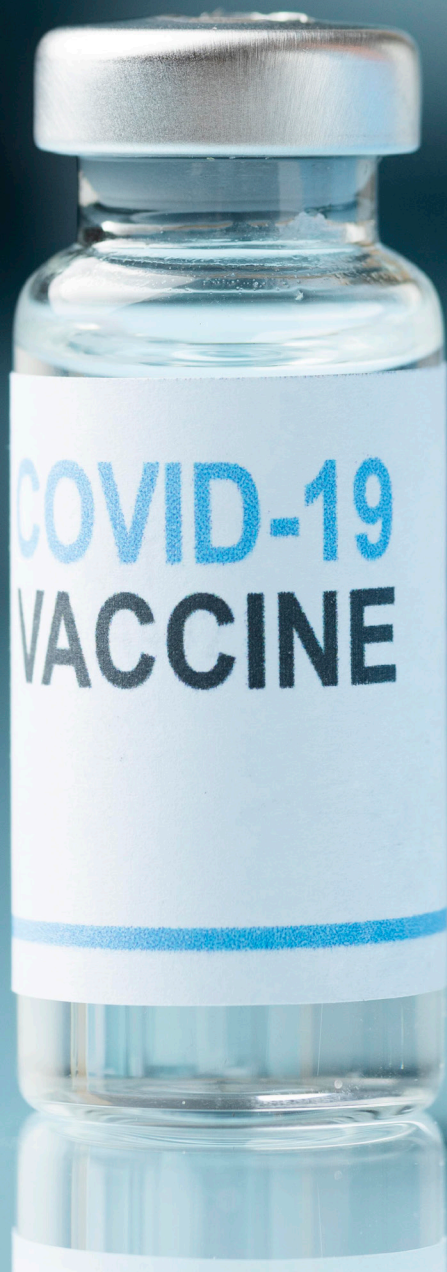


# به توان سلول

ویژه نامه هفته جهانی واکسیناسیون  
۲۴ تا ۳۰ آوریل



آنچه در این ویژه نامه می خوانید:

- ◀ تاریخچه انواع واکسن‌ها
- ◀ رویکرد بیوانفورماتیکی در طراحی واکسن: واکسن‌شناسی به روش معکوس
- ◀ وکتورهای ویروسی به عنوان واکسن
- ◀ گیاهان، واکسن‌های آینده



# بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

فصلنامه علمی- دانشجویی زیست شناسی دانشگاه الزهراء (س) تهران  
ویژه نامه هفته جهانی واکسیناسیون، بهار ۱۴۰۲

صاحب امتیاز: انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهراء (س)

مدیر مسئول: مریم رنجبر

سر دبیر: مریم رنجبر

هیئت تحریریه این شماره: راضیه شفق، تارا شاهمرادی، مریم رنجبر، نسیم کاردان، فاطمه عربی

ویراستار: شایسته مقدم راد

استاد مشاور: دکتر نسیم قربانمهر

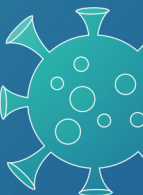
صفحه آرا، گرافیکست، طراح جلد: پوریا حسین آبادی

آدرس: تهران، ونک، ده ونک، دانشگاه الزهراء (س)

ساختمان معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهراء

رایانامه: btavancell2020@gmail.com

بهاء: رایگان



# سخن سردبیر

سلام. ویژه‌نامه نشریه به توان سلول منتشر شد. در این ویژه‌نامه که به مناسبت هفته جهانی واکسیناسیون گردآوری شده، مطالبی درباره گسترش واکسن‌ها در گذشته، امروزه و البته امیدهای آینده آن آورده شده است. در گذشته با انتشار اولین واکسن‌ها، با وجود استقبال دانشمندان، بی‌اعتمادی زیادی نسبت به آنها وجود داشت؛ چرا که واکسن با استفاده از عوامل همان بیماری ایجاد شده بود و ورود این عوامل به بدن پیش از وجود بیماری، در نظر بسیاری غیر منطقی به نظر می‌رسید. البته در نهایت با ورود واکسن‌ها به جهان، پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها که تا پیش از آن غیرقابل درمان یا کشنده بودند، صورت گرفت. امروزه دانشمندان و پزشکان در تلاشند تا واکسن‌هایی جدید با روش‌های جدید تولید کنند، که بیماری‌های لاعلاج امروزی را تحت کنترل درآورند. در دوران پاندمی کرونا، با تلاش‌های فراوان در سراسر جهان واکسن‌هایی برای این بیماری تولید شد، که به مرور به کاهش همه‌گیری انجامید. امید است، با حمایت‌های بیشتر از فعالان این حوزه، تولیدات واکسن‌های داخلی افزایش یابد و این‌گونه دسترسی به این واکسن‌ها برای همه مردم کشور آسان‌تر شود.

با آرزوی موفقیت

مریم رنجبر، اردیبهشت ماه ۱۴۰۲



## فهرست مطالب

۵

تاریخچه انواع واکسن‌ها

۸

رویکرد بیوانفورماتیکی در طراحی  
واکسن: واکسن‌شناسی به روش معکوس

۱۱

وکتورهای ویروسی به عنوان  
واکسن

۱۳

گیاهان، واکسن‌های آینده

# تاریخچه انواع واکسن‌ها

راضیه شفق

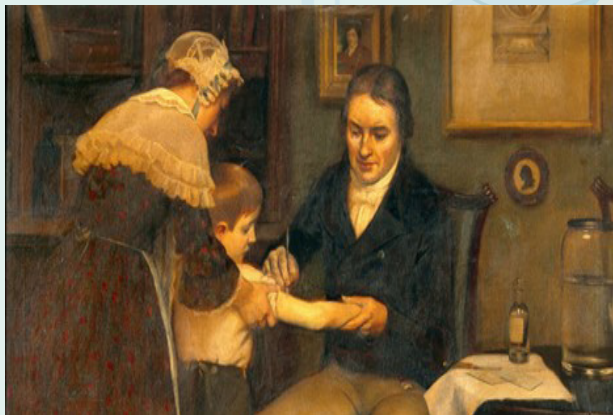
تارا شاهمرادی

دانشجویان کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران

برای قرن‌ها، انسان‌ها به دنبال راه‌هایی برای محافظت از یکدیگر در برابر بیماری‌های کشنده بوده‌اند. تحقیق در زمینه واکسن‌ها می‌تواند سوالات اخلاقی و چالش برانگیزی را مطرح کند زیرا برخی از آزمایشات انجام شده برای توسعه واکسن‌ها در گذشته، امروز از نظر اخلاقی قابل قبول نیستند. واکسن‌ها، بیش از هر اختراع پزشکی دیگری در تاریخ، جان انسان‌ها را نجات داده‌اند. همچنین می‌توان گفت که واکسن‌ها از مهم‌ترین مداخلات بهداشت عمومی در تاریخ هستند.

تقریباً از قرن پانزدهم، مردم در نقاط مختلف جهان با قرار دادن عمدی افراد سالم در معرض آبله تلاش کرده‌اند تا از بیماری جلوگیری کنند؛ در سال ۱۷۹۶، پزشک انگلیسی Edward Jenner این فرضیات را گسترش داد و یک پسر ۸ ساله به نام جیمز فیپس را با مواد جمع‌آوری شده از زخم آبله گاوی، واکسینه کرد. فیپس علی‌رغم اینکه چندین روز از واکنش موضعی رنج می‌برد، بهبودی کامل پیدا کرد. دو ماه بعد، در جولای ۱۷۹۶، او فیپس را با مواد حاصل از زخم آبله انسانی واکسینه کرد تا مقاومت فیپس را آزمایش کند. فیپس در سلامت کامل باقی ماند و تبدیل به اولین انسانی شد که علیه آبله واکسینه شده است. اصطلاح «واکسن» بعداً ابداع شد که از کلمه لاتین گاو، یعنی Vacca گرفته شده است.

در سال ۱۸۷۲، لویی پاستور با وجود تحمل سبکته مغزی و مرگ ۲ تن از دخترانش بر اثر حصبه، اولین واکسن تولید شده در آزمایشگاه را ایجاد کرد: واکسن وبای پرندگان. همچنین در سال ۱۸۸۵، لویی پاستور با موفقیت از ابتلا به هاری جلوگیری کرد. پاستور پزشک متخصص نبود اما یک دوره‌ای با ۱۳ تزریق را آغاز می‌کند که هر تزریق، حاوی دوز قوی‌تری از ویروس هاری بوده است.



شکل ۱: تزریق اولین واکسن به یک پسر ۸ ساله در سال ۱۷۹۶

<https://www.sciencemuseum.org.uk/objects-and-stories/medicine/smallpox-and-story-vaccination>

از سال ۱۹۱۸ تا ۱۹۱۹، همه‌گیری آنفلوآنزای اسپانیایی حدود ۲۰ تا ۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان از بین برد. آزمایش‌های اولیه با واکسن‌های آنفلوآنزا انجام می‌شود. دانشکده پزشکی ارتش ایالات متحده ۲ میلیون دوز را در سال ۱۹۱۸ آزمایش می‌کند، اما نتایج قطعی به دست نمی‌آید.

در سال ۱۹۳۷، Eugen Haagen و Max Theiler، Hugh Smith

واکسن 17D را علیه تب زرد ساختند. این واکسن در سال

۱۹۳۸ تایید شد و بیش از یک میلیون نفر در همان سال آن را دریافت کردند و Theiler برنده جایزه نوبل شد.

در سال ۱۹۳۹، باکتری شناسان Pearl Kendrick و Grace Eldering، اثربخشی واکسن سیاه سرفه را نشان دادند. تا سال ۱۹۴۵، اولین واکسن آنفلوآنزا برای استفاده نظامی تایید شد و پس از آن در سال ۱۹۴۶ برای استفاده غیرنظامی تایید شد.

از سال ۱۹۵۲ تا ۱۹۵۵، اولین واکسن موثر فلج اطفال توسط Jonas Salk ساخته شد و آزمایشات آن آغاز شد. Salk در سال بعد، واکسن را روی خود و خانواده‌اش آزمایش کرد و آزمایش‌های انبوهی با بیش از ۱.۳ میلیون



در سال ۱۹۸۸ به دنبال ریشه‌کنی آبله، سازمان جهانی بهداشت هدف خود را روی فلج اطفال قرار داد و یک طرح جهانی ریشه‌کنی فلج اطفال را راه‌اندازی کرد. در اواخر دهه ۱۹۸۰، فلج اطفال در ۱۲۵ کشور بومی بود و هدف این طرح ریشه‌کنی آن تا سال ۲۰۰۰ بود. تا سال ۱۹۹۴، فلج اطفال از قاره آمریکا ریشه‌کن شد و پس از آن در اروپا در سال ۲۰۰۲ قرار گرفت و تا سال ۲۰۰۳ این بیماری تنها در ۶ کشور بومی بود.

در سال ۱۹۹۵، Anne Szarewski تیمی را رهبری می‌کرد که نقش ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) را در تشخیص و غربالگری سرطان دهانه رحم بیان کرد و محققان کار بر روی واکسن HPV را آغاز کردند. ویروس‌های HPV بسیار شایع هستند، اغلب با حداقل علائم، اما گونه‌های پرخطر HPV می‌توانند باعث سایر بیماری‌ها، به ویژه سرطان دهانه رحم شوند. در سال ۲۰۰۶ اولین واکسن برای ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) تایید شد. واکسیناسیون HPV به راهی برای از بین بردن سرطان دهانه رحم تبدیل شد.

در سال ۲۰۱۹، اجرای آزمایشی واکسن مالاریا در غنا، مالاوی و کنیا راه‌اندازی شد. واکسن RTS/S اولین واکسنی است که می‌تواند کشنده‌ترین و شایع‌ترین گونه مالاریا را در کودکان خردسال به میزان قابل توجهی کاهش دهد، گروهی که بیشترین خطر مرگ بر اثر این بیماری را دارند.

در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰، مدیرکل WHO شیوع ویروس کرونای جدید ۲۰۱۹ (SARS-CoV-2) را به عنوان یک اضطراب بهداشت عمومی و نگرانی بین‌المللی اعلام کرد. در ۱۱ مارس، WHO تایید کرد که COVID-19 یک بیماری همه‌گیر است. واکسن‌های مؤثر کووید-۱۹ با سرعت بی‌سابقه‌ای تولید و توزیع شدند که برخی از آن‌ها از فناوری جدید mRNA استفاده می‌کردند. در دسامبر ۲۰۲۰، تنها یک سال پس از شناسایی اولین مورد کووید-۱۹، اولین دوزهای واکسن کووید-۱۹ تزریق شد. در سال ۲۰۲۱، رونمایی واکسن کووید-۱۹ با دوزهای تحویل و تجویز در سراسر قاره‌ها ادامه داشت. از ژوئن ۲۰۲۱، تقریباً ۸۵ درصد واکسن‌ها در کشورهای با درآمد بالا و متوسط رو به بالا تجویز شد. WHO از کشورهای عضو شده خواست که واکسیناسیون کارکنان بهداشتی و گروه‌های در معرض خطر را در کشورهای کم‌درآمد در اولویت قرار دهند تا از بیماری‌ها و مرگومیرهای شدید جلوگیری کنند.

از زمانی که اولین واکسن در جهان برای آبله ابداع

کودک در سال ۱۹۵۴ انجام شد. تا سال ۱۹۶۰، نوع دوم واکسن فلج اطفال که توسط Albert Sabin ساخته شد، مورد تایید قرار گرفت. واکسن Sabin با استفاده از ویروس به شکل ضعیف شده درآمده بود و می‌توانست به صورت خوراکی، مصرف شود. واکسن خوراکی فلج اطفال (OPV) اولین بار در اتحاد جماهیر شوروی و اروپای شرقی آزمایش و تولید شد. چکسلواکی اولین کشور در جهان است که فلج اطفال را از بین برد.

در سال ۱۹۶۷، سازمان بهداشت جهانی، اعلام کرد که هدف آن ریشه‌کنی آبله در بیش از ۳۰ کشور از طریق نظارت و واکسیناسیون بود. آبله تا این زمان بیشتر در اروپای غربی، آمریکای شمالی و ژاپن از بین رفته بود. در سال ۱۹۶۹، چهار سال پس از اینکه دکتر Baruch Blumberg ویروس هپاتیت B را کشف کرد، با یک میکروبیولوژیست به نام Irving Millman، برای ساخت اولین واکسن هپاتیت B، با استفاده از فرمی از ویروس که با گرما درمان شده بود، همکاری کرد. یک واکسن غیرفعال مشتق شده از پلاسما برای استفاده تجاری از سال ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۰ تأیید شد و یک واکسن مهندسی ژنتیکی (یا نو ترکیب DNA) که در سال ۱۹۸۶ ساخته شده که هنوز در حال استفاده است.

در سال ۱۹۷۱ واکسن سرخک (۱۹۶۳) با واکسن‌های تولید شده علیه اوریون (۱۹۶۷) و سرخچه (۱۹۶۹) در یک واکسن (MMR) توسط دکتر Maurice Hilleman ترکیب شد. در سال ۱۹۷۴، برنامه اساسی ایمن‌سازی (Essential Program on Immunization) توسط WHO برای توسعه برنامه‌های ایمن‌سازی در سراسر جهان ایجاد شد. اولین بیماری‌هایی که توسط EPI هدف قرار می‌گیرند دیفتیری، سرخک، فلج اطفال، کزاز، سل و سیاه سرفه هستند. در سال ۱۹۷۸ واکسن پلی‌ساکاریدی که برای محافظت در برابر ۱۴ سویه مختلف pneumococcal pneumonia استفاده می‌شد، مجوز دریافت کرد و در سال ۱۹۸۳ برای محافظت در برابر ۲۳ سویه گسترش یافت. در سال ۱۹۸۰ مجمع جهانی بهداشت، بر اساس توصیه کمیسیون جهانی سازمان جهانی بهداشت برای صدور گواهینامه ریشه‌کنی آبله، آبله را ریشه‌کن شده اعلام کرد. از دهه ۱۹۷۰ تا ۱۹۸۰ در ایالات متحده، موارد سیاه سرفه در سال ۱۹۷۶ به پایین‌ترین حد خود رسید. در سال ۱۹۸۵ اولین واکسن علیه بیماری‌های ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا نوع b (hib) توسط David H Smith، مجوز گرفت.



## ویژه‌نامه واکسیناسیون

شد، بیش از ۲ قرن می‌گذرد که مردم در برابر بیماری‌های کشنده واکسینه شده‌اند، تاریخ به ما آموخته است که پاسخ مؤثر به بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن، نیازمند زمان، حمایت مالی مداوم است. از شیوه‌های پیشگامانه در دهه ۱۵۰۰ تا فناوری‌های جدید مورد استفاده در واکسن‌های کووید-۱۹، راه‌درازی را پیموده‌ایم. واکسن‌ها در حال حاضر به محافظت در برابر بیش از ۲۰ بیماری، از ذات‌الریه گرفته تا سرطان دهانه رحم و ابولا کمک می‌کنند و در ۳۰ سال گذشته، مرگ و میر کودکان تا حد زیادی به لطف واکسن‌ها بیش از ۵۰ درصد کاهش یافته است.

در بسیاری از نقاط جهان، از هر ۵ کودک، یک کودک هنوز واکسینه نشده است. در دهه‌های آینده به همکاری، بودجه، تعهد و چشم‌انداز جهانی بیشتری نیاز خواهد بود تا اطمینان حاصل شود که هیچ کودک یا بزرگسالی از یک بیماری قابل پیشگیری با واکسن، رنج نمی‌برد یا نمی‌میرد.

منابع:



# رویکرد بیوانفورماتیکی در طراحی واکسن: واکسن‌شناسی به روش معکوس

نسیم کاردان، دانشجوی رشته دامپزشکی دانشگاه علوم و تحقیقات

فناوری‌های مختلفی در دسترس هستند که می‌توانند در تعیین توالی کل ژنوم ارگانسیم مفید باشد. تعیین توالی کل ژنوم برای کشف توالی کدکننده پروتئین به منظور تهیه واکسن مورد نیاز است. توالی‌های ژنومی همه‌ی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که پاتوژن می‌تواند در هر زمان بیان کند، فراهم می‌کند. این روش تهیه‌ی واکسن، ۴ مرحله دارد که شامل موارد زیر است:

- ۱- تعیین توالی ژنوم
- ۲- آنالیز کامپیوتری
- ۳- پیش‌بینی اپی‌توپ / آنتی‌ژن
- ۴- واکسن‌کاندید



شکل ۱: روند طراحی و توسعه واکسن به روش واکسینولوژی معکوس  
[https://www.researchgate.net/publication/۲۶۷۴۳۶۰۹۶\\_Reverse\\_Vaccinology\\_Basics\\_and\\_Applications](https://www.researchgate.net/publication/۲۶۷۴۳۶۰۹۶_Reverse_Vaccinology_Basics_and_Applications)

یکی از پویاترین رویکردها در بیوتکنولوژی، واکسن‌شناسی معکوس است که نقش بسیار زیادی در توسعه‌ی واکسن‌های امروزی ایفا می‌کند و قابلیت شناسایی قوی‌ترین کاندید واکسن را در مدت زمان محدود دارد. اولین رویکرد جدید موفق واکسینولوژی معکوس علیه نایسریا مننژیتیدیس<sup>۶</sup> به کار برده شد. شکست فرآیند تولید واکسن به روش‌های سنتی در برابر چنین پاتوژنی به دلیل شباهت پروتئین‌های آن به انسان و ویژگی تغییرپذیری زیاد پاتوژن بود که این مسائل با استفاده از رویکردهای مبتنی بر ژنوم مانند پان‌ژنوم و با کمک بیوانفورماتیک حل شد. به طور کلی دو رویکرد در این نوع طراحی واکسن

واکسن‌ها به پیشرفت‌های چشمگیری در بهداشت عمومی در سراسر جهان کمک کرده‌اند. توصیف جنر از پیشگیری از آبله در سال ۱۷۹۶ آغاز تحقیقات واکسن در اسناد تاریخی اروپایی است. پیشرفت‌های حیاتی در علم واکسن در اواخر قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ توسط دانشمندانی مانند پاستور، کوخ، فون برینگ، کالمت، گورین و ارلیخ صورت گرفت.

با ظهور کامپیوتر و انفورماتیک، رویکردهای جدیدی ابداع شده است که تحقیق و توسعه واکسن را تسهیل می‌کند. کاربرد زمینه‌های فارماکوژنومیک<sup>۱</sup> و فارماکوژنتیک<sup>۲</sup> در طراحی واکسن، که با بیوانفورماتیک<sup>۳</sup> ترکیب شده است، «واکسینومیک<sup>۴</sup>» نام دارد. با ظهور فناوری توالی‌یابی ژنوم، انقلاب بزرگی در ایمونولوژی رخ داده است. پایگاه‌های اطلاعاتی ژنومی بررسی کاندیدهای ایمنی‌زا را برای توسعه اهداف جدید واکسن بالقوه علیه میکروارگانسیم‌های بیماری‌زا تسهیل کرده‌اند. واکسن‌شناسی معکوس<sup>۵</sup> (RV) یک رویکرد محاسباتی جدید است که از تمام داده‌های موجود در مورد پاتوژن، به طور متوالی برای شناسایی مناسب‌ترین اهداف برای طراحی و توسعه واکسن استفاده می‌کند.

## واکسن‌شناسی معکوس

حجم عظیم اطلاعات تولیدشده توسط پروژه‌های توالی‌یابی کل ژنوم و ظهور بیوانفورماتیک باعث تولد عصر جدیدی از تحقیق و توسعه واکسن و ایجاد نسل سوم واکسن‌ها شده است که واکسن‌شناسی معکوس، اولین نمونه از چنین رویکردی است.

استفاده از اطلاعات ژنومی با کمک کامپیوتر برای تهیه واکسن، بدون کشت میکروارگانسیم به عنوان واکسن‌شناسی معکوس شناخته می‌شود. امروزه

۶. Neisseria meningitidis

۱. Pharmacogenomics      ۵. Reverse vaccinology

۲. Pharmacogenetics

۳. Bioinformatics

۴. Vaccinomics

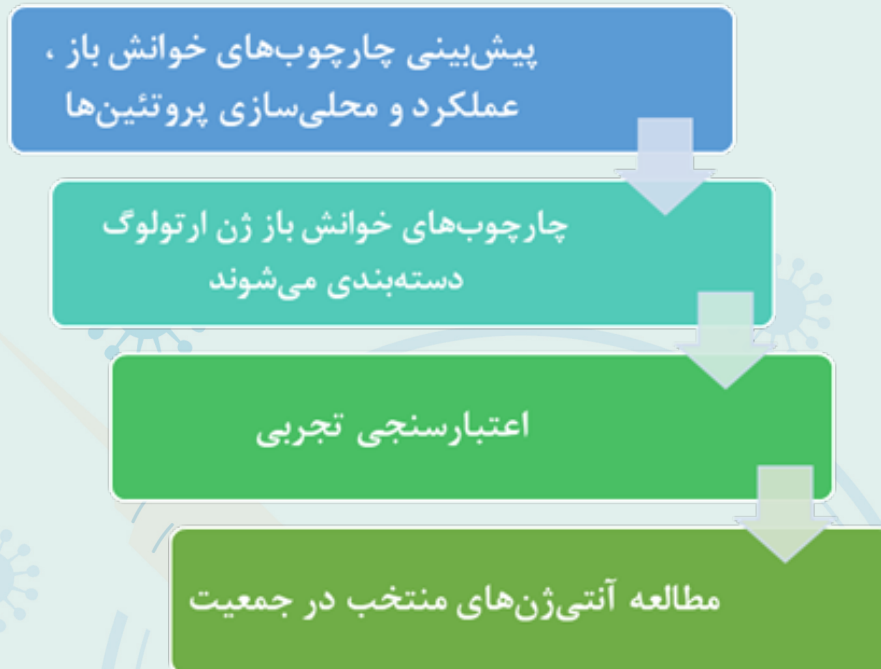




به کار برده می‌شود:

۱- رویکرد پان‌ژنوم: در این رویکرد، ژنوم جدایه‌های مختلف یک ارگانیسم با استفاده از تجزیه و تحلیل کامپیوتری با یکدیگر مقایسه می‌شود.

۲- واکسن‌شناسی معکوس مقایسه‌ای: در این رویکرد سویه‌های بیماری‌زا و غیر بیماری‌زای یک گونه در سطح ژنتیکی آن‌ها مقایسه می‌شود و این روش به بررسی تفاوت ساختار پروتئین‌های موجودات مختلف می‌پردازد.



شکل ۲: فرآیند واکسن‌شناسی معکوس پان‌ژنومیک

[https://www.researchgate.net/publication/۳۶۷۴۳۶۰۹۶\\_Reverse\\_Vaccinology\\_Basics\\_and\\_Applications](https://www.researchgate.net/publication/۳۶۷۴۳۶۰۹۶_Reverse_Vaccinology_Basics_and_Applications)

برنامه‌های RV را بر مبنای رویکرد الگوریتمی می‌توان در دو دسته طبقه‌بندی کرد و هر دو نوع به عنوان توالی پروتئین ورودی دریافت می‌کنند و آن‌ها را PVC<sup>۹</sup> یا غیر PVC می‌نامند:

۱- فیلترینگ<sup>۸</sup> یا درخت تصمیم‌گیری<sup>۹</sup>: برنامه‌های فلوجارتی هستند و توالی‌های پروتئینی پاتوژن از یک سری فیلتر عبور می‌کنند تا زمانی که یک زیرمجموعه به عنوان PVC شناخته شود. فیلترها بر روی ویژگی‌های پروتئینی انجام می‌شوند که می‌توانند مستقیماً اندازه‌گیری شوند، مانند وزن مولکولی، یا توسط یک برنامه محاسباتی پیش‌بینی شوند، مانند درون‌سلولی بودن یا احتمال اینکه پروتئین چسبنده باشند. هنگامی که فیلتر روی یک ویژگی عددی اعمال می‌شود، یک برش پیشینی<sup>۱۰</sup> به کار گرفته می‌شود. نمونه‌هایی از ابزارهای RV درخت تصمیم عبارتند از: VacSol و NERVE، Vaxign، Jenner-predict .

۲- ماشین لرنینگ<sup>۱۱</sup> یا طبقه‌بندی RV: در این روش، ویژگی‌های اندازه‌گیری یا پیش‌بینی شده روی توالی‌های پروتئینی پاتوژن‌ها را در یک ماتریس جمع‌آوری می‌کنند و سپس، با توجه به مجموعه‌ای از نمونه‌های آموزشی شناخته‌شده از PVC و غیر PVC، الگوریتم مدلی ایجاد می‌کند که پروتئین‌های ورودی جدید را به یکی از آن‌ها اختصاص می‌دهد. برنامه‌های RV یادگیری ماشینی، مانند ابزارهای RV درخت تصمیم، پروتئین‌ها را دور نمی‌اندازند، اما پروتئین‌های ورودی را برای احتمال PVC بودنشان رتبه‌بندی می‌کنند. این نتایج زمانی بسیار مفید است که سنجش‌های تاییدی پیش‌بالینی برنامه‌ریزی شوند. ابزارهای RV یادگیری ماشینی در این زمینه جدیدتر هستند و آنالیز داده‌ها به روش‌های هوش مصنوعی بهتر انجام می‌گیرد. نمونه‌ای از ابزارهای RV در این روش، VaxiJen است.

۷. potential vaccine candidates واکسن‌ احتمالی

۸. Filtering

۹. decision-tree

۱۰. a-priori cut-off

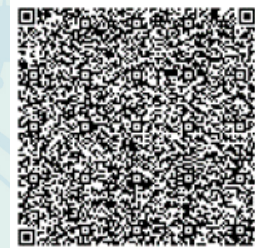
۱۱. Machine-learning



### مزایای طراحی واکسن به روش واکسن‌سازی معکوس نسبت به روش‌های سنتی

- ✓ شناسایی آنتی‌ژن‌های کاندید بدون نیاز به رشد پاتوژن
  - ✓ شناسایی هر آنتی‌ژن به طور مستقل توسط کمیت خالص آن برای مناسب بودن برای آزمایش واکسن
  - ✓ کاهش ۱-۲ سال از دوره تشخیص و ارزیابی هدف واکسن و پیش‌بینی سریع واکسن کاندید
  - ✓ شناسایی تمامی آنتی‌ژن‌های جدید علاوه بر آنتی‌ژن‌های مورد نیاز و کمک به کشف مکانیسم‌های جدید مداخله‌کننده سیستم ایمنی
- طراحی واکسن از طریق ایمونوانفورماتیک مانند واکسن‌شناسی معکوس به ویژه برای پاتوژن‌های خطرناک رویکردی کارآمد است و این روش با پیشرفت پایگاه داده‌ها کاربرد بیشتری پیدا خواهد کرد.

منابع:

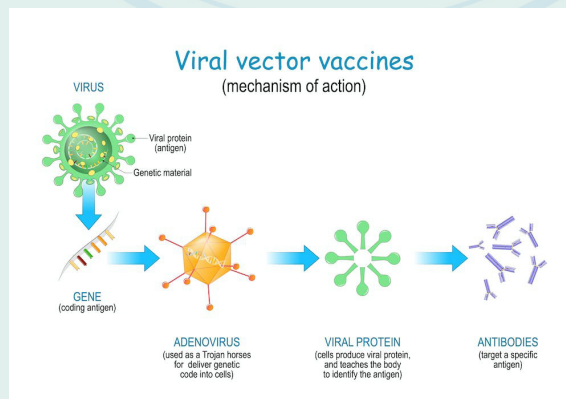


# وکتورهای ویروسی به عنوان واکسن

فاطمه عربی، کارشناسی ارشد ویروس‌شناسی پزشکی

تاریخچه‌ی واکسیناسیون و اهمیت واکسن‌ها در حفظ و ارتقای سلامت جوامع بر کسی پوشیده نیست. اگرچه واکسن‌ها در ابتدا تنها از میکروب‌های کشته‌شده و غیرفعال تشکیل شده بودند، اما طی دهه‌های اخیر و با پیشرفت علم ژنتیک و ژن‌درمانی، پنج نوع مختلف از واکسن‌ها تولید شده و مورد استفاده قرار می‌گیرند. در دنیای امروز، انواع مختلف واکسن‌ها شامل واکسن‌های غیرفعال، واکسن‌های mRNA، واکسن‌های نوترکیب، واکسن‌های زیرواحد و واکسن‌های وکتورهای ویروسی هستند. هر یک از این واکسن‌ها، دارای ویژگی‌هایی هستند که مناسب نوع خاصی از ایمنی‌زایی است. برای مثال واکسن‌های غیرفعال که از پاتوژن کشته‌شده یا غیرفعال شده ساخته شده‌اند، ایمنی‌زایی کمتری نسبت به واکسن‌های ضعیف‌شده دارند. در نتیجه، با توجه به اینکه کدام روش و مسیر تحریک سیستم ایمنی برای پیش‌گیری یا مبارزه با یک بیماری، موثرتر است؛ از هر یک از انواع مختلف واکسن‌ها می‌توان استفاده کرد. در ادامه به بررسی واکسن‌هایی پرداخته می‌شود که از وکتورهای ویروسی تشکیل شده‌اند و در واقع با مکانیسم انتقال ژن به سلول میزبان و بیان ژن مورد نظر جهت تحریک سیستم ایمنی، سبب واکسینه‌شدن فرد می‌شوند.

با بررسی مطالعات بالینی مشخص می‌شود که در واکسیناسیون به وسیله‌ی وکتورهای ویروسی، عمدتاً از وکتورهای آدنوویروس و pox virus (واکسینیا) استفاده می‌شود که در این بین، آدنوویروس‌ها بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. نکته‌ای که در واکسیناسیون با وکتورهای ویروسی می‌بایست مورد توجه قرار بگیرد این است که این نوع از واکسیناسیون که با هدف تحریک سیستم ایمنی اکتسابی و ایجاد سلول‌های خاطره انجام می‌شود، هم به منظور پیشگیری از ابتلا به یک بیماری و هم به منظور تحریک سیستم ایمنی برای مبارزه با بیماری موجود در یک فرد و در واقع درمان بیماری، مورد استفاده قرار می‌گیرد. استراتژی «پیشگیری» عموماً به منظور جلوگیری از ایجاد بیماری‌های عفونی در افراد انجام می‌شود، در صورتی که استراتژی «درمان» بیشتر برای مبارزه با بیماری‌هایی مثل انواع سرطان‌ها، بیماری‌های ایدز و در کل بیماری‌هایی که برای درمان مناسب آن‌ها باید سیستم ایمنی علیه آن بیماری به خوبی تحریک شود، انجام می‌شود. وکتور ویروسی، حامل ژنی است که محصول بیان آن، آنتی‌ژنی است که سیستم ایمنی می‌بایست علیه آن تحریک شود. پس می‌توان گفت بعد از تولید وکتور ویروسی و تزریق آن به بدن فرد، برخی از سلول‌های بدن آن را دریافت کرده و پس از بیان ژن منتقل‌شده، آنتی‌ژن حاصل را روی سطح خود نمایش می‌دهند یا اگر پروتئین در مسیر ترشحی قرار بگیرد، آن را به فضای سلولی ترشح می‌کنند. سپس سیستم ایمنی اکتسابی، با این آنتی‌ژن‌ها برخورد کرده و فعال می‌شود. ضمن اینکه سلول‌های خاطره نیز علیه آنتی‌ژن موردنظر شکل می‌گیرند.



شکل ۱: مکانیسم عمل واکسن‌های وکتور ویروسی

[https://theconversation.com/amp/how-the-puzzle-of-viral-vector-vaccines-was-solved-leading-to-todays-covid-19-shots-16741-](https://theconversation.com/amp/how-the-puzzle-of-viral-vector-vaccines-was-solved-leading-to-todays-covid-19-shots-16741)



### • وکتور آدنووایروس

مزایا به عنوان واکسن: وکتور آدنووایروس، یک وکتور ایمن و با خطر کم برای فرد دریافت‌کننده آن می‌باشد. ضمن اینکه تروپیسیم بافتی وسیعی در بدن دارد که این وکتور را برای ساخت واکسن مناسب می‌سازد. از طرف دیگر وکتور آدنووایروس قدرت تحریک مناسب سیستم ایمنی را داشته و آنتی‌ژن کدشده از این وکتور نیز می‌تواند سیستم ایمنی را به صورت بلند مدت علیه پاتوژن مورد نظر تحریک نماید. مزیت دیگر وکتور آدنووایروس این است که سلول‌های CD4+ را به مقدار بیشتری نسبت به سلول‌های CD4+ تحریک می‌کند و این باعث می‌شود که ایمنی سلولی در بدن ارتقا پیدا کند؛ مخصوصاً در مبارزه با پاتوژن‌های درون سلولی این مزیت اهمیت بیشتری پیدا می‌کند.

با وجود اینکه آدنووایروس‌ها، وکتورهای مناسبی برای واکسیناسیون به شمار می‌آیند، اما به دلیل تروپیسیم بافتی متنوعی که دارند، اغلب برای روش‌های ژن‌درمانی مناسب نیستند.

### بیماری‌های هدف واکسن‌های آدنووایروس:

بیماری‌هایی که از آن‌ها به وسیله‌ی واکسن‌های آدنووایروس پیشگیری شده یا با آن‌ها درمان می‌شوند شامل آنفولانزا، سل (توبرکلوزیس)، HIV، ابولا، زیکاویروس و کووید-۱۹ هستند. در این میان، پیشگیری و یا درمان HIV هنوز نتیجه‌ی قطعی نداشته و کارآزمایی‌های بالینی زیادی در این باره در حال انجام است. هم‌چنین قابل ذکر است که یکی از مشخص‌ترین واکسن‌های مربوط به بیماری کووید-۱۹ که با استفاده از وکتور آدنووایروس ساخته شده است، واکسن آسترانکا می‌باشد که طیف وسیعی از افراد جهان به وسیله‌ی آن واکسینه شدند.

### • وکتورهای خانواده pox virus (واکسینا ویروس)

مزایا به عنوان واکسن: پس از استفاده از ویروس واکسینا به منظور واکسیناسیون علیه بیماری آبله و اطمینان از ایمن بودن این ویروس برای انسان‌ها، محققان زیادی در سراسر دنیا به فکر استفاده از این ویروس به عنوان وکتور ویروسی جهت واکسیناسیون افتادند. البته برای استفاده‌ی بهتر و کارآمدتر از این وکتور ویروسی، انواع نو ترکیب آن یعنی Modified vaccinia virus Ankara (MVA) ساخته‌شده و مورد استفاده قرار

گرفت. از ویژگی‌های دیگر ویروس واکسینا به عنوان وکتور ویروسی جهت واکسیناسیون می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ظرفیت زیاد ژنوم جهت انتقال ژن مورد نظر
- ورود به ارگان‌های سلولی به جای ورود به هسته، جهت پروتئین‌سازی و در نتیجه عدم ورود به ژنوم میزبان و ایجاد جهش
- طیف زیاد سلول‌های میزبان در بدن
- سهولت تولید انواع نو ترکیب ویروس
- ایجاد پاسخ ایمنی مناسب و طولانی مدت به صورت ایمنی سلولی و هم‌ورال.

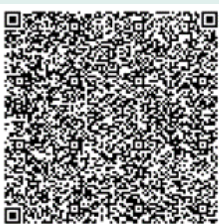
### بیماری‌های هدف واکسن‌های واکسینا ویروس:

تاکسون ویروس واکسینا برای ساخت واکسن‌هایی جهت پیشگیری یا درمان بیماری‌های Chikungunya Virus، کووید-۱۹، HIV، MERS-CoV، آنفولانزا، مالاریا، سل (توبرکلوزیس)، ابولا، کووید-۱۹، VSV و سرخک، سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. لازم به ذکر است که استفاده از این وکتور ویروسی برای درمان بیماری سرطان به عنوان محرک سیستم ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های سرطانی و نیز به عنوان ویروس انکولیتیک صورت می‌گیرد. در واقع این وکتور ویروسی هم می‌تواند آنتی‌ژن‌های سرطانی را بسته به نوع سرطان، به سیستم ایمنی بدن نمایش داده تا علیه سلول‌های سرطانی عمل کنند، و با ورود به سلول‌های سرطانی باعث از بین رفتن آن‌ها شود، که البته برای این منظور نیز می‌بایست ژن‌هایی را وارد سلول سرطانی کرد تا با بیان آن‌ها سلول سرطانی دچار مرگ سلولی شود. همان‌طور که در رابطه با وکتور آدنووایروس اشاره شد، پیشگیری یا درمان بیماری‌های ایدز به وسیله‌ی واکسن‌های واکسینا ویروس، هنوز در دست تحقیق و بررسی و مطالعات بالینی قرار دارد.

می‌توان گفت که امروزه، علم واکسیناسیون در حال حرکت به سمت استفاده از ژن‌ها و ماده‌ی ژنتیکی است. در این بین، وکتورهای ویروسی هنوز مطمئن‌ترین و اثربخش‌ترین انواع وکتور برای انتقال ژن به حساب می‌آیند. احتمالاً در آینده‌ی نزدیک، محققان به

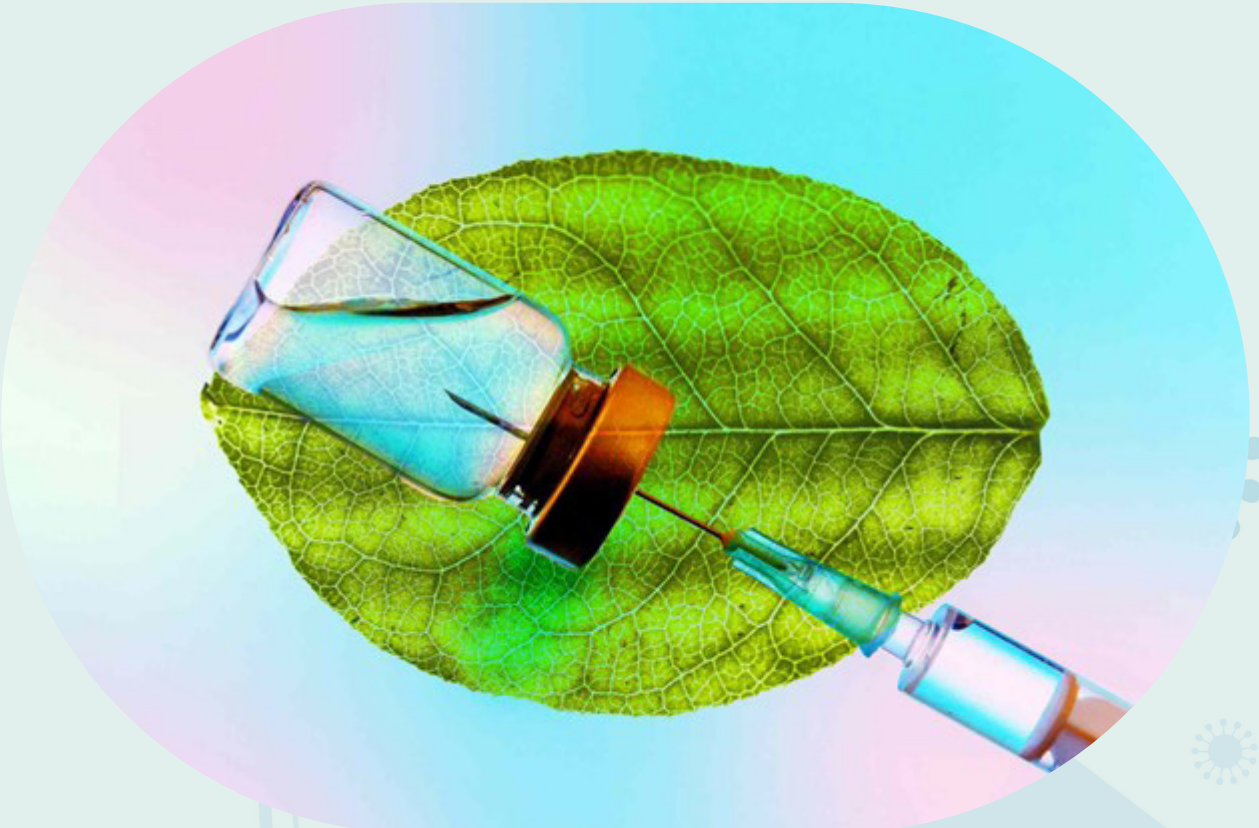
دنبال استفاده از وکتورهای ویروسی بیشتری برای واکسیناسیون انواع مختلفی از بیماری‌ها خواهند بود.

منابع:



# گیاهان، واکسن‌های آینده

مریم رنجبر، دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهرا تهران



کردند. موسسه ملی بیماری‌های آلرژیک و عفونی در سال ۱۹۹۸ گواهی داد که واکسن‌های مبتنی بر گیاه می‌توانند ایمنی‌زا بودن کافی را القا کنند. پس از توسعه ۸ ساله، اولین واکسن مبتنی بر گیاه در جهان علیه ویروس بیماری نیوکاسل (NDV) توسط وزارت کشاورزی ایالات متحده آمریکا (USDA) برای طیور تأیید شد.

واکسن‌های تولید شده از گیاهان با مزایای متعددی همراه هستند؛ آن‌ها برای تولید در مقادیر زیاد مقرون به صرفه‌اند. آنتی‌ژن‌های حاصل از گیاهانی مانند سیب‌زمینی و ذرت پایدار هستند و ماندگاری بالایی دارند. احتمال کمی در ایجاد اثرات سوء ناشی از آلودگی ویروس‌های گیاهی وجود دارد. به دلیل در دسترس بودن، نیاز به ذخیره‌سازی پیچیده نیست. همچنین این واکسن‌ها می‌توانند به صورت خوراکی تجویز و یا از طریق مسیر مخاطی استعمال شوند.

با وجود مزایای آن‌ها، توسعه‌ی واکسن‌های مشتق از گیاه نیز با چالش‌های متعددی همراه است. برخی

واکسن‌ها موثرترین وسیله برای کاهش بیماری‌های عفونی هستند. به طور سنتی واکسن‌ها با استفاده از یک نسخه‌ی ضعیف‌شده از عامل بیماری‌زا یا با آماده‌سازی و غیرفعال کردن آن یا قسمتی از آن، مانند یک سم، به مقدار کافی برای القای ایمنی تهیه می‌شوند. البته چنین واکسن‌هایی پتانسیل اجتناب‌ناپذیری برای آلودگی دارند. چالش‌های مرتبط با واکسن‌های سنتی منجر به توسعه‌ی روش‌های جدید توسعه واکسن، مانند واکسن‌های مشتق‌شده از گیاهان شده است. از طریق این رویکرد، آنتی‌ژن‌های واکسن در گیاهان اصلاح‌شده ژنتیکی تولید می‌شوند که در نهایت با روش‌های شیمیایی مختلف استخراج و تصفیه می‌شوند.

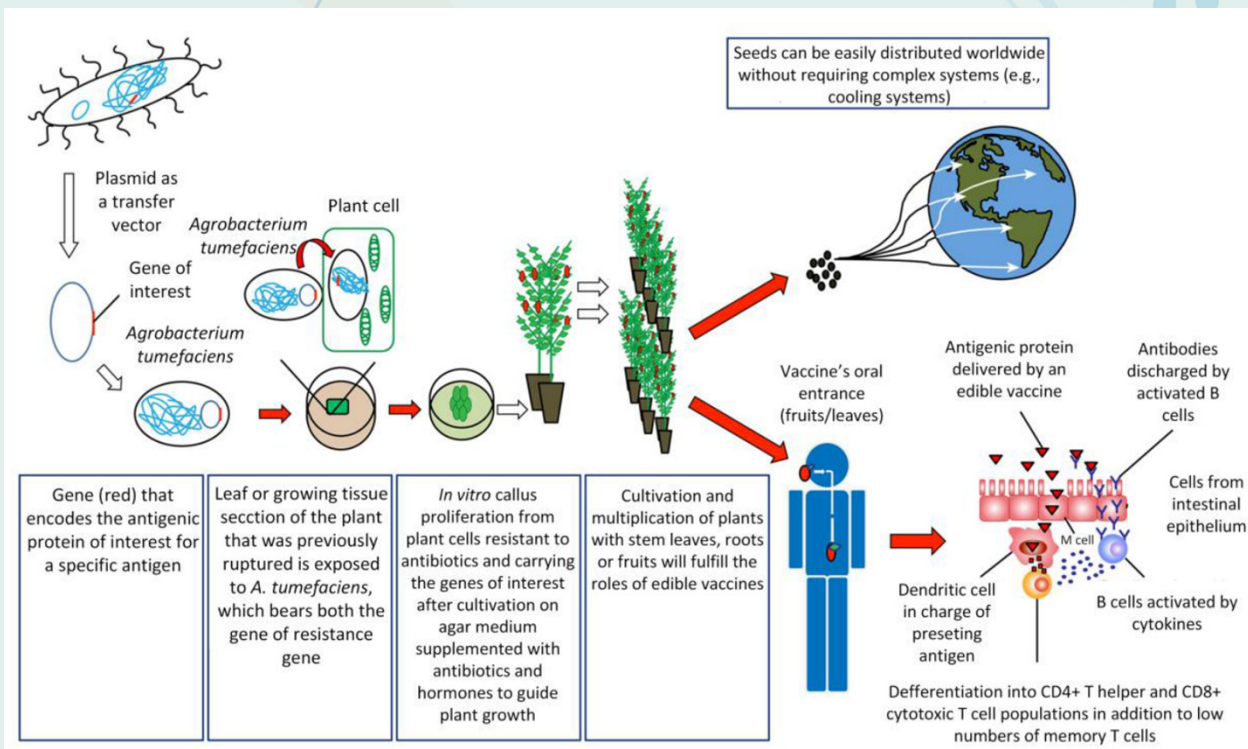
تاکنون دانشمندان بیش از ۲۰۰ پروتئین بیان شده در گیاهان را توسعه داده‌اند. این نتایج دلگرم‌کننده، آینده‌ی روشن‌تری را برای واکسن‌های مبتنی بر گیاه نشان می‌دهد. نخستین بار هایت و همکارانش در سال ۱۹۸۹ اقدام به تولید واکسن با استفاده از گیاهان



## ویژه‌نامه واکسیناسیون

از چالش‌های عمده مرتبط با تولید این واکسن‌ها شامل انتخاب سیستم‌های بیان آنتی‌ژن و گیاه، حفظ دوز مناسب و اطمینان از پایبند بودن تمام فرایندهای تولیدی به دستورالعمل‌های GMP است. انتخاب آنتی‌ژن و بهترین سیستم بیان یا میزبان، یک گام حیاتی در توسعه‌ی واکسن است، چرا که همه‌ی آنتی‌ژن‌ها با گیاهان میزبان انتخاب‌شده سازگار نیستند. انتخاب بهینه سیستم‌های بیان، می‌تواند به اطمینان از ایمنی واکسن‌ها کمک کند؛ در حالی که پایداری حرارتی آن‌ها را نیز افزایش می‌دهد. واکسن‌های مشتق از گیاه توسط فناوری نو ترکیبی تولید می‌شوند؛ که در آن ژن کدکننده‌ی پروتئین آنتی‌ژن مورد نظر، با ژنوم گیاه ادغام می‌شود. سویه‌ی *Agrobacterium tumefaciens* معمولاً برای انتقال ژن استفاده می‌شود.

همانطور که پیش‌تر گفته شد، بخش زیادی از این واکسن‌ها به صورت خوراکی تولید می‌شوند. واکسن‌های خوراکی شامل تمام واکسن‌هایی هستند که در یک فرمت خوراکی تولید می‌شوند؛ (به عنوان بخشی از یک گیاه مثل میوه آن یا محصولات فرعی حاصل از آن گیاه) که پس از خوردن آن، سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کنند. برای ایجاد واکسن خوراکی، اطلاعات لازم برای تولید یک پروتئین آنتی‌ژنیک باید با تکنیک‌های مهندسی ژنتیک به گیاه مورد نظر وارد شود. (شکل ۱) هنگامی که فردی یک واکسن خوراکی مصرف می‌کند، دیواره سلول‌های گیاهی، آنتی‌ژن‌ها را از تخریب توسط ترشح معده محافظت می‌کند و اجازه می‌دهد آنتی‌ژن‌ها به سطوح مخاطی روده تحویل داده شوند، جایی که توسط مکانیسم‌های مختلف جذب می‌شوند تا پاسخ ایمنی قوی و خاصی را تحریک کنند. در شکل ۱ روش‌های درگیر در به دست آوردن یک واکسن خوراکی و پاسخ ایمنی نمایش داده شده است.



شکل ۱: روش‌های به دست آوردن یک واکسن خوراکی و ایجاد پاسخ ایمنی

<https://www.mdpi.com/393-2076X/14/2/0>

توسعه واکسن خوراکی با شناسایی ژن کدکننده‌ی پروتئین آنتی‌ژنیک و معرفی آن به گیاه آغاز می‌شود. پس از مصرف یک واکسن خوراکی، و سپس عبور پروتئین آنتی‌ژنیک از طریق سلول‌های M که در تحویل آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های دندریتی نقش دارند، سیستم ایمنی بدن فرد به وسیله‌ی لنفوسیت‌های B و T کمکی، پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند.

در اکثر مطالعات از سیب‌زمینی برای کشت استفاده کرده‌اند، اما سیب‌زمینی ممکن است بهترین انتخاب برای واکسن‌های خوراکی نباشد، زیرا پختن یا جوشاندن ممکن است بیشتر پروتئین‌های آنتی‌ژنیک را از بین ببرد.



## ویژه نامه واکسیناسیون

گیاهان دیگر مانند گوجه فرنگی، ذرت، تنباکو، موز، هویج و بادام زمینی آینده‌ای بهتری به عنوان واکسن‌های خوراکی دارند.

جدول ۱ واکسن‌های خوراکی توسعه‌یافته‌ای را نشان می‌دهد که قبلاً در حیوانات آزمایش شده‌اند و انتظار می‌رود که استفاده از آن‌ها در پزشکی انسانی و حیوانی مجاز باشد.

Year	Plant	Disease or Infectious Agent	Antigen
1998	Potato	Enteritis produced by <i>Escherichia coli</i>	-
1998	Potato	Norwalk virus capsid	-
1998	Potato	Non-toxic subunit (CT-B) of <i>Vibrio cholerae</i> enterotoxin	-
1998	Potato	Rabbit hemorrhagic	Protein VP60
2003	Algae	Foot-and-mouth disease virus	Viral structural protein VP1
2003	Cherry tomatillo	Hepatitis B	HBsAg (surface protein of Hepatitis B)
2003	Pea	Rinderpest virus	Hemagglutinin protein (H)
2004	Alfalfa	Hog rotavirus (BVR)	Antigen eBRV4
2005	Banana	Hepatitis B	HBsAg (surface protein of Hepatitis B)
2005	Lettuce	Hog pest virus	Glycoprotein E2
2005	Potato	Hepatitis B	-
2005	Tomato	Coronavirus	-
2006	Tomato	Norwalk virus	Surface protein
2007	Algae	Swine fever (CSFV) disease	Surface protein E2
2007	Papaya	Cysticercosis caused by <i>Taenia solium</i>	Synthetic peptides
2007	Rice	Infectious bursitis	VP2 protein
2007	Tomato	<i>Vibrio cholerae</i> B toxin	CT-B protein
2007	Tomato	Hepatitis B	HBsAg (surface protein of Hepatitis B)
2007	Tobacco *	Chicken infectious anemia	Virus VP1 protein
2008	Rice	Hepatitis B	HBsAg (surface protein of Hepatitis B)
2010	Carrot	<i>Helicobacter pylori</i>	Subunidad UreB
2010	Corn	Rabies virus	Antigen glycoproteins
2012	Tobacco *	Avian flu virus	HPAIV H5N1
2012	Quinoa	Infectious bursitis virus	VP2 protein
2014	Algae	Diabetes	Glutamic acid decarboxylase
2014	Algae	Human Papilloma Virus	E7 protein
2014	Algae	Hepatitis B	HBsAg (surface protein of Hepatitis B)

جدول ۱: فهرست گیاهان مورد مطالعه به عنوان واکسن‌های خوراکی

<https://www.mdpi.com/2076-261X/14/2/5>

توسعه گیاهان تراریخته و بیان آنتی‌ژن برای تحریک سیستم ایمنی بدن مرتبط با مخاط در حال پیشرفت است. البته ایجاد غلظت پروتئین آنتی‌ژنیک پایدار در بافت‌های گیاهی بسیار دشوار است و هیچ اطمینانی وجود ندارد که آنتی‌ژن بیان شده پاسخ ایمنی ایجاد کند. تلاش‌های ایمونولوژیست‌ها می‌تواند ارزش زیادی برای پیشبرد و ایجاد یک جایگزین مناسب برای واکسن‌های فعلی داشته باشد. علاوه بر مزایای احتمالی آن‌ها، واکسن‌های خوراکی هزینه‌های واکسیناسیون را کاهش می‌دهند و به عنوان واکسن‌هایی کمتر تهاجمی تجویز می‌شوند. به طور خلاصه، برای کاهش شیوع بیماری‌های عفونی در سراسر جهان، لازم است در سطح وسیع، اقداماتی جهت کنترل و پیشگیری انجام شود. واکسن‌های خوراکی یک جایگزین ارزشمند برای کاهش و جلوگیری از شیوع عفونی در کشورهای است که واکسیناسیون معمولی به راحتی اجرا نمی‌شود.



منابع:

انجمن علمی دانشجویی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه الزهراء (س)

# به توان سلول

ویژه‌نامه هفته جهانی واکسیناسیون

۲۴ تا ۳۰ آوریل

