

## واکسن‌های غیر فعال SARS-CoV-2: از بیم تا امید

سمیه شاطی‌زاده ملک‌شاهی<sup>۱</sup> (Ph.D)، علیرضا تهمت<sup>۲</sup> (Ph.D)، وحید سلیمی<sup>۳\*</sup> (Ph.D)

۱- گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۳- گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۶

vsalimi@sina.tums.ac.ir

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۲۳۴۳

### چکیده

بدون شک واکسیناسیون یکی از موثرترین مداخلات برای کنترل بیماری‌های عفونی مانند همه‌گیری کنونی بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) است. واکسن‌های ویروسی غیر فعال سابقه و خطر "بیماری افزایش یافته ناشی از واکسن" را دارا هستند، که ممکن است زمانی رخ دهد که آنتی‌بادی‌های تولید شده بدون این‌که قادر به خنثی‌سازی ویروس باشند به آنتی‌ژن‌های ویروسی متصل شوند. این مسئله می‌تواند باعث تشدید التهاب از طریق مکانیسم‌های توصیف شده برای سایر پاتوژن‌های تنفسی شود و منجر به سندرم زجر تنفسی حاد گردد. به نظر می‌رسد از آنجایی که ساختار و عملکرد گلیکوپروتئین‌های سارس کروناویروس-۲ (SARS-CoV-2) به خوبی شناخته شده است، سازندگان واکسن هنگام غیر فعال کردن ویروس نهایت احتیاط را به خرج می‌دهند تا از غیرفعال شدن کامل و حفظ اپی‌توپ‌های ویروسی لازم برای القای ایمنی محافظتی اطمینان حاصل کنند. به نظر می‌رسد تا زمان اطمینان از بی‌خطر بودن و اثربخشی واکسن‌های غیر فعال، در استفاده از این نوع واکسن‌ها در نوزادان و گروهی از کودکان با بیماری‌های زمینه‌ای احتیاط لازم است و کودکان واکسینه شده با واکسن‌های غیر فعال باید به خوبی پایش گردند و هر گونه علائم بلافاصله گزارش شود.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، سارس کروناویروس-۲، واکسن غیر فعال

### مقدمه

طریق ارزیابی تمام مدل‌های ممکن و توسعه مدل‌های مناسب دیگر برای جلوگیری از نگرانی در زمینه بی‌خطر بودن آن‌ها مورد نیاز است.

همه پلتفرم‌های واکسن مزایا و معایب خاص خود با سابقه درخشان یا نامطلوب را دارند. اگرچه واکسن‌های زنده ضعیف شده حاوی پاتوژن‌های زنده‌ای هستند که ایمنی قوی و طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند، اما اشکال اصلی این است که جهش‌های ثانویه می‌توانند منجر به بازگشت به حالت بیماری‌زا و در نتیجه باعث ایجاد بیماری شوند [۳]. از آنجایی که واکسن‌های زیرواحد، نوترکیب و کنژوگه فقط از قطعات خاصی از پاتوژن استفاده می‌کنند، پاسخ ایمنی قوی‌ای ایجاد می‌کنند که بخش‌های کلیدی پاتوژن را مورد هدف قرار داده‌اند [۴]. با این حال، شناسایی، جداسازی و تولید آنتی‌ژن خالص شده برای ایجاد ایمنی کارآمد علیه ویروس همیشه موفقیت‌آمیز نیست، به‌علاوه ممکن است نیاز به دریافت دوز بوستر جهت حفاظت مداوم وجود داشته باشد. در حالی که واکسن‌های مبتنی بر انتقال ژن مانند واکسن‌های DNA و RNA ابزارهای ساده و در عین

بدون شک واکسیناسیون یکی از موثرترین مداخلات برای کنترل بیماری‌های عفونی مانند همه‌گیری کنونی بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) است. نیاز فوری به تولید واکسن برای کووید-۱۹، توجه بسیاری از شرکت‌ها و مؤسسات دانشگاهی در سراسر جهان را برای دستیابی به یک واکسن مؤثر به خود جلب نمود [۱]. در حال حاضر واکسن‌های متعددی علیه سارس کروناویروس-۲ (SARS-CoV-2) تایید شده‌اند و بسیاری از واکسن‌های کاندید با پلتفرم‌های مختلف در مراحل پیش‌بالینی و بالینی هستند. به طور جالب توجهی، تعداد کاندیدهای واکسن به سرعت در حال افزایش هستند. اگرچه این تجربه ممکن است توسعه واکسن را برای ویروس‌های نوظهور یا ظهور مجدد در آینده تسریع کند و نگرش توسعه واکسن را برای همیشه تغییر دهد، اما این سرعت باعث ایجاد سؤالاتی در مورد بی‌خطر بودن (Safety) واکسن شده است [۲]. علی‌رغم این‌که یکی از فاکتورهای مهم مرتبط با واکسن‌ها بی‌خطر بودن آن‌ها است، با این حال یافتن سریع‌ترین مسیر برای دسترسی به واکسن از

اولتراسانتریفیوژ و رسوب آلوم تغلیظ شد. کارآزمایی بالینی واکسن RSV غیرفعال شده با فرمالین در ایالات متحده آمریکا با شکست مواجه شد و باعث افزایش بیماری تنفسی به جای محافظت در برابر عفونت طبیعی در کودکان شد [۱۰-۱۳]. نتیجه مشابه، البته با شدت کم‌تر، در واکسن سرخک نیز گزارش شده است. به طوری که یک بیماری سرخک آنتیپیک در برخی از کودکانی که پنج تا شش سال قبل واکسن و ویروس سرخک غیرفعال شده با فرمالین دریافت کرده بودند رخ داد [۱۴].

سوال این جاست که آیا باید نگران واکسن‌های غیرفعال سارس کرونا و ویروس-۲ باشیم؟ تاکنون چندین واکسن ویروسی غیرفعال علیه عوامل عفونی مانند هیپاتیت A، آنفلوانزا، فلج اطفال و هاری ساخته شده‌اند و محافظت معقولی را بدون هیچ بیماری افزایش یافته ناشی از واکسن ایجاد می‌کنند. با این حال، موفقیت یا شکست واکسن‌های قبلی نباید تنها معیار قضاوت درباره واکسن‌های غیرفعال اخیر باشد. توجه به این نکته ضروری است که نوع واکسن‌های ویروسی مورد استفاده بسته به نوع ویروس، پاتوژن آن، نوع و سطح پاسخ‌های ایمنی محافظتی، ویژگی‌های میزبان و ملاحظات مختلف بی‌خطری می‌تواند متفاوت باشد. تغییرات در تکنولوژی به عنوان درس‌های آموخته شده از آن مطالعات، برای جلوگیری از خطر پدیده مشابه برای واکسن سارس کرونا ویروس-۲ اعمال شده است. تاکنون نتایج گزارش شده از مطالعات حیوانی و آزمایش‌های بالینی انسانی از کارایی و بی‌خطر بودن کلی واکسن‌های غیرفعال سارس کرونا ویروس-۲ بدون شواهدی از آسیب‌شناسی تقویت‌شده پشتیبانی کرده است [۱۵-۱۷]. به نظر می‌رسد از آنجایی که ساختار و عملکرد گلیکوپروتئین‌های سارس کرونا ویروس-۲ به خوبی شناخته شده است، سازندگان واکسن هنگام غیرفعال کردن ویروس نهایت احتیاط را به خرج می‌دهند تا از غیرفعال شدن کامل و حفظ اپی‌توپ‌های ویروسی لازم برای القای ایمنی محافظتی اطمینان حاصل کنند.

### بحث و نتیجه‌گیری

در پایان، اگرچه پیشرفت‌ها و نوآوری‌های متعددی در علم تولید واکسن مانند معرفی mRNA و واکسن‌های مبتنی بر ناقل انجام شده است، اما توسعه واکسن‌های غیرفعال را متوقف نکرده است. مزیت ایجاد یک پلتفرم واکسن موثر برای بیماری همه‌گیر مانند کووید-۱۹ بسیار زیاد است و اگر به موقع برای جلوگیری از توسعه سویه‌های جهش‌یافته به کار گرفته شود، این مزیت می‌تواند بیش‌تر باشد. با توجه به این‌که همه کشورها به طور هم‌زمان واکسینه نمی‌شوند، بنابراین احتمال ایجاد سویه‌های جهش‌یافته بسیار زیاد است، بنابراین تولید «واکسن‌های آسان،

حال مؤثری برای ایجاد ایمنی قوی، گسترده و طولانی مدت ارائه می‌کنند، برخی نگرانی‌ها در زمینه بی‌خطر بودن در مورد این نوع واکسن‌ها وجود دارد [۵]. در واکسن‌های غیرفعال که تولید آسان، سریع و ارزان دارند خطر بازگشت به حالت بیماری‌زا وجود ندارد، اما در گذشته چالش‌های بزرگی در برخی آزمایش‌های بالینی ایجاد شده است [۶].

واکسن‌های ویروسی غیرفعال عموماً از طریق غیرفعال کردن ویروس‌های بیماری‌زا توسط عوامل شیمیایی یا فیزیکی در عین حفظ ایمنوژنیسیته آن‌ها ساخته می‌شوند. یکی از معایب اصلی واکسن‌های غیرفعال، امکان ایجاد تغییرات برگشت‌ناپذیر در آنتی‌ژن‌های ویروسی و تغییر ایمنوژنیسیته آن‌ها طی غیرفعال‌سازی، به خصوص آنتی‌ژن‌های حاوی اپی‌توپ برای ایمنی هومورال و سلولی می‌باشد [۶]. علاوه بر این، وجود بقایای سلولی در محتوای واکسن می‌تواند از قرار گرفتن مناسب ذرات ویروسی در معرض عوامل غیرفعال‌کننده که منجر به غیرفعال شدن ناقص می‌شود، جلوگیری کند [۷]. هم‌چنین به دلیل وجود مقادیر زیادی آنتی‌ژن‌های ویروسی نامرتب و بقایای سلولی، خطر واکنش‌های آلرژیک افزایش می‌یابد [۸]. همه این موارد منجر به پاسخ ایمنی غیرموثر با طول دوره کوتاه‌تر، ایمنی وابسته به سلول ضعیف‌تر و القای آنتی‌بادی‌های غیر خنثی‌کننده می‌شوند. پاسخ‌های نامناسب هم‌چنین ممکن است به جای ایجاد حفاظت، فرد را مستعد ابتلا به عفونت شدیدتری کند که تحت عنوان "بیماری افزایش‌یافته ناشی از واکسن" (vaccine-induced enhanced disease) شناخته می‌شود.

پس از معرفی اولیه واکسن‌های غیرفعال سارس کرونا ویروس-۲، داده‌های حاصل از مطالعات سایر ویروس‌های تنفسی نگرانی‌های مرتبط با بی‌خطر بودن از نقطه نظر بیماری افزایش‌یافته ناشی از واکسن را مطرح کردند. واکسن‌های ویروسی غیرفعال سابقه و خطر بیماری افزایش‌یافته ناشی از واکسن را دارا هستند و ممکن است زمانی رخ دهد که آنتی‌بادی‌های تولید شده بدون این‌که قادر به خنثی‌سازی ویروس باشند به آنتی‌ژن‌های ویروسی متصل شوند. این مسئله می‌تواند باعث تشدید التهاب از طریق مکانیسم‌های توصیف شده برای سایر پاتوژن‌های تنفسی ایجاد کند و منجر به سندرم زجر تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome) شود [۹]. پس از جداسازی ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV)، به دلیل موفقیت قبلی سایر واکسن‌های ویروسی غیرفعال مانند آنفلوانزا و فلج اطفال، روش مشابهی برای RSV توسط مرکز ملی سلامت (NIH) در دهه ۱۹۶۰ انجام شد. واکسن "Lot 100" در سلول‌های کلیه میمون تهیه، با فرمالین غیرفعال و با

2019; 10: 594.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>

[6] Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control. 2014; 45-80.

[https://doi.org/10.1007/978-3-662-45024-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-45024-6_2)

[8] Verma A, Singh A, editors. Animal biotechnology: models in discovery and translation; 2013. 2nd edition.

[9] Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol 2020; 5: 1185-1191.

<https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>

[10] Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. Am J Epidemiol 1969; 89: 449-463.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120957>

[11] Fulginiti V, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. Respiratory virus immunization: A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated Respiratory Syncytial Virus vaccine. Am J Epidemiol 1969; 89: 435-448.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120956>

[12] Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. Am J Epidemiol 1969; 89: 405-421.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120954>

[13] Kim HW, Canchola JH, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. Am J Epidemiol 1969; 89: 422-434.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>

[14] Fulginiti VA, Jeller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus: atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. JAMA 1967; 202: 1075-1080.

<https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130250057008>

[15] Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science 2020; 369: 77-81.

<https://doi.org/10.1126/science.abc1932>

[16] Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA 2020; 324: 951-960.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>

[17] Yadav PD, Ella R, Kumar S, Patil DR, Mohandas S, Shete AM, et al. Immunogenicity and protective efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidate, BBV152 in rhesus macaques. Nat Commun 2021; 12: 1386.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21639-w>

[17] Offit PA. The Cutter incident, 50 years later. N Engl J Med 2005; 352: 1411-1412.

<https://doi.org/10.1056/NEJMp048180>

سریع و ارزان» ترجیح داده می‌شود. با توجه به این‌که، رویدادهای نامطلوب RSV در کودکان خردسال رخ داده است به نظر می‌رسد تا زمان اطمینان از بی‌خطر بودن و اثربخشی واکسن‌های غیرفعال، در استفاده از این نوع واکسن‌ها در نوزادان و کودکان با بیماری‌های زمینه‌ای احتیاط لازم است و کودکان واکسینه شده با واکسن‌های غیرفعال باید به خوبی پایش گردند و هر گونه علائم بلافاصله به مراجع ذی‌ربط گزارش شود.

### مشارکت و نقش نویسندگان

وحید سلیمی و علیرضا تهمتن: ایده و نگارش نسخه اول مقاله. سمیه شاطی زاده ملک شاهی: بازبینی و ویرایش مقاله. همه نویسندگان مقاله را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

### منابع

[1] Mirmohammadkhani M, Paknazar F, Rashidy-pour A. Evaluation of the epidemiological pattern of COVID -19 applying basic reproduction number: An educational review article. Koomesh 2020; 22: 373-379. (Persian).

<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.3.373>

[2] Teymoori-Rad M, Samadzadeh S, Tabarraei A, Moradi A, Bataghva Shahbaz M, Tahamtan A. Ten challenging questions about SARS-CoV-2 and COVID-19. Exp Rev Respir Med 2020; 14: 881-888.

<https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1782197>

[3] Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. Virology 2015; 479: 379-392.

<https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>

[4] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Front Microbiol 2020; 11: 298.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00298>

[5] Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. Front Immunol

# Whole-inactivated SARS-CoV-2 vaccines: from fear to hope

Somayeh Shatizadeh Malekshahi (Ph.D)<sup>1</sup>, Alireza Tahamtan (Ph.D)<sup>2</sup>, Vahid Salimi (Ph.D)<sup>\*3</sup>

1- Dept. of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2 – Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

3- Dept. of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 21 88962343 vsalimi@sina.tums.ac.ir

Received: 1 Dec 2021; Accepted: 5 Feb 2022

Undoubtedly, vaccination can be one of the promising approaches to control infectious diseases such as the COVID-19 pandemic. Inactivated viral vaccines have a history of "vaccine-induced enhanced disease", which may occur when neutralizing antibodies bind to viral antigens without blocking or clearing the infection. This can cause additional inflammation through the mechanisms described for other respiratory pathogens and lead to acute respiratory distress syndrome. Since the structure and function of SARS-CoV-2 glycoproteins are well known, vaccine manufacturers appear to be careful when inactivating the virus to completely inactivate and maintain the viral epitopes necessary for protective immune induction. It seems that caution should be taken in the usage of inactivated vaccines in children to ensure they are safe and efficacious, vaccinated children should be well monitored and any symptoms should be reported immediately.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Inactivated Vaccine

---