسن نهایی را به نام عمومی tozinameran و نام تجاری Comirnaty نامگذاری کردند (۵). علاوه بر نام‌های ذکر شده، این واکسن با نام BNT162b2 نیز شناخته شده است [۴۳]. کارایی واکسن را ۹۵٪ اعلام نموده‌اند و همچنین تزریق آن در دو دوز صورت می‌گیرد و ایمنی ناشی از آن نیز مانند سایر واکسن‌های ویروسی به طور میانگین بیش از ۲ ماه مشخص شده است [۴۳].

از جمله معضلات اولیه این واکسن می‌توان به شرایط سخت نگهداری آن اشاره نمود به گونه‌ای که در ابتدا این واکسن می‌بایست در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد (۶۰- تا ۸۰- درجه سانتی‌گراد) نگهداری می‌شد اما با گذشت زمان، این شرکت‌ها اعلام کردند که شرایط نگهداری آن بهبود یافته است و می‌توان واکسن را در دمای ۲۵- تا ۱۵- درجه سانتی‌گراد پایدار نگه داشت (۵ و ۶).

همچنین عوارض جانبی مختلفی از آزمایشات بالینی واکسن فایزر گزارش شده است که شایع‌ترین عوارض شامل درد، خستگی، درد عضلانی (میالژی)، سردرد، لرز، تب، درد مفصل و حالت تهوع می‌شوند [۴۴]. سایر موارد عبارتند از گرفتگی عضله، تعرق، سرگیجه، گرگرفتگی، بی‌اشتهایی، کاهش خواب، خارش، سوزن سوزن شدن، اسهال و گرفتگی بینی [۴۴]. علاوه بر این گزارش‌ها، مشخص شده است که بیشتر علائم تهدید کننده زندگی فرد بیمار نبوده‌اند [۴۴].

¹ Centers for Disease Control and Prevention

² Conjugate

بررسی گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ و واکسن‌ها

دریافت کد اخلاق و کارآزمایی انسانی از وزارت بهداشت شده است واکسن کوو برکت تولید شده در شرکت شفافارم است. این واکسن از نوع ویروس غیرفعال شده است و در حال حاضر در مرحله سوم کارآزمایی بالینی قرار دارد. یکی دیگر از واکسن‌هایی که در ایران در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارد واکسن کوو پارس متعلق به موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی است که بر پایه پروتئین نوترکیب تاجی طراحی شده است. مصرف این واکسن به صورت سه دوز (دو دوز تزریقی و یک دوز استنشاقی) در حال بررسی می‌باشد. واکسن از نوع ویروس غیرفعال شده فخر اوک نیز که در مجموعه سپند وابسته به وزارت دفاع طراحی شده است در اسفند ۱۳۹۹ موفق به دریافت کد اخلاق از سازمان غذا و دارو شده است و مطالعات بالینی آن شروع شده است. همچنین شرکت سیناژن به صورت مشترک با شرکت استرالیایی وکسین و موسسه انستیتو پاستور به طور مشترک با مؤسسه فینلای کوبا (واکسن Soberana 02) بر روی توسعه و انجام مطالعات بالینی واکسن کرونا (به شکل پروتئین نوترکیب) در حال کار هستند (۹).

غیرفعال از سم کزاز که یک آنتی‌ژن قدرتمند است و می‌تواند تولید سلول‌های ایمنی و آنتی‌بادی‌ها را تقویت کند، ترکیب کردند [۴۷].

واکسن V Sputnik

ساخت اولین واکسن تأیید شده روسیه در اوایل مارس ۲۰۲۰ و توسط مرکز ملی اپیدمیولوژی و میکروبی‌شناسی در مسکو شروع شد و نام Sputnik V را به خود اختصاص داد و همچنین تاکنون مشخص شده است که این واکسن ۹۱/۶٪ مؤثر است [۴۸]. این واکسن از دو جز تشکیل شده است که شامل یک وکتور نوترکیب آدنوویروس نوع ۲۶ و یک وکتور آدنوویروس نوترکیب ۵ می‌باشد که هر دو حامل دارای ژن پروتئین تاجی ویروس کرونا می‌باشند [۴۹].

واکسن‌های ایرانی

در حال حاضر چندین مؤسسه و شرکت در ایران مشغول کار بر روی واکسن کوید-۱۹ هستند. نخستین واکسن ایرانی که موفق به

جدول ۲: ویژگی‌های کلی برخی از واکسن‌های رایج کوید

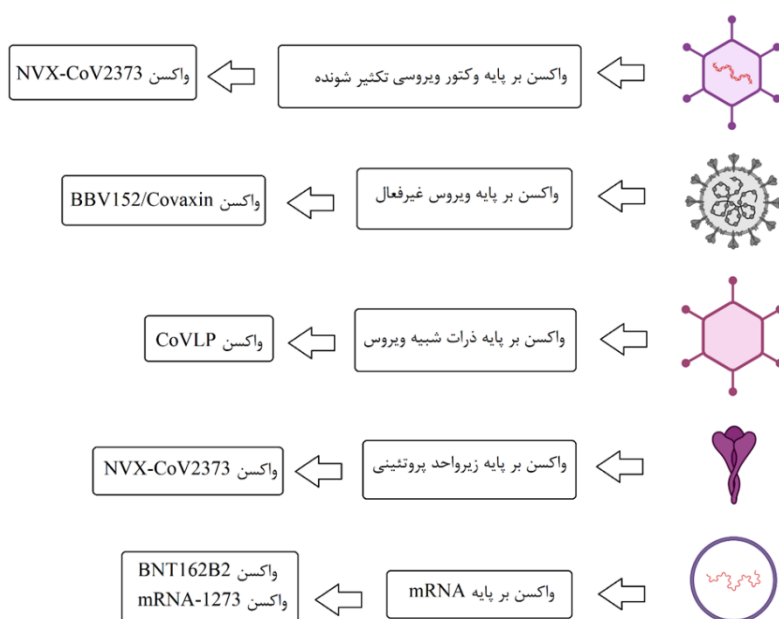
| نام واکسن | mRNA-1273 | BNT162B2 | AZD1222 | BBV152/Covaxin | NVX-CoV2373 | CoVLP |
|--------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|----------------|--------------|----------------------------|
| سازنده | Moderna/NIAID | BioNTech/Pfizer/Fosun Pharma | AstraZenca/Oxford University | Bharat Biotech | Novavax | Medicago/Glaxo Smith Kline |
| تاریخ شروع در فاز بالینی | جولای ۲۰۲۰ | جولای ۲۰۲۰ | آگوست ۲۰۲۰ | نوامبر ۲۰۲۰ | سپتامبر ۲۰۲۰ | نوامبر ۲۰۲۰ |
| تعداد شرکت کنندگان | ۳۰۰۰۰ | ۴۴۰۰۰ | ۳۰۰۰۰ | ۲۶۰۰۰ | ۴۵۰۰۰ | ۳۰۶۱۲ |
| دماي نگهداری (درجه سانتی‌گراد) | -۲۰ | -۷۰ | ۲-۸ | ۲-۸ | ۲-۸ | ۲-۸ |
| دوز مورد استفاده | دو دوز | دو دوز | دو دوز | دو دوز | دو دوز | دو دوز |
| کارایی واکسن | ٪۹۴ | (افراد بالای ۶۵ سال = ٪۹۴) | (افراد ۱۸ تا ۵۵ سال = ٪۹۰) | - | - | - |

جانبی باشند [۵۲-۵۰]. در سایر مطالعات نیز مشخص شده است که نگرانی اولیه برای استفاده از واکسن برای بیماری‌های ناشی از ویروس‌های خانواده کرونا این است که این واکسن‌ها ممکن است باعث واکنش ایمنوپاتولوژیک شود [۵۳]. بنابراین، علاوه بر مزایای انواع واکسن‌هایی که تاکنون علیه کوید-۱۹ تولید شده‌اند، توجه

اهمیت پایش اثربخشی و اثرات بلندمدت واکسن‌های کوید-۱۹

طی مطالعاتی که بر روی واکسن‌های پیشین همچون واکسن ابولا انجام گرفت، مشخص شد که واکسن‌هایی که بر پایه ویروس ضعیف شده یا غیرفعال هستند ممکن است دارای برخی عوارض

بررسی گونه‌های ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ و واکسن‌ها



شکل ۵: روش‌های عملیاتی رایج واکسن کووید-۱۹ و نمونه واکسن‌های موجود

وبگاه‌های بازدید شده در این مقاله

- (1) <http://cov-glue.cvr.gla.ac.uk/#/home>
- (2) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html#print>
- (3) <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01059-y>
- (4) <https://nextstrain.org/blog/2021-01-06-updated-SARS-CoV-2-clade-naming>
- (5) <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
- (6) <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/index.html>
- (7) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html>
- (8) <https://blogs.lse.ac.uk/latamcaribbean/2021/03/31/cubas-five-covid-19-vaccines-the-full-story-on-soberana-01-02-plus-abdala-and-mambisa/>
- (9) <https://www.mashreghnews.ir/news/1226888/%D9%87%D9%85%D9%87-...>

منابع و مؤاخذ

- [1]. Poltronieri P, Sun B, Mallardo M. (2015). RNA viruses: RNA roles in pathogenesis, coreplication and viral load. *Current genomics*. 16(5), 327-35.
- [2]. Sanjuán R, Domingo-Calap P. (2016). Mechanisms of viral mutation. *Cellular and molecular life sciences*. 73(23), 4433-48.
- [3]. Steinhauer DA, Domingo E, Holland JJ. (1992). Lack of evidence for proofreading mechanisms

به این چالش‌ها بررسی شرایط و پایش سلامت و بررسی‌های آماری در گروه‌های مختلف می‌تواند در ساخت و بهبود این روش‌ها حائز اهمیت باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به رخداد جهش‌های جدید و پیدایش گونه‌های متفاوت با ویروس اولیه، شناسایی و بررسی جهش‌های موجود در ویروس کرونا جدید ۲۰۱۹ از اهمیت بالایی برخوردار است. زیرا طبق مطالعات مشخص شده است که پروتئین سطحی این ویروس که در اتصال و انتقال آن به سلول میزبان نقش دارد، متحمل بیشترین اثرگذارترین جهش‌ها شده است که می‌تواند بر سرعت انتقال ویروس اثر داشته باشد. بنابراین، بررسی جهش‌ها و گونه‌های پدیدار شده در زمینه طراحی دارو و سایر اقدامات درمانی از جمله تولید واکسن با کارایی بالا عامل مهمی است که همواره مورد توجه محققان می‌باشد. همچنین پایش عملکرد و عوارض واکسن‌ها در گروه‌های سنی و با توجه به بیماری‌های زمینه‌ای جهت شناخت بهتر و افزایش کارایی مهم است.

*شماره در براکت منظور منابع و مؤاخذ است و شماره در پرانتز منظور وبگاه است.

- [18]. Cortey M, Li Y, Diaz I, Clilverd H, Darwich L, Mateu E. (2020). SARS-CoV-2 amino acid substitutions widely spread in the human population are mainly located in highly conserved segments of the structural proteins. *bioRxiv*.
- [19]. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu L, Jiang S, Yang Z, Wu Y, Ying T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging microbes & infections*. 9(1), 382-5.
- [۲۰]. رضائی، شکوه، قاسملو، عبدالرحمن، سفیدیخت، یحیی، (۱۳۹۹).
ویروس کرونای جدید ۲۰۱۹: منشأ و مکانیسم بیماری‌زایی، نشریه نشاء علم، سال دهم، شماره دوم، خرداد ماه ۹، صفحات ۱۳۰-۱۳۷.
- [21]. Torjesen I. (2021). Covid-19 will become endemic but with decreased potency over time, scientists believe. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 372.
- [22]. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. (2021). Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*. 26(1), 2002106.
- [23]. Claro IM, da Silva Sales FC, Ramundo MS, Candido DS, Silva CA, de Jesus JG, Manuli ER, de Oliveira CM, Scarpelli L, Campana G, Pybus OG. (2021). Local Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7, Brazil, December 2020. *Emerging infectious diseases*. 27(3), 970.
- [24]. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, Slayton RB, Tong S, Silk BJ, Armstrong GL, Biggerstaff M. (2021). Emergence of SARS-CoV-2 b. 1.1. 7 lineage—united states, december 29, 2020–january 12, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 70(3), 95.
- [25]. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CA, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Science*. 372(6538).
- [26]. Kemp S, Harvey W, Datir R, Collier D, Ferreira I, Carabelli A, Robertson DL, Gupta RK. (2020). Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 Spike deletion Δ H69/V70. *bioRxiv*.
- [27]. Zhao S, Lou J, Cao L, Zheng H, Chong MK, Chen Z, Chan RW, Zee BC, Chan PK, Wang MH. (2021). Quantifying the transmission advantage associated with N501Y substitution of SARS-CoV-2 in the UK: an early data-driven analysis. *Journal of travel medicine*. 28(2).
- [28]. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, Zhao Y, Duyvesteyn HM, Tuekprakhon A, Nutalai R, Wang B. (2021). Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B. 1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*.
- [29]. Maggi F, Novazzi F, Genoni A, Baj A, Spezia PG, Focosi D, Zago C, Colombo A, Cassani G, Pasciuta R, Tamborini A. (2021). Imported SARS-CoV-2 Variant P. 1 in Traveler Returning from Brazil to Italy. *Emerging infectious diseases*. 27(4), 1249.
- associated with an RNA virus polymerase. *Gene*. 122(2), 281-8.
- [4]. Hong YB, Choi YW, Jung GH. (2004). Increased DNA polymerase fidelity of the Lamivudine resistant variants of human hepatitis B virus DNA polymerase. *BMB Reports*. 37(2), 167-76.
- [5]. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, Owen CJ, Pang J, Tan CC, Boshier FA, Ortiz AT. (2020). Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*. 83, 104351.
- [6]. Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich B, Hahn A, Krüger N, Graichen L, Hofmann-Winkler H, Kempf A, Winkler MS. (2021). SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 248: Escape from therapeutic antibodies and antibodies induced by infection and vaccination. *BioRxiv*.
- [7]. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 41(9), 1141-9.
- [8]. Coutinho RM, Marquitti FM, Ferreira LS, Borges ME, da Silva RL, Canton O, Portella TP, Lyra SP, Franco C, Plucinski MM, Lessa FC. (2021). Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P. 1 variant. *medRxiv*.
- [9]. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, Amato R. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*.
- [10]. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 383(27), 2603-15.
- [11]. Mummé Y. (2020). Molecular targets for COVID-19 drug development: Enlightening Nigerians about the pandemic and future treatment. *Biosafety and Health*.
- [12]. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. (2010). Viral mutation rates. *Journal of virology*. 84(19), 9733-48.
- [13]. Peck KM, Lauring AS. (2018). Complexities of viral mutation rates. *Journal of virology*. 92(14).
- [14]. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, Govorkova EA. (2013). T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *Journal of virology*. 87(7), 3741-51.
- [15]. Carrasco-Hernandez R, Jácome R, López Vidal Y, Ponce de León S. (2017). Are RNA viruses candidate agents for the next global pandemic? A review. *ILAR journal*. 58(3), 343-58.
- [16]. Matyášek R, Kovařík A. (2020). Mutation patterns of human SARS-CoV-2 and bat RaTG13 coronavirus genomes are strongly biased towards C>U transitions, indicating rapid evolution in their hosts. *Genes*. 11(7), 761.
- [17]. Loewe, L. (2008). Genetic mutation. *Nature Education*. 1(1), 113.

- [42]. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 19(5), 305-6.
- [43]. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine.* 383(27), 2603-15.
- [44]. Kadali RA, Janagama R, Peruru S, Malayala SV. (2021). Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. *International Journal of Infectious Diseases.* 106, 376-381.
- [45]. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine.* 384(5), 403-16.
- [46]. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines.* 6(1), 1-7.
- [47]. Mega ER. (2021). Can Cuba beat COVID with its homegrown vaccines?. *Nature.* <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01126-4>
- [48]. Baraniuk C. (2021). Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines?. *Bmj.* 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n743>
- [49]. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Diaz M, Braguinsky N, Asprea V, Vidal GG, Silveira MG, Zingoni P, Aliperti V, Michelangelo H. (2021). Active surveillance of the SPUTNIK V vaccine in health workers. *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251071>
- [50]. Richardson JS, Dekker JD, Croyle MA, Kobinger GP. (2010). Recent advances in Ebolavirus vaccine development. *Human vaccines.* 439-49.
- [51]. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Hu Z, Muñoz P, Moon JE, Ruck RC, Bennett JW, Twomey PS. (2017). A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *New England Journal of Medicine.* 376(4), 330-41.
- [52]. Baldo A, van den Akker E, E Bergmans H, Lim F, Pauwels K. (2013). General considerations on the biosafety of virus-derived vectors used in gene therapy and vaccination. *Current gene therapy.* 13(6), 385-94.
- [53]. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, Peters CJ, Couch RB. (2012). Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PloS one.* 7(4), e35421.
- [30]. Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich BF, Hahn AS, Krüger N, Graichen L, Hofmann-Winkler H, Kempf A, Winkler MS. (2021). SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and P. 1 escape from neutralizing antibodies. *Cell.*
- [31]. McCallum M, Bassi J, De Marco A, Chen A, Walls AC, Di Iulio J, Tortorici MA, Navarro MJ, Silacci-Fregni C, Saliba C, Agostini M. (2021). SARS-CoV-2 immune evasion by variant B. 1.427/B. 1.429. *bioRxiv.*
- [32]. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, Zhang X, Muruato AE, Zou J, Fontes-Garfias CR, Mirchandani D. (2020). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature.* 1-6.
- [33]. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, Izard T, Farzan M, Choe H. (2020). The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *BioRxiv.*
- [34]. Infectious Diseases Society of America (IDSA). (2011). Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clinical Infectious Diseases.* 52(suppl_5), S397-428.
- [35]. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards Jr J, Infectious Diseases Society of America. (2008). The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 46(2), 155-64.
- [36]. Weber DJ, Rutala WA, Fischer WA, Kanamori H, Sickbert-Bennett EE. (2016). Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A (H5N1) and A (H7N9). *American journal of infection control.* 44(5), e91-100.
- [37]. Simon-Loriere E, Holmes EC. (2011). Why do RNA viruses recombine?. *Nature Reviews Microbiology.* 9(8), 617-26.
- [38]. Greenwood B. (2014). The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 369(1645), 20130433.
- [39]. Heaton PM. (2020). Challenges of Developing Novel Vaccines with Particular Global Health Importance. *Frontiers in Immunology.* 1-13.
- [40]. Eyal N, Halkitis PN. (2020). AIDS activism and coronavirus vaccine challenge trials. *AIDS and Behavior.* 24(12), 3302-5.
- [41]. Chen W. (2020). Promise and challenges in the development of COVID-19 vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 1-5.

Investigation of the Ncov-2019 Variants and Vaccines

Samira Abdikhani⁺¹, Shokouh Rezaei⁺¹, Yahya Sefidbakht^{*1}, Sareh Arjmand¹


According to reports about the appearance of various mutations in the novel coronavirus 2019 (nCoV-2019), the main purpose of this article is to introduce the types of mutations and important variants around the world. This study mainly focuses on the surface protein of the virus, called Spike (S) protein. S protein has undergone the most known mutation to date and has been used as the main target by vaccine platforms. Therefore, considering the importance and role of S protein, an attempt has been made to discuss mutations, the emergence of new variants, and their possible consequences in design and development of drugs and vaccines. Furthermore, developed nCov-19 vaccine platforms (based on mRNA, inactivated virus, protein subunit, replicating viral vector, and virus-like particles) being introduced. Also, according to international standards, monitoring of each method is being performed, which based on accurate scientific analysis and better statistical models, the potentials of these methods can be used to reduce the effects of the epidemic.

Keywords: nCoV-2019, Spike Protein, Mutation, Vaccine

* Author for Correspondence, Assistant Professor, Tel: +98 21 229905021, E-mail: y_sefidbakht@sbu.ac.ir

+ First/Equal authors

¹ Protein Research Center, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

 DOR: 20.1001.1.2008935.1400.11.2.10.5