Review

SARS-CoV-2 virus antigens and vaccines targeting COVID19

Nasim Hafezi[1], Mohsen Keykhosravi[1], Abolghasem Ajami[1*]

1. Department of Immunology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
*.Corresponding Author: E-mail: ajami36@gmail.com

(Received 26 April 2021; Accepted 14 August 2021)

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that caused the coronavirus disease 19 (COVID19) pandemic, has imposed a serious public health threat, which requires effective treatments and vaccination strategies for disease control and prevention. In the vaccine development process, identifying the structure and role of viral antigens is unavoidable. Various vaccines using a range of design techniques, including inactivated virus-based vaccines, viral vectors, DNA vaccines, and protein recombinants are being developed, evaluated, and used to prevent the spread of disease. This review article was described SARS-CoV-2 antigens for vaccine development as well as recent advances in COVID19 vaccines. In this study, the websites of PubMed, Google Scholar, and Web of Science were searched and related articles up to 2021 were extracted. The results of these studies showed that SARS-CoV-2 vaccines had a significant effect in reducing the COVID19-related morbidity and mortality regardless of vaccine type. However, new variants harboring mutations in the spike protein enhanced the virus spreading and virus binding affinity to its receptor ACE2 and reduced the effectiveness of vaccines.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID19, Antigen, Vaccine.

ClinExc 2021;11(Special Issue):6-28(Persian).

آنتی‌ژن‌های ویروس COVID19 و واکسن هایی علیه SARS-CoV-2

نسیم حافظی[۱]، محسن کیخسروی[۱]، ابوالقاسم عجمی[۱*]

چکیده

ویروس SARS-CoV-2 عامل ایجادکننده پاندمی کووید_۱۹، تهدیدی برای سلامت جامعه جهانی محسوب می‌شود که نیازمند درمان‌های مؤثر و استراتژی‌های واکسیناسیون جهت کنترل و پیشگیری از این بیماری می‌باشد. شناسایی ساختار و عملکرد آنتی‌ژن‌های ویروس در تولید واکسن ضروری می‌باشد. واکسن‌های مختلف با استفاده از آنتی‌ژن‌ها و تکنیک‌های متنوع طراحی می‌شوند. در خصوص کووید_۱۹، عمدتاً واکسن‌های مبتنی بر ویروس غیرفعال شده، وکتور ویروسی، DNA واکسن و پروتئین نوترکیب در حال تولید، ارزیابی عملکرد و استفاده جهت پیشگیری از گسترش بیماری می‌باشند. این مقاله مروری به آنتی‌ژن‌های هدف SARS-CoV-2 در تولید واکسن و پیشرفت‌های اخیر در توسعه واکسن‌های کووید_۱۹ پرداخته است. در این مطالعه از پایگاه‌های اینترنتی؛ PubMed، Google Scholar و Web of Science، جهت جستجوی مقالات مرتبط تا سال ۲۰۲۱ استفاده شد. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد، واکسن‌های SARS-CoV-2 صرف‌نظر از نوع واکسن، در کاهش عوارض بیماری و درنتیجه مرگ‌ومیر ناشی از ویروس تأثیر به‌سزایی دارند. بااین‌وجود، واریانت‌های جدید با موتاسیون در پروتئین Spike موجب افزایش انتشار ویروس و اتصال ویروس به گیرنده ACE2 می‌شوند و میزان کارایی واکسن‌ها را تا حدودی کاهش می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: SARS-CoV-2، کووید_۱۹، آنتی‌ژن، واکسن.

۱. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، مجتمع پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی
Email: ajami36@gmail.com
تاریخ دریافت:۱۴۰۰/۲/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۴/۲۵ تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۵/۲۳

مقدمه

کرونا ویروس‌ها از خانواده Coronaviridae و از راسته Nidovirales می‌باشند. قطر ویروس‌های کرونا ۱۲۵-۶۵ نانومتر و حاوی یک RNA تک‌رشته‌ای با طول ۳۲-۲۶ کیلو جفت باز می‌باشند. خانواده کرونا ویروس‌ها از زیرگروه‌های آلفا[1]، بتا[2]، گاما[3] و دلتا[4] تشکیل‌شده‌اند. ویروس SARS-CoV-2[5] عامل بیماری کووید_۱۹، عضوی از گروه بتا کرونا ویروس‌ها می‌باشد(۱). کرونا ویروس‌ها از حیواناتی مانند؛ پرندگان، خفاش‌ها و شتر منشأ می‌گیرند و در انسان می‌توانند موجب بیماری خفیف مانند سرماخوردگی تا بیماری‌های شدید در مسیر دستگاه تنفس تحتانی شوند(۲). شیوع سندرم حاد تنفسی شدید در سال ۲۰۰۲ و سندرم تنفسی خاورمیانه[6] در سال ۲۰۱۲، تهدید سلامت جوامع را به همراه داشت. در دسامبر ۲۰۱۹ سویه جدیدی از کروناویروس پس از شیوع پنومونی در ووهان چین گزارش شد(۳). در فوریه ۲۰۲۰ این سویه توسط کمیته بین‌المللی نام‌گذاری ویروس، SARS-COV-2 نامیده شد. و در نهایت در فوریه ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی آن را COVID19 نام‌گذاری کرد(۴). میزان شدت بیماری SARS-CoV-2 در مقایسه با MERS و SARS-CoV بسیار کمتر می‌باشد، با این وجود، میزان انتشار عفونت SARS-CoV-2 بسیار بیشتر از سایر کروناویروس‌ها گزارش‌شده که احتمالاً به دلیل ریزش ویروس[7]، زمان نهفتگی یا کمون و قدرت اتصال به گیرنده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین۲[8] می‌باشد. انتشار بیماری توسط بیماران آلوده به SARS-CoV-2، ۳-۲ روز قبل از ظهور اولین علائم، به دلیل ریزش سریع ویروس رخ می‌دهد. سپس ۸ روز پس از شروع علائم، بار ویروس به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. از آنجایی که افراد بدون‌علامت می‌توانند ویروس را انتشار و انتقال دهند و در مدت چند هفته موجب همه‌گیری منطقه‌ای و جهانی شوند، به‌کارگیری اقدامات احتیاطی مانند قرنطینه و فاصله‌گذاری اجتماعی مؤثر ولی به‌تنهایی دشوار می‌باشد. در نتیجه، واکسن یک هدف بسیار مهم برای جلوگیری از شیوع این بیماری می‌باشد(۱، ۵). تا به امروز چندین واکسن مراحل نهایی کارآزمایی بالینی را گذرانده‌اند و اثربخشی آن‌ها اثبات‌شده است. بررسی جوانب مثبت و منفی این واکسن‌ها، قدرت ایمنی‌زایی و میزان محافظت از سویه‌های جدید حائز اهمیت می‌باشد. در این مقاله مروری، به نقش پروتئین‌های ساختاری ویروس SARS-CoV-2 به‌عنوان آنتی‌ژن هدف در تولید واکسن پرداخته شد. به‌علاوه، نتایج به‌دست‌آمده از واکسن‌های SARS-CoV-2 که در مراحل نهایی کارآزمایی بالینی می‌باشند و اثربخشی آن‌ها در سویه‌های جدید ویروس شرح داده شد.

روش کار

این مقاله مروری ساده با هدف بررسی آنتی‌ژن‌های هدف SARS-CoV-2 در تولید واکسن و پیشرفت‌های اخیر در توسعه واکسن‌های کووید_۱۹، با استفاده از جستجو کلمات کلیدی از جمله کووید_۱۹، SARS-CoV-2، آنتی‌ژن و واکسن در پایگاه‌های علمی PubMed، Google Scholar و Web of Science صورت گرفت. محدودیت زمانی برای شروع جستجو وجود نداشت و مقاله‌های مرتبط تا سال ۲۰۲۱ وارد مطالعه شدند. فقط از مقالات دارای زبان انگلیسی استفاده‌شده است.

یافته‌ها

ساختار ژنوم و مکانیسم ورود و بیماری‌زایی SARS-CoV-2

ویروس SARS-CoV-2 شباهت‌های ژنومیک نزدیکی با SARS-CoV (ویروس اندمیک سال ۲۰۰۳-۲۰۰۲) دارد. ساختار ژنوم SARS-CoV-2 از یک

---

1. α
2. β
3. γ
4. δ
5. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
6. MERS
7. Viral Shedding
8. ACE2

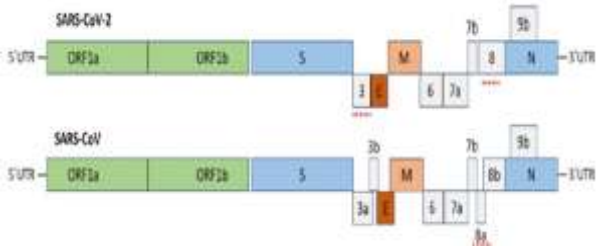
منطقه ۵ ترجمه‌نشده؛ ژن ORF1ab[9] ؛ ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ساختاری شامل چهار ژن؛

1	Spike (S)
2	envelope (E)
3	membrane (M)
4	nucleocapsid (N)

ژن‌های کمکی شامل؛ orf3، orf6، orf7a، orf7b، orf8 و orf9b و منطقه ۳ ترجمه‌نشده تشکیل‌شده است. SARS-CoV-2 بزرگ‌ترین ژن 2OF1ab، پروتئین pp1ab و ۱۶ پروتئین غیرساختاری را کد می‌کند(شکل شماره ۱)(۱).

چرخه زندگی SARS-CoV-2 در سلول‌های میزبان با اتصال پروتئین S به گیرنده ACE2 آغاز می‌شود. گیرنده ACE2 بیان گسترده در انواعی از سلول‌ها از جمله سلول‌های اپیتلیال تنفسی، مونوسیت‌های آلوئولار، ماکروفاژها و همچنین بافت دستگاه گوارش، کبد، کلیه و میوکارد دارد. SARS-CoV-2 همانند؛ SARS-CoV از CD209L و CD147 به‌عنوان گیرنده‌های جایگزین با میل اتصال کمتر استفاده می‌کند. استفاده از این گیرنده‌های جایگزین سرعت انتقال زیاد SARS-CoV-2 را توجیه می‌کند چرا که مسیر ایجاد عفونت را در سلول‌هایی که ACE2 پایین دارند، فراهم می‌نماید.

مکانسیم ورود ویروس وابسته به پروتئازها شامل پروتئاز شبه تریپسین مجاری انسان[10]، سرین پروتئاز ۲ ترانس ممبران[11] و کاتپسین‌ها می‌باشد. عملکرد این پروتئازها شکستن پروتئین S جهت نفوذ بیشتر می‌باشد. پس از اتصال ویروس به گیرنده اختصاصی سطح سلولی، تغییرات ساختاری در پروتئین S ایجاد می‌شود. این تغییرات همراه با اتصال گلیکان‌ها با پیوند N-glycosylation، مکانیسم مؤثر فرار ویروس از پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌باشد. این تغییرات، فیوژن پوشش ویروس با غشا سلول میزبان را از طریق مسیر اندوزومال تسهیل می‌کند. به دنبال اتصال پوشش ویروس با غشای میزبان، RNA ویروس به درون سیتوپلاسم آزاد می‌شود. در ادامه ژن‌های ORF1a و ORF2b به پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab ترجمه می‌شوند. pp1a و pp1ab توسط پروتئازهای ویروسی مانند پاپائین و یک نوع سرین پروتئاز(پروتئازهای شبیه کیموتریپسین) که توسط ORF1a کدگذاری می‌شوند، تجزیه می‌شوند و ۱۶ پروتئین غیرساختاری که کمپلکس RNA replicase-transcriptase را تشکیل می‌دهند، تولید می‌کنند. سنتز RNA ویروسی شامل RNA ژنومی و غیرژنومی می‌باشد. RNA های غیرژنومی، هفت الی نه mRNA کدکننده پروتئین‌های ساختاری شامل پروتئین‌های E، M، N و S را تشکیل می‌دهند. نوکلئوکپسیدهای ویروس با RNA ژنومی محصورشده در پروتئین N ترکیب می‌شود. سپس جوانه‌های نوکلئوکپسیدی درون محفظه میانی شبکه اندوپلاسمی_دستگاه گلژی کامل می‌شوند و ویریون بالغ از سلول آلوده از طریق اگزوسیتوز آزاد می‌شود(شکل شماره ۲)(۱).

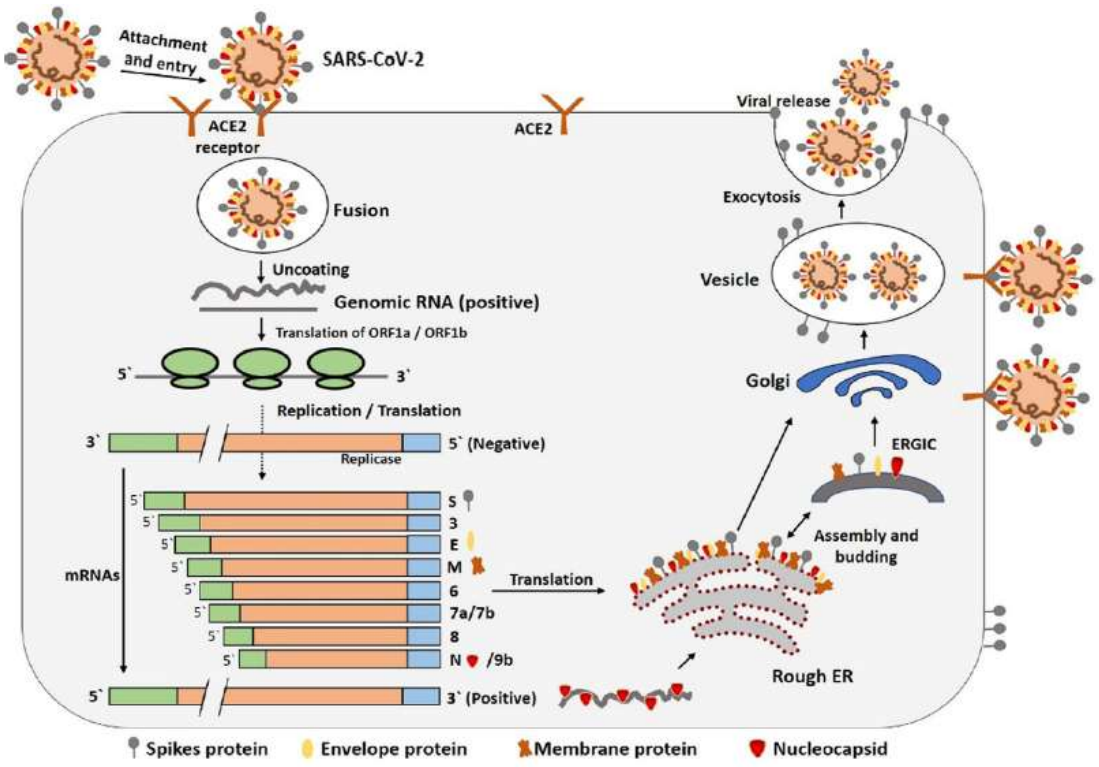


شکل شماره ۱: ساختار ژنوم ویروس‌های SARS-CoV-2 و SARS-CoV(۱)

پاسخ سیستم ایمنی علیه SARS-CoV-2

سیستم ایمنی را می‌توان به دو بخش سیستم ایمنی ذاتی(غیراختصاصی) و سیستم ایمنی تطبیقی(اختصاصی) دسته‌بندی کرد. تشخیص ویروس‌های RNA توسط سیستم ایمنی ذاتی میزبان به کمک گیرنده‌های شناساگر الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن[12] میانجی‌گری می‌گردد.

[9]. Open reading frame 1ab
[10]. HAT
[11]. TMPRSS2
[12]. PAMP



شکل۲ شماره: چرخه زندگی SARS-CoV-2 در سلول میزبان (۱)

به‌طورکلی، مهم‌ترین PAMP برای کروناویروس RNA تک رشته ویروس می‌باشد که می‌تواند به‌طور عمده توسط گیرنده‌های شبه[13] Toll و گیرنده‌های RLR [14] شناسایی و موجب راه‌اندازی آبشارهای پیام‌رسان شود. سیستم ایمنی تطبیقی از ایمنی سلولی و هومورال تشکیل‌شده است. پاسخ‌های سلولی عمدتاً با بلوغ لنفوسیت‌های T و پاسخ‌های هومورال با بلوغ لنفوسیت‌های B مشخص می‌شوند. طراحی و تولید واکسن‌ها جهت القا هر دو بازوی سیستم ایمنی تطبیقی(هومورال و سلولی) و ایجاد تعداد کافی از لنفوسیت‌های T و B خاطره می‌باشد.

SARS-CoV-2 یک واکنش ایمنی قوی با درگیری هر دو بازوی لنفوسیت‌های T و B ایجاد می‌نماید. آنتی‌بادی‌های IgM، IgG و IgA اختصاصی پروتئین‌های S و N، ۱۲-۷ روز پس از شروع علائم در حدود ۵۰ درصد بیماران قابل‌شناسایی می‌باشند و در اکثر بیماران seroconversion در طی ۳ هفته پس از ابتلا مشاهده می‌شود. آنتی‌بادی‌های IgM و IgA در حدود ۳-۲ هفته پس از شروع علائم به پیک مقدار خود می‌رسند(۶). IgM در اکثر بیماران در ۵-۴ هفته به سطح پایین یا غیرقابل‌اندازه‌گیری کاهش می‌یابد. آنتی‌بادی IgG در ۵۰ درصد بیماران در حدود ۱۰ روز پس از بروز علائم قابل‌اندازه‌گیری می‌باشد و در حدود ۲۱ روز پس از شروع علائم به حداکثر مقدار می‌رسد. پس‌ازآن مقدار IgG به‌آهستگی کاهش می‌یابد و در اکثر افراد به مدت ۷-۵ ماه قابل‌ردیابی می‌باشد. سرعت کم شدن تیتر IgG اختصاصی N در مقایسه با IgG اختصاصی RBD و S2 بیشتر می‌باشد. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در دوره زمانی مشابه ۲۰-۱۴ روز به بالاترین مقدار می‌رسند و تقریباً در تمام افراد آلوده قابل‌اندازه‌گیری می‌باشند. به‌علاوه پس از ۱۲-۸ هفته کاهش می‌یابند اما در اکثر بیماران به مدت ۷-۵ ماه قابل‌اندازه‌گیری می‌باشند. اگرچه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده با اثر بلندمدت عمدتاً از کلاس IgG می‌باشند، آنتی‌بادی‌های IgM و با قدرت کمتر IgA اختصاصی پروتئین S قابلیت خنثی‌کردن ویروس را دارند. قابل‌ذکر است که به دلیل پیدایش

[13]. Toll-like receptors
[14]. retinoic acid-inducible gene-I-like receptors

لنفوسیت‌های B خاطره، ایمنی حفاظتی علیه عفونت بعدی حتی در افرادی با تیتر پایین و یا غیرقابل‌اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده وجود دارد. غلظت آنتی‌بادی به‌ویژه IgG اختصاصی S یا N در بیماران با عفونت شدید در مقایسه با عفونت خفیف بیشتر می‌باشد. زیرا بار بیشتر ویروس موجب در معرض قرارگیری بیشتر آنتی‌ژن و پاسخ آنتی‌بادی قوی‌تر می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با فعالیت خنثی‌کننده در کاهش بار ویروس و میزان بستری شدن افراد مبتلا به SARS-CoV-2 اثرگذار می‌باشد. از این‌سو واکسن‌هایی که موجب القا مقادیر کافی آنتی‌بادی خنثی‌کننده می‌شوند، می‌توانند در تعدیل عفونت مؤثر باشند(۷).

پیدایش لنفوسیت‌های T[15] کشنده اختصاصی برعلیه ویروس کووید ۱۹ در حدود یک هفته پس از ابتلا به ویروس، القا و در ۱۰۰-۷۰ درصد افراد مبتلا وجود دارند. تعداد لنفوسیت‌های T، ۲-۱ هفته پس از عفونت به حداکثر مقدار می‌رسند و تا چندین ماه قابل‌ردیابی می‌باشند. پاسخ لنفوسیت‌های T، علیه پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری SARS-CoV-2 می‌باشد. پروتئین‌های S، M و بعضی از پروتئین‌های ORF توسط لنفوسیت‌های اختصاصی $T\ CD8^+$ شناسایی می‌شوند. به‌علاوه پروتئین‌های S، M، N و پروتئین‌های غیرساختاری NSP3، NSP4، ORF3 و ORF8 در تحریک پاسخ لنفوسیت‌های T کمکی[16] نقش دارند. در کووید ۱۹ به‌ویژه در موارد شدیدتر، لنفوپنی با کاهش لنفوسیت‌های $TCD8^+$ و لنفوسیت‌های $TCD4^+$ مشاهده می‌شود، که در نهایت پس از بهبودی برطرف می‌گردد(۷).

آنتی‌ژن‌های بالقوه SARS-CoV-2 در تولید واکسن

پروتئین S: پروتئین S مهم‌ترین نقش را در بیماری‌زایی ویروس ایفا می‌کند، زیرا پروتئین سطح ویروس می‌باشد و مستقیماً توسط سیستم ایمنی میزبان شناسایی می‌شود. به‌علاوه عامل اتصال ویروس به سلول میزبان توسط اتصال به گیرنده ACE2 می‌باشد که نقش حیاتی در ورود ویروس به سلول‌های هدف و ایجاد بیماری‌زایی ایفا می‌کند. عدم proofreading در زمان نوترکیبی ژنوم نقش مهمی در ایجاد کروناویروس‌های جدید داشته است. میزان نوترکیبی در ژن‌های کدکننده پروتئین S بیشتر می‌باشد. مطالعات نشان داده است که ارتباط پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 با گیرنده ACE2 قوی‌تر از پروتئین S ویروس SARS-CoV می‌باشد که موجب انتقال سریع و ماهیت عفونت‌زایی بیشتر می‌گردد. پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 در حالت طبیعی به‌صورت هموترایمر(سه زنجیره مشابه) می‌باشد. فرم مونومر آن از ۱۲۷۳ آمینواسید با وزن مولکولی حدود ۱۴۰ کیلودالتون تشکیل‌شده است(۸). پروتئین S شامل دو زیر واحد S1 و S2 می‌باشد. زیرواحد S1 شامل دو دمین NTD[17] و CTD[18] می‌باشد و دمین RBD در CTD قرار دارد. زیر واحد S2 حاوی عناصر پایه ضروری در اتصال بین دو غشا؛ شامل پپتید همجوشی غشای داخلی[19]، دو توالی تکراری ۷ پپتیدی[20]، یک منطقه خارجی پروگزیمال غشا[21] و یک دومین ترانس ممبران می‌باشد. قطعات احتمالی پروتئین S جهت کاربرد در تولید واکسن شامل پروتئین کامل S، دمین RBD، زیر واحد S1، NTD و FP می‌باشند(۹).

زیر واحد S1: زیر واحد S1 که شامل هر دو دمین RBD و NTD می‌باشد عمدتاً در اتصال پروتئین S به گیرنده سلول میزبان نقش دارد و مکرراً در تولید واکسن علیه کروناویروس‌ها مورداستفاده قرار گرفته است، برای مثال پروتئین S1 ویروس MERS-CoV در ترکیب با ادجوانت MF59 سبب تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده و حفاظت موش‌های ترانسژنیک hDPP4 علیه ویروس گردید(۱۰).

15. $TCD4^+$
16. $TCD8^+$
17. N-terminal domain
18. C-terminal domain
19. FP
20. HR
21. MPER

افزایش تیتر آنتی‌بادی‌های IgG و IgA و میزان خنثی کردن ویروس SARS-CoV-2 در موش‌های ایمن شده با زیر واحد S1 در مقایسه با دمین RBD مشاهده شد. بنابراین بخش عظیمی از اپیتوپ‌های ایمونوژنیک در زیر واحد S1 اما خارج از دمین RBD قرار دارند(۱۱).

دمین RBD : دمین RBD مستقیماً با گیرنده ACE2 در سلول‌های میزبان تماس دارد. بنابراین، ایمونیزاسیون با این دمین می‌تواند موجب القا آنتی‌بادی‌های بلاک کننده این اتصال گردد و تهاجم ویروس را مهار نماید. از دمین RBD جهت تولید واکسن‌های SARS-CoV و MERS-CoV استفاده‌شده است. به‌علاوه، دمین RBD در مقایسه با زیرواحد S1 نسبتاً حفاظت‌شده است و حاوی چندین اپی‌توپ شکلی خنثی‌کننده می‌باشد که این ویژگی RBD را آنتی‌ژن مناسبی در تولید واکسن می‌نماید. حدود ۹۰ درصد آنتی‌بادی‌های ضد SARS-CoV-2 بیماران کووید ۱۹، اختصاصی دمین RBD می‌باشند. IgG اختصاصی RBD نیمی از آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین S را به خود اختصاص داده است که نشان‌دهنده غالب بودن ایمنی‌زایی RBD می‌باشد(۱۲). در مجموع، تعیین تیتر IgG ضد RBD در تعیین قدرت خنثی‌سازی علیه عفونت SARS-CoV-2 پیشنهادشده است. بنابراین، RBD یک هدف امیدوارکننده در ساخت واکسن‌های SARS-CoV-2 می‌باشد.

دمین NTD : NTD همانند RBD در تمایل ویروس در درگیری بافت‌ها و میزبان‌های مختلف اهمیت به سزایی دارد. اتصال به گیرنده کربوهیدراتی توسط دمین NTD پروتئین S در کروناویروس‌های مختلف مشاهده‌شده است. مطالعات نشان داده است دمین NTD می‌تواند آنتی‌ژن مناسبی جهت استفاده در تولید واکسن باشد. تزریق پروتئین نوترکیب NTD در ترکیب با ادجوانت آلوم و CpG به موش‌های BALB/c، تولید آنتی‌بادیIgG خنثی‌کننده ویروس و لنفوسیت‌های T اختصاصی را القا نمود. به‌علاوه کاهش درگیری‌های ریوی در مدل موشی MERS-CoV ایمن‌شده با NTD مشاهده شد(۱۳). بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی پروتئین S از ۱۰ بیمار SARS-CoV-2 بهبودیافته، تنوع آنتی‌بادی‌ها را در شناسایی اپی‌توپ‌های متعدد پروتئین S نشان داد. اکثریت آنتی‌بادی‌ها، دمین RBD را شناسایی نکردند و هیچ‌یک از سه آنتی‌بادی خنثی‌کننده SARS-CoV-2 قادر به مهار اتصال پروتئین S به ACE2 نشدند. به‌علاوه آنتی‌بادی 4A8 با قدرت خنثی‌کنندگی بالا و قابلیت اتصال به دمین NTD شناسایی شد. این یافته‌ها وجود سایر مکانسیم‌های خنثی‌کننده ویروس را علاوه بر سرکوب اتصال ویروس به گیرنده ACE2 نشان می‌دهد و دمین NTD را به‌عنوان هدف امیدوارکننده در تولید واکسن پیشنهاد می‌کند(۱۴). اگرچه عملکرد دمین NTD در SARS-CoV-2 مشخص نشده است، می‌تواند در اتصال به گیرنده‌های خاصی نقش داشته باشد و به‌عنوان یک آنتی‌ژن عمل نماید.

دمین FP: دمین FP زیرواحد S2 در همجوشی غشایی ویروس نقش دارد، که مرحله کلیدی در بیماری‌زایی ویروسی می‌باشد. بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک آنتی‌ژن کاندید واکسن عمل نماید(۹).

پروتئین نوکلئوکپسید[22]: پروتئین N فراوان‌ترین پروتئین در کروناویروس‌ها، با وزن مولکولی حدود ۵۰ کیلو دالتون می‌باشد. پروتئین N در تشکیل نوکلئوکپسیدها، جوانه زدن ویروس[23]، تکثیر RNA و رونویسی mRNA دخالت دارد. ژن S ویروس SARS-CoV-2، ۷۶ درصد شباهت ژنی با ژن S ویروس SARS-CoV دارد و به‌دنبال پیشرفت اپیدمی SARS-CoV موتاسیون‌های غیرمترادف[24] در پروتئین S مشاهده‌شده است. در مقابل، ژن N دارای ۹۰ درصد شباهت ژنی و با موتاسیون‌های کمتر و در نتیجه پایدارتر می‌باشد. پروتئین N به‌شدت آنتی‌ژنیک می‌باشد چراکه ۸۹ درصد بیمارانی که به SARS مبتلا شدند، آنتی‌بادی علیه این آنتی‌ژن را تولید کردند(۱۵). یک مرحله تزریق

22. Protein N
23. Virus Budding
24. nonsynonymous

DNA پلاسمید حامل ژن N در ۶ خرگوش نیوزیلندی سبب القا تیتر آنتی N به میزان ۱۰۴-۱۰۳ برابر و دو هفته پس از تزریق دوز یادآور تیتر آنتی N به ۱۰۵-۱۰۴ برابر رسید. همچنین ایمن‌کردن موش‌های C57BL/6 با پروتئین N همراه با ادجوانت یا DNA پلاسمید حامل ژن N، پاسخ لنفوسیت‌های T اختصاصی را با تولید سایتوکاین‌های IL-2 و IFN-γ نشان داد(۱۶). بنابراین به دلیل ایمنی‌زایی بالا، پروتئین N علاوه بر این‌که می‌تواند به‌عنوان مارکر در تست‌های تشخیصی استفاده شود، آنتی‌ژن مناسب کاندید تولید واکسن SARS-CoV-2 می‌باشد.

پروتئین M : پروتئین M گلیکوپروتئین ترانس ممبران با وزن مولکولی حدود ۲۵ کیلودالتون و درگیر در تشکیل[25] ویروس می‌باشد. پروتئین M فراوان‌ترین پروتئین در سطح ویروس‌های SARS-CoV و به‌شدت حفاظت‌شده در بین سویه‌های مختلف ویروس می‌باشد. تزریق پروتئین M در بیماران مبتلا به SARS تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را القا کرد(۱۷). به‌علاوه، بررسی ساختاری و ایمونولوژی پروتئین M نشان می‌دهد که دمین‌ترانس ممبران حاوی مجموعه‌ای از اپیتوپ‌های لنفوسیت T و قادر به القا پاسخ‌های قوی ایمنی سلولی می‌باشد(۱۸). لنفوسیت‌های T اختصاصی SARS-CoV-2 بیماران بهبودیافته غالباً قادر به شناسایی پروتئین M به‌ویژه اپی‌توپ‌های حفاظت‌شده ناحیه C ترمینال می‌باشند. این نواحی پاسخ‌های لنفوسیت‌های T چند عملکردی را القا می‌کنند که اهمیت به‌سزایی در تولید واکسن و سلول درمانی خواهند داشت(۱۹). بنابراین پروتئین M می‌تواند به‌عنوان آنتی‌ژن کاندید در تولید واکسن SARS-CoV-2 مورداستفاده قرار گیرد.

پروتئین E: پروتئین E در مقایسه با پروتئین‌های؛ S، N و M ایمونوژن مناسبی نیست. پروتئین E در کروناویروس‌های مختلف از ۱۰۹-۷۶ آمینواسید با فعالیت کانال یونی تشکیل‌شده‌اند و در کروناویروس‌ها فاکتور ویرولانس مهم می‌باشد. ترشح سایتوکاین‌های التهابی IL-1β، TNF و IL-6 در ریه حیوانات آلوده با کروناویروس‌های فاقد فعالیت کانال یونی پروتئین E کاهش معنی‌داری نشان داد. این یافته نشان می‌دهد فعالیت کانال یونی پروتئین E در فعالیت اینفلامازوم‌ها و تحریک تولید IL-1β ضروری می‌باشد(۲۰).

بنابراین، علاوه بر پروتئین S سایر پروتئین‌ها مانند؛ پروتئین N، پروتئین M، پروتئین‌های غیرساختاری[26] و پروتئین‌های accessory می‌توانند به‌عنوان آنتی‌ژن هدف واکسن قرار بگیرند. تعاملات پروتئین‌های ویروسی با فاکتورهای میزبان همراه با عدم تعادل پاسخ‌های ایمنی، مانند سطح پایین اینترفرون‌های نوع یک و سه [27] و افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داد که پروتئین nsp13 ویروس SARS-CoV-2 از طریق ارتباط با آنزیم TBK1[28] مسیر IFN را هدف قرار می‌دهد و nsp15 توسط RNF41[29] در این مسیر تداخل ایجاد می‌کند. پروتئین accessory ORF6 با NUP98-Rae1 (فاکتور خروج mRNA از هسته) تداخل می‌کند. پروتئین ORF9b از طریق ارتباط با پروتئین سیگنالینگ ضدویروسی میتوکندری[30] با مهار ترانسلوکاز غشای خارجی ۷۰[31] از تولید اینترفرون ممانعت می‌کند. پروتئین ORF8 بیان مولکول MHC-I را در انواعی از سلول‌ها از طریق تجزیه لیزوزومی کاهش می‌دهد، بنابراین موجب اختلال در عرضه آنتی‌ژن و تخریب سلول‌های آلوده به ویروس از طریق لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌شود(۲۱).

انواع مختلف واکسن‌های SARS-CoV-2

در حال حاضر، حدود ۱۶۴ کاندید واکسن در مرحله ارزیابی پیش بالینی و ۴۴ کاندید واکسن در فاز ۳-۱ ارزیابی بالینی قرار دارند. پلتفرم‌های مختلفی در تولید

[25]. Assembly

[26]. nsp
[27]. IFN-I , III
[28]. TANK-binding kinase1
[29]. Ring Finger Protein 41
[30]. MAVS
[31]. Tom70

این واکسن‌ها استفاده‌شده است از جمله ویروس زنده ضعیف‌شده، ویروس غیرفعال، پپتید واکسن، ذرات شبه‌ویروس VLP، وکتور ویروسی با قابلیت تکثیر بیان‌کننده پروتئین S، وکتور ویروسی بدون قابلیت تکثیر بیان‌کننده پروتئین S، پروتئین نوترکیب، mRNA و DNA واکسن. از ۴۴ کاندید واکسن در مرحله ارزیابی بالینی، واکسن‌های SARS-CoV-2 غیرفعال شامل؛ CoronaVac[۳۲]، BBIBP-CorV، BBV152؛ واکسن‌های وکتور آدنوویروسی بدون قابلیت تکثیر شامل؛ Ad5 nCoV، Sputnik V، ChAdOx1 nCoV-19 و Ad26.COV2.S؛ واکسن‌های mRNA ای شامل mRNA-1273 و BNT162b2 و واکسن نانوذره‌ای پروتئین نوترکیب NVX-CoV2373 در فاز سه ارزیابی بالینی قرار دارند. اگرچه اطلاعات مربوط به اثربخشی تمام این واکسن‌های کاندید در فاز سه منتشرنشده است، یافته‌های به‌دست‌آمده از فاز یک و دو امیدوارکننده می‌باشند. در آزمایش‌ها فاز ۱/۲ تنها عوارض جانبی جزئی شامل؛ درد در محل تزریق، لرز، تب، درد عضلانی، حالت تهوع و خستگی گزارش‌شده است(۲۲).

الف: واکسن‌های SARS-CoV-2 غیرفعال شده

تولید واکسن‌های غیرفعال نیازمند هدف قرار دادن ویروس از طریق روش‌های شیمیایی و یا اشعه می‌باشد. در این شرایط اسیدهای نوکلئیک ویروس تخریب می‌شود درحالی‌که آنتی‌ژن‌های ویروسی دست‌نخورده می‌باشند. پس از ظهور اولین ویروس سارس ویژگی‌های ایمونولوژی و کارآمدی واکسن‌های کروناویروس غیرفعال شده در مدل‌های حیوانی بررسی‌شده است. اولین بار بررسی یک واکسن غیرفعال SARS-CoV در میمون‌های رزوس، پاسخ ایمنی هومورال و مخاطی را القا نمود. واکسن ویروسی کامل غیرفعال علیه SARS-CoV با استفاده از قرار گرفتن متوالی در معرض فرمالدئید و اشعه ماوراءبنفش برای اطمینان از استفاده ایمن از آن ساخته شد. ایمنی‌زایی این واکسن در یک مدل موشی همراه با افزایش تیتر آنتی‌بادی علیه پروتئین S و افزایش آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده همراه بود(۸). از زمان بروز ویروس SARS-CoV-2، واکسن‌های غیرفعال متعددی تولیدشده و بسیاری در مرحله ارزیابی بالینی قرار دارند.

- **BBIBP-CorV**[۳۳]

BBIBP-CorV واکسن غیرفعال سویه HB02 SARS-CoV-2 محصول شرکت Sinopharm کشور چین می‌باشد. در فاز اول و دوم ارزیابی بالینی در دو گروه سنی ۵۹-۱۸ و بیشتر از ۶۰ سال در سه دوز ۲، ۴ و ۸ میکروگرم اثرات بی‌خطر و قابل‌تحمل مشاهده شد. پاسخ‌های ایمنی هومورال علیه SARS-CoV-2 در تمام گیرندگان واکسن دو هفته پس از تزریق دوز دوم(در فاصله ۲۸ روز تزریق اول با دوم) ایجاد شد. به‌علاوه، دو مرحله ایمونیزاسیون در دوز ۴ میکروگرم در روزهای صفر و ۲۱ بیشترین تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده را نسبت به تک‌دوز ۸-۴ میکروگرم در روزهای صفر و ۱۴ نشان داد(۲۳). در مطالعه دیگر به شرکت‌کنندگان ۵۹-۱۸ سال، دو دوز واکسن BBIBP-CorV با فاصله ۳ هفته(۴ میکروگرم در هر دوز) تجویز شد. دو هفته پس از تزریق دوز دوم تیتر بالا آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس مشاهده شد. به‌علاوه، دو دوز ۴ میکروگرم BBIBP-CorV (بلافاصله سه هفته)، تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده بالاتری را در مقایسه با همان دوز در فاصله دو هفته نشان داد. بنابراین، برنامه ایمونیزاسیون پیشنهادشده برای واکسن BBIBP-CorV تجویز دو دوز ۴ میکروگرم با فاصله ۳ هفته می‌باشد. در نتایج ارزیابی بالینی فاز سه BBIBP-CorV ، کارایی ۷۹ درصد گزارش‌شده است(۲۲، ۲۴).

PiCoVacc[۳۴]

PiCoVacc واکسن غیرفعال سویه CN3 SARS-CoV-2 محصول شرکت Sinovac چین

32. PiCoVacc

33. Sinopharm
34. CoronaVac

می‌باشد. پس از نتایج موفقیت‌آمیز مطالعات حیوانی، ارزیابی بالینی فاز اول و دوم CoronaVac در ترکیب با ادجوانت آلوم در بالغین سالم ۵۹-۱۸ ساله، بی‌خطری و تحمل‌پذیری آن را تائید کرد. به‌علاوه ازآنجایی‌که اثر دوز ۳ میکروگرم مشابه دوز ۶ و بیشتر از دوز ۱/۵ می‌باشد، دوز ۳ میکروگرم جهت بررسی اثر حفاظتی در برابر CoV-2 در فاز سوم پیشنهادشده است(۲۶-۲۵). در ارزیابی بالینی فاز سه در داوطلبین ۱۸ سال به بالا، تزریق دو دوز CoronaVac بافاصله دو هفته، پاسخ مؤثر IgG اختصاصی دمین S1 زیر واحد RBD را همراه با فعالیت خنثی‌کنندگی و لنفوسیت‌های T تولیدکننده IFN-ɣ نشان داد(۲۸- ۲۷). بعلاوه، مطالعات بالینی فاز ۳ در برزیل اثربخشی ۵۰/۷ درصد را در پیشگیری از عفونت علامت‌دار نشان داد. این میزان اثربخشی با افزایش فاصله تزریق به ۲۱ روز، به میزان ۶۲/۳ درصد افزایش یافت.

- **BBV152** [۳۵]

BBV152 واکسن غیرفعال SARS-CoV-2 محصول شرکت هندی Bharat می‌باشد. در مطالعه حیوانی، واکسن BBV152 در سه فرمولاسیون مختلف شامل؛ BBV152A (تشکیل‌شده از ۳ میکروگرم ویروس غیرفعال، آلوم و imidazoquinoline (آگونیست TLR-7 و TLR-8))؛ BBV152B (تشکیل‌شده از ۶ میکروگرم ویروس غیرفعال، آلوم و imidazoquinoline) و BBV152C (تشکیل‌شده از ۶ میکروگرم ویروس غیرفعال و آلوم)، پاسخ حفاظتی با افزایش IgG اختصاصی SARS-CoV-2 و تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده نشان داد(۲۹). در بررسی بی‌خطری و ایمنی‌زایی هر سه فرمولاسیون BBV152 در یک مطالعه کارآزمایی بالینی فاز اول، عوارض جانبی خفیف شامل؛ درد محل تزریق، سردرد، خستگی، تب و حالت تهوع یا استفراغ مشاهده شد. به‌علاوه، پاسخ لنفوسیت‌های $TCD8^+$ و $TCD4^+$ در یک زیرمجموعه‌ای از ۱۶ داوطلب از هر دو گروه دریافت‌کننده واکسن حاوی آلوم و imidazoquinoline شناسایی شد. در نهایت هر دو فرمولاسیون واکسن حاوی آلوم و imidazoquinoline برای بررسی در فاز دوم انتخاب شدند(۳۰). در فاز دوم کارآزمایی بالینی واکسن‌های BBV152A و BBV152B به ۳۸۰ داوطلب در دو دوز با فاصله ۴ هفته تزریق شد. هر دو فرمولاسیون BBV152 از لحاظ ایمنی قابل‌تحمل و افزایش پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را نشان دادند. میزان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در گروه دریافت‌کننده دوز ۶ میکروگرم بیشتر بود. در نهایت فرمولاسیون واکسن حاوی دوز ۶ میکروگرم به همراه آلوم و imidazoquinoline جهت بررسی در فاز سوم کارآزمایی بالینی انتخاب شد(۳۱). در نتایج اولیه فاز ۳ ارزیابی بالینی در ۳۵۸۰۰ داوطلب، اثربخشی ۸۱ درصد در برابر کووید ۱۹ مشاهده شد.

ب: واکسن‌های SARS-CoV-2 تضعیف‌شده

واکسن‌های زنده ضعیف شده از ویروس‌های زنده که توان بیماری‌زایی ویروس تحت‌شرایط آزمایشگاهی کاهش‌یافته، تولید می‌شوند. این روش به ویروس امکان تکثیر در میزبان را می‌دهد درحالی‌که فقط پاتوژنز خفیف ایجاد می‌شود. واکسن‌های زنده ضعیف‌شده یکی از اصلی‌ترین فناوری‌های مورداستفاده در تولید واکسن‌های انسانی می‌باشند. کروناویروس‌ها حامل ژن‌های متعددی می‌باشند که در تکثیر ویروس ضرورتی ندارند و حذف آن‌ها موجب تضعیف ویروس می‌گردد. حذف پروتئین‌های غیرساختاری مختلف و همچنین پروتئین ساختاری E به‌عنوان راهکاری در تولید واکسن‌های کروناویروس دامی و مشترک بین انسان و دام استفاده‌شده است(۳۲). ایمونیزاسیون موش‌های hACE2 Tg(حاوی گیرنده ACE انسان) ویروس SARS-CoV فاقد پروتئین‌های کمکی ۶، av، 7b، 8a، 8b، 9b و پروتئین E، پاسخ آنتی‌بادی و لنفوسیت‌های T را ایجاد کرد و تا حدودی حفاظت را علیه عفونت کشنده در پی داشت(۳۳).

[35]. Covaxin

حذف فاکتورهای ویرولانس ویروس می‌تواند مکانسیم دیگری جهت تضعیف ویروس باشد. برای مثال، حذف ژن 2′-O-methylase ژنوم SARS-CoV توانایی ویروس را جهت پنهان کردن RNA خود از پروتئین‌های MDA5 و IFIT1 سلول میزبان مهار نمود(۳۴). رویکرد دیگر در تضعیف ویروس CPD[۳۶] می‌باشد. در این روش جفت کدون‌های suboptimal جایگزین جفت کدون‌های optimal (جفت کدون‌هایی از دو آمینواسید مختلف یا یک نوع آمینواسید که ترجیحاً در کنار هم قرار دارند) می‌شوند. در نتیجه کدون‌های دیگری از همان نوع آمینواسید جایگزین کدون قبلی می‌شوند که به‌طور قابل‌توجهی سرعت ترجمه پروتئین‌های ویروس را در هنگام عفونت کاهش می‌دهد. چندین مرکز از جمله موسسه سرم هند با همکاری شرکت دارویی Codagenix در حال تولید واکسن SARS-CoV-2 به روش codon deoptimization در مرحله پیش بالینی می‌باشند(۳۲).

بااین‌وجود، برگشت ویروس تضعیف‌شده به نوع سویه وحشی، انتشار کروناویروس‌ها از طریق مدفوع افرادی که واکسن زنده ضعیف‌شده را دریافت کرده‌اند و خطر نوترکیبی آن با کروناویروس نوع وحشی از مهم‌ترین خطرات استفاده از این نوع واکسن می‌باشد. مسئله دیگر استفاده این نوع واکسن در افراد مسن همراه با خطر ابتلا به فرم شدید بیماری می‌باشد(۳۲).

پ: واکسن‌های SARS-CoV-2 مبتنی بر پروتئین

به‌دلیل نقش پروتئین S در اتصال به سلول میزبان و چسبیدن غشا ویروس به سلول هدف، پروتئین S کاندید مناسبی در تولید واکسن می‌باشد.

- **S-Trimer**

واکسن S-Trimer فرم تریمریک پروتئین S ویروس SARS-CoV-2[۳۷] محصول شرکت Clover Biopharmaceuticals چین می‌باشد. در ۱۹-S-Trimer از تکنولوژی trimer-tag برای تولید دارو استفاده‌شده که امکان تولید پروتئین‌های فیوژن ترایمریزه را فراهم می‌کند. مکانسیم ورود به سلول‌های میزبان در بسیاری از پاتوژن‌ها مانند ویروس‌های RNA دار، وابسته به trimerization می‌باشند(۳۵). در مطالعات پیش بالینی، S-Trimer، القا سطح بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده همراه با پاسخ‌های ایمنی لنفوسیت‌های Th1 و حفاظت در مواجه با SARS-CoV-2 را نشان داده است(۳۶). در ارزیابی بالینی فاز یک در دو گروه سنی ۱۸-۵۴ و ۵۵-۷۵ سال، دریافت دو دوز S-Trimer همراه با ادجوانت AS03 یا CpG/Alum با فاصله ۲۱ روز، تحمل‌پذیری و بی‌خطری همراه با تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پاسخ لنفوسیت‌های Th1 مشاهده شد(۳۷).

- **NVX-CoV2373[۳۸]**

NVX-CoV2373 پروتئین S پایدار با تکنولوژی نانوذرات شرکت Novavax آمریکا همراه با ادجوانت Matrix-M™ می‌باشد NVX-CoV2373 ایمنی‌زایی بالا و ایجاد مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را در مطالعات پیش بالینی نشان داده است. ادجوانت Matrix-M™ اختصاصی Novavax در ترکیب با NVX-CoV2373 تحریک تولید مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را موجب می‌گردد.

Matrix-M™ محرک قوی مهاجرت لکوسیت‌های فعال شامل لنفوسیت‌های B، T و NK به لنف‌نودهای درناژکننده می‌باشند. این ادجوانت جایگزین قوی‌تری در مقایسه با سایر ادجوانت‌ها مانند Alum،AS03 و FCA[۳۹] می‌باشد. تجویز دوز اول NVX-CoV2373 موجب تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی بلاک‌کننده اتصال پروتئین S به گیرنده ACE-2 و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و در ادامه تجویز دوز دوم افزایش ۸ برابری تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را القا می‌کند. در ارزیابی

[36]. Codon Pair Deoptimization
[37]. 19- S-Trimer
[38]. Novavax
[39]. Freund's Complete Adjuvant

بالینی فاز ۱/۲، که در حضور ۱۳۱ داوطلب با تزریق عضلانی NVX-CoV2373 در روز ۲۱-۰ انجام شد، عارضه جانبی مشاهده نشد. به‌علاوه ادجوانت Matrix-M™ موجب افزایش پاسخ ایمنی و لنفوسیت‌های Th1 شد(۳۸). در فاز سه کارآزمایی بالینی در انگلستان اثربخشی NVX-CoV2373، ۹۵/۶ درصد گزارش شده است(۳۹).

ت: واکسن‌های SARS-CoV-2 مبتنی بر DNA

بدون شک یکی از دستاوردهای مهم در زمینه واکسن‌های SARS-CoV2 متعلق به DNA واکسن‌ها می‌باشد چرا که علاوه بر کاهش هزینه تولید، پایداری قابل‌قبول و افزایش سرعت فرایند تولید، توانایی ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر را نیز دارند. تا قبل از پاندمی اخیر، DNA واکسن‌های متعددی تحت مطالعات پیش‌بالینی قرارگرفته‌اند که هیچ‌کدام تاکنون موفق به اخذ مجوز استفاده بالینی نشدند. شیوع SARS-CoV-2 باعث گسترش سریع چندین پلتفرم جدید در ساخت واکسن‌های مبتنی بر DNA شد. ازآنجایی‌که پروتئین S نقش مهمی در پاتوژنز ویروس با اتصال به گیرنده‌های سلول میزبان و در نتیجه شروع عفونت دارد، در تمام DNA واکسن‌هایی که در مرحله ارزیابی بالینی هستند به‌عنوان ایمونوژن کدگذاری شده مورداستفاده قرار گرفته است(۶).

ZyCoV-D و INO-4800 دو گزینه از DNA واکسن‌ها می‌باشند که شانس اخذ مجوز استفاده در بالین را کسب کرده‌اند.

- **ZyCoV-D**

ZyCoV-D، DNA واکسن مبتنی بر پلاسمید حامل ژن کدکننده پروتئین S، محصول شرکت Zydus Cadila هند می‌باشد. نتایج حاصل از یک مطالعه حیوانی نشان داد که تزریق ZyCoV-D به روش NFIS و تزریق اینترادرمال با سرنگ سبب تحریک پاسخ ایمنی می‌شود(۴۰). ZyCoV-D به روش اینترا درمال در سه دوز تزریق می‌شود. در ارزیابی بالینی فاز یک در گروه سنی ۵۵-۱۸ سال از نظر بی‌خطری کنترل و تائید شد. به‌علاوه، در فاز ۱/۲ کارآزمایی بالینی در حضور ۱۰۰۰ داوطلب سالم تحمل‌پذیری و ایمنی‌زایی مطلوب مشاهده شد(۴۱).

- **INO-4800**

INO-4800، DNA واکسن حامل ژن کد کننده پروتئین S، محصول شرکت آمریکایی Inovio می‌باشد. در مطالعات حیوانی تجویز INO-4800، تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و همچنین پاسخ‌های هومورال و لنفوسیت T را سبب گردید. در فاز اول ارزیابی واکسن در ۴۰ داوطلب سالم، تزریق اینترادرمال دو دوز INO-4800 به روش Electroporation انجام شد. در این کارآزمایی در ۱۰۰ درصد از افراد واکسینه‌شده، تحریک پاسخ ایمنی با آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پاسخ لنفوسیت‌های T تولیدکننده IFN-γ همراه با ایمنی و تحمل‌پذیری مناسب مشاهده شد(۴۳-۴۲).

ث: واکسن‌های SARS-CoV-2 مبتنی بر mRNA

واکسن‌های مبتنی بر mRNA یک پلت فرم نوظهور، غیرعفونی و با کمترین خطر جهش‌زایی می‌باشند. mRNA واکسن‌ها با احتساب هزینه و ایمنی‌زایی در مطالعات حیوانی، یکی از امیدوارکننده‌ترین گزینه برای واکسیناسیون هستند چرا که ایمونوژنسیته و پاسخ ایمنی علیه وکتور mRNA به حداقل رسیده است. به‌علاوه، توانایی تقلید ساختار و بیان آنتی‌ژن، مشابه با آنچه در مواجهه با عفونت طبیعی رخ می‌دهد را دارند، بنابراین فرصت تکرارپذیری واکسیناسیون را به حداکثر می‌رسانند(۶). در حال حاضر، شش نوع mRNA واکسن در مرحله انجام کارآزمایی بالینی و ۱۹ واکسن دیگر در حال آزمایش‌ها پیش بالینی برای کووید ۱۹ می‌باشند.

- **mRNA-1273**[40]

mRNA-1273 یک mRNA واکسن حامل mRNA پروتئین S کووید ۱۹ می‌باشد. بدن میزبان mRNA را

[40]. Moderna

تشخیص داده و ترجمه می‌کند. با توجه به اینکه mRNA ماهیت غیرپایداری دارد در نانوپارتیکل‌های مایع بسته‌بندی و آماده تزریق می‌گردد. بنابراین-mRNA 1273 یک‌ذره نانو لیپیدی[41] متشکل از یک mRNA درون لیپوزوم می‌باشد که پس از تزریق به گره‌های لنفاوی انتقال‌یافته و در آنجا توسط سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های دندرتیک برداشت و سبب بیان فرم پایداری از پروتئین S در سطح آن‌ها می‌شود. در ادامه عرضه پپتیدهای حاصل از پردازش پروتئین S در سلول‌های دندرتیک موجب تحریک لنفوسیت‌های T و پاسخ‌های محافظت‌کننده در برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن‌های ویروس می‌گردد(۴۴).

در پریمات‌های غیرانسان، تلقیح mRNA-1273 تولید قابل‌توجه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، همراه با حفاظت سریع و کارآمد مجاری تنفسی پس از مواجه با ویروس را نشان داد(۴۴). نتایج موفقیت‌آمیز کارآزمایی بالینی فاز یک mRNA-1273 در ۱۰۵ شرکت‌کننده سالم زمینه ارزیابی فاز دو را فراهم کرد. نتایج آزمایش‌ها بالینی فاز دو در ۶۰۰ شرکت‌کننده سالم به‌طور عمومی حاکی از ایمن بودن واکسن داشت. بیشترین عوارض جانبی، خفیف یا متوسط بودند و تنها در ۲ درصد از مشارکت‌کنندگان، عوارض با درجه ۳ (شدید) شامل؛ درد در محل تزریق، خستگی، احساس درد، درد مفاصل، سردرد، و قرمزی در محل تزریق بعد از دوز دوم مشاهده شد. Moderna مرحله سه کارآزمایی بالینی را با بیش از ۳۰،۰۰۰ شرکت‌کننده با کارایی ۹۴/۵ درصد به اتمام رساند(۴۶-۴۵).

- **Comirnaty**[42]

واکسن Comirnaty، mRNA تغییریافته کد کننده پروتئین S موتانت، محصول دو شرکت آمریکایی BioNTech و Pfizer می‌باشد. این mRNA ها در نانوذرات لیپیدی کاتیونی ۸۰ نانومتری قرارگرفته‌اند که سبب افزایش میزان انتقال آن می‌گردد. Comirnaty به‌صورت داخل عضلانی و در دو دوز با فاصله ۲۱ روز تزریق می‌گردد. در مطالعات حیوانی ایمنی‌زایی Comirnaty با تیتر بالا آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پاسخ قوی لنفوسیت‌های Th1 و TCD8 همراه با اثر حفاظتی در مقابل عفونت ویروس اثبات شد(۴۷). در ارزیابی بالینی فاز ۳ این واکسن با مشارکت بیش از ۴۳۰۰۰ داوطلب سالم در گروه سنی ۱۶ سال به بالا، کارایی ۹۵ درصد در پیشگیری از عفونت کووید ۱۹ همراه با عوارض جانبی خفیف مشاهده شد(۴۸). به‌علاوه اثر تجویز یک دوز Comirnaty در بالغین بالای ۷۰ سال، ۶۵ درصد کاهش عفونت علامت‌دار، ۴۳ درصد پیشگیری از بستری شدن و ۵۱ درصد کاهش خطر مرگ را به همراه داشت(۴۹).

ج: واکسن‌های SARS-CoV-2 مبتنی بر وکتورهای ویروسی

واکسن‌های وکتور ویروسی نوترکیب نوعی از واکسن‌های زنده ضعیف شده می‌باشند که در تولید آن‌ها از وکتورهای ویروسی ایمن و کارآمد جهت عرضه پروتئین‌های اختصاصی پاتوژن‌ها استفاده می‌گردد. این نوع از واکسن‌ها به‌صورت اختصاصی ژن‌ها را به سلول‌های هدف می‌رسانند و به‌صورت کارآمد در انتقال ژن و القای پاسخ ایمنی عمل می‌کنند. وکتورهای ویروسی سبب عرضه پایدار پروتئین‌های آنتی‌ژنیک در طول زمان می‌شوند، بنابراین اثرات مؤثرتری در فعال‌سازی لنفوسیت‌های T سلول کش‌دارند که سبب حذف منابع ویروسی و سلول‌های آلوده می‌شود. وکتورهای ویروسی استفاده‌شده در ساخت واکسن شامل وکتورهای تکثیرشونده measles virus و vesicular stomatitis virus و وکتورهای غیرتکثیرشونده Adenoviruses[43] و poxviruses می‌باشند. وکتورهای غیرتکثیرشونده به‌طور نسبی ایمن و

41. lipid nanoparticle
42. BioNTech (Comirnaty ،Pfizer)
43. Ad

از لحاظ ژنتیکی پایدار می‌باشند و با ژنوم میزبان تداخل پیدا نمی‌کنند.

در حال حاضر، چندین واکسن وکتور ویروسی نوترکیب کاندید SARS-CoV-2 حامل ژن S در کارآزمایی‌های بالینی در حال بررسی می‌باشند و تعدادی مورد تائید قرارگرفته‌اند.

- **ChAdOx1** [44]

واکسن ChAdOx1 با نام تجاری covishield طی همکاری مشترک بین شرکت AstraZeneca و موسسه سرم‌سازی کشور هند تولید شد. covishield از یک وکتور آدنوویروس شامپانزه سروتیپ Y25 حامل ژن کدکننده پروتئین S ویروس SARS-CoV-2 تشکیل‌شده است. بررسی ایمنی‌زایی AZD1222 در مطالعات پیش بالینی، پیدایش پاسخ‌های ایمنی سلولی و همورال پس از تزریق دوز اول و افزایش پاسخ ایمنی و تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده پس از دوز دوم مشاهده شد(۵۰). تزریق داخل عضلانی یک دوز AZD1222 القا پاسخ ایمنی را در موش‌های مسن‌تر اما با شدت کم‌تر در مقایسه با موش‌های بالغ ایجاد کرد. در ادامه تزریق دوز دوم افزایش پاسخ ایمنی و تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را در موش‌های مسن نشان داد(۵۱). به‌طور مشابه، در ارزیابی بالینی فاز ۱/۲ تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اختصاصی S و RBD پس از تزریق دوم افزایش یافت. به‌علاوه القا فاگوسیتوز وابسته با آنتی‌بادی پس از واکسیناسیون اول و افزایش قابل‌توجه به دنبال واکسیناسیون دوم مشاهده شد. در مقابل تفاوتی در پاسخ لنفوسیت‌های T بین دوز اول و دوم مشاهده نشد(۵۲). اطلاعات اولیه منتشرشده در بررسی فاز سه در انگلیس، برزیل و آفریقای جنوبی نشان می‌دهد که واکسن دارای اثربخشی کلی ۷۰ درصد می‌باشد. کارایی واکسن در گروهی که دو دوز استاندارد از واکسن را دریافت کردند ۶۲/۱ درصد و در گروهی که پس از دریافت نصف دوز، یک دوز استاندارد دریافت می‌کنند ۹۰ درصد گزارش شد(۵۳). AstraZeneca در دسامبر ۲۰۲۰ در برنامه واکسیناسیون انگلستان تصویب شد .

- **Sputnik V**[45]

Sputnik V محصول موسسه گامالیای مسکو از یک وکتور آدنو ویروس حامل ژن کدکننده پروتئین S می‌باشد. تفاوت این واکسن با سایر واکسن‌های مشابه دیگر استفاده از دو نوع وکتور آدنوویروس می‌باشد. در دوز اول واکسن، وکتور آدنوویروس سروتیپ ۲۶[46] و در دوز دوم پس از ۲۱ روز وکتور آدنوویروس سروتیپ ۵[47] تجویز می‌شود. رویکرد به‌کارگیری دو سروتیپ متفاوت که به فاصله ۲۱ روز از هم تجویز می‌شود، جهت غلبه بر هرگونه ایمنی از قبل موجود علیه آدنو ویروس‌ها در جمعیت می‌باشد(۵۴). در ارزیابی بالینی فاز یک و دو، تیتر بالا IgG اختصاص RBD، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس و پاسخ قوی لنفوسیت‌های TCD4 و TCD8 در تمام شرکت‌کنندگان مشاهده شد. به‌علاوه، هیچ عارضه جانبی جدی گزارش نشد(۵۵). درنهایت، در فاز سوم ارزیابی بالینی، ۹۱/۶ درصد کارایی و تحمل‌پذیری قابل‌توجه در برابر کووید ۱۹ نشان داد. در ۱۱ آگوست سال ۲۰۲۰، روسیه واکسن هترولوگ Sputnik V را تأیید کرد(۵۶).

- **Ad5-nCoV**

[48] Ad5-nCoV، وکتور آدنوویروس سروتیپ ۵ حامل ژن کدکننده پروتئین S محصول شرکت CanSino Biologics کشور چین می‌باشد. در ارزیابی بالینی فاز یک و دو، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه دمین RBD و گلیکوپروتئین S و القا پاسخ سلول‌های T اختصاصی مشاهده شد. عوارض جانبی شامل؛ درد، تب، خستگی، سردرد و درد عضلانی در ۸۳ درصد بیماران که دوزهای پایین و ۷۵ درصد بیماران که دوز بالای واکسن را دریافت کردند مشاهده گردید(۵۸-۵۷). در نتایج اولیه

44. AZD1222

45. Gam-COVID-Vac
46. Ad26
47. Ad5
48. Convidiciea

ارزیابی بالینی فاز سه، تجویز عضلانی یک دوز Ad5-nCoV، تاثیر ۶۵/۷ درصد واکسن را در پیشگیری از عفونت علامت دار نشان داد. در تاریخ ۲۹ ژوئن ۲۰۲۰، مجوز استفاده از واکسن Ad5-nCoV توسط ارتش جمهوری خلق چین صادر شد(۵۹).

- **Ad26.COV2. S**

Ad26.COV2. S، وکتور آدنوویروس سروتیپ ۲۶ کدکننده پروتئین S، محصول شرکت آمریکایی Janssen Biotech می‌باشد. در مطالعه فاز 1-2a، تجویز Ad26.COV2.S به‌صورت دو دوز در گروه ۵۵-۱۸(گروه اول) و یک دوز در گروه بالای ۶۵ سال(گروه دوم)، ۹۰ درصد از شرکت‌کنندگان ۲۹ روز پس از دریافت واکسن، تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده علیه ویروس نوع وحشی را بروز دادند. به‌علاوه، تجویز دوز دوم در گروه ۵۵–۱۸ سال افزایش تیتر ۲ برابر را نشان داد. پاسخ لنفوسیت‌های T CD4+ در ۸۳-۷۶ درصد گروه اول و ۶۷-۶۰ درصد گروه دوم در روز ۱۵ پس از دریافت واکسن مشاهده شد(۶۰) درد در محل تزریق، خستگی، میالژی و تب شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش‌شده بود. در مرحله ارزیابی بالینی فاز سه با حضور ۴۳۰۰۰ داوطلب، اثربخشی ۶۶ درصد در پیشگیری از کووید ۱۹ و ۸۵ درصد در پیشگیری از فرم شدید بیماری گزارش شد(۶۱).

واریانت‌های جدید SARS-CoV-2 و اثرات آن‌ها

علی‌رغم تنوع کم در توالی SARS-CoV-2، جهش در پروتئین S که در ورود ویروس به درون سلول‌های هدف نقش دارد، در پیدایش تنوع میزبان، گرایش(تروپیسم) بافتی و بیماری‌زایی مؤثر می‌باشد. توالی ژن SARS-CoV-2 ویروس S در آنالیز بیش از ۲۸۰۰۰ در ماه می ۲۰۲۰، موتاسیونی از نوع جابه‌جایی D614G(جایگزینی اسید آسپارتیک با گلایسین در موقعیت ۶۱۴) شناسایی و با گسترش همه‌گیری شایع شد. ناحیه ۶۱۴ در خارج از دمین RBD قرار دارد و بنابراین این موتاسیون در میل اتصال پروتئین S به ACE2 تغییری ایجاد نمی‌کند. اگرچه، موتاسیون D614G در پروتئین S موجب افزایش توان تکثیر ویروس در سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی، افزایش عفونت‌زایی و پایداری ویریون می‌شود. همسترهای آلوده به SARS-CoV-2 حامل موتاسیون D614G تیتر عفونت‌زایی بیشتری در نای در مقایسه با ریه داشتند. به‌طور مشابه، در سواب‌های نازوفارنژیال بیماران آلوده به ویروس G614، مقدار بیشتری RNA ویروسی نسبت به بیماران آلوده به ویروس D614 مشاهده شد. اما ارتباطی بین شدت بیماری با موتاسیون D614G به دست نیامد. در مقابل، سرم همسترهای آلوده به ویروس D614 تیتر نوترالیزاسیون بیشتری را در برابر ویروس G614 نسبت به ویروس D614 نشان دادند. به نظر می‌رسد این موتاسیون موجب افزایش در معرض قرارگیری پروتئین S با گیرنده ACE2 می‌شود(۶۲). به‌طور مشابه، آنتی‌بادی‌های جمعیتی از مبتلایان در منطقه‌ای با شیوع بالا در نیویورک عملکرد مشابه‌ای علیه هر دو واریانت D614 و G614 نشان می‌دادند(۶۳). بنابراین، محتمل هست که موتاسیون D614G اثر تداخلی در کارایی واکسن‌هایی که پروتئین S را در وضعیت D614 هدف قرار می‌دهند، نمی‌گذارد. اکنون واریانت‌های دیگری از ویروس SARS-CoV-2 با موتاسیون‌هایی علاوه بر D614G در حال بروز و شناسایی می‌باشند.

- **SARS-CoV-2 B.1.1.7**

SARS-CoV-2 B.1.1.7[49]، با نام شناخته‌شده واریانت آلفا، در سپتامبر ۲۰۲۰ در جنوب شرقی انگلیس ظاهر و به دلیل قابلیت انتقال‌پذیری بیشتر، به‌سرعت به نوع غالب در انگلیس تبدیل شد B.1.1.7 علاوه بر D614G حاوی ۸ موتاسیون در پروتئین S از جمله دو حذف ۷۰–۶۹ del و ۱۴۴ del در NTD، موتاسیون N501Y در RBD و موتاسیون P681H در نزدیکی محل برش آنزیم furin می‌باشد N501Y (جابه‌جایی آسپارژین با تیروزین

[49]. 501Y.V1

در موقعیت ۵۰۱) حدود ده برابر قدرت اتصال RBD به ACE2 را افزایش می‌دهد(۶۴). ارزیابی اثر واریانت B.1.1.7 در میزان توان خنثی‌سازی ویروس، مقاومت در برابر اکثر آنتی‌بادی‌های اختصاصی ناحیه NTD و مقاومت نسبی در تعدادی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی ناحیه RBD را نشان داد. به‌علاوه نسبت به پلاسمای افراد بهبودیافته، مقاومت سه برابری و نسبت به سرمه‌ای واکسینه شده مقاومت دو برابری مشاهده شد(۶۵). بااین‌وجود، سرم‌گیرندگان واکسن‌های فایزر و مدرنا هنوز هم به طرز مؤثری اتصال Y501-RBDبه ACE2 را مسدود می‌کنند(۶۶). سرم افراد واکسینه شده با واکسن BBV152 قابلیت خنثی کردن سویه انگلیسی B.1.1.7 را نشان دادند(۶۷). مصونیت ایجادشده با واکسن AZD1222در مقابل سویه B.1.1.7 مشابه با سایر سویه‌ها ۷۰ درصد گزارش شد(۶۸). به‌علاوه، کارایی واکسن (Novavax)NVX-CoV2373 علیه سویه B.1.1.7 انتشاریافته از انگلستان ۸۵/۶ درصد گزارش‌شده است(۶۹).

- **SARS-CoV-2 B.1.351**

B.1.351 با نام شناخته‌شده واریانت بتا، در اواخر ۲۰۲۰ در آفریقای جنوبی مشاهده شد. واریانت ۵۰۱ Y.V2 علاوه بر D614Gحاوی نه موتاسیون در پروتئین S می‌باشد. مجموعه‌ای از موتاسیون‌ها از جمله ۲۴۲–۲۴۴ del و R246I در NTD، سه موتاسیون K417N, E484K و N501Y در RBD و یک موتاسیون A701V در نزدیکی محل برش آنزیم furin می‌باشد. نگرانی فزاینده‌ای در خصوص اثر تداخلی این واریانت‌ها در اختلال عملکرد آنتی‌بادی‌ها و واکسن‌ها وجود دارد، زیرا بسیاری از این موتاسیون‌ها در نواحی ایمونودامیننت در NTD و در محل اتصال آنزیم ACE2 در RBD قرار دارند که از اهداف اصلی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس می‌باشند. موتاسیون E484K در مهار عملکرد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس نقش به‌سزایی دارد(۶۵). واریانت B.1.351 در برابر اکثر آنتی‌بادی‌های اختصاصی دمین‌های NTD و RBD احتمالاً به دلیل موتاسیون E484K، مقاومت نشان می‌دهد. اگرچه حفظ فعالیت خنثی‌سازی در ترکیب بعضی آنتی‌بادی‌ها مشاهده‌شده است. B.1.351 به‌طور قابل‌توجهی مقاومت ۳۳-۱۱ برابر در مقابل خنثی‌سازی توسط پلاسمای بهبودی و ۸/۶-۵/۶ برابر در مقابل سرم‌های واکسینه نشان داده است(۶۵). بنابراین، اکثر بیماران آلوده به واریانت‌های قبلی SARS-CoV-2 کاهش فعالیت نوترالیزاسیون501 Y.V2 علیه خواهند داشت. فعالیت نوترالیزاسیون پلاسماگیرندگان واکسن‌های فایزر و مدرنا کاهش جزئی اما قابل توجه علیه واریانت‌های E484K، N501Y یا K417N/E484K/N501 نشان داده است(۷۰). در مطالعه دیگر، کاهش ۹/۷ و ۱۴/۵ برابر تیتر نوترالیزاسیون علیه سویه B.1.351 در مقایسه با سویه D614G در سرم گیرندگان واکسن‌های mRNA-1273 و-NVX CoV2373 مشاهده شد(۷۱). کارایی واکسن NVX-CoV2373 علیه سویه B.1.351 انتشاریافته از آفریقا جنوبی ۶۰ درصد گزارش شده است(۶۹). به علاوه، سرم‌گیرندگان واکسن Sputnik V کاهش فعالیت نوترالیزاسیون ۶/۱ و ۲/۸ برابر علیه سویهB.1.351 و سویه‌های با جهش E484K نشان دادند(۷۲).

- **SARS-CoV-2 B.1.1.248**

B.1.351 [50] با نام شناخته‌شده واریانت گاما، اواسط ۲۰۲۰ در منطقه آمازون برزیل مشاهده شد. 501Y.V2، علاوه بر موتاسیون D614G، دارای جای‌جایی‌هایی در نواحی مشابه شامل؛ T ۴۱۷ و K ۴۸۴ در RBD و F۱۸ و N۲۰ در NTDمی‌باشد و پتانسیل بالایی در مقاومت در برابر آنتی‌بادی‌های ضدویروس نشان می‌دهد. 501Y.V2 قابلیت انتقال مشابه را با واریانت 501Y.V2 به‌دلیل الگوی مشابهی از جهش‌ها دارد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که موتاسیون E484K در واریانت‌های 501Y.V2 و 501Y.V2 موجب فقدان

[50]. 501Y.V3

کامل اثر مونوکلونال آنتی‌بادی درمانی Bamlanivimab شرکت Eli Lilly اختصاصی فرم native پروتئین S می‌شود(۶۶).

- **SARS-CoV-2 B.1.526**

B.1.526 با نام شناخته شده واریانت یوتا، اولین بار در شهر نیویورک مشاهده شد که علاوه بر E484K دارای موتاسیون‌های دیگر در ژن‌های S، Nو NSP می‌باشد (۷۳). در مواجه واریانت B.1.526 با سرم بیماران بهبودیافته و واکسینه شده با واکسن‌های Pfizer و mRNA-1273، کاهش سه برابری تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در مقایسه با واریانت D614Gمشاهده شد. به‌علاوه تیتر خنثی‌سازی ویروس در حضور مونوکلونال آنتی‌بادی casirivimab کاهش ۱۲ برابری نشان داد. اگرچه، ترکیب دو آنتی‌بادی Casirivimab/imdevimab اثر کامل را در خنثی نمودن ویروس در پی داشت(۷۴).

- **SARS-CoV-2 B.1.427/B.1.429**

Cal.20C با نام شناخته‌شده واریانت اپسیلون، در می ۲۰۲۰ در کالیفرنیا شناسایی شدB.1.427 و B.1.429 حاوی موتاسیون‌های مشابه S13I و W152C در NTD و L452R در RBD و موتاسیون‌های مختلف در سایر ژن‌های SARS-CoV-2 می‌باشند. بررسی‌های اولیه افزایش انتقال‌پذیری واریانت B.1.427/B.1.429 را به‌میزان ۷۱ درصد نشان می‌دهد(۷۵). به‌علاوه، تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیهB.1.427/B.1.429 در مقایسه با D614G در گیرندگان واکسن‌های mRNA-1273، NVX-CoV2373 و Pfizer به ترتیب؛ ۲/۸، ۲/۵ و ۴ برابر کاهش یافت(۷۱، ۷۶).

- **SARS-CoV-2 B.1.617.2**

B.1.617.2 با نام شناخته‌شده واریانت دلتا در اواخر ۲۰۲۰ در هند شناسایی شد B.1.617.2 حاوی موتاسیون‌های L452R و T478K در ناحیه RBD می‌باشد. این موتاسیون‌ها در سایر سویه‌هایی که به‌اندازه سویه دلتا عفونت‌زا نیستند، مشاهده‌شده است. به‌علاوه، موتاسیون‌های T19R، G142D، E156G، F157del و L4،R158del در ناحیه NBT مشاهده‌شده است(۷۷). به نظر می‌رسد موتاسیون‌های این ناحیه نقش به‌سزایی در عفونت‌زایی سویه دلتا دارند.

B.1.617.2 در مقایسه با سویه D614G، ۶ برابر حساسیت کمتر به آنتی‌بادی خنثی‌کننده سرم افراد بهبودیافته و ۸ برابر حساسیت کمتر به آنتی‌بادی‌های تولیدشده در گیرندگان واکسن نشان داده است. به‌علاوه، در دریافت‌کنندگان واکسن فایزر دو هفته پس از دریافت دوز دوم اثربخشی ۸۸ درصد علیه بیماری علامت‌دار سویه B.1.617.2 در مقایسه با اثربخشی ۹۳ درصد در سویه B.1.1.7 مشاهده شد. به‌علاوه، دو دوز از واکسن آسترازنکا ۶۰ درصد در برابر سویه B.1.617.2 در مقایسه با ۶۶ درصد علیه سویه B.1.1.7 مؤثر بود(۷۸).

واکسن‌های ایرانی SARS-CoV-2 در مراحل کارآزمایی بالینی

واکسن مشترک انیستتو پاستور ایران و موسسه فینلای کوبا، مبتنی بر پروتئین نوترکیب می‌باشد. این واکسن تشکیل‌شده از کپی‌های متعددی از دمین RBD متصل به توکسویید کزاز[51](جهت تحریک بیشتر سیستم ایمنی) می‌باشد. در مطالعات پیش بالینی تجویز دو دوز RBD-TT به همراه ادجوانت آلوم پاسخ قوی IgG ضد RBD، لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T خاطره کارآمد را ایجاد کرد(۷۹) RBD-TT فاز اول و دوم کارآزمایی بالینی را با موفقیت به اتمام رسانده است.

واکسن کوروپارس موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، مبتنی بر پروتئین نوترکیب می‌باشد. کوروپارس به‌صورت تزریقی_استشاقی و شامل دو دوز عضلانی در روزهای ۲۱-۰ و یک دوز استنشاقی در روز ۵۳ می‌باشد. تجویز دوز استنشاقی جهت افزایش تحریک سیستم ایمنی در قسمت فوقانی مجاری تنفسی می‌باشد. این

[51] RBD-TT

واکسن در فاز اول کارآزمایی بالینی در ۱۳۳ داوطلب انجام‌شده که تاکنون عارضه جانبی گزارش نشده است. واکسن کووایران برکت نخستین واکسن ایرانی کرونا محصول شرکت داروسازی شفا و مبتنی بر ویروس غیرفعال شده می‌باشد. مرحله مطالعات پیش بالینی گذرانده شده و فاز نخست کارآزمایی بالینی در ۵۸ داوطلب بدون عوارض جانبی و با اثربخشی بیش از ۹۰ درصد پایان یافت. کووایران در فاز ۲ و ۳ مطالعات بالینی به‌ترتیب در ۳۰۰ و ۲۰ هزار داوطلب ۷۵-۱۸ سال مطالعه شد. تزریق دو دز واکسن کوو ایران توانست حدود ۷۱ درصد از بستری شدن افراد در بیمارستان پیشگیری کند. واکسن فخرا که زیر نظر وزارت دفاع تولیدشده است مبتنی بر ویروس غیرفعال شده می‌باشد. در مطالعات پیش بالینی، ایمنی و اثربخشی واکسن تائید شده است. واکسن فخرا در مرحله نخست کارآزمایی بالینی در ۱۳۵ داوطلب بین ۵۵-۱۸ سال جهت بررسی بی‌خطری، ایمنی‌زایی و تعیین دوز مناسب انجام می‌شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به خطرات مرتبط با کووید ۱۹ و اینکه ابتلا مجدد امکان‌پذیر می‌باشد، واکسن باید به تمام افراد بدون در نظر گرفتن ابتلا قبلی داده شود. واکسیناسیون همگانی مردم علیه کووید ۱۹ به‌سرعت درحال‌توسعه می‌باشد. اگرچه به عوارض طولانی‌مدت این واکسن‌ها روشن نیست، باید تمام افراد واکسینه و ایمنی‌جمعی و عمومی[52] علیه این بیماری ایجاد شود. چرا که محافظت ایجادشده توسط این واکسن‌ها بسیار بیشتر از عوارض بلندمدت احتمالی آن می‌باشد. از سوی دیگر آنتی‌بادی درمانی و واکسن‌ها باید متناسب با واریانت‌های جدید تولید شوند. زیرا کاهش اثر واکسن‌های مبتنی بر پروتئین S و احتمال عفونت مجدد با واریانت‌های جدید وجود دارد.

[52]. Herd Immunity

References

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of advanced research. 2020;24:91-98.
2. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, Madani TA. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. New England Journal of Medicine. 2014;370(26):2499-505.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine. 2020.
4. De Groot Raoul J, Christian D, Chris L, Dmitry P, Stanley P, LM PL, Isabel S, John Z. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020;5(4):536-544.
5. Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, Haddad EK. The 2020 pandemic: current SARS-CoV-2 vaccine development. Frontiers in immunology. 2020 Aug 19;11:1880.
6. Khuroo MS, Khuroo M, Khuroo MS, Sofi AA, Khuroo NS. COVID-19 vaccines: A race against time in the middle of death and devastation!. Journal of clinical and experimental hepatology. 2020 Nov 1;10(6):610-621
7. Forthal D. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2. Advanced Drug Delivery Reviews. 2021.
8. Yadav T, Srivastava N, Mishra G, Dhama K, Kumar S, Puri B, Saxena SK. Recombinant vaccines for COVID-19. Human vaccines & immunotherapeutics. 2020;16(12):2905-2912.
9. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacologica Sinica. 2020;41(9):1141-1149.
10. Wang Y, Tai W, Yang J, Zhao G, Sun S, Tseng CT, Jiang S, Zhou Y, Du L, Gao J. Receptor-binding domain of MERS-CoV with optimal immunogen dosage and immunization interval protects human transgenic mice from MERS-CoV infection. Human vaccines & immunotherapeutics. 2017; 13(7): 1615-1624.
11. Wang Y, Wang L, Cao H, Liu C. SARS-CoV-2 S1 is superior to the RBD as a COVID-19 subunit vaccine antigen. Journal of medical virology. 2021;93(2):892-898.
12. Wang Y, Tai W, Yang J, Zhao G, Sun S, Tseng CT, Jiang S, Zhou Y, Du L, Gao J. Receptor-binding domain of MERS-CoV with optimal immunogen dosage and immunization interval protects human transgenic mice from MERS-CoV infection. Human vaccines & immunotherapeutics. 2020;10(1):1-10.
13. Jiaming L, Yanfeng Y, Yao D, Yawei H, Linlin B, Baoying H, Jinghua Y, Gao GF, Chuan Q, Wenjie T. The recombinant N-terminal domain of spike proteins is a potential vaccine against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. Vaccine. 2017;35(1):10-18.
14. Chi X, Yan R, Zhang J, Zhang G, Zhang Y, Hao M, Zhang Z, Fan P, Dong Y, Yang Y, Chen Z. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. Science. 2020;369(6504):650-655.
15. Leung DT, Chi Hang TF, Chun Hung M, Sheung Chan PK, Cheung JL, Niu H, Tam JS, Lim PL. Antibody response of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) targets the viral nucleocapsid. The Journal of infectious diseases. 2004;190(2):379-386.
16. Ahlén G, Frelin L, Nikouyan N, Weber F, Höglund U, Larsson O, Westman M, Tuvesson O, Gidlund EK, Cadossi M, Appelberg S. The SARS-CoV-2 N protein is a good component in a vaccine. Journal of Virology. 2020;94(18):e01279-20.
17. Pang H, Liu Y, Han X, Xu Y, Jiang F, Wu D, Kong X, Bartlam M, Rao Z. Protective humoral responses to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus: implications for the design of an effective protein-based vaccine. Journal of general virology. 2004;85(10):3109-3113.
18. Liu J, Sun Y, Qi J, Chu F, Wu H, Gao F, Li T, Yan J, Gao GF. The membrane protein of severe acute respiratory

syndrome coronavirus acts as a dominant immunogen revealed by a clustering region of novel functionally and structurally defined cytotoxic T-lymphocyte epitopes. The Journal of infectious diseases. 2010;202(8):1171-1180.
19. Keller MD, Harris KM, Jensen-Wachspress MA, Kankate VV, Lang H, Lazarski CA, Durkee-Shock J, Lee PH, Chaudhry K, Webber K, Datar A. SARS-CoV-2–specific T cells are rapidly expanded for therapeutic use and target conserved regions of the membrane protein. Blood. 2020;136(25):2905-2917.
20. Nieto-Torres JL, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodriguez C, Fernandez-Delgado R, Torres J, Aguilella VM, Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. Virology. 2014;10(5):e1004077.
21. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal transduction and targeted therapy.2020;5(1):1-14.
22. Tumban E. Lead SARS-CoV-2 candidate vaccines: expectations from phase III trials and recommendations post-vaccine approval. Viruses. 2021;13(1):54.
23. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, Tan W, Wu G, Xu M, Lou Z, Huang W. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. The Lancet Infectious Diseases.2021;21(1):39-51.
24. Wee S-LQ, Amy. China Approves Covid-19 Vaccine as It Moves to Inoculate Millions. 2021.
25. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, Li M, Jin H, Cui G, Chen P, Wang L. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine(CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet Infectious Diseases. 2021: 1-9.
26. Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, Li CG, Kan B, Hu YL, Mao HY, Xin QQ, Chu K, Han WX, Chen Z. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. medrxiv.2021;21(2):181-192.
27. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Piorelli R, Conde MT, Batista AP, Zeng G, Xin Q, Kallas EG, Flores J, Ockenhouse CF, Gast C. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac–PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2020;21(1):1-3.
28. Bueno SM, Abarca K, González PA, et al. Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. medRxiv. 2021.
29. Yadav P, Ella R, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, Sapkal G, Kaushal H, Patil S, Jain R. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. 2020.
30. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. The Lancet Infectious Diseases. 2020.
31. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, Das D, Raju D, Praturi U, Sapkal G, Yadav P. Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. medRxiv. 2020.
32. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nature Reviews Immunology. 2020;20(10):615-632.
33. Netland J, DeDiego ML, Zhao J, Fett C, Álvarez E, Nieto-Torres JL, Enjuanes L, Perlman S. Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. Virology. 2010;399(1):120-128.

34. Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Castaño-Rodriguez C, Fernandez-Delgado R, Perlman S, Enjuanes L. Identification of the mechanisms causing reversion to virulence in an attenuated SARS-CoV for the design of a genetically stable vaccine. PLoS pathogens. 2015;11(10):e1005215.
35. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, Smoot J, Gregg AC, Daniels AD, Jervey S, Albaiu D. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. 2020.
36. Liang JG, Su D, Song TZ, Zeng Y, Huang W, Wu J, Xu R, Luo P, Yang X, Zhang X, Luo S. S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. Nature communications. 2021;12(1):1-12.
37. Richmond P, Hatchuel L, Dong M, Ma B, Hu B, Smolenov I, Li P, Liang P, Han HH, Liang J, Clemens R. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2021;397(10275):682-694.
38. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, Cloney-Clark S, Zhou H, Smith G. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. New England Journal of Medicine.2020;383(24):2320-2332.
39. Callaway E, Mallapaty S. First evidence that COVID vaccines protect people against new variants. Nature. 2021.
40. Yadav P, Kumar S, Agarwal K, Jain M, Patil D, Maithal K, Mathapati B, Giri S, Mohandas S, Shete A, Sapkal G. Assessment of immunogenicity and protective efficacy of ZyCoV-D DNA vaccine candidates in Rhesus macaques against SARS-CoV-2 infection. BioRxiv.2021.
41. Kakar A, Gogia A, Sipani S, Gulati S, Batra T, Jain K, Jain S, Tripathi S. COVID vaccines: A step towards ending the pandemic. Current Medicine Research and Practice. 2021;11(1):23.
42. Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, Andrade VM, Morrow MP, Kraynyak K, Agnes J, Purwar M. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. EClinicalMedicine. Phase 1 clinical trial. EClinicalMedicine. 2021;31:100689.
43. Patel A, Walters J, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, Gary EN, Maricic I, Purwar M, Eblimit Z, Walker SN, Guimet D. Intradermal-delivered DNA vaccine provides anamnestic protection in a rhesus macaque SARS-CoV-2 challenge model. BioRxiv.2020.
44. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, Flach B, O'Connell S, Bock KW, Minai M, Nagata BM. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. New England Journal of Medicine. 2020;383(16):1544-1555.
45. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. New England Journal of Medicine.2021;384(5):403-416.
46. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, Leav B, mRNA-1273 Study Group. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Vaccine. 2021.
47. Vogel A, Kanevsky I, Che Y, Swanson K, Muik A, Vormehr M, Kranz L, Walzer K, Hein S, Güler A, Loschko J. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. BioRxiv.2020.
48. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Marc GP, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine. 2020;383(27):2603-2615.
49. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, Simmons R, Cottrell S, Robertson R, O'Doherty M, Brown K. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. MedRxiv.2021.

50. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. NPJ vaccines. 2020;5(1):1-6.
51. Silva-Cayetano A, Foster WS, Innocentin S, Belij-Rammerstorfer S, Spencer AJ, Burton OT, Fra-Bidó S, Le Lee J, Thakur N, Conceicao C, Wright D. A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. Med. 2021;2(3):243-262.
52. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, Halkerston R, Hill J, Jenkin D, Stockdale L, Verheul MK. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. Nature Medicine. 2021;27(2):279-288.
53. Chen W. A Phase III clinical trial for inactivated novel coronavirus pneumonia (COVID-19) vaccine (Vero cells). Wuhan Institute of Biological Products, Chinese Clinical Trials Registry. 2020;19.
54. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. The Lancet. 2021;397(10275):642-643.
55. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. 2020;396(10255):887-897.
56. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. 2021;397(10275):671-681.
57. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Wu SP, Wang BS, Wang Z, Wang L, Jia SY. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lancet. 2020;395(10240):1845-1854.
58. Jonathan Temte M. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults. Lancet. 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990.
59. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, Stoop J, Tete S, Van Damme W, Leroux-Roels I, Berghmans PJ. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26. COV2. S Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine. 2021 May 13;384(19):1824-1835.
60. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness and neutralization susceptibility. bioRxiv. 2020.
61. Klumpp-Thomas C, Kalish H, Hicks J, Mehalko J, Drew M, Memoli MJ, Hall MD, Esposito D, Sadtler K. D614G spike variant does not alter IgG, IgM, or IgA spike seroassay performance. medRxiv. 2020.
62. Zhang G, Liu H, Zhang Q, et al. The basis of a more contagious 501Y. V1 variant of SARS-COV-2. Biorxiv. 2021.
63. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, Liu L, Kwong PD, Huang Y, Shapiro L, Ho DD. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P. 1 to antibody neutralization. Cell host & microbe. 2021;29(5):747-751.
64. Liu H, Wei P, Zhang Q, Chen Z, Aviszus K, Downing W, Peterson S, Reynoso L, Downey GP, Frankel SK, Kappler J. 501Y. V2 and 501Y. V3 variants of SARS-CoV-2 lose binding to Bamlanivimab in vitro. InMabs 2021;13(1): 1919285.
65. Sapkal GN, Yadav P, Ella R, Deshpande G, Sahay R, Gupta N, Mohan VK, Abraham P, Panda S, Bhargava B. Neutralization of UK-variant VUI-202012/01 with COVAXIN vaccinated human serum. BioRxiv. 2021.
66. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B. 1.1. 7). 2021.
67. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. British Medical Journal Publishing Group; 2021.

68. Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. The Lancet. 2021;397(10273):462.
69. Shen X, Tang H, Pajon R, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B. 1.429 and B. 1.351. New England Journal of Medicine. 2021.
70. Ikegame S, Siddiquey M, Hung CT, Haas G, Brambilla L, Oguntuyo K, Kowdle S, Vilardo A, Edelstein A, Perandones C, Kamil J. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. Research Square.2021.
71. Lasek-Nesselquist E, Lapierre P, Schneider E, George KS, Pata J. The localized rise of a B. 1.526 variant containing an E484K mutation in New York State. medRxiv.2021.
72. Zhou H, Dcosta BM, Samanovic MI, et al. B. 1.526 SARS-CoV-2 variants identified in New York City are neutralized by vaccine-elicited and therapeutic monoclonal antibodies. bioRxiv. 2021.
73. Zhang W, Davis BD, Chen SS, Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. Jama. 2021;325(13):1324-1326.
74. 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. SARS-CoV-2 immune evasion by variant B. 1.427/B. 1.429. BioRxiv. 2021.
75. Liu Y, Arase N, Kishikawa JI, Hirose M, Li S, Tada A, Matsuoka S, Arakawa A, Akamatsu K, Ono C, Jin H. The SARS-CoV-2 Delta variant is poised to acquire complete resistance to wild-type spike vaccines. biorxiv.2021;5:83-85.
76. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernandez S, Rodriguez L, Sanchez-Ramirez B, Perez R, Acosta C, Mendez Y, Ricardo MG, Hernandez T. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus toxoid conjugate vaccine induces a strong neutralizing immunity in preclinical studies. bioRxiv.2021.