

نشریه علمی دانشجویی

# عالم ویروس‌ها

فصلنامه، سال سوم - شماره چهارم  
بهار ۱۴۰۰

## واکسن از تولید تا تزریق



دانشگاه علوم پزشکی تهران انجمن علمی دانشجویی  
ویروس شناسی

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(دانشجوی دکتری ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران)  
(دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران)  
(دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران)  
(دانشجوی دکتری ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران)  
(استادیار ویروس شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی)  
(استادیار ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی کاشان)

**مدیر مسئول:** رحیم سلیمانی

**سردبیر:** شیرین کلانتری

**ویراستار:** سارا چاوشی پور

**صفحه آرا:** یوسف دوزندگان

**هیئت تحریریه:**

دکتر شقایق یزدانی نیشابوری

دکتر محمد شایسته پور

**نویسندگان:**

حانیه ممشلی

پرستو سهیلی

محمدعلی مالکی

امیرعلی ماهور

سینایکتای

مهدی آجورلو

نادر یزدانی نژاد

مهدی شعبانی

سارا چاوشی پور

یاسمن مصلی

کیمیا ساقریچی

مهشید دانسون

مرجان نوری گرجی

ارغوان زبردست

# فهرست

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| روزنگار واکسن های SARS-CoV-2 و جهش ها                                     | ۳  |
| واریانت های نوظهور SARS-CoV-2                                             | ۴  |
| تأثیر وایانت SARS-CoV-2/B.1.1.7 بر کودکان و جوانان                        | ۶  |
| آنچه تحقیقات درباره واکسن های COVID-19 می گویند                           | ۷  |
| واکسن های ویروسی نسل جدید: واکسن mRNA                                     | ۹  |
| تولید واکسن در ایران: صد سال تلاش علمی                                    | ۱۱ |
| انواع واکسن COVID-19                                                      | ۱۳ |
| استخراج SARS-CoV-2 با روش Magnetic                                        | ۱۵ |
| تأثیر کرونا بر عضلات و مفاصل                                              | ۱۷ |
| سلول های T کشته می توانند ایمنی COVID را در میان گونه های جدید تقویت کنند | ۱۸ |
| چالش آنفولانزا فوق حاد پرندگان                                            | ۲۰ |
| هپاتیت A؛ از تک گیری تا طغیان                                             | ۲۱ |
| انکولیتیک ویروس ها؛ انقلابی در درمان سرطان                                | ۲۳ |
| کاربرد ویروس های انکولیتیک در درمان سرطان                                 | ۲۵ |
| مروری بر واکسن های پیشگیری کننده و درمانی ویروس پاپیلوما ی انسانی         | ۲۷ |

# روزنگار واکسن های SARS-CoV-2 و جهش ها

حانیه ممشلی؛ کارشناسی میکروبیولوژی؛ دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تهران

**7 January 2021** - شواهدی در مورد شیوع سریع کرونا ویروس جدید

Neil Ferguso و Eric Volz در کالج امپریال لندن نزدیک به دو هزار ژنوم از این نوع را که در ماه October و اوایل December سال میلادی ۲۰۲۰ در انگلستان جمع آوری شده بود، بررسی کردند. پس از این بررسی ها آنها نتیجه گرفتند که این ویروس جهش یافته جدید ۵۰ درصد بیشتر از انواع دیگر قابل انتقال است.

**13 January 2021** - آیا انواع جدید COVID می توانند واکسن ها را تضعیف کنند؟

برای شناسایی جهش ها، Jesse Bloom در مرکز تحقیقات سرطان و همکارانش از هزاران جهش آزمایش شده بر روی Receptor Binding Domain ویروس متوجه شدند، که فقط تعداد کمی از آنتی بادی ها توانایی اتصال به پروتئین اسپایک را دارند. یکی از مهمترین این جهش ها در مکانی به نام E484 رخ داده است که باعث کاهش شدید قدرت آنتی بادی های خنثی کننده در برخی از افراد می شود.

**11 November 2021** - David Robertson در دانشگاه انگلستان و Gyorgy Snell در کالیفرنیا جهشی به نام N439K را در پروتئینی که ویروس از آن برای حمله به سلول استفاده می کند بررسی کردند: این جهش می تواند مانع فعالیت آنتی بادی های خنثی کننده که ویروس را مسدود می کند، شود.

**19 November 2021** - ویروس کرونا به سرعت در حال جهش در مزارع پرورش راسو است.

در این تاریخ، محققان ۲۳ جهش پیدا کردند که حداقل دو بار به طور مستقل بوجود آمده بود. این موضوع بر سرعت بالای تطبیق پذیری ویروس با میزبان خود دلالت داشت.

**21 January 2021** - Michel Nussenzweig و همکارانش، خون ۲۰ داوطلب را که دو دوز واکسن تولید شده توسط Moderna یا Pfizer-BionTech را تزریق کرده بودند، دریافت کردند. در بدن شرکت کنندگان در این مطالعه در

طی ۳ تا ۴ هفته پس از تزریق دوز دوم واکسن، چندین نوع آنتی بادی تولید شد. برخی از این آنتی بادی ها در مقابل جهش جدید ویروس موثر بودند اما برخی فقط یک سوم در جلوگیری از تغییرات جهش یافته موثر واقع شد.

**26 January 2021** - Darin Edwards و همکارانش در شرکت بیوتکنولوژی Moderna، نمونه خون افراد واکسینه شده که حاوی آنتی بادی خنثی کننده علیه ویروس بود را جمع آوری کردند و آن را در مقابل ویروس جهش یافته که اولین بار در انگلستان ظاهر شد، و دیگری جهش 501Y.V2 که اولین بار در آفریقای جنوبی کشف شد قرار دادند. نتیجه نشان داد که آنتی بادی های خنثی کننده نمونه ها به همان نسبت که در برابر نوع اولیه ویروس موثر بودند، بر روی ویروس جدید در انگلستان نیز موثرند؛ اما در خنثی سازی 501Y.V2 موجود در آفریقا حدود یک پنجم تا یک دهم موثر بودند. البته گزارش شد که حتی در این صورت هم آنتی بادی ها به اندازه کافی موثر هستند تا از هر دو نوع محافظت کنند.

**8 February 2021** - در این تاریخ گزارش شد که « بارها و بارها کرونا ویروس جدید بخش کوچکی از ژنوم خود را از بین برده و باعث بروز تغییراتی در یکی از پروتئین های خود به ویژه پروتئین اسپایک می شود. برخی از این حذف ها در ژنوم به طور مستقل به وجود آمده است اما برخی از حذف ها و جهش های جدید در اثر انتقال ویروس از یک شخص به شخص دیگر صورت گرفته است».

**12 February 2021** - طبق آزمایشات انجام شده بر روی افرادی که از بیماری کووید ۱۹ بهبود یافته اند، واکسن های mRNA ساخته شده توسط Moderna در کمبریج ماساچوست و Pfizer در نیویورک توانسته است در برابر نسخه اصلی SARS-CoV-2 که برای اولین بار در وهان چین ردیابی شد و علیه 1.351.B (واریانت آفریقای جنوبی) پاسخ ایمنی قوی ایجاد کند. قبل از تزریق این واکسن به افراد شرکت کننده از هر ۱۰ نفر آنها، ۹ نفر سطوح متغیری از آنتی بادی خنثی کننده علیه ویروس اصلی را داشتند؛ در حالی که فقط ۵ نفر از آنها می توانست 1.351.B را خنثی کند. اما به دنبال یک بار تزریق واکسن، سطح آنتی بادی خنثی کننده آنها تقریباً هزار برابر افزایش یافت.

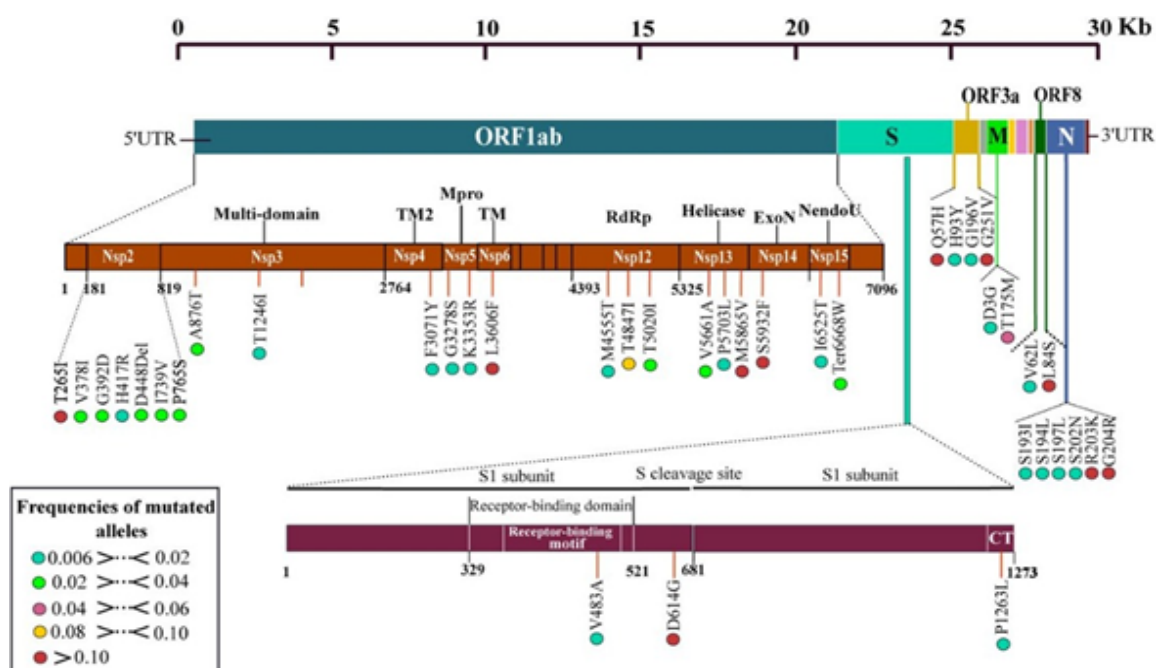
# واریانت های نوظهور SARS-CoV-2

پرستو سهیلی؛ دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

گردش است. شماری از این واریانت ها در پاییز امسال (۲۰۲۰) در نقاط مختلف جهان ظهور کرده است که در ادامه به بررسی آن ها خواهیم پرداخت.

برخی مشخصه های SARS-CoV-2 از جمله سرعت انتشار، انتقال و هم چنین قدرت بیماری زایی آن دارد. در حال حاضر و با گذشت تقریباً یکسال از اعلام پاندمی Covid19، چندین واریانت از SARS-CoV-2 در سطح جهان در حال

محققان تاکنون جهش های متعددی را در SARS-CoV-2 مشاهده کرده اند. با وجود اینکه بسیاری از این جهش ها تاثیر چشمگیری بر ویژگی های ویروس نداشته اند؛ اما در این بین جهش هایی نیز دیده شده است که حکایت از تغییر

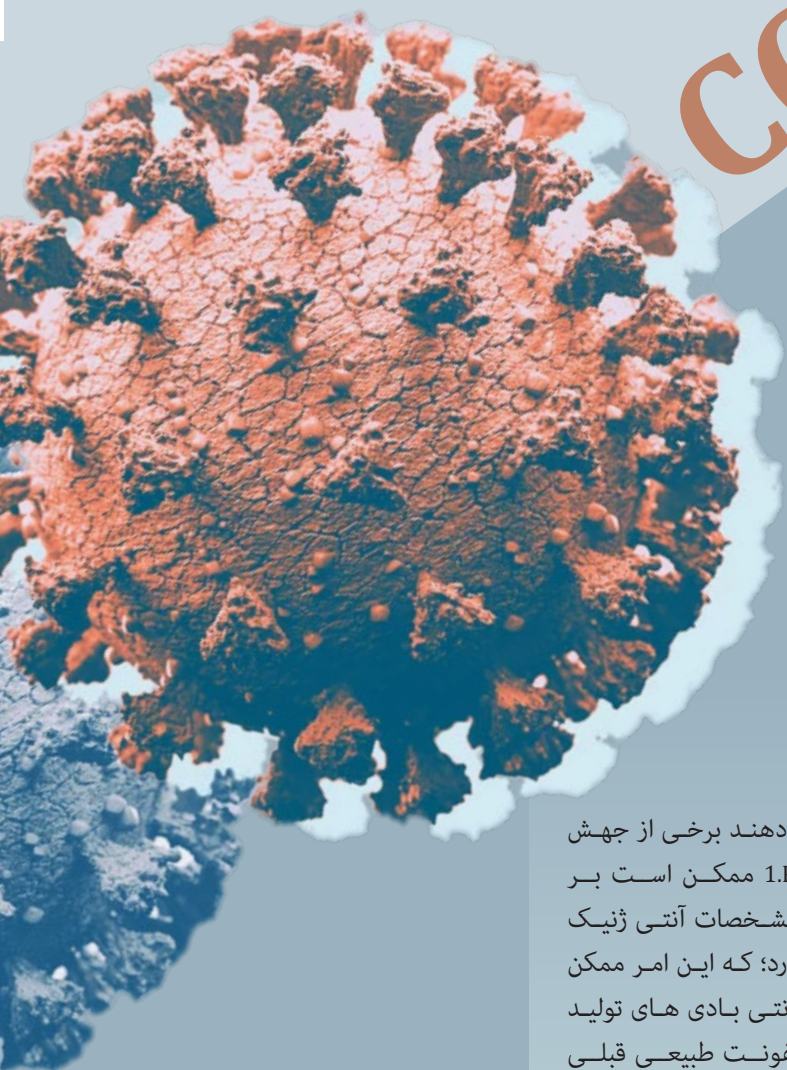


آسپاراژین (N) با تیروزین (Y)، جایگزین شده است. این واریانت همچنین دارای چندین جهش دیگر از جمله حذف ۷۰/۶۹ (این جهش بارها و به صورت خود به خودی رخ داده و احتمالاً منجر به تغییر ساختار پروتئین اسپایک می شود) و جهش P681H (در نزدیکی سایت برش فورین S1 / S2) میباشد.

متحده (US)، فرانسه، دانمارک، هند، کره جنوبی و ایران نیز دیده شده است. در ژانویه ۲۰۲۱، دانشمندی از انگلستان شواهدی را گزارش کردند، که نشان می دهد، واریانت 1.1.7.B ممکن است در مقایسه با سایر واریانت ها با افزایش خطر مرگ و بدحالی به ویژه در جوانان همراه باشد. این واریانت جهشی در RBD پروتئین اسپایک در موقعیت ۵۰۱ دارد، جایی که اسید آمینه

واریانت پدیدار شده انگلستان (UK): واریانت جدیدی از SARS-CoV-2 معروف به 1.1.7.B (or, 01/202012 VOC, 501Y.V1/20I) با تعداد زیادی جهش برای بار نخست، در اواخر سپتامبر ۲۰۲۰ و در جنوب شرقی کشور انگلستان ظاهر شد. از آن زمان این واریانت که گفته می شود سرعت انتشار بسیار بالایی دارد، علاوه بر انگلستان در بسیاری از کشورهای جهان، از جمله ایالات

# COVID-19



واریانت پدیدار شده در آفریقای جنوبی: واریانت دیگری از SARS-CoV-2 (معروف به 1.351.or B 501Y.V2/20H) به طور مستقل از 1.1.7.B در اکتبر ۲۰۲۰ در آفریقا جنوبی ظهور یافته است. این واریانت چند جهش مشترک با 1.1.7.B دارد که اغلب مرتبط با پروتئین S ویروسی است. موارد منتسب به این واریانت در چندین کشور خارج از آفریقای جنوبی از جمله انگلستان، ایالت متحده و فرانسه دیده شده است. نتیجه مطالعات اولیه بر روی جهش 501Y.V2 نشان می‌دهد که این واریانت نیز همانند واریانت 1.1.7.B از نوع شناخته شده ویروس کرونا مسری‌تر است. این واریانت جهش‌های متعددی در پروتئین اسپایک دارد، از جمله E484K، N501Y، K417N. برخلاف 1.1.7.lineage B که در انگلستان شناسایی شده است، این واریانت حذف در 70/69 del ندارد. برخی شواهد نشان می‌دهد که یکی از جهش‌های پروتئین اسپایک (E484K)، ممکن است بر خنثی‌سازی برخی از آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال و مونوکلونال تأثیر بگذارد. واریانت پدیدار شده در برزیل: واریانتی از SARS-CoV2 (معروف به 1.P) برای اولین بار در چهار مسافر از برزیل طی غربالگری صورت گرفته در فرودگاه ژاپن، گزارش شد. این واریانت دارای ۱۷ جهش منحصر به فرد، از جمله سه جهش در RBD پروتئین اسپایک است.

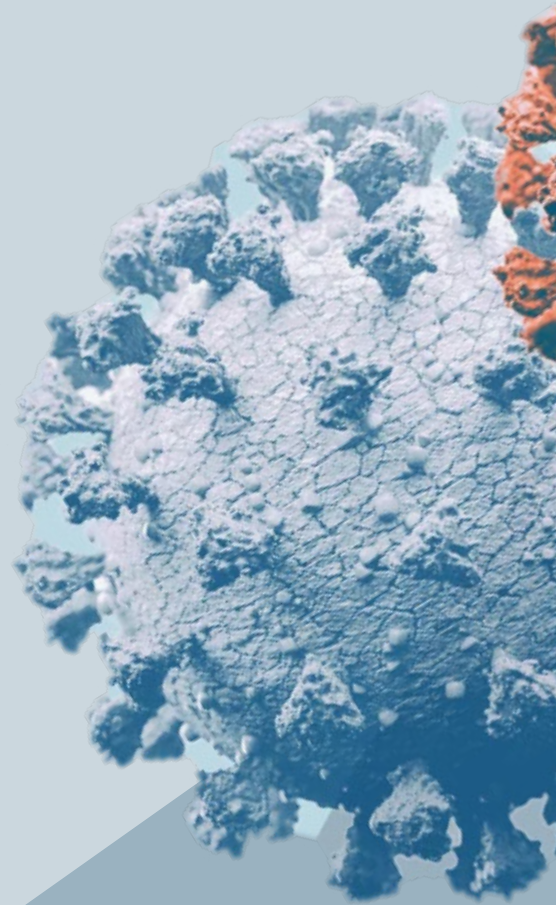
شواهد نشان می‌دهند برخی از جهش‌ها در واریانت 1.P ممکن است بر قابلیت انتقال و مشخصات آنتی ژنیک ویروس تأثیر بگذارد؛ که این امر ممکن است بر توانایی آنتی‌بادی‌های تولید شده از طریق عفونت طبیعی قبلی یا از طریق واکسیناسیون در شناسایی و خنثی‌سازی ویروس اثر بگذارد. واریانت پدیدار شده در فنلاند: کروناوی جهش یافته موسوم به H 796-Fin برای اولین بار از نمونه‌های جنوب فنلاند و توسط آزمایشگاه ویتا با همکاری دانشگاه هلسینکی فنلاند شناسایی شد. این واریانت خصوصیات جهش یافته ویروس دیده شده در انگلستان و آفریقای جنوبی را نیز دارد و گفته می‌شود که به راحتی توسط تست PCR استاندارد تایید شده از طرف سازمان بهداشت جهانی، تشخیص داده نمی‌شود.

# تأثیر واریانت B.1.1.7/ SARS-CoV-2 بر کودکان و جوانان

محمدعلی مالکی؛ کارشناسی میکروبیولوژی؛ دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران

است. بین اول مارس و ۳۱ مه سال ۲۰۲۰، ۲۰ کودک و جوان (از ۱۸ سال به بالا و مثبت برای SARS-CoV-2) در بیمارستان کالج کینگ بستری شدند. بین اول نوامبر ۲۰۲۰ و ۱۹ ژانویه ۲۰۲۱، ۶۰ کودک و جوان مثبت برای SARS-CoV-2 پذیرفته شدند. در نتیجه این بررسی ها اختلاف معنی داری از نظر سن، نژاد بیماران، وضعیت سلامت عمومی و شرایط اقتصادی-اجتماعی دیده شده است. داده های اولیه موج دوم نشان می دهند، بسیاری از کودکان و جوانان در این موج نیاز به بستری در بیمارستان داشتند. با این حال این افزایش بستری و سرایت تنها در این سنین دیده نشده است؛ در واقع، تعداد بیماران بزرگسال بستری در بیمارستان کالج کینگ در موج دوم نیز حدود یک سوم افزایش یافته است.

تأثیرات بالینی واریانت جدید B.1.1.7 در کودکان و جوانان (۱۸ سال یا کمتر) هنوز به طور کامل مشخص نشده است. گزارش های میدانی از افزایش پذیرش سنین پایین در بیمارستان ها و مشاهده علائم شدیدتر در کودکان و جوانان حکایت دارد. طبق بیانیه کالج سلطنتی انگلستان؛ جایی که برای اولین بار این واریانت در آن دیده شده است، احتمال داده شده که ۷۰ درصد عفونت های منطقه لندن در ژانویه ۲۰۲۱ مربوط به گردش این واریانت بوده باشد. بیمارستان کینگ کالج لندن که در بخش جنوبی لندن واقع شده است، در هر دو موج شدید کرونا در این کشور تعداد بالایی بیمار را پذیرش کرده است و داده های مرتبط با ویژگی های کودکان و جوانان پذیرفته شده با COVID19 حاد تنفسی تاکنون در ۲ طول موج را مقایسه کرده



منبع:

**EFFECT OF THE NEW SARS-COV2 ON CHILDREN AND I.1.7.VARIANT B YOUNG PEOPLE**  
BROOKMAN, SARAH ET AL./THE LANCET CHILD & ADOLESCENT HEALTH, VOLUME ۰ ISSUE ,۰

|                                                   | Wave 1<br>(March 1, to May 31, 2020) | Wave 2<br>(Nov 1, 2020, to Jan 19, 2021) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| Number of patients                                | 20                                   | 60                                       |
| Age, years                                        | 1 (0-1-11)                           | 6 (0-7-13)                               |
| Sex                                               |                                      |                                          |
| Male                                              | 9 (45%)                              | 40 (67%)                                 |
| Female                                            | 11 (55%)                             | 20 (33%)                                 |
| Comorbidities                                     | 7 (35%)                              | 25 (42%)                                 |
| BAME ethnicity                                    | 6 (46%; n=13)                        | 20 (42%; n=48)                           |
| IMD score                                         | 28.3 (11.6-36.1)                     | 20.5 (14.7-32.2)                         |
| Clinical severity (modified WHO definition)*      |                                      |                                          |
| Critical disease                                  | 4 (20%)                              | 2 (3%)                                   |
| Severe disease                                    | 1 (5%)                               | 3 (5%)                                   |
| Moderate disease                                  | 5 (25%)                              | 8 (13%)                                  |
| Mild disease                                      | 8 (40%)                              | 27 (45%)                                 |
| Asymptomatic or incidental findings               | 2 (10%)                              | 20 (33%)                                 |
| Management                                        |                                      |                                          |
| Oxygen                                            | 7 (35%)                              | 5 (8%)                                   |
| Non-invasive ventilation                          | 3 (15%)                              | 2 (3%)                                   |
| Invasive ventilation                              | 4 (20%)                              | 1 (2%)                                   |
| Remdesivir                                        | 1 (5%)                               | 4 (7%)                                   |
| Steroids (low dose)                               | 0                                    | 5 (8%)                                   |
| Monoclonal antibodies (casirivimab and imdevimab) | 0                                    | 1 (2%)                                   |

Data are n, n (%), or median (IQR), unless otherwise specified. BAME=Black, Asian, and minority ethnicity. IMD=Index of Multiple Deprivation score. \* For the modified WHO definition see the appendix).

# آنچه تحقیقات درباره واکسن های COVID-19 می گوید...

دکتر شقایق یزدانی نیشابوری؛ استادیار ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران  
امیرعلی ماهر؛ دانشجو کارشناسی میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

در بسیاری از نقاط دنیا برنامه واکسیناسیون گسترده ای برای مهار همه گیری کرونا در جریان است و همچنین نگرانی هایی در مورد بی-خطر بودن و عوارض جانبی این واکسن ها نیز وجود دارد. واضح است که واکسن های ویروس کرونا ایمن و موثر هستند، اما با گسترده تر شدن واکسیناسیون در سراسر جهان، محققان در مورد میزان و ماهیت عوارض جانبی آن ها آگاهی بیشتری کسب می کنند. همزمان با دریافت واکسن های COVID19 در سراسر جهان، گزارش هایی مربوط به عوارض جانبی موقتی مانند سردرد و تب در حال جمع آوری است که بیشتر این موارد قابل انتظار بود و داده های آزمایش بالینی واکسن های مجاز همین مقدار از اثرات جانبی را نشان می دادند.

چه تعداد از افراد عوارض جانبی شایع از واکسن های COVID19 را تجربه می کنند؟ برای هر دو واکسن mRNA موجود که یکی ساخته شده توسط شرکت Moderna در کمبریج، ماساچوست می باشد و دیگری که با همکاری بین Pfizer در نیویورک و BioNTech در ماینتس آلمان تولید شده است، تعداد قابل توجهی از مردم واکنش های غیر جدی مانند درد در محل تزریق، سردرد و خستگی را تجربه کرده اند. این واکسن ها بخش هایی از RNA که کد کننده پروتئین های ویروس کرونا هستند را حمل می کند و باعث بروز پاسخ ایمنی بدن در برابر آن می شود. طبق داده های سامانه گزارش عوارض جانبی واکسن ایالات متحده (VAERS)، از هر یک میلیون دوز واکسن mRNA، حدود ۳۷۲ مورد منجر به گزارش واکنش غیر جدی می شود که این تعداد از آنچه که از داده های بالینی انتظار می رفت (۸۰٪ افراد درد در محل تزریق را تجربه می کنند) کمتر است.

واکنش ها تاکنون به واکسن های mRNA مشابه می باشند. این واکسن ها که در دو

دوز تجویز می شوند، اولین تزریق آن ها منجر به ایجاد یک واکنش ایمنی می شود و تزریق دوم یک پاسخ تقویت کننده است که توانایی بدن در مبارزه با ویروس کرونا را تقویت می کند. در واکسن Pfizer-BioNTech که به مدت بیشتری نسبت به واکسن Moderna استفاده شده است و اطلاعات بیشتری از آن در دسترس است، با دوز دوم، عوارض جانبی آن افزایش پیدا می کند.

در بریتانیا، سه میلیون دوز از یک واکسن دیگر که توسط دانشگاه آکسفورد و شرکت دارویی AstraZeneca ساخته شد، توزیع شده است. این واکسن که نیز در دو دوز تجویز می شود، شامل یک آدنوویروس غیر فعال شده عامل سرماخوردگی با دستورالعمل های ژنتیکی برای ساخت پروتئین های ویروس کرونا است که ایجاد ایمنی می نماید. طبق طرح کارت زرد سیستم نظارت بر ایمنی بریتانیا (طرح جمع آوری اطلاعات از واکنش های نامطلوب به داروها)، از هر یک میلیون مورد تزریق، حدود ۴۰۰۰ دوز منجر به واکنش های نامطلوب می شود. طبق اطلاعات گزارش شده به آژانس دارویی اروپا (EMA)، حدود ۵۰٪ از شرکت کنندگان درد در ناحیه تزریق، سردرد یا خستگی داشتند. بریتانیا از موجودی خود برای توزیع اولین دوز، برای تعداد افراد بیشتری استفاده کرد و به همین دلیل تعداد کمی از افراد، دوز دوم واکسن Oxford-AstraZeneca را دریافت کرده اند؛ اما داده های کارآزمایی بالینی ارائه شده به EMA حاکی از آن است که عوارض جانبی دوز دوم نسبت به دوز اول خفیف تر است.

اطلاعات اولیه آزمایش های بالینی واکسن Sputnik V در روسیه که بر پایه آدنوویروس است نشان می دهد که شایع ترین عوارض جانبی آن علائم شبیه آنفولانزا و واکنش های محل تزریق می باشد.

در پاسخ به این سوال که چگونه این عوارض

با عوارض جانبی تزریق سالانه واکسن آنفولانزا مقایسه می شود، هلن چو، متخصص بیماری های عفونی در دانشکده پزشکی دانشگاه واشنگتن در سیاتل می گوید حداقل برای واکسن های mRNA، پزشکان عوارض جانبی بیشتری نسبت به واکسن های آنفولانزا مشاهده می کنند.

اگرچه برخی این سوال را مطرح می کنند که آیا این واکسن ها منجر به مرگ شده است یا خیر، اما هیچکدام از آمار مرگ و میر مستقیماً به تزریق واکسن COVID19 نسبت داده نشده اند.

در مورد آنچه محققان درباره واکنش های آلرژی نادر، اما شدید نسبت به واکسن های کرونا می دانند باید گفت، بر اساس داده های VAERS، واکسن Moderna حدود سه واکنش آنافیلاکتیک (واکنش آلرژی شدید که تهدید کننده حیات می باشد) و واکسن Pfizer-BioNTech پنج واکنش در هر یک میلیون دوز ایجاد می کنند. این میزان از اکثر واکسن های دیگر، از جمله واکسن های سالانه آنفولانزا که از هر یک میلیون تزریق تنها یک مورد آنافیلاکسی ایجاد می کند بیشتر است. برای واکسن های Oxford-AstraZeneca نیز از حدود بیش از ۳ میلیون دوز تجویز شده، بطور کلی تاکنون ۳۰ مورد آنافیلاکسی تایید شده است. متخصصان انتظار دارند که با انجام تزریق های بیشتر، این میزان نیز تغییر کند. مقامات بهداشت عمومی به افرادی که سابقه آلرژی به هریک از مواد تشکیل دهنده واکسن را دارند، توصیه می کنند از تزریق واکسن COVID19 خودداری کنند. طبق مرکز کنترل بیماری و پیشگیری ایالات متحده، حدود ۸۰٪ افرادی که به واکسن Pfizer-BioNTech و ۸۱٪ افرادی که به واکسن Moderna واکنش نشان داده اند، دارای سابقه آلرژی بوده اند.

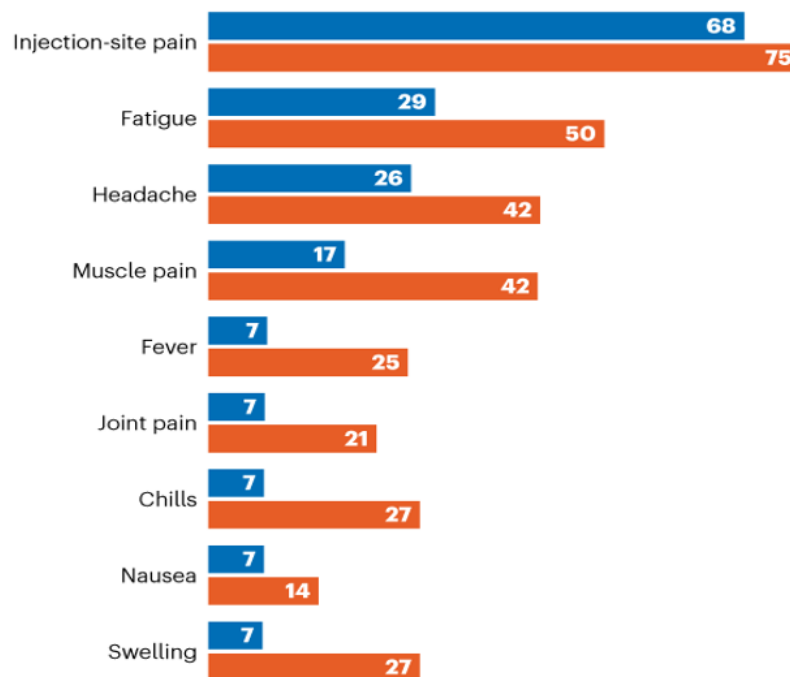
کارولینای شمالی در چپل هیل، مطالعات تکمیلی در افرادی که آنافیلاکسی تجربه کرده اند می تواند به تعیین اینکه آیا PEG علت این امر است یا خیر کمک کند. وی می گوید اگر نمونه های خون از این افراد، دارای آنتی بادی های ضد PEG باشد، می تواند نشان دهنده این امر باشد؛ اما هنوز مشخص نیست که این پروتئین ها بعد از آنافیلاکسی چه مدت در جریان خون باقی می مانند. واکسن هایی که از PEG استفاده نمی کنند مانند واکسن Johnson & Johnson که هنوز مجوز نگرفته است و از آدنوویروس برای ایمنی در برابر ویروس کرونا استفاده می کند، می تواند راهی برای واکسیناسیون افراد با حساسیت پلیمر باشد.

چه عواملی می تواند باعث واکنش های آلرژیک شود؟ برخی از محققان، پلی اتیلن گلیکول (PEG) را به عنوان عامل ایجاد کننده آنافیلاکسی در واکسن های mRNA بررسی می کنند. واکسن های Moderna و Pfizer-BioNTech از نانو ذرات لیپیدی تو خالی برای ذخیره و تحویل mRNA خود به سلول ها استفاده می کنند. PEG به لیپیدهای این ذرات متصل می شود و در شرایط عادی به آن ها کمک می کند تا به صورت پنهانی از سیستم ایمنی حرکت کنند. اگرچه مولکول های PEG در محصولات مختلفی مانند داروهای ملین و نقرس نیز یافت می شود اما آن ها به عنوان علت واکنش های آلرژیک شناخته شده اند. به گفته ساموئل لای، مهندس داروسازی در دانشگاه

## TRACKING SIDE EFFECTS

According to data collected by the CDC's v-safe smartphone app, a higher percentage of people reported side effects after receiving the second dose of the Pfizer-BioNTech vaccine than after receiving the first dose. Injection-site pain was most common, whereas nausea and chills were not as common.

■ Dose 1 ■ Dose 2



©nature

Data as of 14 January, reported by almost one million participants in the United States.

Reference:

doi: <https://doi.org/10.1038/d-00290-021-41586x>

# واکسن های ویروسی نسل جدید: واکسن های mRNA

سینایکتای؛ دانشگاه علوم پزشکی لرستان

مهدی آجورلو؛ دانشگاه علوم پزشکی لرستان

نادر یزدانی نژاد؛ دانشگاه علوم پزشکی لرستان

مقدمه:

با توجه به تعریف سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۵، واکسن دارویی بیولوژیکی است که ایمنی فرد را در برابر بیماری خاصی بهبود می بخشد. واکسن به طور معمول شامل عاملی است که شبیه بیماری ایجاد شده توسط میکروارگانیسم بوده و اغلب از اشکال ضعیف یا از بین رفته میکروب، سموم یا یکی از پروتئین های سطح آن ساخته می شود. این عامل، سیستم ایمنی بدن را تحریک می کند تا مهاجمان بیگانه را تشخیص دهد، آن ها را از بین ببرد و به خاطر بسپارد؛ به طوری که سیستم ایمنی بدن بتواند با سهولت بیشتری هر یک از این میکروارگانیسم ها را که بعداً با آنها روبرو می شود، شناسایی و نابود کند. به طور کلی واکسن ها به ۴ دسته تقسیم می شوند که شامل واکسن های کامل ارگانیسم (واکسن های سنتی)، ماکرومولکول های خالص شده به عنوان واکسن، واکسن های ترکیبی، واکسن های نسل جدید (شامل واکسن های زیرواحدی، واکسن های DNA، واکسن های mRNA) می باشند. این مقاله واکسن های نسل جدید را مورد بررسی قرار داده است. در ابتدا اشاره ای اجمالی به واکسن های ساب یونیت خواهیم داشت که تنها حاوی آنتی ژن های ضروری هستند (نه همه مولکول هایی که میکروب ها را تشکیل می دهند). تعیین بهترین آنتی ژن برای تحریک سیستم ایمنی یک فرایند دشوار و زمان بر است؛ با این حال،

دانشمندان به محض حل معما، می توانند واکسن های ساب یونیت را به دو روش زیر تهیه کنند: الف) دانشمندان میکروب ها را در آزمایشگاه تکثیر می دهند، سپس آنها را با مواد شیمیایی جدا کرده و آنتی ژن های مهم را جمع آوری می کنند. ب) دانشمندان از فناوری DNA نو ترکیب جهت ساختن مولکول های آنتی ژن استفاده می کنند. به واکسن های تولید شده در این روش «واکسن های زیر واحد (ساب یونیت) نو ترکیب» گفته می شود. به عنوان مثال واکسن ساب یونیت نو ترکیب برای ویروس هپاتیت B ساخته شده است. این یک واکسن ویروسی زیر واحد غیر عفونی است که از آنتی ژن سطح هپاتیت B (HBsAg) تولید شده در سیستم مخمر ساخته می شود. در ادامه مبحث، DNA واکسن هایی را پیش رو داریم که از بخشی از توالی DNA، به عنوان واکسن استفاده می شود. این توالی DNA سازنده پروتئین آنتی ژنیک عامل بیماریزا می باشد. هنگامی که این DNA به سلول ها وارد می شود، ترجمه می شود تا پروتئین آنتی ژنیک تشکیل شود. این پروتئین برای سلول ها بیگانه است، بنابراین پاسخ ایمنی در برابر این پروتئین افزایش می یابد. به این ترتیب واکسن DNA، ایمنی را در برابر آن عامل بیماریزا فراهم می کند.

## واکسن های سنتی:

از ارگانیسم عفونی ضعیف یا کشته شده استفاده می کند. ممکن است ویروس زنده به حالت وحشی برگشته و کشنده شود. در درجه اول ایمنی هومورال را فراهم میکند. جهت حمل و نقل و نگهداری نیازمند زنجیره سرد است.

## مزایا:

- ۱) واکسن سازی سریع (مانند واکسن های DNA)
- ۲) فرایند تولید عمومی (مانند واکسن های DNA)
- ۳) mRNA نیازی به ورود به هسته ندارد (مزیتی در مقایسه با واکسن های DNA)
- ۴) تقویت تعداد مولکولهای آنتی ژن پروتئین تولید شده در هر مولکول mRNA تحویل داده شده، در مقایسه با عدم گسترش آنتی ژن برای آنتی ژنهای سنتی (پروتئینها، ذرات ویروس غیرفعال)، با این حال، تکثیر کمتر در هر مولکول DNA پلاسמיד در هسته و احتمالاً تقویت کمتر از ویروس زنده واکسن-ها
- ۵) اثرات تحریک کننده سیستم ایمنی ممکن است برای پاسخ واکسن مورد نظر مفید باشد (DNA پلاسמיד همچنین دارای اثرات تحریک کننده سیستم ایمنی است)
- ۶) نگرانی ادغام با DNA سلول وجود ندارد.
- ۷) تجویز همزمان سایر داروها ممکن است بر متابولیسم mRNA تأثیر بگذارد و بنابراین می تواند قدرت واکسن mRNA را کاهش دهد.

امکان پذیر می‌کند. پایداری و ترجمه mRNA برای یک واکسن موفق RNA بسیار مهم است. در فرآیند ترجمه، خلوص mRNA برای تعیین پایداری و عملکرد پروتئین بسیار مهم است. آلودگی با dsRNAها، ناشی از فعالیت های کنترل نشده RNA پلیمراز، منجر به مهار ترجمه و تخریب می‌شود. اجزای اضافی و RNAهای کوتاه یا دو رشته ای (dsRNA) را می‌توان با تصفیه حذف کرد. در ابتدا، از لیتیم کلراید (LiCl) برای این منظور استفاده شد؛ اما صنعتی شدن، واکسن های mRNA را محدود کرد و dsRNA ها را حذف نکرد. تزریق مستقیم عضلانی (IM)، داخل پوستی (ID) یا زیر جلدی، اصلی ترین راه های تحویل واکسن mRNA در برابر بیماری های عفونی است. در حالی که هنگام بیان سیستمیک آنتی ژن های مورد استفاده، از طریق داخل صفاقی (IP) و داخل وریدی تجویز می‌گردد. محدودیت های حامل واکسن مشتمل بر دو موضوع کلی است:

۱- در حالت ایده آل حامل باید RNA را در برابر هضم احتمالی توسط ریبونوکلازها محافظت و جذب کارآمد سلول هدف را ایجاد کند تا تفکیک آسان بار RNA از حامل، فرار از اندوزوم و غلبه بر سد غشای سیتوپلاسمی رخ دهد

۲- از خصوصیات مهم یک حامل بهینه، عدم سمیت و تحریک ایمنی است.

واکسن mRNA نوع جدیدی از واکسن است که قطعاتی از mRNA ویروسی را به سلول های انسانی وارد می‌کند؛ این توالی ها برای تولید آنتی ژن های بیماریزا (برای مثال اسپایکهای پروتئینی ویروسی یا آنتی ژن های سرطانی) برنامه ریزی می‌شوند، سپس پاسخ ایمنی را در برابر پاتوژن تحریک می‌کنند. به عنوان مثال می‌توان به واکسن سائیتومگالوویروس mRNA-۱۶۴۷ و نیز واکسنهای Pfizer و BioNTech که علیه کووید-۱۹ ساخته شده و در فاز ۳ بالینی است، اشاره کرد. مولکول های mRNA معمولاً برای محافظت در برابر تجزیه و کمک به جذب آنها در سلول های انسانی، در یک وسیله حمل دارو مانند نانوذرات لیپیدی (LNP) نگهداری می‌شود. در حال حاضر، دو نوع واکسن mRNA تولید شده است:

۱. واکسن های معمولی mRNA بر اساس ژنوم ویروسی مهندسی شده و معمولاً ساخته شده از آلفاویروس ها

۲. واکسن های mRNA خود تقویت کننده که عمدتاً از ژنوم مهندسی شده ویروس Sindbis، و ویروس Semliki Forest، و ویروس Kunjin و غیره تهیه شده اند. واکسن های معمولی مبتنی بر mRNA، آنتی ژن مورد نظر را کدگذاری می‌کنند و حاوی ۵' و ۳' مناطق ترجمه نشده (UTR) هستند، در حالی که RNA های خود تقویت کننده نه تنها آنتی ژن، بلکه پروتئین های تکثیر ویروسی را نیز کد می‌کنند؛ که تقویت RNA داخل سلول و بیان پروتئین فراوان را

#### منابع:

- Erasmus, J. H., Khandhar, A. P., O'Connor, M. A., Walls, A. C., Hemann, E. A., Murapa, P., ... & Fuller, D. H. (۲۰۲۰). An Alphavirus-derived replicon RNA vaccine induces SARS-CoV2- neutralizing antibody and T cell responses in mice and nonhuman primates. Science translational medicine, ۱۲(۵۵۵), ۱۲
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., ... & Beigel, J. H. (۲۰۲۰). An mRNA vaccine against SARS-CoV2—preliminary report. New England Journal of Medicine.

## معایب:

- ۱) تقویت آنتیژن پروتئین در هر مولکول mRNA کمتر از هر مولکول DNA پلاسمید است
- ۲) mRNA نیاز به فرار از اندوزوم دارد (مانند واکسن های DNA)
- ۳) اثرات تحریک کننده سیستم ایمنی ممکن است قدرت واکسن را از طریق چندین مسیر کاهش دهد:
- ۴) کاهش پایداری mRNA
- ۵) کاهش ترجمه به پروتئین
- ۶) ممکن است فرمولاسیون بهینه لازم باشد.
- ۵) سمیت شناخته شده داروهای مبتنی بر RNA با استفاده از آنالوگهای نوکلئوزید اصلاح نشده غیر طبیعی
- ۶) تولید واکسنهای mRNA ممکن است بر اساس فرآیندهای فعلی گران باشند.
- ۷) تجویز همزمان سایر داروها ممکن است بر متابولیسم mRNA تأثیر بگذارد و بنابراین می‌تواند قدرت واکسن mRNA را کاهش دهد.

## واکسن های DNA:

تنها شامل DNA میکروارگانسمهای عفونی است. احتمال برگشت به حالت ویروس وحشی و کشنده وجود ندارد. ایمنی هومورال و سلولی را همزمان ایجاد میکنند. جهت حمل و نقل و نگهداری نیازی به زنجیره سرد ندارد.

# تولید واکسن در ایران؛ صدسال تلاش علمی

مهدی شعبانی؛ دانشجو دکتری تخصصی ویروس شناسی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

همه ما از بدو تولد با واکسن های ساخت ایران علیه بیماری های سل، هپاتیت B، سرخک، دیفتری، سیاه سرفه، فلج اطفال، کزاز، اوریون و سرخجه واکسینه شده ایم. عمده واکسن های تولید شده در ایران توسط انستیتو پاستور ایران و موسسه سرم و واکسن سازی رازی ساخته شده اند. در واقع این ها موسساتی هستند که اکنون متولی ساخت واکسن کرونا نیز می باشند. انستیتو پاستور ایران؛ موسسه ای تحقیقاتی، تولیدی، خدماتی و آموزشی است که با هدف تأمین بهداشت و سلامت جامعه حدود ۱۰۰ سال پیش، راه اندازی شده است. این انستیتو از سال ۱۹۲۰ یکی از پیشگامان و قطب های مهم تولید واکسن در منطقه بوده است. با تأسیس انستیتو پاستور در ایران، تهیه واکسن آبله در کشور متداول شد. واکسن های آبله تولید شده در انستیتو پاستور ایران، کشورهای عراق، افغانستان و مصر را نیز تحت پوشش خود قرار داد. محققان این مرکز در سال های بعد، نقش مهمی در ریشه کنی آبله در منطقه خاورمیانه شرقی ایفا نمودند. در سال های شیوع بیماری سل که از پیامدهای جنگ جهانی دوم بود؛ بخش ب.ث.ژ. نیز در این مرکز تأسیس گشت. در سال های بعد، ۲۳۸ میلیون کودک از ۲۲ کشور جهان از واکسن ب.ث.ژ. ساخت انستیتو پاستور ایران استفاده کردند. ابوالقاسم بهرامی در اوایل سال

۱۳۰۱ به انستیتو پاستور پاریس رفت؛ وی با سوش تاریخی پاستور به تهران بازگشت و بخش های انستیتو پاستور را دایر نمود. هاری در آن زمان یک مشکل جدی بهداشتی در کشور بود. با درمان کلاسیکی که در آن زمان دنبال می شد حدود ۳۰٪ از هار گزیدگان در اثر این بیماری جان خود را از دست می دادند. روش همزمان تزریق سرم و واکسن، که کارایی آن را تیم های تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران نشان دادند، بعدها در دستورالعمل درمان و پیشگیری سازمان جهانی بهداشت قرار گرفت. از دیگر واکسن هایی که در این انستیتو تولید می شود، می توان به واکسن «هپاتیت B» اشاره نمود؛ که طی ۱۵ سال گذشته در سطح استانداردهای جهانی به تولید رسیده است. مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی؛ یکی از قدیمی ترین مؤسسات فعال در زمینه تولید واکسن در ایران است. موسسه رازی از همان ابتدای تأسیسش؛ در سال ۱۳۰۳ به منظور دفع آفات حیوانی، ساخت واکسن های دامی انسانی و طیور را در دستور کار خود قرار داد. اولین اقدام موسسه رازی در زمینه ساخت واکسن طاعون گاوی بود. در آن سال ها طاعون گاوی با تلف کردن صدها راس دام، کشور را با یک بحران جدی روبه رو کرده بود. ساخت واکسن طاعون گاوی توسط موسسه رازی سر آغازی برای مقابله با بیماری های دامی شد.

واکسن های تولیدی موسسه رازی در ۵ دسته قرار دارند:  
۱- واکسن های ویروسی انسانی  
۲- واکسن های باکتریایی انسانی  
۳- واکسن های ویروسی دام  
۴- واکسن های باکتریایی دام  
۵- واکسن انگلی دام  
واکسن های ویروسی انسانی تولید شده در موسسه رازی شامل: واکسن فلج اطفال، سرخک، اوریون و سرخجه می باشد. واکسن های ویروسی مخصوص دام تولید شده در این مجموعه عبارتند از:  
واکسن آبله بزی، واکسن آبله گوسفندی، واکسن تب برفکی و واکسن طاعون نشخوارکنندگان کوچک.  
اکنون با سابقه صد ساله درخشان در کنترل و ریشه کنی همه گیری های گذشته، این ۲ موسسه بار دیگر برای مبارزه با همه گیری کرونای جدید وارد عمل شده اند. البته به جز این ۲ موسسه، سازمان ها و موسسات دیگری نیز در تلاش برای ساخت واکسن بر علیه کرونا ویروس سارس ۲ هستند که در جدول زیر به اختصار نام آن ها آورده شده است:



# COVID-19 VACCINE

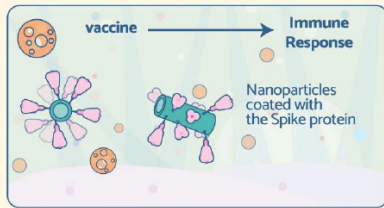


| فاز                                              | نوع واکسن مبتنی بر                    | موسسه / شرکت                                            |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| مرحله اول کارآزمایی بالینی                       | ویروس کشته شده یا غیرفعال             | موسسه دانش بنیان برکت ستاد اجرایی فرمان امام خمینی (ره) |
| در حال اخذ مجوز بالینی                           | نو ترکیب                              |                                                         |
| -                                                | DNA                                   |                                                         |
| -                                                | زیرواحد                               |                                                         |
| اتمام فاز حیوانی                                 | mRNA                                  |                                                         |
| اتمام فاز حیوانی                                 | سلول بنیادی                           | موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی                     |
| اخذ مجوز بالینی                                  | پروتئین نو ترکیب                      | شرکت درمان گستر رناب                                    |
| در حال اخذ مجوز بالینی                           | mRNA                                  | انستیتو پاستور ایران                                    |
| فاز ۳ کارآزمایی بالینی مشترک با کوبا در بهمن ماه | پروتئین نو ترکیب                      | شرکت هوم ایمن زیست فناوری                               |
| فاز حیوانی                                       | ادنو ویروس ناقل ویروسی غیر تکثیر شوند | شرکت دانش بنیان وزارت دفاع                              |
| بررسی برای اخذ مجوز بالینی                       | ویروس کشته شده یا غیرفعال             | شرکت کیان ژن آزما                                       |
| فاز حیوانی                                       | ویروس کشته شده یا غیرفعال             | دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)                       |
| فاز حیوانی                                       | پروتئین نو ترکیب                      | دانشگاه شیراز                                           |
| -                                                | گزارش نشده                            | شرکت دانش بنیان اکسیر نانو سینا                         |
| -                                                | گزارش نشده                            |                                                         |

# انواع واکسن

NVX-CoV2373

**Novavax**



## Virus-like Particle Vaccine

Nanoparticles are coated with synthetic spike proteins. An additional element called adjuvant is added which allows to boost the immune reaction.

❖ **Efficacy** : 89% (US/UK strain)  
49% (B.1.351 "SA" strain)

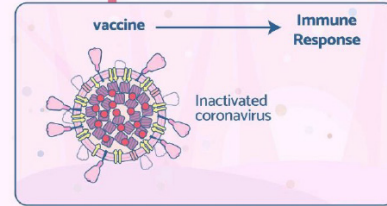
📅 **Dosing** : 2 doses - 21 days apart

📦 **Storage** : +2-8°C for 3 months  
-20°C for 2 years

BBIBP-CorV

**Sinopharm**

\$\$\$



## Inactivated Virus Vaccine

SARS-CoV2 is chemically inactivated (with a chemical called beta-propiolactone) so it cannot replicate but all the proteins remain intact.

❖ **Efficacy** : 79% (US/UK strain)  
--% (B.1.351 "SA" strain)

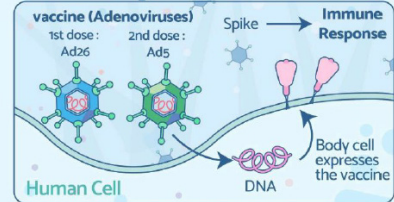
📅 **Dosing** : 2 doses - 3 weeks apart

📦 **Storage** : +2-8°C

Sputnik V / Gam-Covid-Vac

**Gamaleya (Sputnik V)**

\$



## Viral Vector Vaccine

dsDNA encoding for the Spike protein is protected in a safe virus. The infected cell expresses the Spike protein which leads to an immune response.

❖ **Efficacy** : 91% (US/UK strain)  
--% (B.1.351 "SA" strain)

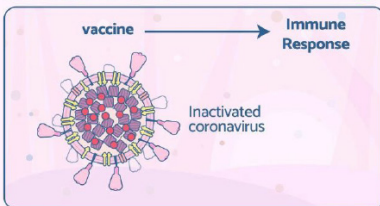
📅 **Dosing** : 0.5mL - 2 doses - 28 days apart

📦 **Storage** : +2-8°C for 3 months  
-20°C for 2 years

CoronaVac

**SinoVac**

\$\$\$



## Inactivated Virus Vaccine

SARS-CoV2 is chemically inactivated (with a chemical called beta-propiolactone) so it cannot replicate but all the proteins remain intact.

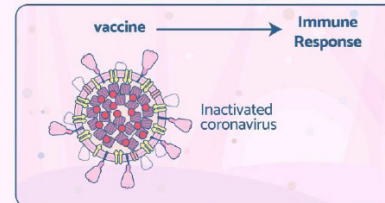
❖ **Efficacy** : 50% (US/UK strain)  
--% (B.1.351 "SA" strain)

📅 **Dosing** : 2 doses - 3 weeks apart

📦 **Storage** : +2-8°C

Covaxin

**Bharat Biotech**



## Inactivated Virus Vaccine

SARS-CoV2 is chemically inactivated (with a chemical called beta-propiolactone) so it cannot replicate but all the proteins remain intact.

❖ **Efficacy** : --% (US/UK strain)  
--% (B.1.351 "SA" strain)

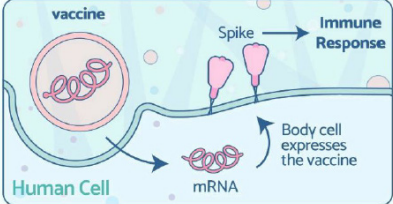
📅 **Dosing** : 2 doses - 21 days apart

📦 **Storage** : +2-8°C

# ن کووید-۱۹

mRNA-1273 \$\$\$

**Moderna** 



**Encapsulated mRNA Vaccine**

mRNA encoding for the Spike protein is protected in a lipid nanoparticles (like soap bubbles). Once absorbed, the cell expresses the Spike protein resulting in an immune response.

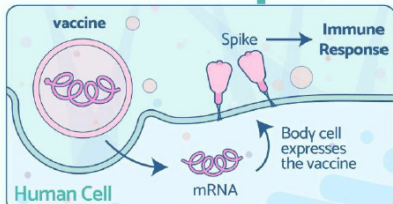
✦ **Efficacy** :  **94.1%** (US/UK strain)  
 **--%** (B.1.351 "SA" strain)

📅 **Dosing** : 0.5mL - 2 doses - 28 days apart

📦 **Storage** : **-20°C - 6 months**  
**+2-8°C - 30 days**

BNT162b2 \$\$

**BioNTech/Pfizer** 



**Encapsulated mRNA Vaccine**

mRNA encoding for the Spike protein is protected in a lipid nanoparticles (like soap bubbles). Once absorbed, the cell expresses the Spike protein resulting in an immune response.

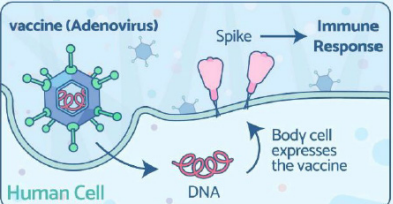
✦ **Efficacy** :  **95%** (US/UK strain)  
 **--%** (B.1.351 "SA" strain)

📅 **Dosing** : 0.3mL - 2 doses - 21 days apart

📦 **Storage** : **-70°C - 6 months**  
**+2-8°C - 5 days**

ChAdOx1 / AZD1222 (Covidshield) \$

**Oxford/Astrazeneca** 



**Viral Vector Vaccine**

dsDNA encoding for the Spike protein is protected in a safe virus. The infected cell expresses the Spike protein which leads to an immune response.

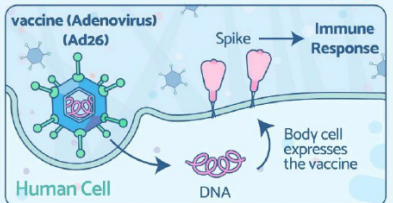
✦ **Efficacy** :  **82%** (US/UK strain)  
 **10%** (B.1.351 "SA" strain)

📅 **Dosing** : 2 doses - 12 days apart

📦 **Storage** : **+2-8°C**

JNJ-78436735 / Ad26.COV2.S \$

**Johnson&Johnson** 



**Viral Vector Vaccine**

dsDNA encoding for the Spike protein is protected in a safe virus. The infected cell expresses the Spike protein which leads to an immune response.

✦ **Efficacy** :  **72%** (US/UK strain)  
 **57%** (B.1.351 "SA" strain)

📅 **Dosing** : **1 dose**

📦 **Storage** : **+2-8°C for 3 months**  
**-20°C for 2 years**

# استخراج SARS-CoV-2 با روش Magnetic

سارا چاووشی پور؛ دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران



تمام مراکز مربوطه به طور دائم وجود نداشته باشد. لذا برخی محققین برآن شدند تا از تکنیک های خلاقانه تری به عنوان روش جایگزین در نبود کیت تجاری مناسب استفاده کنند. یکی از این روش ها، استفاده از تکنیک Magnetic Beads است. در این روش، ابتدا نمونه سوآب فارنژیال فرد مشکوک با کمک بافرهای مخصوص لیز شده؛ سپس نمونه ها به چاهک های ۹۶ تایی منتقل می شوند. در مرحله بعد محلول رقیق شده ذرات مگنتیکی به هر چاهک اضافه شده و بعد از گذشت چند دقیقه حلقه مگنتیکی تشکیل میشود. در ادامه محلول رویی (supernatant) را سه مرتبه تخلیه کرده و پلت تشکیل شده را سه مرتبه با اتانول ۷۰٪ شستشو می دهند. در نهایت پلیت ها با آب بدون RNase شستشو داده می شوند تا تمام اتانول باقی مانده خارج شود. در انتها محصول نهایی استخراج با روش RT-qPCR و روش RT- LAMP colorimetric مورد ارزیابی قرار می گیرد.

ویروس SARS-COV-2، برای اولین بار در سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین گزارش شد و تنها با گذشت چند ماه به یک بحران بهداشتی-اقتصادی بزرگ در جهان، تبدیل شد. طیف وسیع علایم بیماری، سرعت بالای انتشار، عدم شناخت کافی ویروس و فقدان دارو و واکسن مناسب موجب تلفات زیاد انسانی و بر جای ماندن عوارض سنگین در افراد نجات یافته شده است. از این رو مراکز بهداشتی در راستای کنترل پاندمی، شروع به انجام تست های مولکولی در سطح کلان کردند.

روش های تشخیصی برای این ویروس، انجام سی تی اسکن ریه به همراه تست مولکولی PCR به منظور اثبات وجود ویروس فعال در فرد مشکوک است. از آنجاییکه این ویروس در دسته ویروس های RNA دار است، لذا استخراج مطلوب و با کیفیت از نمونه سوآب فارنژیال بسیار حایز اهمیت می باشد.

در حال حاضر کیت های تجاری مناسبی برای استخراج ژنوم ویروس وجود دارد؛ اما ممکن است دسترسی به آن برای

## مزیت های این روش :

۱- کل فرآیند ۴-۵ ساعت زمان می برد.  
۲- ترکیب استفاده شده در ذرات مگنتیک، سیلیکا (silica) است که تهیه آن بسیار ساده و مقرون به صرفه بوده و در هر آزمایشگاهی با تجهیزات اولیه قابل تولید می باشد. از طرف دیگر، این ذرات به خوبی قابلیت اتصال به سطح چاهک های پلاستیکی را دارند.  
۳- دستگاه Liquidator استفاده شده برای پپیتینگ Pipetting بسیار ارزان تر از نوع ماشینی است.

۴- حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) این روش در مقایسه با کیت های تجاری مرغوب مانند QUA cube قابل قیاس است.  
۵- این تکنیک قابلیت استخراج حجم بالای نمونه به صورت انوماتیک را دارد.

۶- در ارزیابی این استخراج می توان از روش RT-LAMP (reverse transcriptase loop mediated isothermal amplification) که ارزان و سریع بوده و نیازی به ترموسایکلر ندارد، استفاده کرد. اما نکته قابل توجه این است که حساسیت آن از روش RT - qPCR کمتر می باشد.  
از دستگاه هایی که به منظور تخلیص نمونه و استخراج با این تکنیک استفاده می شود، می توان به Super Extract 32 اشاره کرد که اساس آن اتصال ذرات نوکلئیک اسید به ذرات مگنتیکی است. کارایی، سهولت استفاده ی اپراتور، پایداری نمونه استخراج شده، کنترل داخلی برای آلودگی، قابلیت شستشوی اتوماتیک، انطباق پذیری بالا، ایمنی استفاده از دستگاه، کنترل دما به صورت خودکار طبق برنامه، دقت و ویژگی بالا از مزایای این دستگاه است.

# تأثیر کروناویروس بر عضلات و مفاصل

یاسمن مصلی؛ کارشناسی میکروبیولوژی؛ دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران

شیوع کرونا ویروس جدید موسوم به SARS-COV-2 از کشور چین، گسترش سریع آن در جهان و تبدیل شدن به بزرگترین پاندمی ۱۰۰ سال اخیر، دانشمندان و محققان را در سراسر جهان برآن داشته تا جنبه های مختلف این بیماری و تاثیرات و عوارض کوتاه مدت و بلند مدت آن را با ریزینی بررسی کنند. یکی از عوارض مهلك این بیماری، دردهای مفصلی و استخوانی شدید در بیماران در طی دوره بیماری و ماه ها بعد از بهبود از علائم اولیه است. بطور کلی به نظر می رسد درد مفاصل و عضلات از علائم رایج عفونت های مرتبط با ویروس های خانواده کروناویروس می باشد؛ با این حال، آنچه که از مطالعات به دست آمده است، نشان می دهد که شدت درد های عضلانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نسبت به دردهای مفصلی بیشتر است.

الگوی سیتوکین های پیش التهابی القا شده در بیماران کووید-۱۹ شباهت هایی به هدف های درمان آرتريت روماتوئید دارد. علی رغم این شباهت ها، COVID19 و بیماری های التهابی مانند روماتوئید التهاب یکسانی ایجاد نمی کنند؛ به این معنی که در کووید-۱۹ یک التهاب

موضعی در ساختار آلوئول (ساختار کیسه های هوایی) ایجاد شده و روند بیماری را هدایت می کند. علاوه بر این، داده های اولیه نشان می دهند که بیماران مبتلا به آرتروز التهابی در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به COVID19 هستند. علائم اسکلتی-عضلانی می تواند در هنگام عفونت کرونا ویروس مانند سایر عفونت های تنفسی ایجاد شود. به طور کلی، عفونت های ویروسی می توانند منجر به آرتروز شوند؛ اما طیف علائم از آرتراالژیا گرفته تا آرتروز کاذب و مزمن گسترده است. ویروس های کرونا به طور معمول باعث آرتروز بالینی نمی شوند بلکه علائمی چون آرتراالژی و میالژی را به دنبال خواهند داشت. درد مفاصل و عضلات در کرونا ویروس های اندمیک بسیار نادر است (در کمتر از ۱۰٪ موارد اتفاق می افتد)، در حالی که در ۱۵٪ بیماران مبتلا به COVID-۱۹، آرتراالژی و در ۴۴٪ این بیماران، میالژی گزارش شده است. یکی دیگر از جنبه های جالب توجه در رابطه بین ویروس های کرونا و آرتروز این است که ویروس های کرونا انسانی با افزایش ریسک ابتلا به آرتريت روماتوئید در مبتلایان همراه هستند. علت تشابه

بیماری آرتريت روماتوئید و کووید-۱۹ در این است که: عموماً التهاب و آسیب ساختاری در COVID19 فقط به ریه ها محدود می شود و به تدریج از بین می رود. علاوه بر این، به احتمال زیاد به دلیل فعال شدن قوی پاسخ های ایمنی بدن (6-IL) در برابر SARS-CoV-2 پاسخ های فاز حاد سیستمیک ایجاد می شوند و این شرایط با RA (آرتريت روماتوئید) مشترک است. درخامه بررسی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که در بیمارستان بستری بوده اند، نشان می دهد که در اکثر این بیماران علاوه بر ضعف، خستگی، تحلیل موقت حافظه و علائم بسیار دیگر، دردهای عضلانی شایع بوده و پزشکان در مراجعه اولیه بیماران، سعی در تسکین درد با استفاده از مسکن ها، رژیم غذایی و مصرف ویتامین ها دارند. همچنین در مرحله بعد در صورت مقاومت درد، معمولاً فیزیوتراپی، نرمش های ویژه و درمان های جدی تر تجویز می گردد.

منبع:

COVID19. (2020). Schett, G., Manger, B., Simon, D., & Caporali, R revisiting inflammatory pathways of arthritis. Nature Reviews Rheumatology, 6-1.

# سلول های T کشنده می توانند ایمنی COVID را در میان گونه های جدید تقویت کنند

دکتر شقایق یزدانی نیشابوری؛ استادیار ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران  
امیرعلی ماهر؛ دانشجو کارشناسی میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

T تولید کند که ویروس را به دام می اندازد. وی می گوید: «این امر، جهش ویروس برای فرار از تشخیص سلولی را برخلاف شرایطی که برای آنتی بادی ها وجود دارد، بسیار سخت می کند.» با شناسایی گونه 501Y.V2 (1.351.B نیز گفته می شود) در آفریقای جنوبی که تا حدی در برابر آنتی بادی هایی که علیه گونه های قبلی ویروس کرونا ایجاد شده بود مقاوم است، محققان برآمدند که آیا سلول های T می توانند در برابر جهش ها کمتر آسیب پذیر باشند یا خیر. نتایج اخیر در پیش چایی که در ۹ فوریه منتشر شد، به این اشاره دارد که بیشتر پاسخ های سلول T به واکسیناسیون ویروس کرونا یا عفونت های قبلی، مناطقی که در دو گونه تازه کشف شده در آن جهش رخ داده بود که شامل 501Y.V2 نیز می باشد، مورد هدف قرار نمی دهند. شواهد اولیه نشان می دهد که اکثر پاسخ های سلول T بعید است که توسط جهش ها تحت تاثیر قرار بگیرند. به گفته یک ایمنی شناس در دانشگاه پنسیلوانیا در فیلادلفیا، اگر سلول های T در برابر گونه 501Y.V2 فعال باقی بمانند، ممکن است در برابر بیماری های شدید محافظت ایجاد کنند اما با توجه به اطلاعات موجود، دانستن این موضوع دشوار است.

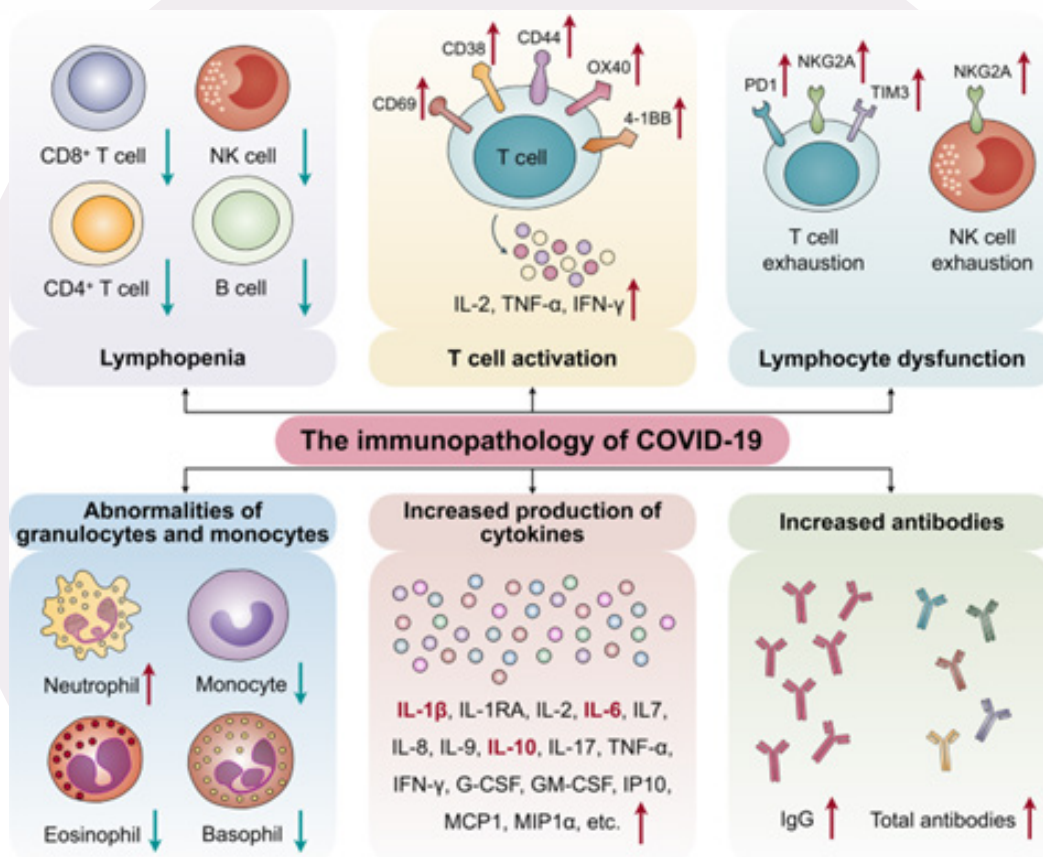
توانند ویروس ها را مورد هدف قرار دهند. برخی از این ها که به عنوان سلول های T کشنده (سلول های CD8+ T) شناخته می شوند، سلول های آلوده به ویروس را جستجو و از بین می برند. سلول های دیگری به نام سلول های T کمکی (سلول های CD4+ T) نیز وجود دارند که برای عملکردهای مختلف ایمنی از جمله تحریک تولید آنتی بادی ها و سلول های T کشنده مهم هستند. سلول های T به علت اینکه بعد از نفوذ ویروس به بدن شروع به عمل می کنند، باعث جلوگیری از عفونت نمی شوند اما برای پاکسازی عفونتی که شروع شده است مهم هستند. سلول های T هم چنین می توانند در برابر تهدیدهای ناشی از ظهور گونه های جدید نسبت به آنتی بادی ها مقاوم تر باشند. مطالعات انجام شده توسط الساندرو سته، ایمنی شناس از موسسه ایمنی شناسی La Jolla در کالیفرنیا نشان داده است افرادی که به SARS-CoV-2 مبتلا شده اند، به طور معمول سلول های T تولید می کنند که می تواند حداقل ۲۰-۱۵ بخش مختلف از پروتئین های ویروس کرونا را هدف قرار دهد، اما اینکه کدام بخش های پروتئینی به عنوان هدف استفاده می شوند، می تواند از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد، بدین معنی که یک جمعیت می تواند تنوع زیادی از سلول های

در رقابت با ظهور گونه های جدید ویروس کرونا، محققان به دنبال سرنخی فراتر از آنتی بادی ها برای محافظت در برابر COVID19 هستند. نگرانی در مورد گونه های ویروس کرونا که ممکن است تا حدی در برابر ایمنی آنتی بادی مقاوم باشند، علاقه مجدد به سایر پاسخ های ایمنی که در برابر ویروس ها محافظت ایجاد می کنند را برانگیخته است. دانشمندان امیدوار هستند که به طور خاص، سلول های T (یک گروه از سلول های ایمنی که می توانند سلول های آلوده به ویروس را مورد هدف قرار داده و نابود کنند)، بتوانند مصونیت هایی را نسبت به COVID19، حتی اگر آنتی بادی ها در مبارزه با بیماری کم اثر شوند، فراهم کنند. محققان اکنون در حال جداسازی اطلاعات موجود و به دنبال نشانه هایی هستند که سلول های T بتوانند به حفظ ایمنی پایدار کمک کند. داینا گریبوش، یک تحلیلگر بیوتکنولوژی در بانک سرمایه گذاری SVB Leerink در نیویورک می گوید: «ما می دانیم آنتی بادی ها احتمالاً کمتر موثر هستند؛ اما شاید سلول های T بتوانند ما را نجات دهند. ما اطلاعات را نداریم، اما از نظر زیست شناسی منطقی است و می توانیم امیدوار باشیم.» در کنار آنتی بادی ها، سیستم ایمنی سلول های T را تولید می کند که می

محققان در حال تجزیه و تحلیل داده های کارآزمایی بالینی چندین واکسن کرونا هستند تا نشان دهند که آیا کارایی آن ها در مواجهه با گونه 501Y.2 کم می شود یا خیر. تاکنون حداقل سه واکسن شامل: Novavax در گیتزبرگ، مرلند، واکسن تک دوز ساخته شده توسط AstraZeneca در کمبریج و دانشگاه آکسفورد، بریتانیا در محافظت در برابر COVID19 خفیف در آفریقای جنوبی، جایی که در آن گونه 501Y.2 نسبت به کشور های دیگر غالب است، کمتر موثر بودند. در مورد واکسن AstraZeneca، فقط ۲۲٪ در برابر COVID19 خفیف در یک نمونه ۲۰۰ نفری در آفریقای جنوبی موثر بود. برخی از سازندگان واکسن کرونا، در حال حاضر به دنبال روش هایی برای تولید واکسن

های نسل بعدی هستند که سلول های T را به طور موثرتر تحریک کند. برخی از ویروس ها از جمله ویروس کرونا را یک غشای لیپیدی به نام پوشش (Envelope) احاطه می کند. این لایه در طی بلوغ ویروس با عمل جوانه زدن از غشای سلولی کسب می شود. گلیکوپروتئین های کد شده ویروسی بر سطح این پوشش قرار می گیرد که این زوائد پیلومر (spike) نامیده می شوند. آنتی بادی ها تنها پروتئین های خارج سلولی را تشخیص می دهند و بسیاری از واکسن های کرونا spike را مورد هدف قرار می دهند که در سطح ویروس قرار دارد. Spike های موجود در سطح ویروس کاملاً متغیر است و این احتمال وجود دارد که مستعد جهش باشد و ظهور گونه ها باعث افزایش این خطر می شود که بتوانند از تشخیص آنتی بادی خارج بشوند. در مقابل، سلول های T

می توانند پروتئین های ویروسی بیان شده در داخل سلول های آلوده که برخی از آن ها بسیار پایدار هستند را مورد هدف قرار دهند. این امر، امکان طراحی واکسن در برابر پروتئین هایی که کمتر از spike جهش می یابند را افزایش می دهد و می توان چند پروتئین را با یک واکسن مورد هدف قرار داد. شرکت بیوتکنولوژی Gritstone Oncology در امری ویل، کالیفرنیا، در حال طراحی یک واکسن آزمایشی است که برای اطمینان از قوی بودن پاسخ های آنتی بادی، کد ژنتیکی قطعات مختلفی از ویروس کرونا را برای پاسخ سلول های T و همچنین spike کامل در بر می گیرد. آزمایشات بالینی قرار است در سه ماهه اول سال جاری میلادی آغاز شود.



:References

How killer T cells could boost COVID immunity. 2021. Ledford, H

# چالش آنفلانزا فوق حاد پرندگان

کیمیا ساقریچی؛ دانشجوی میکروبیولوژی؛ دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران

نقاط پرخطر و واحدهای صنفی دام و طیور وارد عمل شده اند. طبق اعلام سازمان دامپزشکی کشور، به تمامی واحدهای صنعتی پرورش طیور ابلاغ شده است تا هرگونه تلفات غیرعادی را سریعاً به این سازمان گزارش دهند. هم چنین با توجه به فرارسیدن زمان مهاجرت پرندگان و با توجه به قرارگیری کشورمان در مسیر مهاجرت پرندگان آزاد، از مردم خواسته شده است تا از شکار و نزدیک شدن به این پرندگان خودداری نموده و مشاهده هرگونه لاشه مشکوک به ویژه در مناطق تالابی را فوراً به سازمان دامپزشکی گزارش دهند.

## واکسن فوق حاد پرندگان

در تولید هر نوع واکسنی دستیابی به بذر مادری امری ضروری است. سازمان دامپزشکی در دو سال گذشته در زمینه طرح ملی هدفمند سازی کنترل بیماری آنفلانزای فوق حاد پرندگان از جمله واکسیناسیون، رصد و پایش بیماری در مناطق روستایی و صنعتی اقدامات خوبی انجام داده است، به طوری که سالانه برای مقابله با این بیماری بیش از ۱۲۰ میلیون دوز واکسن تزریقی تامین می شود. در آذر ماه سال ۱۳۹۹ واکسن این ویروس (نیوپاسول ۱۰۰، نیوکاسل سویه GVII (جی-۷)، که در واقع ویروس کشته شده ساب تایپ H5N8 می باشد، توسط محققان مرکز ملی تشخیص سازمان دامپزشکی کشور و با همکاری شرکت پسونک تولید شد. به علاوه، امروزه شناسایی و تشخیص سریع بیماری از طریق تولید آنتی ژن H5 ساخت کشورمان به راحتی انجام میگردد.

تیپ A آنفلوانزا، ۱۳۵ زیر تیپ دارد که از این میان دو زیر تیپ H5 و H7 عامل بیماری آنفلوانزا فوق حاد پرندگان (HPAI) است؛ که اغلب پرندگان وحشی و آبی (غازسانان، اردک و قو) را درگیر میکند. پرندگان مهاجر مه در فصول سرد از قطب به مناطق گرم تر جهان پرواز می کنند، به عنوان مخازن این بیماری شناخته شده و می توانند بدون نشان دادن علائم، انسان یا حیوانات دیگر (خوک به عنوان میزبان واسط ویروس های آنفلوانزای طیور و پستانداران می باشد) را از طریق تماس با پرندگان بیمار یا کود آن ها بیمار کنند. ویروس آنفلوانزای پرندگان به طور مداوم از طریق موتاسیون و بازآرایی تکامل می یابد و با ایجاد زیرتیپ های جدید مخاطرات جدی را برای سلامت انسان و حیوانات ایجاد می نماید. این بیماری به علت شدت تلفات بالا به طاعون پرندگان نیز مشهور است. در سال های اخیر گسترش ویروس HPAI H5N8 در بسیاری از کشورهای جهان، به یکی از معضلات صنعت طیور تبدیل گشته است. ویروس H5N8، برای اولین بار در شهریور ۱۳۹۵ در ایران گزارش شد و منجر حذف حدود بیست و پنج درصد مرغ تخم گذار کشور گردید. در سال ۹۶ واحدهای دام و طیور مجبور به معدوم سازی ۲۷ میلیون قطعه انواع پرند در واحدهای پرورشی صنعتی شدند. در سال ۹۹ و تا زمان نگارش این مطلب، این بیماری در ۱۴ نقطه مرتبط با حیات وحش و طیور بومی و همچنین ۲ مزرعه صنعتی دیده شده است. تیم های واکنش سریع آنفلوانزا فوق حاد پرندگان، به منظور رصد و پایش تمام



# Hepatitis A - Test

## هپاتیت A؛ از تک گیری تا طغیان

پرستو سهیلی؛ دانشجو دکتری تخصصی ویروس شناسی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

و بهداشتی، منجر به تجمع بزرگسالانی می شود که هرگز آلوده نشده اند و هیچ مصونیتی ندارند. این حساسیت در گروه های سنی بالاتر ممکن است منجر به افزایش میزان بیماری و افزایش احتمال شیوع در جامعه گردد.

۳- مناطق با سطح پایین عفونت (مانند ایالات متحده آمریکا و اروپای غربی): از آنجایی که این مناطق از نظر بهداشتی و اقتصادی در وضعیت مناسبی قرار دارند، وقوع عفونت کمتر شایع است؛ با این حال بیماری ممکن است در میان نوجوانان و بزرگسالان در گروه های پرخطر مانند PWID و MSM دیده شود.

در میان کشورهای خاورمیانه؛ عربستان سعودی، سوریه و ترکیه شیوع آنتی بادی اختصاصی کمتری دارند. در مطالعه ای از عراق، آنتی بادی HAV- IgM میان اهدا کنندگان خون از بین جمعیت روستایی و شهری ۴۱ درصد بوده؛ هم چنین در سال ۲۰۱۱ حضور آنتی بادی های HAV-IgG در جمعیت عراق حدود ۹۶/۴٪ تخمین زده شده است.

مصرف کنندگان مواد مخدر (تزریق یا غیرتزریق)، بی خانمان، مردان همجنس گرا (MSM)، افرادی که در حال حاضر زندانی هستند یا به تازگی زندانی شده اند و افرادی که به بیماری مزمن کبدی از جمله سیروز، هپاتیت B یا هپاتیت C مبتلا هستند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به عفونت HAV یا ایجاد عوارض جدی از عفونت HAV هستند. به طور کلی تأمین آب بی خطر، ایمنی غذا، بهبود شرایط بهداشتی، شستن دست و واکسن هپاتیت A موثرترین راه های مقابله با بیماری هستند.

از نظر توزیع جغرافیایی برای عفونت این ویروس می توان سه سطح را متصور شد:

۱- مناطق با سطح بالای عفونت یا بسیار اندمیک (مانند مناطقی از آفریقا و آسیا): در این مناطق اغلب کودکان (۹۰٪) قبل از ۱۰ سالگی به ویروس هپاتیت A آلوده شده اند؛ بنابراین از آنجایی که اغلب بزرگسالان به طور کامل ایمن هستند، وقوع اپیدمی متداول نمی باشد.

۲- مناطق با سطح متوسط عفونت (مانند آمریکای مرکزی و جنوبی، اروپای شرقی و مناطقی از آسیا): در این مناطق عفونت، اغلب در اوایل کودکی رخ می دهد و کودکان بدون مصونیت به بزرگسالی می رسند. شرایط بهبود یافته اقتصادی

هپاتیت A یک بیماری ویروسی درگیر کننده کبد است که عامل آن یک ویروس متعلق به خانواده پیکورناویریده می باشد. هر ساله حدود ۱/۴ میلیون مورد ابتلا به هپاتیت A در کل جهان گزارش می گردد که کشورهای کمتر توسعه یافته و در حال توسعه سهم بیشتری از این آمار دارند. برخلاف هپاتیت B و C، عفونت هپاتیت A بیماری مزمن کبدی ایجاد نمی کند و به ندرت کشنده است، اما می تواند منجر به نارسایی حاد کبدی، همراه با مرگ و میر بالا شود. ویروس هپاتیت A از مسیر مدفوعی- دهانی منتقل می شود. این انتقال زمانی صورت می گیرد که ویروس به وسیله غذا یا آب آلوده به مدفوع فرد بیمار، وارد بدن فرد سالم شود. شیوع ناشی از آب آلوده به فاضلاب نیز اگرچه نادر است؛ اما در کشورهایی با سیستم آب رسانی ضعیف و یا پس از بحران های طبیعی نظیر سیل و زلزله دیده شده است. این ویروس هم چنین می تواند از طریق تماس فیزیکی نزدیک (مانند رابطه جنسی دهانی-مقعدی) با یک فرد عفونی منتقل شود. این موضوع بیشتر در کشورهایی که خطر عفونت از طریق غذا یا آب کم است، گزارش شده است. هپاتیت A می تواند هر فردی را درگیر کند اما برخی افراد مانند:

در ۲۰۱۰ در این منطقه، مشخص شد که ۶۸/۸٪ افراد با میانگین سنی ۱۲ سال، HAV IgM + بودند. هم چنین تعدادی از این مطالعات عنوان کرده اند که میزان حساسیت جامعه ایران نسبت به بیماری در حال افزایش است و بیش از ۶۵ درصد نوجوانان به عفونت HAV حساس هستند. این امر می تواند تحت تاثیر مواردی چون سطح بهداشتی، سطح معیشتی خانوار، سطح سواد اجتماعی و تغییر زیرساخت های شهری و روستایی باشد.

در ایران، تعدادی از استان ها از نظر ریسک شیوع هپاتیت A در افراد ۱۰ تا ۱۸ سال، بررسی شدند؛ فارس و کردستان در بین استان ها کمترین میزان شیوع را داشتند، در حالی که در دو استان لرستان و مرکزی بیشترین میزان شیوع گزارش شده است. قربانی و همکارانش در مطالعه ای دیگر از ایمنی ۹۷/۶۳٪ سربازان ارتش در برابر هپاتیت A خبر دادند. بررسی های اپیدمیولوژیک در منطقه چهارمحال و بختیاری نشان می دهد که این منطقه در ایران اندمیک HAV است. در مطالعه صورت گرفته بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به زردی در سال

در برخی مطالعات انجام گرفته در ایران، ارتباط آماری چشمگیری بین Seroprevalence و شهری یا روستایی بودن افراد دیده نشده است؛ این در حالی است که در مطالعه انجام گرفته در شمال ایران بر روی کودکان در بازه زمانی ۱۰ ساله (۲۰۰۹-۲۰۱۹) درصد Seroprevalence در نقاط روستایی بیشتر از نقاط شهری (به ترتیب ۸۲،۲٪ و ۷۳،۳٪) گزارش شده است. در یکی از بررسی های انجام شده، شیوع هپاتیت A در شهرهای تهران، گلستان و هرمزگان به ترتیب ۸۵٪، ۹۹٪ و ۹۶٪ بوده است. در مطالعه موسوم به CASPIAN ۳

| Province         | Number | Corrected Prevalence (%) | 95% CI <sup>a</sup> |
|------------------|--------|--------------------------|---------------------|
| Ardabil          | 205    | 67.63                    | 61.10-74.09         |
| Azarbaijan, West | 142    | 67.267.29                | 59.48-75.10         |
| Fars             | 100    | 50.43                    | 40.46-60.40         |
| Gilan            | 133    | 64.96                    | 56.75-73.18         |
| Isfahan          | 147    | 67.43                    | 59.77-75.10         |
| Kermanshah       | 231    | 61.59                    | 55.27-67.91         |
| Khorasan, North  | 120    | 64.29                    | 55.59-72.99         |
| Khorasan, Razavi | 167    | 52.83                    | 45.18-60.48         |
| Khorasan, South  | 125    | 61.35                    | 52.69-70.00         |
| Khoozestan       | 195    | 59.46                    | 52.51-66.41         |
| Kordestan        | 145    | 52.80                    | 44.57-61.02         |
| Lorestan         | 146    | 73.74                    | 66.52-80.97         |
| Markazi          | 93     | 78.81                    | 70.35-87.27         |
| Tehran           | 250    | 57.90                    | 51.74-64.06         |
| Yazd             | 145    | 67.66                    | 59.96-75.37         |
| Zanjan           | 92     | 60.28                    | 50.09-70.46         |

<sup>a</sup>95% confidence interval.

منابع:

Ghasemian A. Prevalence of hepatitis a across various countries in the Middle East, Merat S, Rezvan H, Nouraie M, Abolghasemi Jamali R, Amini-Kafiabad S, et al. Seroprevalence and risk factors of hepatitis A virus infection in Iran: a population based study. Arch Iran Med 104 -99 :13;2010.  
Mostafavi N, Kelishadi R, Kazemi E, Ataei B, Yaran M, Motlagh ME, et al. Comparison of the prevalence and risk factors of hepatitis A in 10 to -18year-old adolescents of sixteen Iranian provinces: the CASPIAN-III study. Hepatitis monthly.



## انکولیتیک ویروس ها؛ انقلابی در درمان سرطان

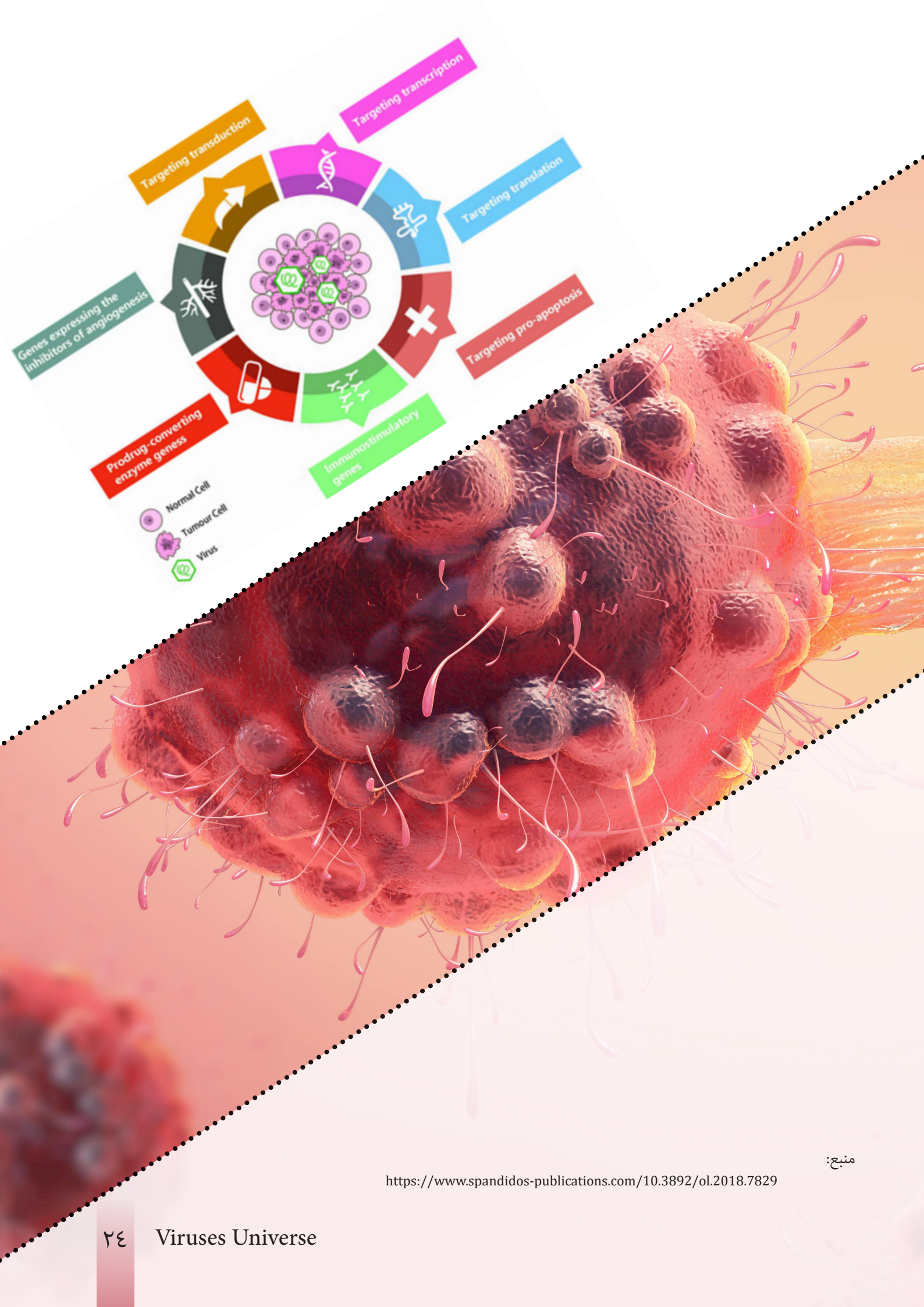
مهشید دانشوان؛ دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی؛ دانشگاه علوم پزشکی آزاد

سرطان، دومین علت اصلی مرگ در جهان و تهدیدی عظیم برای سلامتی و بقای انسان ها است. اگرچه درحال حاضر، درمان های از جمله جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی می تواند بقای بیماران سرطانی را بهبود بخشد؛ اما اکثر مبتلایان به فرم پیشرفته این بیماری، بقای اندکی دارند یا توانایی پرداخت هزینه های بالای این شیوه های درمانی را ندارند. به طور کلی، استراتژی های موجود در درمان سرطان ناقص است و ارائه روشهای درمانی جدید برای درمان این بیماری از الزامات است. از بین این روش های جدید می توان به استفاده از ویروس های ضد تومور (oncolytic virotherapy) اشاره نمود. شناسایی ویروس های انکولیتیک و پتانسیل هایشان، استراتژی های جدیدی را برای بهبود تومورهای بدخیم در اختیار

ما قرار داده است. ویروس انکولیتیک می تواند ویروسی تغییر یافته توسط مهندسی ژنتیک یا ویروسی دست نخورده باشد که به طور انتخابی در سلول های سرطانی تکثیر شود و بدون اینکه به سلول های سالم آسیبی برساند، آن ها را از بین ببرد. انکولیتیک ویروس ها از طریق اتصال به رسپتورهای بیان شده در سطح سلول های سرطانی وارد سلول می شوند.

آدنوویروس ها (Oncorine H101)، هرپس سیمپلکس ویروس (HSV1)، کوکساکسی ویروس و رتروویروس ها پرکاربردترین ویروس های انکولیتیک در تحقیقات محسوب میشوند. سه داروی RIGVIR، T-VEC و Oncorine حاوی ویروس های انکولیتیک بوده و در حال حاضر برای درمان برخی از سرطان ها تأیید شده اند. مکانیسم های ضد

سرطان انکولیتیک ویروس ها شامل لیز مستقیم سلول های سرطانی، تولید توکسین، القای غیرمستقیم اثرات جانبی (از جمله تخریب عروق خونی تومور) و ایمونوتراپی تومورها است. اگرچه بسیاری از آزمایش های بالینی بر روی انکولیتیک ویروس ها، اثرات درمانی موثر آن ها را تأیید کرده اند؛ اما استفاده از این شیوه درمانی، محدودیت هایی نیز به همراه دارد. کاربرد این روش در افراد مختلف با توجه به وضعیت جسمی متفاوتشان، اثرات و نتایج یکسانی ندارد و امکان مهار ویروس های انکولیتیک توسط سیستم ایمنی بدن افراد وجود دارد. این نتایج بر این موضوع تأکید دارند که جهت توسعه ی بهتر انکولیتیک ویروس ها، ترکیبی از اصلاح ژن، ساخت حامل ویروس و دارو درمانی هدفمند به منظور ارتقا عملکرد



منبع:

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.7829>

# کاربرد ویروس های انکولیتیک در درمان سرطان

مرجان نوری گرجی؛ کارشناسی ارشد ژنتیک؛ دانشگاه علوم پزشکی شیراز

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سطح جهان است. براساس گزارش آژانس بین المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۱۹، هر ساله هجده میلیون مورد سرطان جدید تشخیص داده می شود که منجر به مرگ تقریباً ۱۰ میلیون نفر می گردد. اگرچه در پیشگیری و تشخیص سرطان پیشرفت چشمگیری حاصل شده است، اما میزان بروز و مرگ و میر ناشی از آن هنوز در حال افزایش است. درمان های متداول، مانند جراحی، شیمی درمانی، درمان های هورمونی، درمان های هدفمند یا پرتودرمانی، پاسخ های طولانی مدت محدودی را در اکثر بیماران مبتلا به سرطان های پیشرفته ارائه می دهند. موفقیت های اخیر در رویکردهای ایمونوتراپی تومور، مانند مهار چک پوینت ایمنی (ICB) و سلول های T با گیرنده های آنتی ژن کایمیریک (CAR-T)، انقلابی در درمان سرطان ایجاد کرده و باعث بهبود اثربخشی و گسترش درمان در این بیماران شده است. اخیراً ویروس هایی به منظور تخریب سلول های توموری مورد توجه قرار گرفته اند که به عنوان ویروس های انکولیتیک شناخته می شوند و به چند دلیل نشان دهنده یک رویکرد امیدوار کننده در درمان سرطان هستند:

۱- سلول های سرطانی اغلب دارای دفاع ضد ویروسی مختل شده اند که آنها را

مستعد ابتلا به عفونت می کند.

۲- ویروس های طبیعی را می توان به منظور ایجاد ویژگی های خاص در آن ها از جمله کاهش توانایی در آلوده کردن سلول های سالم و همچنین توانایی انتقال داروها به طور هدفمند به تومورها و تولید مولکول های تقویت کننده سیستم ایمنی، مهندسی کرد.

۳- بعد از ایجاد عفونت، ویروس های انکولیتیک می توانند باعث مرگ سلول های سرطانی شوند و آنتی ژن های سرطانی را آزاد کنند. این آنتی ژن ها می توانند با تحریک پاسخ های ایمنی، سلول های توموری باقی مانده در نزدیکی و یا به طور بالقوه در هر جای دیگر بدن را جستجو و از بین ببرند.

• در دهه های گذشته پیشرفت در ویروس شناسی مولکولی و مهندسی ویروس منجر به توسعه بالینی انواع ویروس های انکولیتیک، از جمله هرپس سیمپلکس ویروس، رتوویروس، واکسینیا ویروس، استوماتیت وزیکولار ویروس، آدنوویروس، ویروس بیماری نیوکاسل، ویروس سرخک، و خانواده پیکورناویریده شده است.

• توجه ویژه به ویروس های انکولیتیک منجر به تأیید اولین آن ها به نام (Talimogene laherparepvec) (T-VEC) توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و آژانس داروئی اروپا در سال ۲۰۱۵ گردید. T-VEC یک HSV است

که برای رشد انتخابی در سلول های توموری اصلاح شده و ترانس ژن فاکتور محرک رشد کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) را بیان می کند.

• انکولیتیک ویروس T-VEC، سلول های توموری ملانوما را آلوده کرده و می کشد و سبب تحریک سیستم ایمنی بر علیه سلول های سرطانی در سرتاسر بدن می شود.

• همچنین دانشمندان یک پولیوویروس مهندسی شده به نام PVS-RIPO را به عنوان یک انکولیتیک ویروس در درمان تومورهای مغزی و در بیماران با گلیوبلاستوما به کار برده اند که نتایج چشمگیری در افزایش قدرت سیستم ایمنی جهت کاهش تومورها را مشاهده کردند. امروزه مطالعات بالینی انکولیتیک ویروس PVS-RIPO در همراهی با و یا بدون داروی شیمی درمانی (Gleostine) (\*lomustine) در فاز ۲ مطالعات بالینی در دست انجام است.

## عوارض جانبی:

• این نوع درمان ممکن است بسته به نوع ویروس انکولیتیک، هدف، مکان، نوع سرطان، و همچنین وضعیت کلی سلامت بیمار عوارض جانبی متفاوتی نشان دهد. همچنین به دلیل توانایی بالقوه ویروس ها در آلوده سازی سلول های سالم و همچنین تحریک فعالیت کلی سیستم ایمنی، ممکن است ویروس های انکولیتیک باعث حمله سیستم ایمنی به سلول های سالم شوند و استفاده از آنها ممکن است خطر عفونت را به همراه داشته باشد. در حال حاضر عوارض جانبی شایع تایید شده مرتبط با ویروس انکولیتیک شامل: لرز، خستگی، علائم شبیه آنفلوآنزا، درد در محل تزریق، حالت تهوع، و تب می باشد. لذا توصیه می شود بیماران با پزشکان خود مشورت کنند تا درک بهتر و کامل تری از خطرات احتمالی و عوارض جانبی مرتبط با ویروس های انکولیتیک داشته باشند.

چشم انداز آینده:

• ظهور تکنیک های پیشرفته بیولوژی مولکولی این امکان را ایجاد کرد تا بتوانیم با روش هایی مانند: (الف) انتخاب رسپتورهای ورودی که به میزان زیادی بر سطح سلول های توموری بیان می شوند، (ب) افزایش ایمنی با محدود کردن تکثیر و (ج) وارد کردن ترانس ژن های درمانی خاص، کارایی ویروس درمانی انکولیتیک را افزایش دهیم. با این حال جهت تأیید اثربخشی ویروس درمانی، مطالعات بالینی بیشتری مورد نیاز است.

منابع:

<https://jitc.9-0238-016-s40207/10,1007/https://link.springer.com/article/03/1/4/bmj.com/content>



## مروری بر واکسن های پیشگیری کننده و درمانی ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

ارغوان زبردست؛ دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران

بخش اول: **واکسن های پیشگیرانه (پرو فیلاکتیک)**

• ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) عامل طیف وسیعی از لژیون های اپیتلیالی می-باشد. تاکنون بیش از ۱۰۰ تایپ متفاوت از این ویروس شناسایی شده است؛ که این تایپ ها در پنج جنس آلفا، بتا، گاما، مو و نو قرار می گیرند. در این میان دو جنس آلفا و بتا عامل بیش از ۹۰ درصد موارد آلودگی به این ویروس هستند و سه جنس دیگر درصد ابتلای کمتری را به خود اختصاص داده اند.

• بتا پاپیلوماویروس ها اغلب فلور نرمال پوست هستند، اما در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی و یا مبتلا به ایدز و مودیسپلازیا وروسی فورمیس (EV)، می توانند عامل ایجاد سرطان های غیر ملانومایی باشند. درحالیکه آلفا پاپیلوماویروس ها به دو گروه کم خطر (Low risk) و پرخطر (High risk) تقسیم می شوند. HPV های کم خطر همانند

HPV11 و HPV6 عامل ایجاد زگیل های معمولی هستند که تنها تعداد اندکی از آن ها باعث ایجاد سرطان می شوند، و در گروه HPV های پرخطر نیز می توان به شایع ترین آن ها یعنی HPV16 و HPV18 اشاره نمود؛ که HPV16 عامل بیش از ۵۰ درصد از سرطان های دهانه رحم (سروریکال کنسر) می باشد. این گروه همچنین می توانند عامل ایجاد سرطان های آنال، واژینال و حنجره نیز باشند.

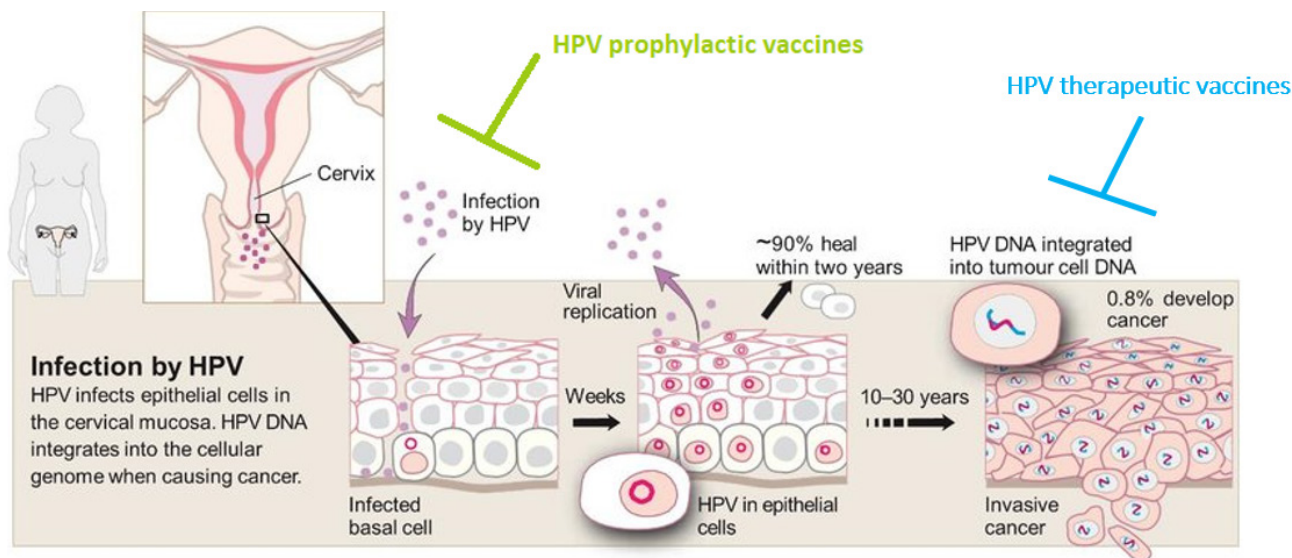
• سرطان دهانه رحم چهارمین سرطان رایج و عامل مرگ و میر در زنان در سطح جهان است.

• براساس آمارهای آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC)، در سال ۲۰۲۰، تعداد موارد جهانی تشخیص سرطان دهانه رحم ۶۰۴،۰۰۰ مورد تخمین زده شده است؛ که از این میان ۳۴۲،۰۰۰ نفر در اثر این سرطان فوت کرده اند. هر ساله در آمریکا، نزدیک به ۲۰۰ هزار زن با تشخیص ضایعات پیش سرطانی

دهانه رحم مراجعه می کنند که ۱۱ هزار مورد از این سرطان ها در اثر ابتلا به HPV ایجاد شده اند.

• برای پیشگیری از این سرطان واکسن های پیشگیرانه (پرو فیلاکتیک) در دسترس هستند که از دسته واکسن های ریکامیننت محسوب می شوند.

• ساختار این ویروس از یک کپسید با قطر ۵۵-۵۰ نانومتر دارای تقارن بیست وجهی و پروتئین های اصلی کپسید آن L1 و L2 تشکیل شده است. پروتئین L1 کپسید HPV توانایی سرهم بندی خود به خودی (Self-assembly)، که می تواند به خودی خود یک ذره شبه ویروسی (VLP) را شکل دهد، دارد. این VLP ها که واکسن پرو فیلاکتیک HPV بر همین اساس طراحی شده اند، غیر عفونی و غیرانکوژنیک هستند و تنها سیستم ایمنی بدن را علیه سوش وحشی ویروس هوشیار می سازند.



واکسن تعیین نشده است، اما تحقیقات نشان داده اند که یک protection نسبی پس از تزریق حداکثر ۳ دوز از واکسن ۲ ظرفیتی و یا ۴ ظرفیتی در بدن ایجاد می گردد که طول مدت زمان ماندگاری این محافظت هنوز مشخص نشده است. با این حال سازمان بهداشت جهانی (WHO) تزریق دو دوز از این واکسن را برای گروه سنی ۹-۱۴ سال بسیار ایمنی را دانسته است.

• Safe بودن واکسن؛ یعنی نداشتن عوارض جانبی قابل توجه، نیز در مطالعات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. به عنوان مثال در یک بررسی بر روی ۳۰۰ هزار خانم با رنج سنی ۱۷-۱۰ سال در دانمارک و سوئد که واکسن پروفیلاکتیک HPV را دریافت نموده بودند، هیچ شواهدی مبنی بر عوارض جانبی همچون اختلالات اتوایمیون، عصبی، و نارسایی های عروقی گزارش نشد.

• امروزه واکسن های پروفیلاکتیک HPV با هدف پیشگیری از ابتلا به سرطان های پاپیلومایی شایع و عامل مرگ و میر در سراسر جهان در دسترس هستند.

• برنامه استراتژیک صندوق کودکان ملل متحد (UNICEF) در سال های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۱، بر این اساس است که حداقل برای ۲۴ کشور واکسیناسیون علیه ویروس HPV به برنامه ایمن سازی آن ها اضافه گردد.

• اگر به هر دلیلی افراد موفق به دریافت واکسن های پروفیلاکتیک نشده باشند و یا تزریق آن را پس از برقراری رابطه جنسی انجام داده باشند و در نتیجه واکسن نتواند ایمنی لازم را علیه سوش وحشی ویروس ایجاد نماید؛ واکسن های تراپیوتیک (درمانی) وارد عمل خواهند شد. جزئیات این نوع واکسن ها و مکانیسم عمل آن ها را در بخش دوم در شماره های آتی این نشریه شرح خواهیم داد...

• دو واکسن تایید شده آن گارداسیل (Gardasil) و سرواریکس (Cervarix) نام دارند. واکسن گارداسیل توسط شرکت Merck ساخته شده و دو نوع ۴ ظرفیتی و ۹ ظرفیتی دارد. نوع ۴ ظرفیتی آن VLP مربوط به HPV های ۶ و ۱۱ و ۱۶ و ۱۸ را دارا می باشد و نوع ۹ ظرفیتی آن HPV های ۶ و ۱۱ و ۱۶ و ۱۸ و ۳۳ و ۴۵ و ۵۸ و ۵۹ را پوشش می دهد. در این واکسن از ۲۲۵ میکروگرم آلومینیوم هیدروکسی فسفات سولفات به عنوان ادجوانت استفاده شده است. در حالیکه واکسن سرواریکس توسط شرکت GlaxoSmithkline ساخته شده و یک نوع دو ظرفیتی دارد که تایپ های پرخطر ۱۶ و ۱۸ را دارا می باشد. در این واکسن از ۵۰۰ میکروگرم آلومینیوم هیدروکسید و ۵۰ میکروگرم ترکیبات مونوفسفایل لیپید A به عنوان ادجوانت استفاده شده است.

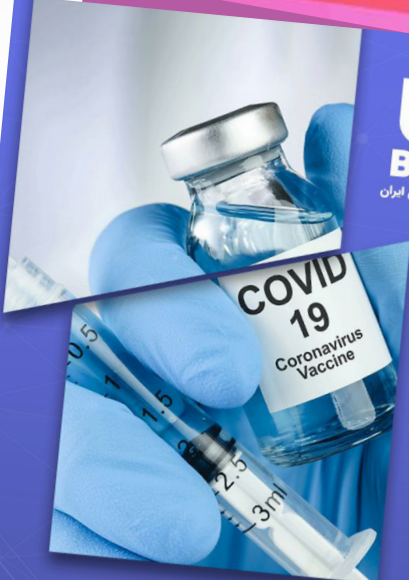
• مطالعات نشان داده اند VLP های این ویروس می توانند پاسخ ایمنی هومورال را ۱۰-۱۰۰ برابر بیشتر از عفونت طبیعی برانگیزند. البته نکته مهم در زمینه ایمنی زایی موفق در مورد پاپیلوماویروس های انسانی این است که واکسن باید قبل از برخورد فرد با سوش وحشی ویروس دریافت شود، چرا که این ویروس پس از ورود به بدن مخفی شده و هیچگاه از بدن پاک نمی گردد.

• سن و جنسیت نیز از عوامل موثر بر میزان پاسخ ایمنی به واکسن و ماندگاری آن هستند. بطوریکه ایمن سازی با واکسن های پروفیلاکتیک در سنین پایین تر پاسخ قوی تر و ماندگارتری را نسبت به ایمن سازی در سنین بالاتر ایجاد می کند؛ همچنین تیتراژ آنتی بادی در مردان کمی بالاتر از زنان گزارش شده است.

• اگرچه هنوز تیتراژ دقیق و مشخصی از آنتی بادی برای تعریف مفهوم محافظت (Protection) در مورد این

| واکسن          | گارداسیل ۴ ظرفیتی                            | گارداسیل ۹ ظرفیتی                            | سروریکس ۲ ظرفیتی                                                          |
|----------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| شرکت سازنده    | Merck                                        | Merck                                        | GlaxoSmithkline                                                           |
| تایپ های VLP   | ۶-۱۱-۱۶-۱۸                                   | ۶-۱۱-۱۶-۱۸-۴۵-۳۳-۳۱-۵۸-۵۲                    | ۱۶-۱۸                                                                     |
| ادجوانت        | ۲۲۵ میکروگرم آلومینیوم هیدروکسی فسفات سولفات | ۲۲۵ میکروگرم آلومینیوم هیدروکسی فسفات سولفات | ۵۰۰ میکروگرم آلومینیوم هیدروکسید و ۵۰ میکروگرم A ترکیبات مونوفسفریل لیپید |
| دوزهای دریافتی | ۵-۲-۶ ماه                                    | ۵-۲-۶ ماه                                    | ۵-۱-۶ ماه                                                                 |





**Biocan**  
اتحاد زیست شناسان ایران

انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی

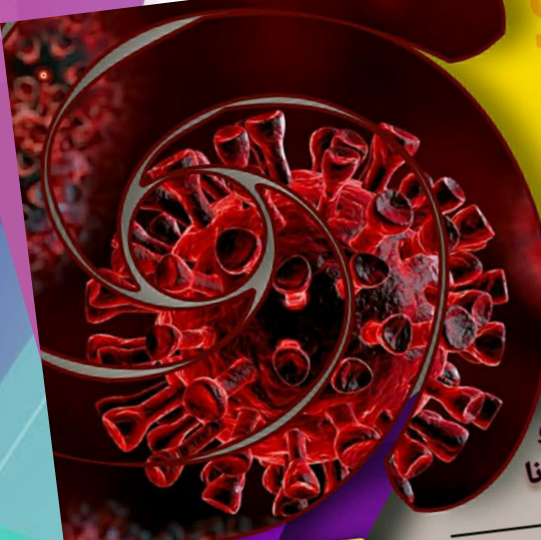
**COVID 19**  
Coronavirus Vaccine

وبینار علمی با موضوع  
**واکسن های کرونا و ویروس**

**رایگان**

با حضور دکتر شقایق یزدانی نیشابوری  
متخصص ویروس شناسی پزشکی  
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران

۱۵ بهمن / ساعت ۱۵ تا ۱۶:۳۰



**covid-19**

انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی  
دانشگاه تهران

انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی

@mls\_tums  
@TUMS\_Virus

وبینار علائم بالینی و  
جهش های ویروس کرونا

با حضور خانم دکتر آذرخش آذران  
دکترای ویروس شناسی پزشکی  
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

**رایگان**

۴ بهمن ساعت ۱۶ الی ۱۷:۳۰

اسکای روم

