

# کووید-۱۹: بررسی جهش‌های مهم و تأثیر آن‌ها بر کارایی واکسن

یاسمن سادات عطایی\*

## مقاله مروری

**مقدمه:** پنومونی ناشناس ناشی از سندرم حاد تنفسی کروناویروس-۲ (nCoV/SARS-CoV-2 2019) از شهر ووهان چین آغاز شد. این ویروس در مقایسه با سایر عفونت‌های ویروسی کرونا از قدرت سرایت بیشتری برخوردار است و ژنوم آن تمام پروتئین‌های لازم برای ایجاد عفونت و تکثیر را کد می‌کند. از جمله مهم‌ترین پروتئین‌های ساختاری آن می‌توان به پروتئین‌های اسپایک، پوششی، غشایی و نوکلئوکپسید اشاره نمود که جهش در آن‌ها، مخصوصاً در پروتئین اسپایک، نقش مهمی در ایجاد واریانت‌های مختلف دارد. به عنوان مثال جهش‌های E484K، L452R، S477N و F486V، از جمله جهش‌های مهمی هستند که هنگام طراحی واکسن‌های مبتنی بر پروتئین اسپایک در آینده می‌توانند مورد توجه باشند. این جهش‌ها ویژگی‌های جدید و متفاوتی را به واریانت‌های جدید می‌دهند و به همین دلیل فرآیند تولید واکسن برای این ویروس با چالش‌های فراوانی روبه‌رو بوده است. شرکت‌های مختلفی در سراسر دنیا وارد رقابت برای ساخت واکسن شدند و در نهایت با تولید انواع واکسن‌ها با اساس کار متفاوت، تا حد زیادی این بیماری کنترل گردید. اما جهش‌های جدید در آینده هم‌چنان می‌توانند به واریانت‌های متنوع و مقاوم در برابر واکسن‌های موجود منتهی بشوند، و از این جهت جوامع و دولت‌ها را با چالش‌های جدی روبه‌رو نمایند.

**نتیجه‌گیری:** با این تفاسیر، نمی‌توان ظهور احتمالی واریانت‌های جدید SARS-CoV-2 در آینده را انکار نمود. با این حال نمی‌توان پیش‌بینی دقیقی از محل ایجاد واریانت جدید داشت، در نتیجه انجام تحقیقات بر روی انواع در حال ظهور ضروری است تا در صورت ایجاد چالش‌های جدید، از قبل آمادگی لازم برای مقابله با آن در حد امکان وجود داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** کووید-۱۹، واکسن، جهش، ویروس

**ارجاع:** عطایی یاسمن سادات. کووید-۱۹: بررسی جهش‌های مهم و تأثیر آن‌ها بر کارایی واکسن. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۱۰): ۷۱۰۷-۷۰۹۰.

۱- گروه مهندسی مواد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، نجف‌آباد، اصفهان، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۴۲۱۴۳۸۴، پست الکترونیکی: Y.ataei@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۵۱۴۱۴۳۱۳۱

مقدمه

ویروسی، شامل سارس سال ۲۰۰۳، مرس سال ۲۰۱۲ و کووید-۱۹ سال ۲۰۱۹ ناشی از SARS-CoV-2 است که به خانواده Coronaviridae تعلق دارند (۴). شباهتهایی از نظر بیماری ایجاد شده یا نوع و توزیع گیرنده ویروسی در بین کروناویروس‌های انسانی وجود دارد که در جدول ۱ آورده شده است. با توجه به اینکه این بیماری در یک بازه زمانی بسیار کوتاه به یک بیماری همه‌گیر جهانی تبدیل شد نگرانی‌های وسیعی را در سراسر جهان ایجاد کرد که این همه‌گیری گسترده و میزان مرگ و میر به میزان جهش‌های این ویروس مرتبط می‌باشد. در این مقاله تلاش شده است تا این جهش‌ها بررسی شوند و درک اپیدمیولوژی مرتبط با آنها حاصل شود. همچنین انواع واکسن‌های ساخته شده و اثرات این جهش‌ها بر روی اثر واکسن‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا دید روشن‌تری نسبت به این ویروس و اثرات جهش‌های آن بر روی روند تولید واکسن‌ها و اثرات آن‌ها حاصل شود.

بروز پنومونی ناشناس ناشی از سندرم حاد تنفسی کروناویروس-۲ (nCoV/SARS-CoV-2 2019) ابتدا در شهر ووهان چین و در ماه‌های پایانی سال ۲۰۱۹ گزارش شد (۱). احتمال داده شد که اولین مورد از این پنومونی ناشناس که به عنوان کووید-۱۹ (Covid-19) نامیده می‌شود از خفاش‌ها به انسان سرایت کرده باشد، اما نحوه انتشار از انسان به انسان عمدتاً از طریق تماس با قطرات تنفسی در هوا است. عدد اصلی تکثیر این ویروس در کشورهای مختلف بین ۱/۴ تا ۶/۴۷ است که در مقایسه با سایر عفونت‌های ویروسی کرونا از قدرت سرایت بیشتری برخوردار است (۲). بر اساس تجزیه و تحلیل ژنتیکی و فیلوژنتیکی مشخص شده است که کروناویروس-۲ به همراه دو عضو غالب دیگر، یعنی کروناویروس مرتبط با سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و کروناویروس سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV) متعلق به گروه ویروس‌های بتا می‌باشد (۳). در واقع تمام این عفونت‌های

جدول ۱: مقایسه بین انواع ویروس‌های کرونا، گیرنده آن‌ها در بدن میزبان و مدل توزیع گیرنده در بدن انسان

بیماری ایجاد شده در انسان	نوع ویروس کرونا	گیرنده میزبان ویروس	شکل توزیع گیرنده در بدن
عفونت‌های تنفسی خفیف	HCoV-NL63	ACE2	پوشش اپیتلیال در بینی، دهان و شش‌ها و نیز در قلب، رگ‌های خونی، کلیه‌ها، کبد و دستگاه گوارش
عفونت‌های تنفسی خفیف	HCoV-229E	ANPEP	روده کوچک، غشاء میکروویلاز کلیه و دیگر غشاهای موجود در پلازما
عفونت‌های تنفسی خفیف	HCoV-OC43	9-O-Ac-Sia	ناشناخته
عفونت‌های تنفسی خفیف	HCoV-HKU1	9-O-Ac-Sia	ناشناخته
عفونت‌های تنفسی خفیف یا سارس	SARS-CoV	ACE2	پوشش اپیتلیال در بینی، دهان و شش‌ها و نیز در قلب، رگ‌های خونی، کلیه‌ها، کبد و دستگاه گوارش
مرس خفیف یا شدید	MERS-CoV	DPP4	پوشش اپیتلیال در شش‌ها و کلیه‌ها
کووید-۱۹ خفیف یا شدید	SARS-CoV-2	ACE2	پوشش اپیتلیال در بینی، دهان و شش‌ها و نیز در قلب، رگ‌های خونی، کلیه‌ها، کبد و دستگاه گوارش

## روش بررسی

برای بررسی منابع در رابطه با جهش‌های ویروس کووید-۱۹ و اثرات آن بر روی ویژگی‌های ویروس، و هم‌چنین بررسی واکسن‌های تولید شده و اثرات این جهش‌ها بر روی عملکرد واکسن‌ها، منابع مختلف موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی Springer، Scopus، Science Direct، Google Scholar، Pubmed و Nature مورد بررسی قرار گرفتند. کلیدواژه‌های مورد استفاده نیز شامل SARS-CoV-2، Covid-19، Vaccine، Mutation، D614G بود. برای انتخاب کلیدواژه‌ها و مقالات تلاش بر این بود که مقالاتی که به صورت دقیق و جامع توضیحات عمومی در مورد ویروس کووید-۱۹ ارائه داده‌اند انتخاب شوند. پس از آن نیز تمرکز بر روی انتخاب مقالاتی بود که به بررسی پراکندگی جغرافیایی جهش‌ها و نیز جهش‌های رخ داده در قسمت‌های مختلف ویروس پرداخته باشند. در نهایت نیز واکسن‌ها، انواع و تفاوت‌های آن‌ها و نیز اثرات جهش‌های رخ داده بر روی عملکرد واکسن‌ها مورد مطالعه قرار گرفت تا تصویر جامعی از این ویروس و روش‌های واکسیناسیون آن، و نیز روش‌های احتمالی ویروس برای ایجاد مقاومت در آینده به دست آید. از میان ۹۲ مقاله مطالعه شده، ۴۶ مقاله انتخاب شد و با استفاده از آن‌ها مطالب مورد نیاز گردآوری شد.

**ساختار ویروس SARS-CoV-2:** این ویروس از نظر ساختاری تقریباً کروی و نسبتاً پلئومورفیک است. یک ویرون معمولی آن قطر متوسط ۸۰ تا ۱۲۵ نانومتر دارد و دارای RNA های ویروسی مثبت تک رشته‌ای با نوکلئوکپسید است. اندازه ژنوم RNA آن ۲۶ تا ۳۲ کیلوباز است و ۷ الی ۱۰ عدد چهارچوب خوانش باز (Open Reading Frame: ORF) قابل ترجمه دارد. ORF1a و b به پروتئین‌های pp1a و pp1ab ترجمه می‌شوند و این پلی‌پروتئین‌ها نیز توسط پروتئازهای ویروسی جهت سنتز ۱۶ پروتئین غیرساختاری پردازش داده می‌شوند. آنزیم RNA پلیمرز وابسته به RNA (RdRp) نیز در میان آن‌ها قرار دارد که به تکثیر RNA

ویروسی از طریق رونویسی یک الگوی رشته منفی کمک می‌کند و در طول این رونویسی شش الی نه mRNA زیر-ژنومی (sgmRNAs) تولید می‌کند که در نهایت به ترجمه پروتئین‌های ساختاری فرودست ORF ها کمک می‌کنند. ژنوم ویروس هم‌چنین تمام پروتئین‌های ساختاری و عملکردی لازم برای ایجاد عفونت و تکثیر، از جمله پروتئین پوششی (E)، پروتئین نوکلئوکپسید (N)، پروتئین غشایی (M)، و پروتئین اسپایک (S) را کد می‌کند (۵). ژنوم SARS-CoV-2 هم‌چنین دارای ۱۵ پروتئین غیرساختاری (Non-Structural Protein: NSP) است که شامل nsp1-10 و nsp12-16 است که همراه با nsp11 در مجموع ۱۶ پروتئین را شامل می‌شود که با هشت پروتئین کمکی، یعنی ORF3a، ORF3b، ORFp6، ORF7a، ORF7b، ORF8b، ORF49b و ORF14 همراه هستند. این پروتئین‌ها نقش کلیدی در تقویت و فعالیت ویروس دارند (۶).

**انواع جهش‌ها و فراوانی آن‌ها در ژنوم SARS-CoV-2:** در این مقاله جهش‌های مختلف SARS-CoV-2 در گستره جهانی بر اساس داده‌های موجود در Pubmed، Genebank و GISAIID گزارش شده‌اند. جهش‌های غیر مترادف، مترادف، نقطه‌ای، حذفی و جهش‌های خاموش کل ژنوم در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

پروتئین‌های غیرساختاری کل ژنوم کروناویروس ORF6 را کد می‌کنند. بزرگ‌ترین گروه، پلی‌پروتئین‌های ORF1ab هستند که قادر به تولید ۱۶ پروتئین غیرساختاری (NSP) مورد نیاز برای تکثیر ویروس هستند. NSP ها بیشترین تعداد جهش‌های بدمعنی در منطقه ORF1ab را متحمل می‌شوند. از مجموع ۳۳۲۸ جهش، ۱۳۴۴ جهش مترادف، ۵۷ جهش حذفی، ۲ جهش درجی، ۷ جهش حذفی تغییر چارچوب، و ۱۳ جهش نیز متوقف شده هستند (۷). شایع‌ترین جهش‌ها شامل E191G، T269M، L140V، T176I، V259L، K61N، G76S، و V88L در ناحیه ORF اتفاق می‌افتند (۸).

جدول ۲: انواع جهش‌های SARS-CoV-2 و پراکندگی آن‌ها براساس سویه‌های کشورهای مختلف

کشور	جهش‌ها	منابع مطالعاتی
هند	.E583D .R78M .Q271R .G204R و R203K .G1124V .P323L .D614G .G1124V .S494P .E471Q .T22I .G1251V .A706S .A520S .K77M .L54F .Q6771H .T572I .S162I .E156D .L7I .M177I .G261S .F2L .L5F .Q271R .R634S .D574H .K558N .D290Y .P82L .T299I .A243S .E224G .L18F .V1104L .A879S .T602I .H49Y .T1027I .T323I .T274I .Y28H .J402L .A930T .G857C .A831S .L828P .T761S .F797C .M731R .P1263L .G125V .C1250F .G769V .C1243F .T1027I .A771V .K1191N .H1101Y A892V .S1021F .V1068V	(۶)
جهانی (اروپا، چین، آمریکای شمالی و جنوبی، آسیا)	پروتئین اسپایک: .V615L .F157L .V483A .H655Y .F32I .L752F .D614G .A435S .S254F .Q409E .V367F .R408I .A930V .F797C .S939F .K202N P1143L و S247R .D1146E ناحیه ORF: .E191G .G76S .K61N .V259L .T176I .L140V .T269M و V88L پروتئین نوکلئوکپسید (N): .K247I .S194L .P46S .S327L .E378Q و D343V ORF8: .T11I .L84S .S97N و S67F ORF7a: .P34S .Q62 و H73Q ORF10: .P10S و I13M پروتئین پوششی (E): .S6L	(۸)
در سطح جهانی	غیر مترادف: .Q57H .G204R .R203K .P214L .G251V .D614G .L84S D3G و T175M .Q675H .Q677H .S680P .N679Y مترادف: .P491R .V483A .S477G .G476S .J472V .J468T .J468F .D467V V510L و R509K .Y508H	(۱۰)
کشورهای مختلف	.A348T .G176V .T240I .D111N .E96D .H49Y .H49I .T29I .A27V .L54F .D1259H و A1078V .D936Y .D614G .H519Q .A520S .V483A .G476S .S76S .G251V .Y446Y .L37F .T85I .G203K&R .Q57H .P314L .F106F .G212D .D268 .R337R .J559V .P585S .P504L .M54K .L7L .L84S G251V .L3606F .P334S .A376T .G392D .L84S .V378I .S247R	(۱۱)
هند	.E484Q .T478K .L452R .N440K .E154K .G142D .T95I .K77T .T19R H1101D .Q1071H .D950N .P681R .D614G	(۱۲)
چین	.J62L .F59Y .D53G .S46N .T51S .V42I .K41T .T29S .V16L .Q14S .F2L .E132N .V127I .T114S .I101V .S91A .V84I .N81K .F73V .S65N .N188T .K187D .Q183S .L179M .M177L .Q173K .L176M .F140Y .A243T .Q239R .R237K .L229I .D228E .D215N .L212V .N211D .J210V .A371T .T345S .F306L .T299A .A292S .E281Q .L276M .A262S .L244I .N68G .A61T .N460K .G447D .V445T .S443A .N440K .R403K .J402V .Y507F .G503N .N500T .Q497H .Q492E .F489Y .S151T .K147N .R72K D614G .A569S .K557Q .N555K .N531T .J197V .V171I .A520G .H528N .T676S .Q675H .J666V .S640A .I651V .T638A .T632A .D627E .V622M .A260T .S255E .G1093A .S221A .A1078T .L752F .S708A .T678S V1228I .V1104I .Q690R .S689Q .K278S	(۱۳)
روسیه	D614G .D138H	
ایتالیا	T630S .D614G .Q239K .L5F	
آمریکا	A892S .D614G .V367F .L5F	

## تاریخچه‌ای مختصر از واریانت‌های SARS-CoV-2:

واریانت‌های مختلفی از این ویروس به وجود آمده است که شامل موارد زیر می‌شود: آلفا (B.1.1.7, Q.1-Q.8)، بتا (B.1.617.2, B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3)، دلتا (B.1.1.7, Q.1-Q.8)، گاما (P.1, P.1.1, P.1.2)، اپسیلون (AY.1, AY.2, AY.3)، آیتا (B.1.427, B.1.429)، آیتا (B.1.525)، آیتا (B.1.526)، میکرون (BA.2)، کاپا (B.1.617.1, B.1.617.3)، مو (B.1.621, B.1.621.1)، زتا (P.2) و لامبدا (C.37). از این میان واریانت‌های آلفا، بتا، دلتا و گاما در ابتدا به عنوان واریانت‌هایی که قابلیت انتقال و بیماری‌زایی بالایی دارند، و نیز از منظر تشخیص، درمان و مقاومت در برابر واکسن نگران‌کننده هستند طبقه‌بندی شدند.

پنج واریانت نگران‌کننده SARS-CoV-2 بر اساس ترتیب زمانی نامگذاری شدند. واریانت آلفا که با نام‌های B.1.1.7 یا 501Y.V1 نیز شناخته می‌شود، برای اولین بار در سپتامبر ۲۰۲۰ در جنوب شرقی انگلستان گزارش شد و سپس به سرعت گسترش یافت و به عنوان گونه غالب در بریتانیا شناخته شد (۱۴). فقط در چند ماه واریانت آلفا در بیش از ۵۰ کشور گسترش یافت که این موضوع نشان دهنده قابلیت بیماری‌زایی بالاتر آن نسبت به واریانت اولیه است. این واریانت شامل دو جهش حذفی در آمینواسیدهای ۶۹/۷۰ و ۱۴۴/۱۴۵ در ناحیه آمین انتهایی، یک جایگزینی در ناحیه متصل شونده به گیرنده به صورت N501Y، به همراه سه جایگزینی دیگر به صورت A570D, D614G و P681H است که این جهش‌ها میل ترکیبی گیرنده ACE2 به ناحیه متصل شونده به گیرنده در ویروس را تا ۷ برابر افزایش می‌دهند. واریانت بتا که با نام‌های B.1.351, 501Y.V2 و یا 20H نیز شناخته می‌شود، متحمل ۹ جهش در زیر واحد S1 شده است. این ۹ جهش شامل چهار جایگزینی و یک حذف ( $\Delta 242-\Delta 244$ ) در ناحیه آمین انتهایی، سه جهش تغییر آمینواسید به صورت E484K, K417N و N501Y در ناحیه متصل شونده به گیرنده و یک جایگزینی در D614G است (۱۵). هم‌چنین واریانت گاما که به نام‌های P.1, B.1.1.248, 501Y.V3 و یا واریانت برزیل نیز معروف است، همان‌طور که از نام آن پیداست در برزیل شیوع پیدا کرد. شیوع این واریانت نیز با توجه به ۱۲ جهشی که در پروتئین اسپایک

آن به وجود آمده بود، نگرانی‌های قابل توجهی را به خود جلب کرد که از جمله این جهش‌ها می‌توان به E484K, K417T و N501Y اشاره نمود (۱۶). اما در اوایل سال ۲۰۲۱، توجه‌ها به سمت واریانت دلتا جلب شد که برای اولین بار در اکتبر ۲۰۲۰ در هند ظاهر شد و سپس در بیش از ۲۱ کشور گسترش یافت. این واریانت که B.1.617.2 نیز نامیده می‌شود، شامل T19R و G142D، یک حذف ( $\Delta 156-\Delta 157$ )، و جایگزینی‌های D950N, P681R, D614G, T478K, L452R, R158G است (۱۷). این واریانت جایگزین واریانت‌های قبلی شد و به سرعت در هند گسترش یافت، به طوری که منجر به شناسایی ۱۷ میلیون بیمار جدید در بازه زمانی مارس تا می ۲۰۲۱ شد. نکته قابل توجه در مورد آن مشاهده بیماری و عفونت مجدد در افراد بود. پس از آن این واریانت در بیشتر کشورها از دیگر واریانت‌ها گسترده‌تر شد (۱۸). واریانت آمیکرون برای اولین بار در بوتسوانای آفریقای جنوبی و در ابتدای نوامبر ۲۰۲۱ شناسایی شد و در تاریخ ۲۴ نوامبر توسط WHO به عنوان واریانت تحت نظر طبقه‌بندی شد، اما فقط دو روز بعد به عنوان واریانت نگران‌کننده در نظر گرفته شد. از میان توالی‌های ارسال شده به GISAID، مشاهده شد که درصد توالی‌هایی که مربوط به آمیکرون بود، از تقریباً ۵٪ در اوایل دسامبر به تقریباً ۹۵٪ در پایان این ماه در سال ۲۰۲۱ افزایش یافته است. آمیکرون بیش از ۶۰ جهش جانشینی، حذفی و درجی داشته است که آن را به واریانت نگران‌کننده با بیش‌ترین جهش بدل کرد (۱۹). واریانت B.1.617.2 که تحت عنوان واریانت دلتا نامیده می‌شود، برای اولین بار در اکتبر ۲۰۲۰ و در هند شناسایی شد. نوع دلتا از ویروس SARS-CoV-2 شامل سه زیرگروه اصلی یعنی B.1.617.1, B.1.617.2 و B.1.617.3 می‌باشد که عمدتاً در ناحیه آمین انتهایی و نواحی اتصال به گیرنده در پروتئین‌های S جهش یافته است. از آنجایی که این جهش‌ها به پروتئین S در این واریانت مرتبط هستند، در مقایسه با انواع دیگر بسیار عفونی‌تر گزارش شده‌اند و نرخ انتقال عفونت در آن بسیار سریع است. این واریانت توسط مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری در ایالات متحده به عنوان واریانتی که پتانسیل انتقال پذیری آن در مقایسه با واریانت‌های دیگر بیش از ۶۰٪ افزایش یافته معرفی شد (۲۰).

واریانت BA.2 والد مؤثر هستند، در برابر BA.2.86 اثری نشان ندادند. این نتایج نشان می‌دهد که BA.2.86 یکی از انواع بسیار ایمن گریز تاکنون است و نیاز است تا مقامات بهداشت جهانی با انجام اقدامات پیش‌گیرانه، از شیوع این واریانت در حال ظهور در سراسر جهان جلوگیری کنند (۲۲، ۲۱). در بخش بعدی جهش‌های مرتبط با پروتئین‌های ساختاری کروناویروس توضیح داده شده‌اند. در انتهای آن نیز تفاوت‌های موجود بین جهش‌های واریانت آمیکرون (BA.2) و پیرولا (BA.2.86) در جدول ۳ (۲۳) آمده‌اند.

**جهش‌های مرتبط با پروتئین‌های ساختاری کروناویروس جهش در گلیکوپروتئین اسپایک (S):** ناحیه اسپایک یک پروتئین بزرگ گذرنده از غشا است که دامنه اتصال به گیرنده (rbd) آن تمایل دارد تا به آنزیم آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) در سلول‌های میزبان متصل شود. این اتصال ورود ویروس کرونا به سلول میزبان را تسهیل کرده و انتقال عفونت ناشی از ویروس را سرعت می‌بخشد. در مقایسه بین سویه‌های مختلف جهانی با توالی سویه اولیه مشاهده شده در وهان چین، ۳۹۴ جهش بدمعنی، ۲۶۰ جهش مترادف، ۵ جهش حذفی و ۱ جهش تغییر چارچوب مشاهده شد (۸). در میان دو منطقه فرعی پروتئین اسپایک یعنی دامنه S1 و S2، دامنه S1 دارای بیش‌ترین تعداد جهش به صورت‌های D614G، Q271R، K77M، R78M، H49Y، Y28H، D614G، T22I، G261S، E471، S494، A520S و I402L می‌باشد که عوامل بیماری‌زایی SARS-CoV-2 هستند (۹).

بر اساس مطالعات جهش‌های ترکیبی با فرکانس بالا مانند D614G + D614G + K458R، D614G + I472V، D614G + Q675H، D614G + Q675H، V341I، D614G + D614G + K458R، D614G + S939F، D614G + S939F، D614G + Q675H، K458R، D614G + K458R و D614G + D93 نیز مشاهده شده‌اند که موجب افزایش بیماری‌زایی ویروس می‌شوند (۲۴). بر این اساس ممکن است پروتئین S با از دست دادن پیوندهای هیدروژنی موجود بین خودش و بخش‌های مجاور، طوری تغییر ساختار بدهد که ناحیه S1 بتواند با ACE2 بیش‌تر پیوند برقرار کند و این موضوع موجب افزایش انتقال ویروس و انتشار

**واریانت BA.2.86 یا پیرولا:** نوع جدید SARS-CoV-2، BA.2.86 که با نام پیرولا نیز شناخته می‌شود، یک زیرمجموعه از آمیکرون است که به دلیل وجود جهش‌های زیاد باعث نگرانی شده است. تا تاریخ ۲۸ سپتامبر ۲۰۲۳، در ۲۳ کشور ۲۶۴ مورد تأیید شده از این ویروس شناسایی شده است که شامل ۶۶ مورد در بریتانیا (۰/۲۵)، ۳۴ مورد در ایالات متحده (۰/۱۲/۸۷)، ۳۱ مورد در دانمارک (۰/۱۱/۷۴)، ۲۵ مورد در سوئد (۰/۹/۴۶)، ۲۰ مورد در آفریقای جنوبی (۰/۷/۵۷)، ۲۰ مورد در اسپانیا (۰/۷/۵۷)، ۱۵ مورد در فرانسه (۰/۵/۶۸)، ۷ مورد در پرتغال (۰/۲/۶۵)، ۶ مورد در ژاپن (۰/۲/۲۷)، ۵ مورد در کانادا (۰/۱/۸۹)، ۵ مورد در تایلند (۰/۱/۸۹)، ۵ مورد در اسرائیل (۰/۱/۸۹)، ۵ مورد در یونان (۰/۱/۸۹)، ۳ مورد در آلمان (۰/۱/۱۳)، ۳ مورد در بلژیک (۰/۱/۱۳)، ۳ مورد در لوکزامبورگ (۰/۱/۱۳)، ۳ مورد در هلند (۰/۱/۱۳) و ۳ مورد در کره جنوبی (۰/۱/۱۳) بوده است. در هر یک از کشورهای استرالیا، ایتالیا، ایسلند، سوئیس و چین نیز هر کدام یک مورد از این واریانت گزارش شده است. نکته جالب در مورد این واریانت این است که این در زنان (۰/۷۱/۰) بیش‌تر از مردان (۰/۲۹/۰) گزارش شده است. این واریانت با سرعت بیش‌تری نسبت به سایر انواع SARS-CoV-2 گسترش یافته و عمدتاً افراد مسن (بالای ۶۰ سال) را درگیر می‌کند. با این حال تا زمان ارائه این گزارش هیچ مورد فوتی گزارش نشده است. تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به واریانت پیرولا به خوبی مستند نشده است و ممکن است مشابه سویه‌های قبلی باشد که با علائم عفونی خفیف مانند سردرد، بدن درد، سرفه، تب، میالژی عمومی و شدید و خستگی ظاهر می‌شود. این واریانت نسبت به واریانت‌های والد خود، یعنی XBB و BA.2، بیش از ۳۰ جهش در پروتئین اسپایک دارد که بسیاری از آن‌ها به فرار ویروس از سیستم ایمنی کمک می‌کنند. به عنوان مثال، سرم‌های به دست آمده از افراد واکسینه شده با ۳ دوز از واکسن‌های تک‌ظرفیتی، ۴ دوز از واکسن‌های تک‌ظرفیتی، واکسن‌های mRNA دو ظرفیتی برای BA.1 و واکسن‌های mRNA دو ظرفیتی برای BA.5، نشان دادند که این واکسن‌ها اثرات ضد ویروسی بسیار کمی بر روی واریانت BA.2.86 دارند. هم‌چنین سه آنتی‌بادی مونوکلونال بیتلوویماب، سوتروویماب و کیلگاویماب که بر روی

کربوکسیل انتهایی آن نیز از سمت داخلی ویروس بیرون می‌آید. در مطالعات کامپیوتری مشخص شده است که پروتئین پوششی در SARS-CoV-2 بیش از ۹۸٪ با SARS-CoV در خفاش و پانگولین شباهت دارد و این نشان می‌دهد که در طول فرآیند تکاملی محتوای ژنتیکی طبیعی آن حفظ شده است (۲۶). گزارشات نشان می‌دهند که جهش در این پروتئین از دلایل افزایش تعداد موارد مثبت کووید، به‌ویژه در ایالات متحده بوده است. ظهور M182T و V70L جدید در سرتاسر جهان گزارش شده است و شواهد موجود در مطالعه کویاما و همکاران نشان داد که ۷۱ جهش مترادف مرتبط با ژن این پروتئین در حال شناسایی است (۷). جهش در این پروتئین از این جهت نگران‌کننده است که میانگین سنی بیماران که بیماری آن‌ها با جهش در این پروتئین مرتبط است بین ۴/۶ تا ۶/۳ سال است (۲۷).

**جهش در پروتئین نوکلئوکپسید (N):** پروتئین نوکلئوکپسید یک پروتئین چند عملکردی است که عمدتاً بسته‌بندی ژنوم را تسهیل می‌کند و RNA ویروس را با پروتئین‌های غشایی جفت می‌کند. این پروتئین قادر است بازدهی رونویسی در ویروس را افزایش دهد و نیز به عنوان آنتاگونیست اینترفرون میزبان خود، فعالیت ضدویروس آن را تعدیل می‌کند. جهش‌های مکرری در پروتئین نوکلئوکپسید مربوط به SARSCoV، شامل P46S، S194L، K247I، S327L، D343V و E378Q مشاهده شده است. در مطالعه کویاما و همکاران در مجموع ۳۷۸ جهش گزارش شده است که از این میان ۲۴۶ جهش بدمعنی، ۱۲۶ جهش مترادف و ۶ جهش حذفی هستند (۷).

**واکسن‌ها:** مطالعات و مقالات بسیاری ژنوم کل-SARS-CoV-2 را مورد تحلیل قرار داده‌اند. این مطالعات و همکاری‌های خوبی که بین دانشمندان مختلف شکل گرفت در نهایت به کشف و ساخت موفق واکسن‌های مختلف برای این ویروس انجامید. داده‌های کلی در مورد واکسن‌ها در جدول ۴ آمده‌اند.

بیش‌تر آن بشود. جهش‌های جدیدتری نیز که منجر به موج دوم عفونت‌ها از دسامبر ۲۰۲۰ تا مارس ۲۰۲۱ شدند، شامل جهش‌های E154K، G142D، T95I، K77T، T19R، E484G، E484Q، P681R، D950N، T478K، N440K، Q1071H و H1101D بودند (۱۲).

**جهش در پروتئین پوششی (E):** پروتئین پوششی در کرونا کوچک‌ترین و مهم‌ترین بخشی است که در پیوند ساختاری و جوانه زدن در ویروس موثر است و حذف این پروتئین منجر به کاهش تولید ویروس می‌شود. پپتید غشایی به عنوان یک ویروپورین عمل می‌کند و غیرفعال شدن یا کمبود آن می‌تواند موجب تغییرات ساختاری در ویروس شود که بر روی انتقال آن موثر است. این پپتید دارای سه بخش است: بخش کربوکسیل انتهایی (عملکردی)، آمین انتهایی (آب‌گریز) و گذرنده از غشا (آب‌گریز). پروتئین پوششی به عنوان یکی از پروتئین‌های بسیار حفاظت شده در نظر گرفته می‌شود و در مقایسه با سایر پروتئین‌ها تعداد محدودی جهش دارد که شامل حدود ۴۳ جهش مترادف و بدمعنی می‌شود (۷). بر اساس مطالعات، افزایش تغییرات آمینواسیدها در بخش کربوکسیل انتهایی پروتئین پوششی، نقش کلیدی در بیماری‌زایی ویروس دارد. جهش در بخش گذرنده از غشا (V25A) و بسیاری از موتیف‌های سیستمین سه‌گانه حاوی جهش (A41S، L39M، A41V، C43F، C43R، C43S، C44Y و N45R)، به عنوان انواع اصلی جهش‌های پروتئین پوششی گزارش شده‌اند که ویژگی‌های ساختاری و اتصالی آن را کنترل و تعیین می‌کنند. جهش‌های این پروتئین اهمیت بیولوژیکی زیادی دارند و در مسیر درمان می‌توانند مورد توجه قرار بگیرند (۲۵).

**جهش در پروتئین غشایی (M):** پروتئین غشایی ویروس کرونا فراوان‌ترین پروتئین پوششی در کروناویروس‌ها است. پروتئین غشایی نقشی کلیدی در تجمع ویروسی، مورفوژنز و فعالیت آنتی‌ژنی ایفا می‌کند و می‌تواند به نوکلئوکپسید متصل شود. از نظر ساختاری دارای سه بخش گذرنده از غشا است که بخش آمین انتهایی آن از ویروس بیرون می‌آید و بخش

جدول ۳: مقایسه جهش‌های BA.2.86 و BA.2 در کل ناحیه ژنومی

واریانت		ناحیه ایجاد جهش
BA.2	BA.2.86	
	S135R	
	A211D	
	T842I	
S135R	V1056L	
T842I	G1307S	
G1307S	N2526S	
L3027F	A2710T	ORF1a
T3090I	L3027F	
L3201F	T3090I	
T3255I	T3255I	
P3395H	P3395H	
DEL3675/3677	V3593F	
	DEL3675/3677	
	T4175I	
P314L	P314L	
R1315C	R1315C	ORF1b
I1566V	I1566V	
T2163I	T2163I	
T19I	T19I	
L24S	R21T	
DEL25/27	L24S	
G142D	DEL25/27	
V213G	S50L	
G339D	DEL69/70	
S371F	V127F	
S373P	G142D	
S375F	DEL144/144	
T376A	F157S	
D405N	R158G	
R408S	N211I	S
K417N	DEL212/212	
N440K	V213G	
S477N	L216F	
T478K	H245N	
E484A	A264D	
Q493R	I332V	
Q498R	G339H	
N501Y	K356T	
Y505H	S371F	
D614G	S373P	
H655Y	S375F	

N679K	T376A
P681H	R403K
N764K	D405N
D796Y	R408S
Q954H	K417N
N969K	N440K
	V445H
	G446S
	N450D
	L452W
	N460K
	S477N
	T478K
	N481K
	F486P
	Q498R
	N501Y
	Y505H
	E554K
	A570V
	D614G
	P621S
	H655Y
	N679K
	P681R
	N764K
	D796Y
	S939F
	Q954H
	N969K
	P1143L

T223I	T223I	ORF3a
-------	-------	-------

T9I	T9I	E
-----	-----	---

Q19E	D3H	
A63T	Q19E	
	T30A	M
	A63T	
	A104V	

D61L	D61L	ORF6
------	------	------

S84L	S84L	ORF8
------	------	------

جدول ۴: واکسن‌های مختلف SARS-CoV-2 و کارایی آنها

شماره	نام واکسن و کد کارآزمایی بالینی	کشور سازنده	بازه زمانی تزریق	درصد کارایی	نوع آنتی ژن	خلاصه‌ای از نتایج مطالعات	منابع مطالعاتی
۱	(BNT162b2) Pfizer NCT04368728	آمریکا	۲۱ روز بین دو دوز	۹۵	mRNA	تحمل‌پذیری و ایمنی‌زایی علیه سویه‌های مختلف	(۲۸)
۲	mRNA-) Moderna (1273 NCT04470427	آمریکا	۲۸ روز	۹۴	mRNA	خنثی کردن فعالیت سویه واریانت انگلیس و واریانت B.1.351	(۲۹)
۳	(BBV152) Covaxin NCT04471519	هند	۲۸ روز	۵۰	غیرفعال	خنثی کردن فعالیت سویه واریانت انگلیس	(۳۰)
۴	Covishield (AZD1222) NCT04516746	انگلیس	۲۸ روز	۶۵	وکتور ویروسی	خنثی کردن فعالیت واریانت B.1.1.7	(۳۱)
۵	Sputnik V NCT04530396	روسیه	۲۱ روز	۹۱	وکتور ویروسی	فعال کردن سیستم ایمنی	(۳۲)
۶	Jassen) Johnson & (Johnson NCT04505722	آمریکا	۲۸ روز	۶۶	وکتور ویروسی	موثر برای جلوگیری از موارد شدید بیماری	(۳۳)
۷	Corona Vac NCT04456595	چین	۱۴ روز	۵۰/۴	غیرفعال	موثر بر روی واریانت‌های انگلیس و آفریقای جنوبی	(۳۴)
۸	BBIBP NCT04560881	چین	۲۱ روز	۷۹/۳	غیرفعال	خنثی‌سازی واریانت‌ها	(۳۵)
۹	EpiVacCorona NCT04527575	روسیه	۲۱ روز	۹۰	پپتید	افزایش پاسخ ایمنی	(۳۶)
۱۰	Convidecia NCT04526990	چین	۲۱ روز	۶۵	وکتور ویروسی	تحمل‌پذیری و ایمنی-زایی علیه سویه‌های مختلف	(۳۷)

### واکسن‌های mRNA

**BNT162b2**: این واکسن توسط شرکت‌های Pfizer و BioNtech و Fousun pharma تهیه شد. در واقع BioNtech اولین شرکتی بود که جهت دریافت تاییدیه FDA برای واکسن کووید-۱۹ اقدام کرد. این واکسن بر مبنای RNA عمل می‌کند و مبتنی بر نانوذرات لیپیدی (با تغییرات نوکلئوزیدی) است که تمام توالی پروتئین اسپایک در SARS-CoV-2 را کد می‌کند. در واکسن BNT162b2 دو جهش در پروتئین اسپایک، موجب می‌شود که ساختار در حالت پیش از درهم‌آمیختگی قفل شود. بهترین شرایط تزریق بر اساس مطالعات اولیه، در ابتدا در دو دوز و به فاصله ۲۱ روز تعیین شد.

پس از ورود به سلول میزبان، این واکسن کپی‌های متعددی از تمام توالی پروتئین اسپایک ویروس در میان سلول‌های ایمنی را تولید کرده و با ۹۵٪ ایمنی‌زایی، بسیار خوب و موثر است. مطالعات پاسخ ایمنی و فعال شدن قابل توجه سلول‌های T CD8+ و CD4+ را نشان دادند (۲۸).

**mRNA-1273**: واکسن mRNA-1273 که توسط شرکت مدرنا در ایالات متحده ساخته شده است، اولین واکسنی است که پس از توالی‌یابی کامل ژنوم SARS-CoV-2 برای آزمایشات بالینی ثبت شد (۳۴). این واکسن مبتنی بر mRNA است که در نانوذرات لیپیدی (LNP) انکپسوله شده است و از پروتئین اسپایک تثبیت شده در حالت پیش از درهم‌آمیختگی استفاده

کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ آن در سطح بین‌المللی بر روی ۹۰۰۰ شرکت‌کننده انجام شده است (۳۸).

**BBIBP-CorV**: این واکسن که توسط سینوفارم ساخته شده است، یک واکسن غیر فعال است و بر اساس مطالعات، با دو دوز واکسن، پس از یک بازه زمانی ۲۱ روزه با خنثی کردن آنتی‌بادی‌ها می‌تواند تا ۷۹/۳٪ کارایی نشان بدهد. این واکسن مانند coronaVac عمل می‌کند و بر اساس سویه‌های بریتانیا ساخته شده است. حجم نمونه برای کارآزمایی بالینی این واکسن ۱۳۰۰ بود (۳۵).

#### واکسن‌های ویروسی

**AZD1222**: واکسن nCoV-19 ChAdOx1 یا AZD1222 که در دانشگاه آکسفورد ساخته شد، حاوی ژن پروتئین اسپایک ساختاری SARS-CoV-2 است که ناقل آن آدنوویروس با کمبود تکثیر ChAdOx1 (شامپانزه) است (۳۱). بر اساس گزارشات، این واکسن ۲۸ روز پس از تزریق دو دوز از آن، ۶۵ درصد کارایی نشان می‌دهد، ولی مشکل لخته شدن خون پس از واکسیناسیون را نیز نشان داده است. به همین دلیل ۱۲ کشور در سراسر جهان از استفاده از این واکسن امتناع کردند، اما پس از اینکه انجمن ایمنی فواید واکسن را بیش از خطرات آن اعلام کرد و عدم ارتباط آن با خطر بالای لخته شدن خون را نیز تایید نمود، در تاریخ ۳۱ مارس سال ۲۰۲۱، AstraZeneca، TGA، WHO و MHRA بیانیه‌هایی را در مورد کارایی و ایمن بودن این واکسن صادر کردند. این واکسن علیه واریانت‌های بریتانیایی کارکرد داشت و آنتی‌بادی‌های القا شده با خنثی‌سازی کم بود. تعداد ۳۲۰۰۰ شرکت‌کننده در کارآزمایی‌های بالینی این واکسن شرکت کردند (۳۹).

**اسپوتنیک V (Sputnik V)**: موسسه تحقیقاتی Sputnik V Gamaleya، یک موسسه تحقیقات پزشکی در روسیه است که یک واکسن آدنوویروس نوترکیب به نام Sputnik V/Gam-COVID-Vac را تولید کرد. این واکسن در واقع پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 را در قالب آدنوویروس نوترکیب هترولوگ جدیدی ارائه می‌کند. این ناقل آدنوویروس هترولوگ

می‌کند. با ترجمه شده mRNA توالی کامل پروتئین اسپایک ویروسی تولید شده و موجب می‌شود تا پاسخ ایمنی در بدن ایجاد شده و سلول‌های ایمنی خاطره‌ای اختصاصی آنتی‌ژن تکامل یابند. شرکت کنندگان در مطالعه بررسی اثربخشی این واکسن پس از ۲ دوز، در حالیکه تست ابتلای آن‌ها به SARS-CoV-2 منفی بوده است، تقریباً ۹۴٪ اثربخشی را برای دوره پیگیری ۹ هفته‌ای نشان داده‌اند. داده‌های بررسی شده نشان دادند که مزایای واکسن mRNA-1273 از خطرات احتمالی و شناخته شده آن کم‌تر است (۲۹).

#### واکسن‌های غیرفعال

**کوکواکسین (Covaxin(BBV152)**: اولین واکسن مربوط به COVID19 بومی هند، توسط شرکت Bharat Biotech و با همکاری شورای تحقیقات پزشکی هند و موسسه ملی ویروس شناسی ساخته شد. این واکسن از ویریون کل SARS-CoV-2 که با استفاده از  $\beta$ -پروپیولاکتون غیرفعال شده است ساخته شد. سویه مورد استفاده برای ساختن آن NIV-2020-770 بود که یک جهش به شکل Asp614Gly دارد. در کارآزمایی بالینی با ۲۵۸۰۰ شرکت‌کننده، ۵۰ درصد کارایی را با پاسخ ایمن نشان داد، با این حال بر اساس گزارشات، غیرفعال شدن SARS-CoV2 به وسیله  $\beta$ -پروپیولاکتون باعث تجمع ذرات ویروسی می‌شود که این موضوع باعث از دست دادن پتانسیل آن جهت فعالیت آنتی‌ژنی می‌شود. هم‌چنین این واکسن بر روی واریانت‌های B.1.1.7 بریتانیا و مخصوصاً جهت خنثی کردن آنتی‌بادی‌های IgG موثر است (۳۰).

**کروناواک (CoronaVac)**: واکسن CoronaVac کووید-۱۹ که توسط شرکت Sinovac Biotech Ltd. ساخته شده است یک پاتوژن غیرفعال است. ویروس توسط  $\beta$ -پروپیولاکتون غیرفعال می‌شود و سپس با هیدروکسید آلومینیوم برای ساخت واکسن ترکیب می‌شود. معمولاً در یک برنامه زمانی ۲۸-۱۴/۰ روزه برای جلوگیری از بیماری تجویز می‌شود و در برابر B.1.351، که یک واریانت از آفریقای جنوبی است و هم‌چنین B.1.1.7 به‌عنوان یک واریانت بریتانیایی محافظت ایجاد می‌کند. مقاومت واریانت‌ها با این واکسن می‌تواند خنثی شود.

**واکسن پپتیدی اپیوک کرونا (EpiVacCorona):** EpiVacCorona یک واکسن مبتنی بر پپتید سنتز شده شیمیایی (سه قطعه کوتاه از پروتئین اسپایک ویروسی) است که با بودجه دولتی و مرکز تحقیقات ایالتی ویروس‌شناسی روسیه ساخته شده است. این پپتیدهای کوتاه نشان دهنده اپی‌توپ‌های سلول‌های B هستند که باید توسط سیستم ایمنی انسان شناسایی شوند. پپتیدها متعاقباً به یک پروتئین ناقل کایمیریک کونژوگه شده و به عنوان واکسن مورد استفاده قرار می‌گیرند. این واکسن پس از تجویز دو دوز در ۲۱ روز، ۹۰٪ کارایی داشت و گزارش‌ها تحمل‌پذیری واکسن، بی‌خطر بودن و ایمنی‌زایی آن در برابر کووید-۱۹ را نشان دادند. در مجموع ۳۰۰۰ شرکت کننده در کارآزمایی بالینی این واکسن حضور داشتند (۴۱).

**اثرات تغییرات ژنتیکی بر روی واکسیناسیون SARS-CoV-2:** همان‌طور که گفته شد، ویروس SARS-CoV-2 از طریق گیرنده‌های ACE2 به سلول‌های انسانی متصل می‌شود و برای این اتصال پروتئین اسپایک نقش مهمی ایفا می‌کند. این پروتئین، مخصوصاً زیر واحد S1 آن، شامل یک دامنه اتصال به گیرنده است که واسطه تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس نیز می‌باشد (۴۲). این ویروس در مسیر تکامل خود جهش‌های مختلفی را بر اساس آنتی‌بادی‌های تولید شده در بدن بیماران ایجاد می‌کند، اما خوشبختانه تغییرات ژنتیکی واقع در ناحیه پروتئین اسپایک واریانت‌های D614G و یا B.1.1.7 توسط آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس شناسایی می‌شوند. در واقع واریانت‌های B.1.1.7 چه شامل جهش N501Y باشند و چه بدون آن، توسط نمونه‌های سرمی واکسن‌های Moderna و Pfizer خنثی می‌شوند (۴۳). بر اساس مطالعه ژانگ و همکاران، واریانت CAL.20C یا اپسیلون، واریانت کالیفرنیا جنوبی، با جهش L452R در ناحیه اتصال به گیرنده پروتئین اسپایک، موجب کاهش حساسیت به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شد (۴۴). علاوه بر این، در واریانت 501Y.V2 یا بتا که در نیمه دوم سال ۲۰۲۰ در آفریقای جنوبی پدیدار شد، مقاومت در برابر آنتی‌بادی‌های

دارای اجزای آدنوویروس ۲۶ (Ad26) و آدنوویروس ۵ (Ad5) است و با دو دوز تزریق، در مدت ۲۱ روز کارایی ۹۱٪ را در برابر SARS-CoV-2 نشان می‌دهد. پاسخ ایمنی همورال و سلولی بالای این واکسن با تحمل‌پذیری، ایمنی‌زایی و کارایی خوبی همراه است. در کارآزمایی بالینی این واکسن ۴۰۰۰ شرکت کننده حضور داشتند (۳۲).

**JNJ-78436735:** JNJ-78436735 یک واکسن تک ظرفیتی متشکل از یک ناقل Ad26 نوترکیب فاقد قدرت همانندسازی است که پروتئین اسپایک ویروسی-SARS-CoV-2 را کد می‌کند. این واکسن توسط شرکت Johnson & Johnson ساخته شد و استفاده از آن به صورت دو دوز در فاصله زمانی ۲۸ روزه می‌باشد که کارایی ۶۶٪ را در برابر شرایط شدید کووید-۱۹ نشان داد. موارد نادری از ترومبوز سینوس ورید مغزی پس از استفاده از این واکسن مشاهده شد، و باعث شد در حالیکه ایالات متحده تجویز واکسن را متوقف کرده بود، FDA و CDC و ACIP خطرات ناشی از آن را بررسی کنند. تا اینکه EMA در نهایت با بیان اینکه ترومبوز نادر و در صورت همراه بودن با کاهش تعداد پلاکت‌های خون شایع است، آن را تأیید کرد. تعداد کل شرکت‌کنندگان در کارآزمایی بالینی ۴۳۷۸۳ نفر بود و این واکسن به عنوان یک واکسن موثر علیه موارد متوسط و شدید بیماری در ایالات متحده شناخته شد (۴۰).

**Ad5-nCoV:** این واکسن توسط شرکت CanSino Biologics مستقر در چین و با استفاده از ناقل آدنوویروس Canvidicea ساخته شده است. Ad5-nCoV یک واکسن مبتنی بر وکتور Ad5 (با حذف E1 و E3، و نقص در همانندسازی) است که تمام توالی پروتئین اسپایک ویروس کووید-۱۹ (سویه Wuhan-Hu-1، YP\_009724390) را با ژن پپتید سیگنال فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی بیان می‌کند و پس از دو نوبت واکسیناسیون در ۲۱ روز، بازدهی ۶۵٪ را نشان می‌دهد. در کارآزمایی‌های بالینی آن ۴۰۰۰ شرکت کننده حضور داشتند و پس از واکسیناسیون، افزایش سطح IFN- $\alpha$  و پاسخ سلول‌های T مشاهده شد (۳۷).

شد (۴۷). جهش در پروتئین اسپایک در واریانت BA.2 منجر به تولید توالی‌هایی از اسیدهای آمینه می‌شود که در نهایت به تولید آنتی‌بادی قابل توجهی منتهی می‌شود. مقایسه اثربخشی واکسن در برابر موارد شدید کروناویروس، نشان داد که واکسیناسیون پس از یک ماه بر روی واریانت‌های آمیکرون در مقایسه با واریانت‌های قبلی ویروس اثربخشی کم‌تری داشت. در واقع اثربخشی واکسن از ماه اول تا ششم پس از اتمام سری اول واکسیناسیون، برای واریانت آمیکرون به سرعت کاهش یافت (۴۸). علاوه بر این، در مطالعه لینگز و همکاران مشاهده شد که آمیکرون BA.2 با خطر بالای عفونت در افراد واکسینه نشده، افرادی که واکسن تقویتی را دریافت کرده‌اند و افرادی که کاملاً واکسینه شده‌اند مرتبط است (۴۹).

### نتیجه‌گیری

از زمان شیوع کووید-۱۹، بیش از سه سال گذشته است و وحشت اولیه به دلیل ناشناخته بودن و گسترش سریع این بیماری، امروز جای خود را به آرامشی نسبی داده است. از آن زمان و بعد از اعلام همه‌گیری جهانی، تلاش برای ساخت واکسن‌های مختلف آغاز شد و تولید و توسعه و استفاده گسترده از واکسن‌ها، امروزه به مهار قابل توجه بیماری منجر شده است. در دوران پس از همه‌گیری، شیوع مکرر و پراکنده کووید-۱۹ ناشی از جهش‌های ویروسی، همچنان عاملی است که برای سلامت جمعی خطرآفرین می‌باشد. بنابراین توسعه واکسن‌های کارآمد و به‌روزی که بتوانند با واریانت‌های احتمالی و جدید مقابله کنند ضروری به نظر می‌رسد. همان‌طور که از یافته‌های مطرح شده مشخص است، آمیکرون به عنوان واریانتی با نرخ انتقال بالا شناخته می‌شود که احتمالاً بیماری‌زایی آن کم‌تر شده است. قابلیت این واریانت برای فرار از ایمنی‌الفاء شده با واکسن‌ها، می‌تواند چالش جدیدی را برای شرکت‌های تولیدکننده واکسن ایجاد نماید. به عنوان مثال فایزر و مدرنا انجام آزمایش‌های بالینی با واکسن‌های mRNA مبتنی بر توالی واریانت آمیکرون را اعلام کرده‌اند. در مقابل، توانایی خنثی‌سازی گسترده ایجاد شده توسط واکسن اختصاصی

خنثی‌کننده دیده شد و تقریباً در ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری کرونا که تست PCR انجام دادند، این واریانت شناسایی شد (۴۵). در مطالعه‌ای که در دانشگاه Rockefeller انجام شد، مشاهده شد که توالی N501Y.V2 در ناحیه متصل شونده به گیرنده در تغییر است و این موضوع اثربخشی آنتی‌بادی‌های ناشی از واکسن‌های mRNA را بر روی ویروس‌های مورد آزمایش محدود می‌کند. این کاهش اثربخشی واکسن می‌تواند به این دلیل باشد که واکسن‌ها بر اساس ساختار اولیه پروتئین اسپایک طراحی شده‌اند (۱۵). اما جهش واریانت آمیکرون که در پروتئین اسپایک متمرکز شده است، هدف اولیه برای واکسن‌های فعلی است. واکسن‌های Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Moderna, Janssen و AstraZeneca بر اساس یک نسخه گلیکوپروتئینی اسپایک ساخته شده‌اند و از نظر اثربخشی بر روی SARS-CoV-2 متفاوت هستند (۴۶). مطالعه دیگری که توسط اندروز و همکاران در انگلستان انجام شد، به ارزیابی اثربخشی واکسن در برابر بیماری علامت‌داری که توسط واریانت‌های دلتا و آمیکرون ایجاد می‌شود پرداخت. ایمنی با دو دوز از Moderna, Pfizer-BioNTech یا AstraZeneca و پس از دوز حمایتی Pfizer-BioNTech یا AstraZeneca ایجاد شد. مشاهده شد که اثربخشی واکسن در برابر بیماری علامت‌دار برای آمیکرون کمتر از دلتا بود. پس از دو دوز از AstraZeneca، هیچ پاسخی برای واریانت آمیکرون پس از ۲۰ هفته گزارش نشد، در حالی که پس از دو دوز تزریق Pfizer-BioNTech در دو تا چهار هفته، اثربخشی واکسن ۶۵٪/۵ بود و پس از ۲۵ هفته یا بیش‌تر به ۸/۸٪ کاهش یافت. این نتایج نشان دادند که ایمنی‌زایی اولیه با دو دوز از این دو واکسن، ایمنی محدودی را در برابر بیماری علامت‌دار ناشی از واریانت آمیکرون ایجاد می‌نماید. اما دوزهای تقویت‌کننده منجر به افزایش قابل توجه محافظت در برابر سرایت جزئی شدند، هر چند که کاهش ایمنی در برابر بیماری علامت‌دار پس از دوزهای تقویت‌کننده و تکمیلی نیز مشاهده شد. یک مطالعه دیگر در بریتانیا بر روی واریانت دلتا، نشان داد که پس از دو دوز واکسن، بستری شدن در بیمارستان به طور موثری کم‌تر

واریانت جدید داشت. واریانت جدید ممکن است در ادامه واریانت آمیکرون و یا کاملاً جدید و متفاوت باشد. تحقیقات بر روی انواع در حال ظهور ضروری است و نیاز به بررسی قدرت و سرعت انتقال، قابلیت بیماری‌زایی و شدت بیماری و پتانسیل آن برای فرار از سیستم ایمنی می‌باشد. علاوه بر این، باید توجه ویژه‌ای نیز به مطالعات قبل از صدور مجوز و سیستم‌های نظارت بر واکسن پس از صدور مجوز نیز بشود و کارکنان بخش‌های مراقبت‌های بهداشتی نیز آموزش‌های لازم را ببینند تا از ایجاد مشکلات احتمالی تا حد امکان جلوگیری شود.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

واریانت دلتا، پتانسیل ایجاد واکسن‌های مبتنی بر این واریانت را نشان می‌دهد، و این بدان معنا است که جهش در پروتئین اسپایک، می‌تواند با تغییر دادن اپی‌توپ ایمنی‌زایی آن را کاهش دهد. برخی از جهش‌های مهم مانند L452R، E484K، S477N و F486V، هنگام طراحی واکسن‌های مبتنی بر پروتئین اسپایک، نه تنها در مورد واریانت‌های دلتا و آمیکرون، بلکه برای واریانت‌های احتمالی دیگر، باید در آینده به دقت مورد توجه قرار گیرند. درک مکانیسم دقیق مقابله با واکسن و همچنین پاسخ‌های ایمنی بدن میزبان و کشف اپی‌توپ‌های ویروسی حیاتی نیز به توسعه و تهیه واکسن‌های بهتر کمک خواهد کرد. ظهور انواع جدید SARS-CoV-2 اجتناب‌ناپذیر است، با این حال نمی‌توان پیش‌بینی دقیقی از محل ایجاد

## References:

- 1-Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. *Addendum: A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin*. Nature 2020; 579(7798): 270-3.
- 2-Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. *The Reproductive Number of COVID-19 Is Higher Compared to SARS Coronavirus*. J Travel Med 2020; 27(2): taaa021.
- 3-Leao JC, Gusmao TPL, Zarzar AM, Leao Filho JC, Barkokebas Santos de Faria A, Morais Silva IH, et al. *Coronaviridae—Old Friends, New Enemy!* Oral Dis 2022; 28 Suppl 1(Suppl 1):858-66.
- 4-Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. *The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-Ncov and Naming it SARS-Cov-2*. Nat Microbiol 2020; 5(4): 536-44.
- 5-Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. *Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. J Microbiol Biotechnol 2020; 30(3): 313-24.
- 6-Banerjee A, Subudhi S, Rapin N, Lew J, Jain R, Falzarano D, et al. *Selection of Viral Variants During Persistent Infection of Insectivorous Bat Cells with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*. Sci Rep 2020; 10(1): 7257.
- 7-Koyama T, Platt D, Parida L. *Variant Analysis of SARS-Cov-2 Genomes*. Bull World Health Organ 2020; 98(7): 495-504.
- 8-Yang X, Dong N, Chan EW, Chen S. *Genetic Cluster Analysis of SARS-Cov-2 and the Identification of those Responsible for the Major Outbreaks in Various*

- Countries*. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 1287-99.
- 9-Maitra A, Sarkar MC, Raheja H, Biswas NK, Chakraborti S, Singh AK, et al. *Mutations in SARS-Cov-2 Viral RNA Identified in Eastern India: Possible Implications for the Ongoing Outbreak in India and Impact on Viral Structure and Host Susceptibility*. *J Biosci* 2020; 45(1):76.
- 10-Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. *Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-Cov-2 Genome*. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(3):101-11.
- 11-Mercatelli D, Giorgi FM. *Geographic and Genomic Distribution of SARS-Cov-2 Mutations*. *Front Microbiol* 2020; 11: 1800.
- 12-Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. *SARS-Cov-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India*. *Microorganisms* 2021; 9(7): 1542.
- 13-Pulakuntla S, Lokhande KB, Padmavathi P, Pal M, Swamy KV, Sadasivam J, et al. *Mutational Analysis in International Isolates and Drug Repurposing Against SARS-Cov-2 Spike Protein: Molecular Docking and Simulation Approach*. *Virusdisease* 2021; 32(4): 690-702.
- 14-Du Plessis L, McCrone JT, Zarebski AE, Hill V, Ruis C, Gutierrez B, et al. *Establishment and Lineage Dynamics of the SARS-Cov-2 Epidemic in the UK*. *Science* 2021; 371(6530): 708-12.
- 15-Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. *Antibody Resistance of SARS-Cov-2 Variants B. 1.351 and B. 1.1. 7*. *Nature* 2021; 593(7857): 130-5.
- 16-Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. *Genomics and Epidemiology of the P. 1 SARS-Cov-2 Lineage in Manaus, Brazil*. *Science* 2021; 372(6544): 815-21.
- 17-Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA, et al. *BNT162b2-Elicited Neutralization of B. 1.617 and other SARS-Cov-2 Variants*. *Nature* 2021; 596(7871): 273-5.
- 18-Brand SPC, Ojal J, Aziza R, Were V, Okiro EA, Kombe IK, et al. *COVID-19 Transmission Dynamics Underlying Epidemic Waves in Kenya*. *Science* 2021;374(6570): 989-94.
- 19-He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. *SARS-Cov-2 Omicron Variant: Characteristics and Prevention*. *MedComm (2020) 2021; 2(4): 838-45*.
- 20-Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. *Reduced Sensitivity of SARS-Cov-2 Variant Delta to Antibody Neutralization*. *Nature* 2021; 596(7871): 276-80.
- 21-Meo SA, Meo AS, Klonoff DC. *Omicron New Variant BA. 2.86 (Pirola): Epidemiological, Biological, and Clinical Characteristics—A Global Data-Based Analysis*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27(19): 9470-6.
- 22-Uriu K, Ito J, Kosugi Y, Tanaka YL, Mugita Y, Guo Z, Hinay Jr AA, et al. *Transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 BA. 2.86 variant*. *BioRxiv* 2023; 2023: 1-9.
- 23-Scarpa F, Ciccozzi M. *On the SARS-Cov-2 BA. 2.86 Lineage: A Mutation Point of View*. *J Med Virol* 2023; 95(9): e29079.
- 24-Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. *The Impact of Mutations in SARS-Cov-2 Spike on Viral*

- Infectivity and Antigenicity*. Cell 2020; 182(5): 1284-94. e9.
- 25-Rahman MS, Hoque MN, Islam MR, Islam I, Mishu ID, Rahaman MM, et al. *Mutational Insights Into the Envelope Protein of SARS-Cov-2*. Gene Rep 2021; 22: 100997.
- 26-Thomas S. *The Structure of the Membrane Protein of SARS-Cov-2 Resembles the Sugar Transporter Semisweet*. Pathog Immun 2020; 5(1): 342-63.
- 27-Shen L, Bard JD, Triche TJ, Judkins AR, Biegel JA, Gai X. *Emerging Variants of Concern in SARS-Cov-2 Membrane Protein: A Highly Conserved Target with Potential Pathological and Therapeutic Implications*. Emerg Microbes Infect 2021; 10(1): 885-93.
- 28-Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. *Safety and Efficacy of the BNT162b2 Mrna Covid-19 Vaccine*. N Engl J Med 2020; 383(27): 2603-15.
- 29-Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. *Serum Neutralizing Activity Elicited by Mrna-1273 Vaccine*. N Engl J Med 2021; 384(15): 1468-70.
- 30-Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. *Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-Cov-2 Vaccine, BBV152: A Double-Blind, Randomised, Phase 1 Trial*. Lancet Infect Dis 2021; 21(5): 637-46.
- 31-Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. *Safety and Efficacy of the Chadox1 Ncov-19 Vaccine (AZD1222) Against SARS-Cov-2: An Interim Analysis Of Four Randomised Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK*. Lancet 2021; 397(10269): 99-111.
- 32-Jones I, Roy P. *Sputnik V COVID-19 Vaccine Candidate Appears Safe and Effective*. Lancet 2021; 397(10275): 642-3.
- 33-Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. *Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26. COV2. S Vaccine Against Covid-19*. N Engl J Med 2021; 384(23): 2187-201.
- 34-Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, Meng QC, Jiang MD, Cao J, et al. *Susceptibility of Circulating SARS-Cov-2 Variants to Neutralization*. N Engl J Med 2021; 384(24): 2354-6.
- 35-Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. *Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-Cory, with Potent Protection Against SARS-Cov-2*. Cell 2020; 182(3): 713-21. e9.
- 36-Doroftei B, Ciobica A, Ilie OD, Maftai R, Ilea C. *Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines*. Diagnostics (Basel) 2021; 11(4): 579.
- 37-Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. *Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vected COVID-19 Vaccine: A Dose-Escalation, Open-Label, Non-Randomised, First-In-Human Trial*. Lancet 2020; 395(10240): 1845-54.
- 38-Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. *Efficacy and Safety of an Inactivated Whole-Virion SARS-Cov-2 Vaccine (Coronavac): Interim Results of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial in Turkey*. Lancet 2021; 398(10296): 213-22.

- 39-Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. *Efficacy of the Chadox1 Ncov-19 Covid-19 Vaccine Against the B. 1.351 Variant*. N Engl J Med 2021; 384(20): 1885-98.
- 40-Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. *Safety and Efficacy of an Rad26 and Rad5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: an Interim Analysis of a Randomised Controlled Phase 3 Trial in Russia*. Lancet 2021; 397(10275): 671-81.
- 41-Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Danilenko ED, Imatdinov IR, Nechaeva EA, et al. *Immunogenicity and Protectivity of the Peptide Vaccine Against SARS-Cov-2*. Annals of the Russian academy of medical sciences 2021; 76(1): 5-19.
- 42-Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. *Structural and Functional Properties of SARS-Cov-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development for COVID-19*. Acta Pharmacol Sin 2020; 41(9): 1141-9.
- 43-Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. *mRNA-1273 Vaccine Induces Neutralizing Antibodies Against Spike Mutants from Global SARS-Cov-2 Variants*. BioRxiv 2021: 2021.01.25.427948.
- 44-Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. *Emergence of a Novel SARS-Cov-2 Variant in Southern California*. Jama 2021; 325(13): 1324-6.
- 45-Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. *SARS-Cov-2 501Y. V2 Escapes Neutralization by South African COVID-19 Donor Plasma*. Nat Med 2021; 27(4): 622-5.
- 46-Torjesen I. *Covid-19: Omicron May be more Transmissible than other Variants and Partly Resistant to Existing Vaccines, Scientists Fear*. BMJ 2021; 375: n2943.
- 47-Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. *Covid-19 Vaccine Effectiveness Against the Omicron (B. 1.1. 529) Variant*. N Engl J Med 2022; 386(16): 1532-46.
- 48-Higdon MM, Baidya A, Walter KK, Patel MK, Issa H, Espié E, et al. *Duration of Effectiveness of Vaccination Against COVID-19 Caused by the Omicron Variant*. Lancet Infect Dis 2022; 22(8): 1114-6.
- 49-Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. *Household Transmission of SARS-Cov-2 Omicron Variant of Concern Subvariants BA. 1 and BA. 2 In Denmark*. Nat Commun 2022; 13(1): 5760.

## Covid-19: Investigation of Important Mutations and their Effect on Vaccine Efficacy

Yasaman Sadat Ataei<sup>1</sup>

### Review Article

**Introduction:** Unknown pneumonia caused by acute respiratory syndrome coronavirus-2 (nCoV/SARS-CoV-2 2019) started in Wuhan, China. Compared to other corona virus infections, this variant is more contagious and its genome encodes all the proteins necessary for infection and reproduction. The most important structural proteins of this virus are spike glycoprotein, envelope protein, membrane protein and nucleocapsid protein. Mutations accrued to these proteins, especially to the spike protein, played an important role in the creation of new variants. For example, E484K, L452R, S477N and F486V mutations are among the important mutations that can be considered when designing vaccines based on spike protein in the future. These mutations lead to the variants with new and different characteristics, and for this reason, the vaccine production process for this virus has faced many challenges. Various companies all over the world entered the competition to make vaccines, and finally, by producing different types of vaccines, this disease was controlled tolerably. But new mutations in the future could still lead to diverse variants with resistance to existing vaccines, and for this reason, societies and governments would face serious challenges.

**Conclusion:** Based on these interpretations, possible emergence of new variants in the future could not be denied. However, prediction of the location of these mutations is not possible though. as a result, it is important to conduct research on the emerging variants, to be prepared for new possible challenges in the future.

**Keywords:** Covid-19, Vaccine, Mutation, Virus.

**Citation:** Ataei Y.S. Covid-19: Investigation of Important Mutations and their Effect on Vaccine Efficacy. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(10): 7090-7107.

<sup>1</sup>Department of Materials Engineering, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Isfahan, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09134214384, email: Y.ataei@yahoo.com