اهمیت واکسیناسیون در کنترل اپیدمی حاصل از بیماریهای ویروسی نوپدید

شکیبا درویش علیپورآستانه*

سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس علوم و فناوری نوین، دانشکده بیوتکنولوژی

چکیده

در طی دهه گذشته، چندین ویروس جدید با بروز همه‌گیری بیماری در بین جمعیت‌های انسانی با نگرانی زیاد همراه بوده اند. بیشترین تهدیدات همه‌گیری از ویروس‌هایی است که از حیوان یا ژن ویروسی انتقال می‌یابد. عواملی چون تجارت جهانی، مسافرت به سبب بروز و پایداری بیماریهای عفونی سلامت عمومی را تهدید میکنند. تدوین روشهایی، برای پیش بینی و مدیریت سازمان ملل برای دستیابی به اهداف توسعه پایدار در برابرمقابله با عوامل بیماریزا و کنترل آن بسیار مهم است. طیف وسیعی از برنامه‌ریزی و تعهد بین المللی درتهیه واکسن به تولید آن برای ویروس‌های جدید اختصاص دارد. در واقع، واکسنها یک عامل مهم پیشگیری از بروز عفونت‌های ویروسی نوپدید محسوب می شوند، زیرا، در بسیاری موارد، گزینه های دیگر پزشکی، محدود یا غیرقابل استفاده هستند، علاوه بر اینکه در برخی موارد همه علائم عفونت‌های ویروسی مشخص نیست. برنامه‌ریزی کلاسیک برای توسعه واکسن برعلیه ویروس‌های نوپدید، استفاده از روش‌های مولکولی است. این مقاله به کارگیری فناوری های مقابله با بیماریهای جدید ویروسی و تمرکز بر الگوهای جدیدِ آماده‌سازی بهتر در توسعه واکسن را بررسی می کند.

کلیدواژگان: واکسن، ویروس‌های نوپدید، ویروس‌های حیوانی، اپیدمی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی:Darvishalipour@semnan.ac.ir

در سه دهه گذشته، با ظهورعوامل بیماریزای جدید، برروی تهدیدات بیماری‌های همه‌گیر توجه بیشتری شده است. کمیته اضطراری سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۵ در برابرتهدیدات پاندمی بیماریهای عفونی جدید تأسیس شد. در آن زمان، چهار بیماری همه‌گیری از جمله نگرانی‌های بین المللی اعلام شد که شامل آنفلوانزای همه‌گیر H1N1 در سال ۲۰۰۹، بیماری فلج اطفال در سال ۲۰۱۴، همه‌گیری ابولا[1] در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۴ و ظهور ویروس زیکا[2] در آمریکا در سال ۲۰۱۶ بود ((۱) به نقل از (۲)).

بیش از ۷۰٪ از عوامل بیماریزای ویروسی یا مستقیم از حیوانات و یا غیرمستقیم از میزبان حد واسط حیوانی منتقل می شوند. این نوع ویروس‌های بیماریزا از گونه‌های اصلی در میزبان حیوانی متمایز هستند (به عنوان مثال در خفاش، جوندگان یا پریمات غیر انسان [3](NHP)). مکانیسم‌های انتقال بیماری از حیوانات به انسان در نقاط مهم جغرافیایی آفریقا، آسیا و آمریکای جنوبی با الگوی جمعیتی غیریکنواخت رخ می دهند.

ویروس ایدز، آنفلوانزای مرغی، ویروس هندرا (HeV) [4] و نیپا [5] (NiV)، سندرم حاد شدید تنفسی(SARS)[6]و سندرم تنفسی خاورمیانه[7]، فیلو ویروس های ابولا و ماربورگ[8]، ویروس تب هموراژیک لاسا[9]، ویروس تب دره ریفت[10] و ویروس تب خونریزی کریمه-کنگو (CCHF)[11] نمونه‌هایی هستند که در حال حاضر از حیوانات وحشی به انسان انتقال یافتند. این نوع ویروس حیوانی نوپدید تهدیدی جدی برای سلامت، امنیت زیستی و اقتصاد در سراسر جهان هستند. تخمین زده می شود که با افزایش جمعیت شهری، مسافرت های بین المللی، تجارت و تغییرات آب و هوایی و واردشدن حیوانات در زندگی انسان اپیدمی ویروس های حیوانی نوپدید در آینده ادامه یابد. ویروس‌های حیوانی نوپدید سبب خسارات اقتصادی زیادی شوند((۳) به نقل از(۴)). بنابراین به تشخیص سریع، تعریف روشهای انتقال بیماری و در دسترس بودن عوامل ضد میکروبی نیاز است.

پیشرفت فناوری شرایطی را فراهم کرد تا ۱۷ هدف توسعه (SDG= Sustainable Development Goals) توسط سازمان ملل در سال ۲۰۱۵ جهت کنترل بیماریهای عفونی تعریف گردد (جدول ۱). پیشگیری و آمادگی در هنگام همه‌گیری باید طبق پروتکل انجام شود((۵) به نقل از(۲)). این مقاله برروی بیماری-های ویروسی نوپدید، با استفاده از روشهای ایمنی شناختی و فنآوریهای جدید، تمرکز دارد. بهبود آمادگی علمی برای تهدید بعدی بیماری همه‌گیر شامل چهار مرحله به شرح زیر است.

[1] Ebola
[2] Zika virus
[3] Non-human primate
[4] *Hendra virus*
[5] *Nipah virus*
[6] Severe Acute Respiratory Syndrome
[7] *MERS-CoV*
[8] *Marburg virus*
[9] *Lassa hemorrhagic fever*
[10] *Rift Valley Fever virus*
[11] *Crimean-Congo haemorrhagic fever*

مرحله۱: شناسایی عوامل بیماریزا

تعیین توالی دقیق ژنوم عامل بیماریزا در مناطقی که دارای تنوع زیستی بالایی هستند و احتمالاً عفونتهای جدید انسانی در آنها رخ می دهد، امکان شناسایی سریع پاتوژنهای نوپدید را فراهم می آورد. این عوامل به عنوان کانونهایی برای انتقال عفونت به مکان‌های غیرقابل انتظار برای ایجاد اپیدمی بعدی است. بنابراین باید از زیرساخت و فناوری‌ها برای بررسی درمحیط زیست به صورت مداوم استفاده کرد تا طیف گونه‌های ویروسی و گونه هایی را در خانواده‌های نزدیک از نظر تبارزایی وجود دارد وسبب آلودگی در انسان می شوند، با تعیین توالی کامل شناسایی شود. به دلیل همگرایی فناوری، می توان برروی امکانات، پرسنل و آموزش سرمایه‌گذاری کرد. ترکیبی از نظارت دقیق و تشخیص باعث افزایش مراقبتهای منطقه‌ای از بیماران و ایجاد وضعیت پایدار می شود.

مرحله ۲- زیست شناسی، تعاریف و سنجش

شناسایی بسیاری از خانواده ویروس‌هایی که باعث عفونت در انسان می شوند، به مجموعه‌ای گسترده از معرفها همچون آنتی-بادی های مونوکلونال نیاز دارد که پروتئین‌های سطحی و ساختاری را شناسایی کند. شناسایی آنتی‌ژن‌های اختصاصی در سطح ویروس با کمک آنتی‌بادی روش استاندارد در سرولوژی است. شناسایی آنتی‌ژن شرایط لازم برای تولید آنتی‌بادی‌های حفاظتی برعلیه ساختار گلیکوپروتئین‌های سطح ویروس برای توسعه روشهای سرولوژی برای اندازه‌گیری میزان عملکرد رسپتور نوترکیب ویروس و همچنین در صورت امکان، شناسایی گیرنده‌های سلولی و تروپیسم را فراهم می کند. این اطلاعات روش‌های را برای تعریف مکانیسم‌های خنثی‌سازی و ایجاد بیماری در مدل های حیوانی ارائه می دهد. با ایجاد آلودگی در مدل حیوان موش، مطالعات پیش بالینی را برای توسعه فاز اولیه واکسن فراهم می شود.

مرحله ۳- طراحی واکسن و آزمایش پیش‌بالینی

شناسایی آنتی‌ژن و روش‌های انتخابی در نحوه انتقال کاندید واکسن جدید، براساس مکانیسم‌های ورود ویروس، تروپیسم، بیماریزایی و مشاهدات اپیدمیولوژی برای ویروس‌های شناخته شده، با کمک ایمنی شناسان و ویروس‌شناسان باید بررسی شود. به طور مثال، اطلاعاتی که برای فلاوی ویروس‌ها موجود است، طراحی واکسن در برابر ویروس زیکا را به طور قابل ملاحظه‌ای تسریع می‌کند. تا کنون کلون‌های لنفوسیتی برای تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده، ویروس ایدز (Human immunodeficiency virus)((۶) به نقل از(۲)) و آنفلوانزا (*Influenza virus*)((۷) به نقل از(۲)) تولید شدند. این کلون لنفوسیت (*B* lymphocytes) B-Cell برعلیه اپی توپ‌های آنتی‌ژنی رسپتور ویروس است که در سطح لنفوسیت‌های راجی((۸) به نقل از(۲)) بیان می گردد، و به عنوان ابزاری برای غربالگری آنتی‌ژن استفاده می شود.

با کمک این روش شناسایی آنتی‌ژن‌های جدید ویروس ایدز((۹)به نقل از(۲)) و ویروس آنفلوانزا ((۱۰)به نقل از(۲)) تسهیل شده است. ایمنی‌زایی با استفاده از اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی، به دلیل تولید آنتی‌بادی با خصوصیات عملکردی برعلیه اپیتوپ-های حفاظت‌شده، بخش مهمی از طراحی واکسن برپایه آنتی ژن را تشکیل می دهد ((۱۱) به نقل از۲). ژنهایی که آنتی‌بادی های انسانی را رمزگذاری می‌کنند، می توانند برای ارزیابی میزان آنتی‌ژنیسته دربدن موش تولید گردند.

جدول۱- ارتباط بین اهداف توسعه پایدار و خطر بروز بیماری‌های عفونی(۲)

اهداف برای کنترل بیماری عفونی	ارتباط آن با (شماره) هدف توسعه
کاهش تماس انسان با عوامل بیماریزا در شرایط فقر بهداشتی (جوندگان و بیماریهای پلاسمید) ، منابع غذایی جایگزین گوشت شکاری، آب تصفیه نشده (انگل و باکتری) و تغییر منابع عوامل بیماریزا به دلیل تغییر آب و هوا یا جنگل زدایی در معرض قرار گرفتن عامل بیماریزا و شدت بیمار ی با روشن شدن مکانیسم انتقال بیماریهای عفونی، کاهش مقاومت در مراقبتین سلامت و اطلاع از مداخلات پزشکی مانند واکسیناسیون کاهش یابد کاهش شیوع ویروسهای مقاربتی مانند ایدز و *پاپیلوماویروس* در زنان جوان مستعد ابتلا	۱ ، فقرزدایی؛ ۲ ، از بین بردن گرسنگی ؛ ۶ ، تصفیه آب و فاضلاب؛ ۱۳ ، شرایط آب و هوا؛ ۱۴ ، زندگی آبزیان. ۱۵ ، زندگی برروی خشکی ۳، سلامتی و تندرستی؛ ۴ ، کیفیت آموزش ۵ ، برابری جنسیتی
با بهبود و حفظ زیرساخت های عمومی و شرایط زندگی (کاهش آب راکد ، محافظت از فضاهای داخلی) کاهش در معرض قرار گرفتن پشه‌ها و سایر ناقلین، ایجاد ظرفیت نظارت و تشخیص زودهنگام در کشورهای کم درآمد و متوسط و حفظ سیستم های بهداشت عمومی و دسترسی به مراقبت های پزشکی برای مهار شیوع بیماری ها و جلوگیری از بیماری همه گیر.	۷، انرژی مناسب و پاک؛ ۹ ، صنعت ، نوآوری و زیرساخت ها؛۱۰ ، کاهش نابرابری ها؛ ۱۱ ، شهرها و اجتماعات پایدار؛ ۱۲ ، مصرف و تولید ؛ ۱۶ ، صلح ، عدالت و نهادهای قوی؛ ۱۷، مشارکت در جهت اهداف
کاهش انتقال عامل بیماریزا از مشاغل پرخطر مربوط به شکار یا فروش حیوانات وحشی در مکانهای دارای بازارهای مختلط و کاهش تجارت جنسی و شرایط زندگی شلوغ که زمینه های انتقال برخی از ویروس ها را فراهم می کند.	۸ ، کار مناسب و رشد اقتصادی

سنجش برای تعیین میزان ایمنی برعلیه باکتری‌های بیماریزا، به نحوه ورود آنتی ژن در بدن میزبان وابسته است. روش‌های متفاوت سنجش ایمنی‌زایی، میزان حفاظت ایمنی را مشخص می کند. احتمالاً از روشهای که برای کنترل و تشخیص بیماری نیاز است، متمایز خواهند بود. به همین دلیل، استفاده از مدل حیوانی ضروری است، ولی تعیین تعداد مدل‌های مورد نیاز باید مطابق با قوانین صدورمجوز برای برای انجام تحقیقات پایه برروی محصول باشد. در مدل‌های حیوانی از روش‌های متفاوت مواجهه عامل بیماریزا با دوزهای عفونی متفاوت برای مطالعه میزان حساسیت به عفونت، تروپیسم، فاکتور بیماریزا، مکانیسم ایجاد ایمنی، ایجاد عفونت در نمونه مدل انسان استفاده می کنند. میزان ایمنی حفاظتی در مدل حیوانی، شرایط لازم برای صدور مجوز را تسهیل میکند تا میزان ایمنی‌زایی حفاظتی آن در مدل انسان ارزیابی شود (برای مثال ، اداره غذا و داروی ایالات متحده (FDA[1]) قانون ۲۱حیوانات CFR[2] 601.90).

دسته ۴- ساخت واکسن و ارزیابی بالینی

ترجیحا قبل از ظهور یک پاتوژن، روشها و زیرساختهایی برای تولید سریع و ارزیابی بالینی کاندید واکسن، مورد نیاز خواهد بود که با توسعه فنآوری نحوه ورود آنتی‌ژن به میزبان تسهیل می شود. کنترل کیفی محصول در طول تولید با نتایج مرتبط با آزمایشات بالینی ممکن است، تفاوت قابل توجهی داشته باشد. در یک اپیدمی با توجه به میزان ایمنی‌زایی تعریف شده که درنتایج آزمایشات بالینی واکسن کاندید در شرایط آزمایشگاهی به دست آمده است، نرخ بالای ابتلا به سرعت از بین برود، و مجوز تولید برای محصولات جدید در کنترل شیوع بیماری را تسهیل می کند. برای احتمال بیشتر دردریافت مجوز، برای افزایش میزان اثربخشی واکسن درمواجهه با شیوع بیماری، پروتکل‌های از پیش تصویب شده در هر منطقه تغییر می یابد.

فرصتهای سازمانی

در مواجهه با بحران اپیدمی بیماری، دانش علمی و زیرساخت های آن در ارتباط با بیماریهای عفونی به دست می‌آید. قوانینی برای پشتیبانی از یک رویکرد سازمان یافته جهانی در آماده‌سازی بهتر در برابر تهدید اپیدمی بعدی بیماری وجود دارد، بسیاری از این موارد می تواند در چارچوب ۱۷ هدف توسعه پایدار محقق شود((۱۲) به نقل از۲). در موارد اضطراری ارایه نظراتی در مورد تأمین بودجه مرتبط با بهداشت عمومی برای دستیابی سریع به روشهای مقابله در برابر شیوع بعدی بسیار ضروری است. به عنوان مثال، در وزارت بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده آمریکا، دفتر دستیار وزیر برای آمادگی در برابر شرایط بحرانی در سال ۲۰۰۷ تأسیس شد. تحت نظارت این دفتر، به سرعت تجهیزات موردنیاز تحقیقات و توسعه پیشرفته زیست پزشکی برای اقدامات پزشکی در برابر تهدیدات همه‌گیری خریداری و پشتیبانی شد. سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۱ دپارتمان بیماریهای همه‌گیر و پاندمی را برای آمادگی بهتر در برابرعفونت‌های نوپدید تأسیس کرد. سازمانهای جدید میزان بودجه پیش‌بینی شده برای تهیه سریعتر کاندیداهای واکسن را، قبل از اینکه شیوع بیماری های عفونی دردنیا رخ دهد، بررسی می کنند. با اپیدمی بیماری ابولا در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۴ کمپین آمادگی در برابر اپیدمی‌های جدید شروع به فعالیت کرد ((۱۳) به نقل از(۲)).

به عبارتی نویسندگان پیشنهاد می کنند، قبل از همه‌گیری‌های بعدی، سازمانی برای تأمین بودجه واکسن‌ها و تهیه محصولات و روش هایی که امکان استقرار و آزمایش سریع را در اپیدمی فراهم آورند، تاسیس شود. پیشنهاد دیگر، سازمان‌های آمادگی دفاع زیستی برای آن‌سری ازشرکت های فناوری که در تولید واکسن علیه عوامل بیماریزا دارای پتانسیل بالای همه‌گیری، فرآیندهای تجاری‌سازی، ارزیابی میزان ایمنی‌زایی در فاز دوم آزمایشات بالینی و ذخیره تعداد قابل توجهی از دزهای واکسن برای اثربخشی نقش دارند، درخواست افزایش بودجه داشته باشند ((۱۴) به نقل از(۲)).

برنامه‌ریزی فعلی در طراحی واکسن

ایمنی‌زایی مناسب‌ترین راه در پیشگیری از بیماری‌های عفونی است. کنترل بسیاری از عوامل بیماریزای مهم ویروسی از طریق واکسیناسیون شاید یکی از دستاوردهای برجسته پزشکی باشد. ایمنی ناشی از واکسن که پیش از عفونت ویروس ایجاد شده است، در مرحله اول به پاسخهای ایمنی اختصاصی در اثربخشی حفاظتی وابسته است. به طورکلی تاثیر واکسیناسیون به شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌سازی لنفوسیت، تکثیر، خاطره برخورد با آنتی‌ژن و بسیاری از عملکرد های اختصاصی لنفوسیت بعد از شناسایی آنتی‌ژن وابسته است. میزان ایمنی القاء شده با کمک واکسیناسیون گسترش و حفظ پاتوژن ویروس در یک جمعیت را مشخص می کند. واکسن های ویروسی در سلامت انسان و حیوان تاثیر مهمی دارند.

برای تولید واکسن‌های موفق و مؤثر، طراحی یک سیستم برای ارائه آنتی ژن به سیستم ایمنی که پاسخ های ایمنی حفاظتی گسترده را القا کند، نیاز است. پیشرفت های اخیر در علوم فنآوری، ایمنی شناسی و ویروس‌شناسی سبب مشخص شدن بسیاری از مکانیسم‌های مولکولی و سلولی شد که با کمک آنها واکسن‌ها توانایی تحریک هر دو سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی را داشته باشند. از این طریق راهکارهای جدیدی برای

[1] Food and Drug Administration
[2] Code of Federal Regulations

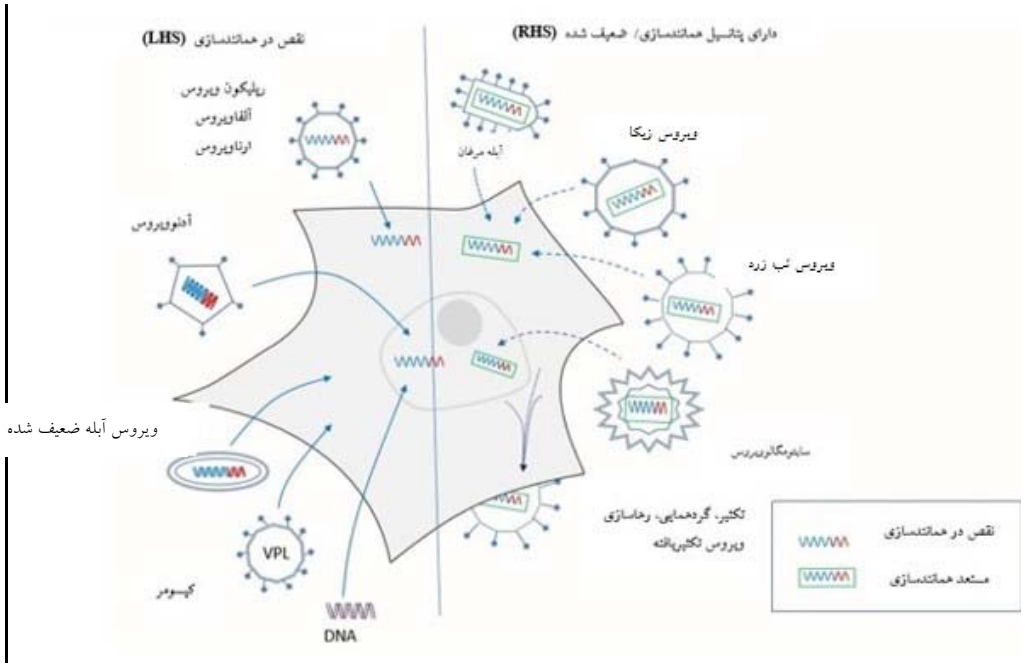
واکسیناسیون ارائه می‌گردد. برخی انواع واکسن فعلی برای واکسیناسیون ایمن و مؤثر در زیر ارائه می شود

فناوری استفاده از ناقل‌های ویروسی

پیشرفت علم در تولید ویروس نوترکیب، مکانیسم تکثیر و بیماریزایی طیف گسترده‌ای از ویروس ها را مشخص کرده است. استفاده از ناقلین برای بیان پروتئین ویروسی روند انجام واکسیناسیون را تسهیل کرده‌اند. امروزه، چندین خانواده ویروس به عنوان ناقل مورد بررسی قرار گرفته و تعداد زیادی از آنها برای واکسیناسیون مود استفاده است شکل ۱((۱۵)به نقل از(۴)). مزیت واکسن ناقلین ویروسی این است که آنتی ژن انتخابی در حین آلودگی ویروس هترولوگ در سطح سلول آلوده بیان می‌شود. این آلودگی طیف گسترده‌ای از پاسخ های ایمنی ذاتی را تحریک می کند و سبب افزایش پاسخ ایمنی هومورال و سلولار می شود ((۱۶) به نقل از(۴)). ویژگی مهم واکسن ناقل ویروس برای ویروس های نوپدید این است که برخی خصوصیات، نوع و شدت پاسخ ایمنی و همچنین بی‌خطر بودن وروشهای تولید آنتی‌زن عمدتاً به ناقل ویروسی وابسته است و ربطی به ویروس عفونی ندارد. بنابراین، مراحل توسعه و آزمایش واکسن با افزایش ایمنی‌زایی در برابر ویروس نوپدید با استفاده از یک ناقل ویروسی کوتاهتر می شود.

ناقل ویروسی مستعد همانندسازی(ضعیف شده)

ویروس استوماتیت وزیکولار (*Vesicular Stomatitis Virus*;VSV)، یک ویروس RNA منفی در خانواده *رابدو-ویروس*، یک نمونه از واکسن ویروس ضعیف شده است((۱۷) به نقل از(۴)). ویروس استوماتیت وزیکولار در انسان غیر بیماریزا است و توانایی تحریک پاسخ های ایمنی قوی سلولی و خونی را دارد. یکی از ویژگیهای این ناقل ویروس، توانایی آن برای گردهمایی ذرات ویروس استوماتیت وزیکولار نوترکیب (Recombinant Varicella Zoster Virus; rVSV) با انواع مختلفی از گلیکوپروتئین‌های هترولوگ پوششی G است که در سطح ویروس بیان می‌شود ((۱۸) به نقل از(۴)).



شکل ۱- فناوری ناقل ویروسی. ناقل ویروس ضعیف‌شده (RHS= Replication *competent* but attenuated virus vectors) با بیان آنتی‌ژن هترولوگ، سبب القای پاسخهای سلولی و هومورال میشود. پس از یک دور کامل همانندسازی، با گردهمایی ذرات ویروس در سلول میزبان، واکسن می تواند در سلولهای حساس موثر باشد. ناقل در این سیستم براساس ویروس بسیار ضعیف شده است، قابلیت تکثیر ممکن است سبب ایجاد جهش و بازگشت به حدت شود. ولی ناقلین با نقص در تکثیر ویروس (LHS= Replication defective vectors) پس از ورود موثر به سلول با بیان آنتی ژن هدف، منجر به القای مؤثر در پاسخ سلولی و هومورال می شوند. آنها قادر به تولید ذرات عفونی جدید نیستند و از ناقلین مستعد همانندسازی ایمن‌تر است(۴).

در سال ۱۹۳۷ ، ویروس تب زرد (YF)[1] ضعیف شده با چند پاساژ متوالی در سل لاین، با نام واکسن YF معرفی شد که به نام D۱۷ شناخته می شود. میزان اثربخشی این واکسن بسیار بالا است، به طوریکه جایزه نوبل در سال ۱۹۵۶ دریافت کرد((۱۹) به نقل از(۴)) و بیش از ۷۰ سال است که برای ایمن‌زایی در انسان کاربرد دارد ((۲۰) به نقل از(۴)). با استفاده از این واکسن، cDNA یک کلون ویروس YF17D[2] ((۲۱) به نقل از(۴)) شامل نسل جدیدی ازD۱۷ است که آنتی‌ژن ویروس بیماریزا را عرضه می کند ((۲۲) به نقل از(۴)). این فن آوری (دارای مجوز به عنوان ChimeriVax™[3]) به خوبی با *فلاوویروس‌های* مرتبط مشابه است و نوترکیب های موفقی نیز ساخته شده است، که با تبادل ژن PrM / ME در واکسن YF17D درسایر *فلاوی-ویروس‌های* نوپدید مانند آنسفالیت ژاپنی[4]، تب دانگ[5] و نیل غرب[6]، آنتی‌ژن های غشایی بیان می‌شود ((۲۳) به نقل از(۴)). واکسن مجاز برای آنسفالیت ژاپنی (ChimeriVax J -JE)[7] با استفاده از این فناوری توسط سانوفی پاستور (لیون ، فرانسه) تهیه شده است.

سایر ناقلین ویروسی مستعد همانندسازی

مشخص شدن چرخه زیستی ویروس دستکاری مستقیم ژنوم آن را تسهیل کرد و در راستای آن تعدای ویروس ضعیف شده به عنوان واکسن برای افزایش ایمنی‌زایی معرفی شد. به عنوان مثال، یک کاندید واکسن جدید برای ویروس تب زرد درهٔ ریفت معرفی شد که در آن ژن یک عامل بیماریزای ویروسی حذف شد و در نتیجه ویروس با قابلیت تکثیر بسیار ضعیف از نظر بیماریزایی تولید می‌شود که ایمونوژن است ((۲۴) به نقل از(۴))). مشابه آن واکسن نوترکیب ویروس زیکا ضعیف شده (ویروس نوپدید) است که در پروموترژن الفاویروس برای سایت ریبوزوم جهش ایجاد شد((۲۵) به نقل از(۴))، و میزان بیان پروتئین‌های ساختاری ویروس زیکا نوترکیب MAYV[8] کاهش یافت. بنابراین ویروس نمی‌تواند سلول های پشه را آلوده کند، تکثیر در سلولهای پستانداران انجام می گیرد و در نتیجه ایمنی ایجاد می شود. مطالعات مشابه ویروس‌های عفونی دیگر ((۲۶) به نقل از(۴)) نشان داد، بهینه‌سازی درکدون ژنتیکی میتواند برای کاهش بیان ژن در حذف ویروس‌های بیماریزا به کار رود. این استراتژی برای ویروس کورومننگیت لنفوسیتیک *آرناویروس* (LCMV)[9] عامل مننژیت استفاده شده است. دراین مطالعه واکسن ضعیف‌شده در مدل موشی توانایی القای ایمنی حفاظتی رادارد. همراه با توانایی تکثیر در کشت سلولی، این ویژگی در ویروس ضعیف شده ممکن است، برای ویروس های مشابه مناسب باشد. ولی قبل از استفاده از این روش در مطالعات بالینی بررسی بر روی ثبات ژنتیکی ویروس، بویژه میزان خطای بالای پلیمراز *آرناویروس*[10] مورد توجه است.

ناقل ویروسی فاقد همانندسازی

برای چندین سال، *آدنوویروس های* نوترکیب به عنوان ابزارهای موثری در معرفی آنتی ژن در طراحی واکسن معرفی شدند((۲۷) به نقل از(۴)). حذف ژن E1 از ژنوم *آدنوویروس* و معرفی آن به حالت ترانس در یک سلول سبب می شود که *آدنوویروس* نوترکیب با ایجاد جهش در ژن تکثیر، کدکننده ژن مرتبط با آنتی‌ژن هترولوگ جدید در جایگاه ژنیE1 باشد. از مشکلات اولیه این فناوری مربوط به آنتی‌بادی‌های *آدنوویروس* از قبل موجود در انسان ((۲۸) به نقل از(۴)) بود که با استفاده از ناقلین *آدنوویروس*[11] برای استفاده به عنوان واکسن مشکل برطرف شد. تعدادی از ناقلهای مختلف فاقد همانندسازی به تازگی از سیمیَن *آدنوویروس* تولید و برای عوامل بیماریزای نوپدید مانند ویروس ابولا، ویروس زیکا، مرس- کورنا و ویروس تب دره ریفت به کار رفته‌اند. واکسن ویروس تغییریافته آبله (MVA)[12]، از واکسن‌های نسل سوم برعلیه آبله مجوز گرفت که به عنوان یک سیستم ناقل قوی برای تولید واکسن‌های جدید در برابر طیف وسیعی از بیماری‌های عفونی ناشی از عوامل بیماریزای نوپدید استفاده میشود. واکسن ویروس تغییریافته آبله با کشت ویروس در سلولهای اولیه مرغ توسعه، و از نظر بالینی برای جلوگیری از عوارض جانبی نامطلوب واکسیناسیون استفاده می شود ((۲۹) به نقل از(۴)). ویروس تغییریافته آبله برای رشد در سلولهای پرندگان سازگار و در میزبان پستانداران نمی‌تواند تکثیر یابد و فاقد سیستم سازماندهی ژنی لنفوسیت در سیستم ایمنی است. ویژگیهای ویروس آبله تغییریافته، عبارتند از: ظرفیت آن برای ورود به ژنهای بزرگ ((۳۰) به نقل از (۴))، پایداری حرارتی برای انتقال واکسن در مناطق دور بدون استفاده از زنجیره سرد((۳۱) به نقل از(۴))، سهولت در تولید ارزان با استفاده از استانداردهای کیفیت مطلوب محصول و استفاده در توسعه یک تحقیق داروی جدید.

سازه نوترکیب از ویروس آبله تغییریافته ((۳۲) به نقل از(۴)) به عنوان یک ناقل ویروسی هترولوگ در مورد عفونتهای نوپدید مورد استفاده است. واکسن نوترکیب ویروس آبله تغییریافته اثربخشی مفید بالینی را در برابر ویروسهای ابولا، زیکا،

[1] Yellow fever
[2] Attenuated Yellow Fever 17D
[3] Live, attenuated recombinant virus constructed from Yellow fever
[4] *Japanese encephalitis virus*
[5] *Dengue fever virus*
[6] *West Nile virus*
[7] *Japanese encephalitisvirus*
[8] Mayaro virus
[9] Lymphocytic choriomeningitis virus
[10] *Arenavirus*
[11] Adenovirus
[12] Modified Vaccinia Ankara virus

چیکونگونیا[1] ((۳۳) به نقل از(۴))و تب کریمه کنگو ((۳۴) به نقل از(۴)) نشان داده است.

سیستم های تکثیر ژنوم RNA ویروس میتواند مثبت (sense) یا منفی (anticense) باشد، شامل ناقل ویروسی ضعیف شده است که غیر بیماری زا هستند، قادر به بازگشت حالت بیماریزایی نیستند. تکثیر RNA سبب بیان سطح بالای سیتوزولی آنتی‌ژن های نوترکیب هترولوگ می شود که پاسخ های خونی و سلولی سیستم ایمنی بدن را تحریک می کند. اهداف تهیه رپلیکون واکسنRNA برای دستکاری ژنتیکی در ژنوم ویروس است. اولین واکسن رپلیکون ویروس‌های RNA، با کمک *پیکورناویروس*[2] RNA مثبت معرفی شده‌اند((۳۵) به نقل از(۴))، و سپس مطالعه برروی آلفا ویروس((۳۶) به نقل از(۴)) و ویروس‌های RNA منفی ادامه یافت((۳۷) به نقل از(۴)). در حالیکه مجموعه‌ای از سیستم‌های رپلیکون واکسن‌های مختلف در دسترس هستند، برای تهیه واکسن در برابر طیف گسترده‌ای از ویروسهای نوپدید، ویروسهای با ژنوم منفی پتانسیل خوبی دارند. با پیشرفت تکنولوژی ساختار رپلیکون ویروس تب هموراژیک لاسا LASV[3] معرفی گردید که به صورت ذرات کپسیدی به نام LASV بسته‌بندی می شود که دارای پتانسیل یک مرحله ای تکثیر و قادر به محافظت در برابر تب هموراژیک لاسا کشنده در مدل خوکچه هندی است ((۳۸) به نقل از(۴)). رپلیکون نوترکیب فاقد ژن گلیکوپروتئین ویروس است، با ورود آن در کپسومر VLP[4] گلیکوپروتئین بطور جداگانه در سل لاین بیان (در حالت ترانس) و ذرات رپلیکون انتشار می‌یابد. هدف آن تولید سریع آنتی‌ژن‌های تب هموراژیک لاسا از رپلیکون واکسن ویروس ضعیف شده است. روشهای مشابه برای ایجاد کاندید واکسن مبتنی بر کپسید ویروس ابولا ((۳۹) به نقل از(۴)) و تب دره ریفت ((۴۰) به نقل از(۴)) استفاده شده است.

ایمنی‌زایی رپلیکون واکسن در مقایسه با واکسنهای زنده ضعیف شده بیشتر هستند، زیرا طراحی آنها یک مرحله تکثیر را بر خلاف ویروس واکسن زنده ضعیف شده امکان پذیر می کند. واکسن های RNA ویروس زنده ضعیف شده شامل پلیمرازهای بدون تصحیح هستند، بازگشت به حدت بعد از چند دور تکرار امکان پذیراست.

واکسن بر پایه کپسومر(ذرات ویروس مانند)

کپسومرویروس (VLP) به عنوان کاندید واکسن توانایی در عرضه آنتی ژن به سیستم ایمنی دارد. در عین حال، فاقد ژنوم ویروسی و ایجاد بیماری هستند و پتانسیل ایمنی‌زایی را دارد. با کمک واکنش متقاطع با گیرنده‌های خاص لنفوسیت B و T کمکی در غیاب ادجوانت، پاسخ های قوی سیستم ایمنی را سبب می شود ((۴۱) به نقل از(۴)). مونتاژ زیر واحدهای پروتئینی در بسیاری از خانواده‌های مختلف ویروس، اساس کار با کپسومرها رانشان می دهد، بیش از ۳۰ ویروس مختلف که انسان یا حیوانات را آلوده می کنند، قادر به تولید کپسومر هستند. آنها از نظر ساختاری متنوع هستند، دارای یک یا چند پروتئین کپسومر، یا یک غشای لیپیدی هستند. اگرچه کپسومرها کاندیدای مناسب در همه ویروس ها نیستند ولی می توانند بدون نیاز به ادجوانت، پاسخ حفاظتی ایجاد کنند. بنابراین هزینه-های تولید واکسن را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهند. تا به امروز، واکسن های مبتنی بر کپسومر برای پاپیلومای ویروس انسانی، ویروس هپاتیت B[5] و ویروس هپاتیت E[6] مجوز گرفته و در سراسر جهان از نظر تجاری در دسترس هستند((۴۲) به نقل از(۴)). چندین کاندید واکسن مبتنی بر کپسومر برای بیماریهای انسانی تحت آزمایش بالینی قرار دارند، از جمله ویروس استفراغ زمستان(نورواک[7])، ویروسهای ابولا، زیکا و ویروس هپاتیت C[8]. واکسنهای کپسومر نسبت به واکسنهای ویروس کامل و واکسنهای زیر واحد نوترکیب قدرت تحریک بیشتر سیستم ایمنی را دارند

واکسن‌های اسید نوکلئیک اسید

این سری از واکسن‌ها به عنوان جایگزین ایمن‌تر نسبت به واکسن‌های زنده ضعیف شده و غیرفعال برای معالجه عفونتهای انسان و حیوانات معرفی شده اند ((۴۳) به نقل از(۴)). آنها از نظر بی‌خطربودن، ثبات، سهولت در تولید و ایمنی‌زایی چندین مزیت نسبت به روش‌های سنتی برای تهیه واکسن در برابر ویروس‌های نوپدید ارائه می دهند ((۴۴) به نقل از(۴)). به این ترتیب که حاوی ژن کدکننده یک آنتی‌ژن ویروسی برروی پلاسمید است، که در داخل بدن بیان شده و پاسخ ایمنی خونی و سلولی را القا می‌کند. میتوان مقادیر زیادی DNA را در مدت زمان کوتاهی با کمترین هزینه تولید کرد. آماده سازی DNA نسبت به سایر انواع واکسن‌ها بی‌خطر است و به راحتی قابل انتقال به مناطق دورافتاده است. ولی محدودیت اصلی در تولید این سری DNA واکسن تحریک کم سیستم ایمنی ذاتی است. رفع این مشکل برای هدف قرار دادن سلولهای سیستم ایمنی با کمک بهینه‌سازی درنحوه انتقال واکسن به میزبان با کمک تفنگ ژنی[9] یا الکتروپورویشین[10]، و استفاده از ادجوانت است. واکسن DNA در حال حاضر برای ایمن‌سازی اسبها در برابر ویروس

[1] *Chikungunya virus*
[2] *Picornavirus*
[3] *Lassa mammarenavirus*
[4] Virus-like particles

[5] *Hepatitis* B viris
[6] Hepatitis E virus
[7] *Norwalk Virus*
[8] Hepatitis C virus
[9] Gene gun
[10] Electroporation

نیل غربی مورد استفاده است((۴۵) به نقل از(۴))و در انسان نیز مراحل آزمایشات بالینی فاز یک انجام گرفت ((۴۶) به نقل از(۴)). واکسن های دی ان ای به عنوان کاندید دربرابربرخی از ویروس‌های نوپدید، از جمله ابولا((۴۷) به نقل از(۴))، تب دره ریفت ((۴۸) به نقل از(۴))، ویروس دنگو[1]((۴۹) به نقل از(۴)) و چیکن گونیا[2](ویروس ایجاد کننده تب)((۵۰) به نقل از(۴)) مورد بررسی است

واکسن پپتیدهای صناعی

واکسنهای اپی‌توپ براساس پپتید صناعی (EVS[3]) از قطعات کوتاه پپتید مشتق از آنتی‌ژن استفاده می‌کنند که می‌توانند به گیرنده سلولهای T یا سلولهای B ارائه شوند((۵۱) به نقل از(۴)). واکسن های پپتید صناعی چندین مزیت نسبت به سایر اشکال واکسن‌ها، به ویژه در رابطه با ایمنی‌زاییه، سهولت در تولید، ذخیره و توزیع بدون استفاده اززنجیره سرد را داراست. این سری از واکسن‌ها، چندین عامل بیماری‌زا یا چند اپی‌توپ از همان پاتوژن را ارائه می دهند. ولی اشکالاتی دارند که شامل ایمنی‌زایی ضعیف و محدودیت استفاده بیماران به دلیل دارابودن یک نوع هاپلوتایپ خاص آنتی ژن های لکوسیت انسانی (HLA[4]) ((۵۲) به نقل از(۴)) است. بنابراین، آنها باید بتوانند تنوع ژنهای HLA را در خود جای دهند. اگرچه در ابتدا تصور می شد این یک مانع بزرگ است، اما در فناوریهای جدید این روش عملی است((۵۳) به نقل از(۴)). ابزارهای بیوانفورماتیک برای شناسایی اپی‌توپ‌های سلول $CD4^{+}$ T[5]بکار میرود که گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس‌های نوپدید تب هموراژیک لاسا ، نیپا و هندرا را شناسایی میکند. ولی این کاندیداهای واکسن باید مورد آزمایش قرار بگیرند.

واکسن ویروس زنده

واکسنهای مبتنی بر ویروس زنده فعال، که هدف آنها از نظر ایمونولوژیک شامل ویروسهای نوپدید در میزبانهای غیر انسان است، جایگزین واکسیناسیون به روش معمولی است. به منظور بهره برداری از توانایی تکثیر ناقل ویروسی برای انتشار در میزبان حیوانی طراحی شده‌اند. در این روش واکسیناسیون، تعداد محدودی از حیوانات برای واکسیناسیون در یک جمعیت هدف استفاده میشود. این واکسن برای بیان آنتی‌ژن‌های هدف از پاتوژن نوپدید طراحی شده است، بنابراین انتقال آن از طریق واکسن به حیوانات منجر به گسترش ایمنی ویژه برای پاتوژن نوپدید در کل جمعیت حیوانات هدف می شود.

برای تأکید بر اثبات اصل انتشار واکسن برعلیه عوامل بیماریزای حیوانات ((۵۴) به نقل از(۴))، پاتوژن انسانی *سین نوررب ارتوهانتا* ویروس(SNV[6]) در مخزن جوندگان – موس گوزن – بررسی گردید. این روش از یک ناقل *سیتومگالوویروس* مهندسی شده (CMV[7]) استفاده می کند (که باعث عفونت خوش خیم اما قابل انتقال در میزبان می‌شود)، گلیکوپروتئین G1 از ویروس ارتوهانتا درسطح بیان می شود ((۵۵) به نقل از(۴)). بدیهی است، ارزیابی خطرات واکسن‌های زنده برای تبدیل شدن به یک عامل بیماریزا با افزایش بیماریزایی، مطالعات بیشتری لازم است. در روش مهندسی واکسن، ویروس فعال به میزان ضعیفی منتقل میشود، به گونه‌ای که تعداد نسخه همانندسازی شده آنها زیر ۱ است، و بنابراین زنجیره انتقال آنها کوتاه است تا نتواند ناقل را حفظ کند، ممکن است برای رفع خطرات ایمنی قابل توجیه باشد((۵۶) به نقل از(۴)).

واکسن ویروس غیرفعال

سالهای متمادی القای پاسخهای ایمنی از طریق تحویل عوامل بیماریزای غیرفعال شده، یک روش واکسیناسیون استاندارد و موفق است و واکسنهای دارای مجوز برای بیماریهایی مانند فلج اطفال[8]((۵۷) به نقل از(۴)) و هاری[9]((۵۸) به نقل از(۴)) از نظر تجاری در دسترس هستند. تاریخچه طولانی این واکسن با یک سری قوانین نظارتی تعریف شده است که برای بیماری‌های جدید اعمال شود((۵۹) به نقل از(۴)). مهمترین مشکل استفاده ازویروس غیرفعال این است که عفونت ایجاد نمی شود، بنابراین به طور کلی پاسخ ایمنی اختصاصی حاصل نمی شود. ولی به دلیل عدم وجود سویه زنده بیماریزا، این نوع واکسن ها بی‌خطر هستند و علت اصلی تهیه واکسن، به ویژه برای موارد اضطراری، ممکن است در کاهش گسترش بیماری باشد، برای هدف طولانی مدت، تولید واکسن با کارایی بیشتر، نیاز است. در جدول۲ مزایا و مشکلات استفاده از واکسن‌های ویروسی ذکر شده است.

فناوری جدید

تولید واکسن با کمک سنتتیک واکسینولوژی

احتمالاً واکسن زنده ضعیف شده و یا غیرفعال که با روشهای کلاسیک توسعه یافته‌اند، در برابرتهدید همه‌گیری بیماریهای ویروسی جدید، که آگاهی از نحوه بیماریزایی ویروس، رشد ویروس و سرعت انتقال در دوره نقاهت، در دسترس نیست، در برابر بحران همه‌گیر پاسخگو نیستند.

[1] *Dengue fever virus*
[2] *Chikungunya virus*
[3] Epitope-based vaccines
[4] Human Leukocyte Antigens
[5] *T* helper cells

[6] *Sin Nombre orthohantavirus*
[7] Cytomegalovirus
[8] Poliomyelitis
[9] Rabies

جدول ۲- مزایا / معایب نسبی فنآوریهای ذکر شده در توسعه واکسن (۴ و ۶۰)

نوع واکسن	مزایا	معایب
ناقلین ویروس قابلیت همانندسازی	افزایش پاسخ های هومورال و سلولار چند سیستم عامل در دسترس است تولید ساده از طریق کشت ویروس	فشارهای انتخابی ممکن است منجر به کاهش بیان یا از بین رفتن آنتی‌ژن های هترولوگ یا در بعضی موارد برگشت به حالت بیماریزایی وجوددارد.
ناقلین ویروس – نقص در همانندسازی	بی خطر، افزایش پاسخهای ایمنی هومورال و سلولار	تولید ممکن است به مراحل بیشتر و کشت سلولی نیاز داشته باشد
ذرات شبیه ویروس	بی خطر، القاء پاسخهای ایمنی هومورال و سلولار	هزینه های تولید ممکن است زیاد باشد و به چندین مرحله نیاز دارد
واکسن اسید نوکلئیک	بی‌خطر / تولید سریع	سطح پایین پاسخ ایمنی القایی
پپتیدهای صناعی	بی‌خطر / سهولت تولید و ذخیره‌سازی	ایمنی‌زایی نامشخص(وابسته نوع جمعیت)
ویروس غیرفعال	بی خطر/ قوانتین نظارتی تعریف شده است	سوال برانگیز(گاهی موثر)
ویروس زنده فعال	انتقال پایدار در جمعیت منبع بیماری های نوپدید، اجتناب از تلقیح فردی	فشارهای انتخابی ممکن است به پیشرفت احتمالی بیماریزایی منجر شود
واکسن زیرواحدی	ایمنی بالا؛ تولید مداوم؛ می تواند پاسخ ایمنی سلولی و هومورال را القا کند. تولید آنتی بادی های خنثی کننده با تیتر بالا	هزینه بالا؛ ایمنی زایی پایین؛ نیاز به دوزهای مکرر و ادجوانت
واکسن mRNA	ساده تر برای طراحی؛ درجه بالایی از سازگاری؛ افزایش تحریک سیستم ایمنی	در شرایط فیزیولوژیکی بسیار ناپایدار است

بنابراین، تمرکز برروی تولید واکسن در برابر بیماریهای عفونی نوپدید باید بر اساس فنآوری‌های جدید، بررسی میزان عرضه آنتی ژن در سطح سلول با کمک ژنوم ویروس باشد، برخی از آنها هنوز مجوز استفاده در انسان را ندارند. درشرایط بحرانی که به زمان کوتاه برای توسعه واکسن نیازاست، استفاده از فناوری در معرفی کاندید واکسن، به دست آوردن اطلاعات از توالی کامل ژنوم هدف، سریعتر از روشهایی است که نیاز به جداسازی و رشد ویروس دارند. به مهارت بسیاری نیاز است این بدان معناست که حتی برای خانواده ویروس‌هایی که واکسن مجاز وجود دارد، هدف هایی فراتر از استفاده از واکسن های ضعیف و زنده غیر فعال مورد بررسی قرار گیرد. به موازات آن، استفاده از واکسن مرسوم می توانند به عنوان یک راه حل جایگزینی باشد که در طولانی مدت مورد نیاز است.

از سال ۲۰۰۹ ، فنآوری‌های جدیدی، ابزاری را برای تسریع در تولید واکسن فراهم کرده است. این فنآوری‌های کلیدی شامل استفاده از آنتی بادیهای مونوکلونال انسانی((۶۱) به نقل از(۲))، توانایی درتعریف ساختارهای اتمی با کمک پروتئین‌های سطح ویروس و نحوه سازماندهی پروتئین برروی ذرات ویروس((۶۲) به نقل از(۲))، تعیین توالی ژنوم ویروس با روش تعیین توالی نسل جدید برای شناسایی سیستماتیک ویروس و بررسی میزان ایمنی‌زایی در میزبان ((۶۳) به نقل از(۲)) و روشهای دقیق برای بررسی اپی‌توپ اختصاصی با توجه فنوتیپ سطح سلول ایمنی (شکل ۲).

مطالعه آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی با کمک تکنیک همسانه سازی ژنهای کدکننده زنجیره‌های سنگین و سبک از لنفوسیت B خاطره، پیشرفت قابل توجهی داشت. دراین روش تولید آنتی-بادی، میزان ایمنی‌زایی را مشخص میکند. علاوه برآن، آنتی بادی های مونوکلونال نه تنها برای ارزیابی میزان آنتی‌ژنیسیته ایمونوژن های جدید، به عنوان محصولات بالینی برای پیشگیری و یا درمان به کار می‌روند.

اصطلاح " سنتتیک واکسینولوژی" (*Synthetic Vaccinology*) زمانی به کار می رود که در طراحی واکسن جدید، شناسایی آنتی‌ژن فقط ازروی توالی ژنوم انجام گیرد و آنتی‌بادی تولید شود (شکل ۳)((۶۴) به نقل از(۲)). پیشرفت در مهندسی پروتئین در سطح اتمی((۶۵) به نقل از(۲))، بررسی چگونگی مونتاژ کپسومرهای کپسید ویروس (VLPs) ((۶۶) به نقل از(۲)) و شناسایی سایر مولکولهای موثر در گردهمایی خودبخوی ذرات ویروس، روند شناسایی ایمونوژن برای ایجاد پاسخ ایمنی را بهبود بخشد.

تسریع در توسعه و ارزیابی واکسن به سرمایه‌گذاری‌های جدید و همکاری بین‌المللی نیاز دارد. فنآوری بستری است که مزایای حرکت به سمت فرآیند تولید را بررسی می کند و دارای یک پایگاه اطلاعاتی براساس زمان بررسی داروهای جدید با کمک بخشهای "شیمیایی، ساخت و کنترل" ونتایج آزمایش بالینی مربوط به میزان سمیت، ارزیابی ایمنی‌زایی است(شکل ۲)((۶۷) به نقل از(۲)). کمپین آمادگی در برابر اپیدمی و سازمانهای آمادگی برای دفاع بیولوژی به زیرساخت‌هایی برای سرمایه-گذاری نیاز دارد. این احتمال وجود دارد که با توجه به تنوع

عوامل بیماریزای ویروسی و تظاهرات بیماری، به چند فنآوری مجزا در تولید واکسن نیاز باشد. علاوه بر فرایند قرار دادن محصول در ویال، برای تسریع در بررسی نظارتی محصولات جدید، نیاز به ایجاد ارتباط و همکاری بهتر در بین کشورها است.

مشکلات استفاده از فناوری جدید

در بین ۲۳ خانواده ویروس های مرتبط با عفونت انسانی (جدول ۳)، جنس ها و گونه‌های مختلفی است که هر یک از آنها با استفاده از فناوری تعیین توالی تعریف می شود.

با توجه به مکانیسم ورود ویروس، تروپیسم یا نحوه انتقال بیماری، ویروس‌های بیماریزای شناخته در طیف گسترده‌ای دسته‌بندی می شود. تعداد محدودی از ویروس ها به عنوان الگو برای تهیه واکسن دربرابر ویروس‌های نوپدید بررسی و مقایسه می شوند. ممکن است بیش از یک ویروس پروتایپ در هر خانواده وجود داشته باشد، این طبقه بندی درحال تغییر است.

به عنوان مثال، روش تهیه واکسن برای دو جنس از خانواده *ارتومیکسوویروس*؛ ویروس آنفلوانزا و ویروس بوربون کنه از هم متمایز است و این به دلیل تفاوت در نحوه انتقال ویروس و تروپیسم است. در مقابل خانواده *پنوموویریده* از خانواده *پارامیکسوویریده* متفاوت است، ولی بین این دو خانواده درساختارهای پروتئینی گیرنده ویروس، سازمان ژنوم و پروتئین های نظارتی تفاوت‌های کمی وجود دارد، ممکن است از یک مسیرمشترک در تهیه واکسن استفاده شود.

مطالعات موردی: واکنش به بیماریهای ویروسی نوپدید

مطالعه برروی بیماریزایی ویروس، ایمنی‌زایی و تولید واکسن نیاز به ایمنی سطح ۴ و محدودیت تجاری برای حمایت از تحقیق دارد. موانع بیولوژیکی، فنی و سیاسی برای پاسخهای اضطراری در غلبه بر اپیدمی وجود دارد، ولی روشن شدن مکانیسم بیماریزایی ویروس و درصد ایمنی‌زایی، در مقابله با اپیدمی اثرات مهمی دارد.

جدول ۳ – خانواده ویروس‌هایی که سبب عفونت می شوند (۲)

خانواده	گونه (پرتوتایپ)	نوع مجوز واکسن
پارامیکسوویریده[a]	ویروس سرخک، اریون، نیپا	زنده ضعیف شده
توگاویریده[a]	*روبلا ویروس* عامل سرخچه	زنده ضعیف شده
رئوویریده[a]	*روتا ویروس*(اسهال)	زنده ضعیف شده
ارتومیکسوویریده[a]	ویروس انفلوانزای نوع A,B	زنده ضعیف شده/ غیرفعال سلول کامل
آدنوویریده[a]	*آدنوویروس* ۴و۷	زنده ضعیف شده
رابدوویریده[a]	ویروس هاری	زنده ضعیف شده
پیکورناویریده[a]	ویروس هپاتیت نوع Aو فلج اطفال ۱،۲و۳	زنده ضعیف شده/ غیرفعال سلول کامل
پاپیلوماویریده[a]	پاپیلوما ویروس ۶،۱۱،۱۶و۱۸	کپسومر
پاکسویریده[a]	ویروس ابله	زنده ضعیف شده
هپادناویریده[a]	ویروس هپاتیتB	کپسومر
هرپس ویریده[a]	ویروس ابله مرغان	زنده ضعیف شده
فلاوی ویریده[a]	ویروس تب زرد، تب دانگو، آنسفالیت ژاپنی، التهاب مغزی	زنده ضعیف شده/ غیرفعال سلول کامل/ زنده کایمر
هپی ویریده[a]	ویروس هپاتیتE	کپسومر(چین)
پنوموویریده[b]	سندرم حاد تنفسی، متاپنوموویروس	
فیلوویریده[b]	ویروس ابولا[e]،ویروس ماربوگ[e]	
رتروویریده[b]	ویروس ایدز نوع۱	
کورناویریده[b]	ویروس سارس[e]، ویروس مرس[ed]	
پاروویریده[b]	*بوکاویروس*(بیماری تنفسی کودکان)، B19(بیماری خونی)	
کلسی ویریده[b]	ویروس نوراک(گوارشی)	
پولیما ویریده[c]	ویروس JC,BK	
آرناویریده[c]	ویروس تب هموراژیک لاسا، ماکوپوویروس	
بونیاویریده[c]	*هانتاویروس*(تنفسی)، ویروس تب زرد دره ریفت[e]	
آستروویریده[c]	*استرویروس*(گوارشی)	

TBE ، آنسفالیت ناشی از کنه. JE ، آنسفالیت ژاپنی؛ RSV ، ویروس حاد تنفسی. MERS ، سندرم تنفسی خاورمیانه. aخانواده هایی دارای نماینده یک واکسن مجاز. bویروس های با تحقیقات واکسن فعال. cویروسهای ویروس با حداقل فعالیت تحقیق در مورد واکسن. dویروس انتخاب شده توسط ائتلاف برای آمادگی همه گیر و نوآوری برای حمایت از توسعه واکسن. eویروس‌هایی که توسط WHO ،لیست شد به علاوه تب هموراژیک کریمه کنگو در زیر *بون ویروس ها*

شیوع کرونا ۲۰۱۹ (SARS-CoV-2)که باعث ذات الریه پنومونی غیرتیپیک "کووید-۱۹" می شود، از اواسط دسامبر سال ۲۰۱۹ در وهان چین انتشار یافت و به سرعت در سراسر دنیا گسترش یافت. این ویروس در ۲۹ دسامبر ۲۰۱۹ در بازار عمده فروشی غذاهای دریایی هووان، شهر ووهان ، استان هوبی، چین شناسایی شد((۶۸) به نقل (۶۰)). کووید-۱۹با انتقال از انسان به انسان در یک دوره انکوباسیون متوسط ۳ روز (دامنه از ۰ تا ۲۴) به سرعت گسترش می یابد، و زمان شروع علائم تا ایجاد پنومونی ۴ روز است (دامنه ۲ تا ۷). قطرات تنفسی و تماس مستقیم مسیرهای انتقال عمومی برای SARS-CoV-2 هستند. ممکن است، انتقال از مسیر مدفوع – دهانی نیز انجام گیرد((۶۹) به نقل (۶۰)). این یک بیماری ویروسی جدید است، هیچگونه واکسن تجاری در دسترس نیست. معرفی واکسن های مبتنی بر SARS-CoV-2 ضروری است.

شکل ۲ – فنآوری های جدید از الگوی تازه ای برای توسعه واکسن استفاده می کنند. چندین فناوری جدید یا بهبودیافته طی ۱۰ سال گذشته ابزارهای مورد نیاز برای طراحی واکسن را ارائه داده‌اند. آنها همچنین فرصت‌هایی را برای توسعه سریعتر واکسن ایجاد کرده‌اند. طراحی آنتی‌ژن با استفاده از ساختار، ویژگی اصلی این الگوی جدید است. جزئیات سطح اتمی آنتی ژن، توانایی شناسایی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی با کمک همسانه-سازی ژن‌های کد ایمونوگلوبولین لنفوسیت B، و فناوری تعیین توالی نسل جدید زمینه را برای انتخاب آنتی‌ژن برای ارزیابی پاسخ های ایمنی اختصاصی واکسن فراهم می کند. ویرایش ژن هدفمند مانند CRISPR[1]-Cas[2]9 این امکان را فراهم کرد که مدلهای حیوانی بر اساس گیرنده ویروس و عوامل محدود کننده برای هرگونه‌های خاص، انتخاب شود. آنالیز فنوتیپ پاسخ‌های ایمنی در هر سلول با استفاده از فلوسیتومتری بر اساس الگوهای پروتئینی یا بیان ژن، اطلاعاتی در مورد الگوهای زمانی پاسخ ایمنی برای ارتباط بین عفونت یا واکسیناسیون در انسان ارائه دهد. دانش در مورد ساختار، عملکرد، نواحی اپی‌توپ از پروتئین‌های فیوژن کلاس I در خانواده‌های ویروسها، پایه‌ای برای انتخاب این نواحی به عنوان اهداف تهیه واکسن و طراحی اولیه آنتی‌ژن است. داشتن آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی برای بررسی آنتی‌ژن‌ها در جایگاه اتصال می تواند مهندسی پروتئین برای ساخت ایمونوژن‌ها تسهیل کند. شناسایی سلولهای B با نمایش آنتی‌ژن‌ها در آرایه‌های مرتب شده، تسهیل می شود و نانوذرات خود مونتاژ کپسومر آنتی‌ژن را در واکسن ارائه می‌کنند. ظهور بیان ژنی مبتنی بر آنتی ژن ها از اسیدهای نوکلئیک یا ناقل ها، پیشرفت در به دست آوردن فرمولاسیون ادجوانت و لکه‌های میکرونیدل (پایین سمت راست) یا دستگاه های تلقیح سوزنی تزریق میکروسکوپی (microinjection) یا جایگزین نیز می تواند در کوتاه شدن جدول زمانی و بهبود کارآیی واکسن های جدید نقش داشته باشد(۲). Ig ایمونوگلوبولین؛ κ و λ ، اجزای زنجیره سبک ایمونوگلوبولین (IgL)[4]، TCR[3]گیرنده آنتی ژن T سلول. BCR[5]گیرنده آنتی ژن لنفوسیت B، DS ±، با یا بدون پیوند دی سولفید SP[6]، سیگنال پپتید RBD ± ، با یا بدون دامنه اتصال گیرنده FP[7] ، پپتید فیوژن (سرهای فلش به سمت بالا مکانهای شکاف بالادست را نشان می دهد) HR1 .یاHR2 ، heptad 1یا ۲ را تکرار کنید. TM منطقه بین غشا. CT ، پایانه کربوکسیل. اعتبار.Debbie Maizels / Springer Nature :

[1] Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
[2] CRISPR associated protein 9
[3] T-cell receptor
[4] Immunoglobulin light chain
[5] B-cell receptor
[6] Signal peptide
[7] Fusion protein

شکل ۳ – واکسینولوژی سنتتیک. توانایی سنتز سریع اسیدهای نوکلئیک باعث شد که برای شروع فرآیند توسعه واکسن سریعاً توالیهای مشخص شده ترجمه شود. بنابراین، می تواند به صورت الکترونیکی و بدون به اشتراک گذاشتن نمونه های فیزیکی باشد، بنابراین نیاز به حمل و نقل و دست زدن به نمونه های بیولوژیک نیست. همچنین یک توجیه عملی برای نظارت و تعیین توالی به طور گسترده در سراسر جهان است(۲). اعتبار: Debbie Maizels / Springer Nature

بر اساس مطالعات قبلی در پیشگیری وکنترل واکسن آنفلوانزای فصلی، تهیه واکسن مبتنی بر ذرات ویروس از جمله واکسن‌های ویروسی غیرفعال و ضعیف‌شده ((۷۰) به نقل (۶۰)) استفاده شود. اولین‌ژنوم SARS-CoV-2 (ووهان–هو–۱) با موفقیت توالی‌یابی شد و توالی ژنومی آن در ۵ ژانویه سال ۲۰۲۰ به بانک ژنی ارسال شد (شماره دسترسی MN908947.3)((۷۱) به نقل (۶۰)). پس از آن ویروس به سرعت در حجم زیاد SARS-CoV-2 کشت و یک واکسن ویروس غیرفعال با کمک روشهای فیزیکی و شیمیایی موجود مانند UV ، فرمالدئید و بتاپروپیونولاکتون ((۷۲) به نقل (۶۰))تهیه شد.

واکسن‌های ویروس ضعیف شده در کاهش بیماریزایی در آسیب به ریه، کاهش تعداد نوتروفیل، و افزایش بیان سیتوکین پیش-التهابی در مقایسه با ویروس از نوع وحشی غربالگری دقیق SARS-CoV-2 شدند. هر دو نوع واکسن ویروس غیرفعال و ضعیف شده دارای معایب و عوارض جانبی هستند.

طرح های جدید واکسن بر اساس آنتی ژن حفاظت‌شده/ پپتیدهای مشتق شده از SARS-CoV-2 باید در نظر گرفته شود. نسخه های جمع آوری شده ژنوم های SARS-CoV-2 ، توسعه زیرمجموعه واکسنهای مبتنی بر ویروس را تسهیل می کنند.

SARS-CoV-2 ، که شبیه به سارس و سندرم تنفسی کرونا ویروس خاورمیانه(مرس) است. این ویروس پوشش‌دار دارای ژنوم RNA، تک رشته مثبت؛ ۲۹،۸۹۱ نوکلئوتید، پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری ویروس را در۱۲ قالب خواندن ژن، رمزگذاری می کنند. SARS-CoV-2 بالغ دارای چهار پروتئین ساختاری است ((۷۳) به نقل (۶۰))، پوشش (E[1])، غشای (M[2]) ، نوکلئوکپسید (N[3]) و اسپایک (S[4]). این پروتئین‌ها به عنوان آنتی‌ژن برای افزایش پاسخ آنتی‌بادی و لنفوسیت T $CD4^+$ / $CD8^+$ ((۷۴) به نقل (۶۰)) بکارمیروند. بهرحال، واکسنهای زیر واحدی به ادجوانت مناسب و تزریق متوالی دز یاداور نیاز دارند، واکسن های زیرواحدی مانند آنتی‌ژن PreS1 و PreS2 سطح ویروس هپاتیت B، در تست‌های بالینی حفاظت ایجاد نمی‌کنند. واکسن های DNA و mRNA ساده‌تر طراحی و سریعاً وارد مراحل آزمایش‌های بالینی میشوند. واکسن‌های ناقل ویروسی همچنین می‌توانند به سرعت و بدون نیاز به ادجوانت ((۷۵) به نقل (۶۰)) ساخته و مورد استفاده قرار گیرند. ولی توسعه کاندیدهای واکسن تا زمانی که اپی‌توپ های آنتی‌ژن شناسایی نشوند، شروع نمی شود.

پروتئین های E و M عملکرد مهمی در گردهمایی ذرات ویروس دارند و پروتئین N برای همانندسازی ژنوم ویروس ضروری است. حذف پروتئین E ، بیماریزایی CoVs[5] را از بین میبرد، مطالعات متعددی پتانسیل سویه نوترکیب سارس یا مرس را دریک پروتئین E جهش یافته در واکسن‌های زنده ضعیف شده بررسی کرده‌اند((۷۶) به نقل (۶۰)). پروتئین M می تواند پاسخ ایمنی ناشی از پروتئین N ، در DNA واکسن سارس تقویت کند؛ ((۷۷) به نقل (۶۰)) پروتئین N در خانواده *کرونا‌ویریده* حفاظت شده است ولی کاندید مناسبی برای تولید واکسن نیست، آنتی بادی علیه N پروتئین از SARS -CoV-2 ، ایمنی‌زایی لازم در برابر عفونت را فراهم نمی‌کند. گلیکوپروتئین مهم S از SARS-CoV-2 مسئول اتصال ویروس و ورودآن به میزبان است((۷۸) به نقل (۶۰)). پروتئین پیش‌ساز S از SARS-CoV-2 می تواند با واکنش پروتئولیتیکی به زیر واحد S1 (685a) و S2 (588aa) تبدیل گردد. پروتئین S2 به خوبی در بین ویروس های SARS-CoV-2 حفاظت شده است و ۹۹٪ آن

[1] Envelope
[2] Membrane
[3] *Nucleocapsid*
[4] Spike
[5] Coronaviruses

شبیه سویه‌ای است که از SARS-CoVs10 خفاش جدا شده است. طراحی واکسن براساس پروتئین S2 با طیف گسترده اثر ضد ویروسی، ارزش آزمایش برروی مدل های حیوانی را دارد. آنتی بادی برعلیه ناحیه حفاظت شده ساقه در گیرنده گلیکوپروتئینی هماگلوتینین در ویروس انفلوانزا نشان داد که این ناحیه واکنش ایمنی متقاطع دارد، اما در خنثی‌سازی ویروس انفلوانزا قدرت کمتری دارد. در مقابل، زیرواحد S1 محل اتصال به گیرنده (RBD[1])، برای ورود ویروس به سلولهای حساس میزبان از طریق آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2[2]) است. S1پروتئین 2019-nCoV حدود ۷۰٪ به سویه سارس انسانی شباهت دارد. بیشترین تعداد تغییرات اسیدهای آمینه در محل اتصال به گیرنده در زیر دمین خارجی واقع شده است، که مسئولیت تعامل مستقیم بین گیرنده ویروس ورسپتور میزبان است((۷۳) به نقل (۶۰)). مسدود کردن ورود اولیه ویروس به عنوان یک استراتژی موفق در کنترل عفونت ویروسی پیشنهاد شده است. بر اساس توسعه واکسن سارس، اکثر کاندیداهای واکسن، پروتئین S را هدف قرار میدهند، که پاسخ های آنتی-بادی خنثی کننده و ایمنی سلولی حفاظتی را در برابر SARS-CoVs12 تحریک می کند. بنابراین، تولید آنتی‌بادی های هدفمند براساس زیر واحد S1 ویروس SARS-CoV-2 می تواند یک روش مهم در پیشگیری و درمان باشد که در مدلهای حیوانی بیشتری قبل از انجام آزمایش‌های بالینی انسان باید بررسی شود.

روش تزریق واکسن و استراتژی واکسیناسیون موارد مهمی هستند که برای دستیابی به ایمنی موثر ضد ویروسی در نظر گرفته میشوند. ویروس SARS-CoV-2 تنفسی در مدفوع نیز نشان داده شد، استفاده از واکسن ها از راه خوراکی یا آئروسل باعث پاسخ های ایمنی مخاطی می شود و یکی از روش‌های ممکن در تولید واکسن SARS-CoV2 هستند. یک DNA ناقل برای تهیه DNA واکسن ((۷۹) به نقل (۶۰))، یک ویروس تضعیف شده برای طراحی واکسن‌های کایمر ((۸۰) به نقل (۶۰))، و مهندسی باکتریهای تولید کننده وزیکول غشایی ((۸۱) به نقل (۶۰)) می توانند برای طراحی واکسن مورد بررسی قرار گیرند.

واکسن های مبتنی بر ذرات ویروس برای مقابله با کوید ۱۹ نیز به کار می رود. علاوه بر واکسن های ویروس غیر فعال یا تضعیف شده، واکسنهای زیر واحدی مانند پروتئین S1 و یا اتصال دهنده گیرنده SARSCoV-2 نیز اهداف ارزشمندی برای طراحی واکسن هستند. ترکیب واکسنهای زیر واحد جدید بهمراه ادجوانت جدید مانند آلوم یک استراتژی سریعتر و بی-خطرتر را برای انتقال سریع به مراحل آزمایشات اولیه بالینی نشان دهد ولی ممکن است، اثر حفاظتی به اندازه کافی قوی نباشد.

شواهد اپیدمیولوژی نشان می دهد برخی از تفاوت‌های درعوارض مرگ و میر ناشی از کوید۱۹ در سراسر دنیا ممکن است تا حدی با کمک سیاست واکسیناسیون ب ث ژ BCG[3] یک کشور توجیه شود. واکسیناسیون ب ث ژ اثرات ایمنی "هترولوگ" یا غیر اختصاصی مثبت دارند که بهبود پاسخ نسبت به سایر بیماری‌های غیر میکوباکتریوم سبب می شود. موشهای واکسینه شده ب ث ژ آلوده به ویروس، با افزایش تولید IFN-Y[4] توسط سلول های T CD4$^+$[5]محافظت می شوند. این پدیده "ایمنی خاطره ای" نامگذاری شده است و می تواند به علت تغییرات متابولیک و اپی‌ژنتیکی باشد که سبب افزایش بیان سیتوکین های التهابی میشود. واکسیناسیون ب ث ژ ترشح سیتوکین‌های ضد التهابی، به ویژه IL-1B[6] را نشان می دهد که بیانگر نقش مهمی در ایمنی ضد ویروسی ایفا می کند(۸۲). در جدول ۴ به برخی از واکسن های کوید۱۹ که در آزمایشات بالینی هستند، اشاره دارد.

چشم انداز آینده

واکسن ها نقش اساسی در محافظت از میزبان در برابر بیماریهای عفونی دارند و مرگ و میر را به میزان قابل توجهی در سراسر جهان کاهش می دهند. ولی بسیاری از کاندیداهای واکسن بیماریهای نوپدید نتوانسته اند وارد مرحله کارازمایی بالینی شوند. نکته قابل توجه در این زمینه تب لسا، یک بیماری خونریزی ویروسی است که از زمان کشف آن از ۵۰ سال پیش در بسیاری از مناطق غرب آفریقا مسئول بیش از ۳۰۰۰۰۰ مورد بیماری جدی و تقریباً ۳۰۰۰ مرگ در هر سال است. در طی سال ۲۰۱۸ ، تب هموراژیک لاسا باعث افزایش غیرمعمول ابتلا در نیجریه شد، بنابراین سازمان جهانی بهداشت این بیماری را به عنوان اورژانس درجه ۲بهداشت عمومی طبقه بندی کرد. ولی تاکنون هیچ واکسنی تصویب نشده است.

داده های بالینی نشان می دهد که چندین فنآوری پتانسیل تولید واکسن‌های محافظ تب هوموراژیک لاسا را دارند. بنابراین، نبود واکسن بالینی پس از ۵۰ سال از ابتدای مشاهده بیماری، به عوامل دیگری مانند ملاحظات اقتصادی یا مسائل ایمنی برای نظارت دقیق مداخلات پزشکی وابسته است((۸۳) به نقل از(۴)).

[1] Receptor-binding domain
[2] *Angiotensin-converting enzyme 2*
[3] Bacillus Calmette–Guérin
[4] *Interferon gamma*
[5] *T* helper cells
[6] *Interleukin 1 beta*

جدول۴ – واکسن هایی کاندید کوید۱۹ که در مرحله کارآزمایی بالینی است(۸۶)

	نام واکسن	کمپانی تولید کننده	نوع واکسن	مرحله آزمایش بالینی	مشخصات	کشور
۱	mRNA-1273	مدرنا	RNA	فاز۱–اولین دز به بیماران تجویز شد	اولین دز واکسن به یک انسان در ایالات متحده آمریکا تجویز شد. واکسن شامل mRNA سنتتیک است که سبب تولید آنتی-بادی و تحریک پاسخ ایمنی برعلیه SARS-Cov-2 می شود	
۲	Ad5-nCov	کان سینو بیو	وکتور ویروسی فاقد همانند سازی	فاز۱	برعلیه ویروس ابولا موفق بوده است(زمان تجاری سازی ۳ سال) واکسیناسیون برپایه وکتورویروس گسترش می یابد(آدنوویروس). این وکتور حاو ژنهایی کدکننده ست که پروتئین اسپایک SARS-Cov-2 را بیان می کند	
۳	chAdox1-nCov	دانشگاه اکسفورد	وکتور ویروسی فاقد همانند سازی	فاز۲/۱	۵۰۰ نفر ثبت‌نام کردند. افرادی که این واکسن کاندید را دریافت کردند. وکتور ویروسی فاقد همانندسازی است که در داخل سلول به صورت RNA بیان می شود	
۴	LV-SMNENP-DC	انیستیتو پزشکی ایمونوژن شینگین	لنتی ویروس	فاز۲/۱	تست برروی کاندید واکسن آغاز گردید. در واکسن از وکتور لنتی ویروس استفاده شده است که تعداد کمی از ژن ویروس کوید۱۹ را برای عرضه آنتی‌ژن مربوط برروی دندریتک سل و T-cell دارند	
۵	واکسن BCG	گروه تحقیقاتی هلند	ویروس زنده ضعیف شده (LAV)	فاز۳/۲	دریافت مجدد واکسن BCG در اصل برای توبرکلوزیس ، برعلیه SARS-Cov-2 استفاده می شود. برای مراقبین سلامت که احتمال خطر آلودگی در آنها بالاست.. ۱۰۰۰ نفر در ۸ بیمارستان این دارو و دارونما را دریافت کردند	
۶	واکسن BCG	انیستیتو تحقیقاتی کودکان مورداک	ویروس زنده ضعیف شده (LAV)	فاز۳/۲	در مرحله آزمایش بالینی BRACE به صورت تصادفی در چند مرکز استرالیا برروی ۴۰۰۰ نفر از مراقبین سلامت واکسن توبرکلوزیس آزمایش شده است	

الگوی ظهور بیماری از عامل بیماریزای ویروسی حیوانات به انسان یک تهدید است. این امر باعث می شود تا شناسایی، کنترل و پیشگیری از بیماری به یک هدف دشوار تبدیل شود، به ویژه هنگامی که عامل بیماریزای جدید کاملاً ناشناخته است.

نظارت دقیق یک برنامه کنترل موفق است، مهار مؤثر یک عامل بیماریزا نوپدید، قبل از اینکه ویروس حیوانی فرصت ورود به جمعیت‌های انسانی را داشته باشند، با کمک واکسیناسیون گسترده انجام می گیرد ((۸۴) به نقل از(۴)). محدودیت عمده در مورد واکسیناسیون معمولی الزام برای تلقیح به حیوان است – یک استراتژی پرهزینه و غیرعملی برای گونه‌هایی که اغلب در معرض عوامل بیماریزا پرخطر دخیل هستند.

کار نظارتی با تمرکز روی ویروس حیوانی که از عوامل بیماریزا در انسان هستند، یک هدف مطلوب است. در حال حاضر، پیش بینی عوامل بیماریزای بعدی حیوانی به عنوان بیماریهای مهم بشری در سطح جهانی ممکن نیست، در مرحله اول انتقال ویروس جدید حیوانی به انسان، ویروسهای بیماریزا اغلب از نظر انتقال پایدار انسان به انسان در میزبان جدید انسانی خود سازگار نیستند((۸۵) به نقل از(۴)). بنابراین، این مرحله تاخیر، می تواند فرصتی باشد برای کنترل فشارهای غیرمترقبه یک عامل بیماریزای جدید قبل از اینکه خود را در میزبان انسان تطبیق

دهد. هدف قرار دادن واکسن برعلیه عوامل بیماریزا در گونه های حیوانات می تواند مزایای مفیدی را به همراه آورد.

نتیجه‌گیری

پاتوژن های نوپدید از بزرگترین خطرات برای سلامت هستند. اختلافات شدید در زیرساخت مراقبت های بهداشتی در هرکشور بر میزان انتقال عوامل بیماری زا نو ظهور از انسان به انسان تأثیر دارد. آماده سازی برای اپیدمی بیماری ویروسی نوپدید یک مؤلفه اصلی برای دستیابی به اهداف توسعه پایدار سازمان ملل است. با وجود تهدید قریب الوقوع بیماری همه‌گیر از ویروس های نوپدید، ابزارهای فناوری و توانایی برای دستیابی به سطح قابل توجهی از آماده‌سازی پیشرفته قبل از اپیدمی بعدی نیاز است. واکسیناسیون یک روش مناسب است. بر این اساس، فناوری‌های جدید بسترهای خاص برای طراحی و صدور مجوز واکسن جدید فراهم می کنند. علاوه بر این، توانایی سیستم عامل برای هدف قرار دادن چندین عامل بیماریزا به توجیه سرمایه گذاری مورد نیاز، برای ساخت و نگهداری زیرساخت های تولیدی در این زمینه، کمک می کند، بطوریکه یک واحد تولید می تواند در هر زمان آماده تولید چندین واکسن باشد.

این مقاله تلفیقی است از:

1. Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: preparing for the next pandemic Barney S. Graham * and Nancy J. Sullivan*, Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. *e-mail: bgraham@nih.gov; nsullivan@nih.gov
2. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention B. Afrough, S. Dowall and R. Hewson, Virology and Pathogenesis Laboratory, National Infection Service, Public Health England, Salisbury, UK.
3. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines Weilong Shang [1] , Yi Yang [1] , Yifan Rao[1] and Xiancai Rao[1], Department of Microbiology, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), 400038 Chongqing, China. ✉email: raoxiancai@126.com

منابع

1- Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. New England Journal of Medicine. 2012;366(5):454-61.

2- Graham BS, Sullivan NJ. Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: preparing for the next pandemic. Nature immunology. 2018;19(1):20.

3- Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. The Lancet. 2012;380(9857):1936-45.

4- Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. Clinical & Experimental Immunology. 2019;196(2):157-66.

5- Resolution GA. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015, 70/1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015.

6- Wu X, Zhou T, Zhu J, Zhang B, Georgiev I, Wang C, et al. Focused evolution of HIV-1 neutralizing antibodies revealed by structures and deep sequencing. Science. 2011;333(6049):1593-602.

7- Joyce MG, Wheatley AK, Thomas PV, Chuang G-Y, Soto C, Bailer RT ,et al. Vaccine-induced antibodies that neutralize group 1 and group 2 *Influenza* A viruses. Cell. 2016;166(3):609-23.

8- Villar RF, Patel J, Weaver GC, Kanekiyo M, Wheatley AK, Yassine HM, et al. Reconstituted B cell receptor signaling reveals carbohydrate-dependent mode of activation. Scientific reports. 2016;6:36298.

9- Jardine J, Julien J-P, Menis S, Ota T, Kalyuzhniy O, McGuire A, et al. Rational HIV immunogen design to target specific germline B cell receptors. Science. 2013;340(6133):711-6.

10- Andrews SF, Graham BS, Mascola JR, McDermott AB. Is it possible to develop a "universal" influenza virus vaccine? Immunogenetic considerations underlying B-cell biology in the development of a pan-subtype *Influenza* A vaccine targeting the hemagglutinin stem .Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2018;10(7):a029413.

11- Yassine HM, Boyington JC, McTamney PM, Wei C-J, Kanekiyo M, Kong W-P, et al. Hemagglutinin-stem nanoparticles generate heterosubtypic influenza protection. Nature medicine. 2015;21(9):1065.

12- Hahn BH, Shaw GM, De KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. Science. 2000;287(5453):607-14.

13- Plotkin SA. Vaccines for epidemic infections and the role of CEPI. Human vaccines & immunotherapeutics. 2017;13(12): 2755-62.

14- Slaoui M, Mullard A. Moncef Slaoui. Nature reviews Drug discovery. 2015;14(7):452-3.

15- Clarke DK, Hendry RM, Singh V, Rose JK, Seligman SJ, Klug B, et al. Live virus vaccines based on a vesicular stomatitis virus (VSV) backbone: standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. Vaccine. 2016;34(51):6597-609.

16- Liu MA, Wahren B, Hedestam GBK. DNA vaccines: recent developments and future possibilities. Hum Gene Ther. 2006;17(11):1051-61.

17- Rose JK, Clarke DK .Rhabdoviruses as vaccine vectors: from initial development to clinical trials. Biology and Pathogenesis of *Rhabdo*-and *Filoviruses*: World Scientific; 2015. p. 199-230.

18- Roberts A, Buonocore L, Price R, Forman J, Rose JK. Attenuated vesicular stomatitis viruses as vaccine vectors. Journal of virology. 1999;73(5):3723-32.

19- Norrby E. Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. J Exp Med. 2007;204(12):2779-84.

20- Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. Adv Virus Res. 2003;60:343-95.

21- Rice CM, Grakoui A, Galler R, Chambers TJ. Transcription of infectious yellow fever RNA from full-length cDNA templates produced by in vitro ligation. New Biol. 1989;1(3):285-96.

22- Bonaldo MC, Sequeira PC, Galler R. The *Yellow fever* 17D virus as a platform for new live attenuated vaccines. Human vaccines & immunotherapeutics. 2014;10(5):1256-65.

23- Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. Vaccine. 2011;29(42):7229-41.

24- Brennan B, Welch SR, McLees A, Elliott RM. Creation of a recombinant Rift Valley fever virus with a two-segmented genome. Journal of virology. 2011;85(19):10310-8.

25- Rossi SL, Guerbois M, Gorchakov R, Plante KS, Forrester NL, Weaver SC. IRES-based Venezuelan equine encephalitis vaccine candidate elicits protective immunity in mice. Virology. 2013;437(2):81-8.

26- Burns CC, Shaw J, Campagnoli R, Jorba J, Vincent A, Quay J, et al. Modulation of *Poliovirus* replicative fitness in HeLa cells by deoptimization of synonymous codon usage in the capsid region. J Virol. 2006;80(7):3259-72.

27- Tatsis N, Ertl HC. Adenoviruses as vaccine vectors. Molecular Therapy. 2004;10(4):616-29.

28- Fausther-Bovendo H, Kobinger GP. Pre-existing immunity against Ad vectors: humoral, cellular, and innate response, what's important? Hum Vaccin Immunother. 2014;10(10):2875-84.

29- Brown F, Schild G, Ada G. Recombinant vaccinia viruses as vaccines. Nature. 1986;319(6054):549-50.

30- Smith GL, Moss B. Infectious *Poxvirus* vectors have capacity for at least 25 000 base pairs of foreign DNA. Gene. 1983;25(1):21-8.

31- Alcock R, Cottingham MG, Rollier CS, Furze J, De Costa SD , Hanlon M, et al. Long-term thermostabilization of live poxviral and adenoviral vaccine vectors at supraphysiological temperatures in carbohydrate glass. Science translational medicine. 2010;2(19):19ra2-ra2.

32- Volz A, Sutter G. Modified vaccinia virus Ankara: history, value in basic research, and current perspectives for vaccine development. Adv Virus Res. 97: Elsevier; 2017. p. 187-243.

33- Nagata LP, Irwin CR, Hu WG, Evans DH. Vaccinia-based vaccines to biothreat and emerging viruses. Biotechnol Genet Eng Rev. 2018;34(1):107-21.

34- Buttigieg K, Dowall S, Findlay-Wilson S, Miloszewska A, Rayner E. A Novel Vaccine against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Protects. 2014.

35- Andino R, Silvera D, Suggett SD, Achacoso PL, Miller CJ, Baltimore D, et al .Engineering *Poliovirus* as a vaccine vector for the expression of diverse antigens. Science. 1994;265(5177):1448-51.

36- Frolov I, Agapov E, Hoffman TA, Prágai BM, Lippa M, Schlesinger S, et al. Selection of RNA replicons capable of persistent noncytopathic replication in mammalian cells. Journal of virology. 1999;73(5):3854-65.

37- Lundstrom K. Replicon RNA viral vectors as vaccines. Vaccines. 2016;4(4):39.

38- Kainulainen MH, Spengler JR, Welch SR, Coleman-McCray JD, Harmon JR, Klena JD, et al. Use of a scalable replicon-particle vaccine to protect against lethal *Lassa* virus infection in the guinea pig model. The Journal of infectious diseases. 2018;217(12):1957-66.

39- Halfmann P, Ebihara H, Marzi A, Hatta Y, Watanabe S, Suresh M, et al. Replication-deficient ebolavirus as a vaccine candidate. Journal of virology. 2009;83(8):3810-5.

40- Dodd KA, Bird BH, Metcalfe MG, Nichol ST, Albariño CG. Single-dose immunization with virus replicon particles confers rapid robust protection against *Rift Valley fever* virus challenge. Journal of virology. 2012;86(8):4204-12.

41- Buonaguro L, L Tornesello M, M Buonaguro F. Virus-like particles as particulate vaccines. Current HIV research. 2010;8(4):299-309.

42- Jain NK, Sahni N, Kumru OS, Joshi SB, Volkin DB, Middaugh CR. Formulation and stabilization of recombinant protein based virus-like particle vaccines. Advanced drug delivery reviews. 2015;93:42-55.

43- Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. EMBO molecular medicine. 2014;6(6):708-20.

44- Liu MA, Wahren B, Hedestam GBK. DNA vaccines: recent developments and future possibilities. Human gene therapy. 2006;17(11):1051-61.

45- Powell K. DNA vaccines—back in the saddle again? : Nature Publishing Group; 2004.

46- Ledgerwood JE, Pierson TC, Hubka SA, Desai N, Rucker S, Gordon IJ, et al. A West Nile virus DNA vaccine utilizing a modified promoter induces neutralizing antibody in younger and older healthy adults in a phase I clinical trial. Journal of Infectious Diseases. 2011;203(10):1396-404.

47- Martin JE, Sullivan NJ, Enama ME, Gordon IJ, Roederer M, Koup RA, et al. A DNA vaccine for *Ebola* virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. Clin Vaccine Immunol. 2006;13(11):1267-77.

48- Boshra H, Lorenzo G, Rodriguez F, Brun A. A DNA vaccine encoding ubiquitinated Rift Valley fever virus nucleoprotein provides consistent immunity and protects IFNAR−/− mice upon lethal virus challenge. Vaccine. 2011;29(27):4469-75.

49- Porter KR, Ewing D, Chen L, Wu S-J, Hayes CG, Ferrari M, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a vaxfectin-adjuvanted tetravalent dengue DNA vaccine. Vaccine. 2012;30(2):336-41.

50- Mallilankaraman K, Shedlock DJ, Bao H, Kawalekar OU, Fagone P, Ramanathan AA, et al. A DNA vaccine against *Chikungunya* virus is protective in mice and induces neutralizing antibodies in mice and nonhuman primates. PLoS neglected tropical diseases. 2011; 5(1).

51- Purcell AW, McCluskey J, Rossjohn J. More than one reason to rethink the use of peptides in vaccine design. Nature reviews Drug discovery. 2007;6(5):404-14.

52- Paris R, Bejrachandra S, Thongcharoen P, Nitayaphan S, Pitisuttithum P, Sambor A, et al. HLA class II restriction of HIV-1 clade-specific neutralizing antibody responses in ethnic Thai recipients of the RV144 prime–boost vaccine combination of ALVAC-HIV and AIDSVAX® B/E. Vaccine. 2012;30(5):832-6.

53- Sirskyj D, Diaz Mitoma F, Golshani A, Kumar A, Azizi A. Innovative bioinformatic approaches for developing peptide-based vaccines against hypervariable viruses. Immunology and cell biology. 2011;89(1):81-9.

54- Spiesschaert B, McFadden G, Hermans K, Nauwynck H, Van de Walle GR. The current status and future directions of myxoma virus, a master in immune evasion. Vet Res. 2011;42:76.

55- Rizvanov AA, Khaiboullina SF, van Geelen AG, Jeor SCS. Replication and immunoactivity of the recombinant Peromyscus maniculatus *Cytomegalovirus* expressing hantavirus G1 glycoprotein in vivo and in vitro. Vaccine. 2006;24(3):327-34.

56- Nuismer SL, Althouse BM, May R, Bull JJ, Stromberg SP, Antia R. Eradicating infectious disease using weakly transmissible vaccines. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2016;283(1841):20161903.

57- Organization WH. Polio vaccines: WHO position paper, March 2016–recommendations. Vaccine. 2017. 35(9): 9-1197.

58- Denis M, Knezevic I, Wilde H, Hemachudha T, Briggs D, Knopf L. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. Vaccine. 2019;37:A99-A106.

59- Elmgren L, Li X ,Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, et al. A global regulatory science agenda for vaccines. Vaccine. 2013;31 Suppl 2:B163-75.

60- Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. npj Vaccines. 2020;5(1):1-3.

61- Wrammert J, Smith K, Miller J, Langley WA, Kokko K, Larsen C, et al. Rapid cloning of high-affinity human monoclonal antibodies against influenza virus. Nature. 2008;453(7195):667-71.

62- McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al .Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. Science. 2013;340(6136):1113-7.

63- Furman D, Davis MM. New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. Vaccine. 2015; 33(4081-5271).

64- Dormitzer PR. Rapid production of synthetic *Influenza* vaccines. Influenza Pathogenesis and Control-Volume II: Springer; 2014. p. 237-73.

65- Joyce MG, Kanekiyo M, Xu L, Biertümpfel C, Boyington JC, Moquin S, et al. Outer domain of HIV-1 gp: 120 antigenic optimization, structural malleability, and crystal structure with antibody VRC-PG04. Journal of virology. 2013;87(4):2294-306.

66- Li L, Lok S-M, Yu I-M, Zhang Y, Kuhn RJ, Chen J, et al. The flavivirus precursor membrane-envelope protein complex: structure and maturation. Science. 2008;319(5871):1830-4.

67- Gilbert SC, Warimwe GM. Rapid development of vaccines against emerging pathogens: The replication-deficient simian *adenovirus* platform technology. Vaccine. 2017;35(35):4461-4.

68- Li Q ,Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel *coronavirus*–infected pneumonia. New England Journal of Medicine. 2020.

69- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. MedRxiv. 2020.

70- Control CfD, Prevention. Prevention and control of seasonal *Influenza* with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2013;62(RR-07):1.

71- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.

72- Jiang S, He Y, Liu S. SARS vaccine development. Emerging infectious diseases. 2005;11(7):1016.

73- Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):221-36.

74- Regla-Nava JA, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, Castaño-Rodríguez C, et al. Severe acute respiratory syndrome *coronaviruses* with mutations in the E protein are attenuated and promising vaccine candidates. Journal of virology. 2015;89(7):3870-87.

75- Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. Nature Reviews Microbiology. 2009;7(3):226-36.

76- Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2013;11(12):836-48.

77- Shi S-Q, Peng J-P, Li Y-C ,Qin C, Liang G-D, Xu L, et al. The expression of membrane protein augments the specific responses induced by SARS-CoV nucleocapsid DNA immunization. Molecular immunology. 2006;43(11):1791-8.

78- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2):135.

79- Yang Z-y, Kong W-p, Huang Y, Roberts A, Murphy BR, Subbarao K, et al. A DNA vaccine induces SARS *coronavirus* neutralization and protective immunity in mice. Nature. 2004;428(6982):561-4.

80- Rauch S, Jasny E, Schmidt KE ,Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. Frontiers in immunology. 2018;9:1963.

81- Yuan J, Yang J, Hu Z, Yang Y, Shang W, Hu Q, et al. Safe staphylococcal platform for the development of multivalent nanoscale vesicles against viral infections. Nano letters. 2018;18(2):725-33.

82- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. medRxiv. 2020.

83- Innovations CfEP. Global partnership launched to prevent epidemics with new vaccines. 2017.

84- Jones BA, Grace D, Kock R, Alonso S, Rushton J, Said MY, et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(21):8399-404.

85- Parrish CR, Holmes EC, Morens DM, Park EC, Burke DS, Calisher CH, et al. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases. Microbiol Mol Biol Rev. 2008;72(3):457-70.

86- Available from: https://www.instagram.com/p/B-ntoD9J9j2/?igshid=5wl741g3k0kh.

The importance of vaccination in the control of the emerging viral diseases outbreaks

Darvishalipour Sh.

Faculty of Biotechnology, Semnen University, Semnan, I.R. of Iran

Abstract

During the past decade several new viruses have emerged making a global health threat. The most pandemic threats are due to the either zoonotic or vector-borne viruses. The emerging of new infectious diseases continue to be threaten of public health and the social activities including traveling or trade help to sustain and spread of the viruses. Developing methods to manage and predict the behavior of pathogens is critical to achieve the United Nations Sustainable goals. Much of the agency's work involves designing and producing the vaccines for the new viruses. Vaccines are important factors to prevent the viral infections when the other medical options are limited or unusable , or the infections result is unpredictable. Classical planning for the development of new vaccines against the emerging viruses should be based on the advanced molecular techniques. This paper aims to review the use of molecular technology in the managing new viral diseases and designing new patterns for vaccine development.

Key words: Vaccine, Epidemy, new viruses