

لقاحات COVID-19

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد

زين يوسف عمران

علي أحمد علي

إشراف

د. محمد هارون

إهداء

• الى من رعى خطواتي وقوة من عزيمتي... سندي ومصدر قوتي وعزتي... الى من أعطاني ولم يزل يعطيني بلا حدود

أبي الغالي

• الى اول اسم نطقته في حياتي... الى قمر عمتي وشمس صباحي... الى نعمتي

أمي الغالية

• الى شركاء الذكريات والأيام الجميلة... من سبقني أخوة مهما ابعدتنا الأيام... اصدقاء العمر

مضر، يوشع، ماهر، حسين

• الى رفيقا الطريق والسهرات والضحكات... رفيقا الدرب... من اشتد بهم... الاخوة الحقيقيين

بشار، زين

• الى من قضيت معهم أجمل الأيام والذكريات... اصحاب القلوب الجميلة

يزن، خليل، يونس، ايمن، فادي، إبراهيم، محمد حسين، ذوالفقار، محمد، ريم، يارا، منى، اية، لين،

هيا، ماسة

• الى من لم يخلوا في تقديم أية معلومة تفيدنا...

اساتذتي ودكاترتي الكرام وأخص بالذكر الدكتور محمد هارون

علي

إهداء

- في البداية الشكر والحمد لله فالإيه الفضل في أكمل مسيرتي التعليمية
 - ويسرني ان أقدم نجاحي هنا كهمسة حب و وفاء الى من لم يأتي مثله ولن يأخذ مكانه أحد الى الذي بذل جهد السنين سخياً و صاغ من الأيام سلالم العلى لأرتقي بها في ذرا الحياة
- اليك والدي الغالي

- الى ملاكي في الحياة . . الى بسمة دربي . . الى معنى الحب والحنان . . الى من كان دعاؤها سر نجاحي

اليك والدي الغالية

- الى توأم روحي ورفيق دربي . . الى من أرى التفاؤل في عينيه و السعادة في ضحكته
- اليك أخي العزيز

- الى من ضاقت السطور في ذكرهم فوسعهم قلبي . . الى من زينوا ذكرياتي

اليكم اصدقائي

- الى الذين مهدوا لنا طريق العلم و المعرفة الى الذين صاغوا حروفهم من ذهب و جعلوا فكرهم منارة تنير لنا طريق النجاح، و اخص بالذكر الدكتور الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث .

الدكتور محمد هارون

زين

الفهرس

1.....	ملخص:
2.....	مقدمة
4.....	التطعيم المناعي
8.....	تقدم تقنية النانو فرصاً في تصميم اللقاحات
11.....	المظهر العام للقاحات COVID-19 المرشحة
16.....	لقاح سبوتنيك V (روسيا)
17.....	النتائج-لقاحات mRNA : MODERNA و BIONTECH/PFIZER
23.....	النتائج - لقاحات الناقل الفيروسي غير المستنسخ: أوكسفورد/أسترازينيكا/كانسينو
26.....	المناقشة
34.....	الخاتمة
35.....	المراجع

ملخص:

بعد ظهور فيروس كورونا وانتشاره في كل اقطار العالم، مع الخوف الكبير الذي رافقه، وأمام عجز جميع الدول عن إيجاد علاج لهذا المرض الفتاك، فرضت الحاجة ضرورة تصنيع لقاحات شأنها أن تقي الأشخاص من الإصابة به و تساهم في التقليل من انتشاره، وبالرغم من منافع هذه اللقاحات، إلا أنها قد تفرز مخاطر مستقبلية وخيمة. الأمر الذي يقتضي تتبع مسارها بغرض الكشف عن مخاطرها، تفادياً للأضرار التي قد تصيب الأشخاص الذين يخضعون لعملية التلقيح. وعليه أتى هذا البحث، للإضاءة على مختلف لقاحات كورونا التي تم اكتشافها وتطويرها، والمقارنة فيما بينها من حيث التركيب والتجارب والفعالية.

Abstract:

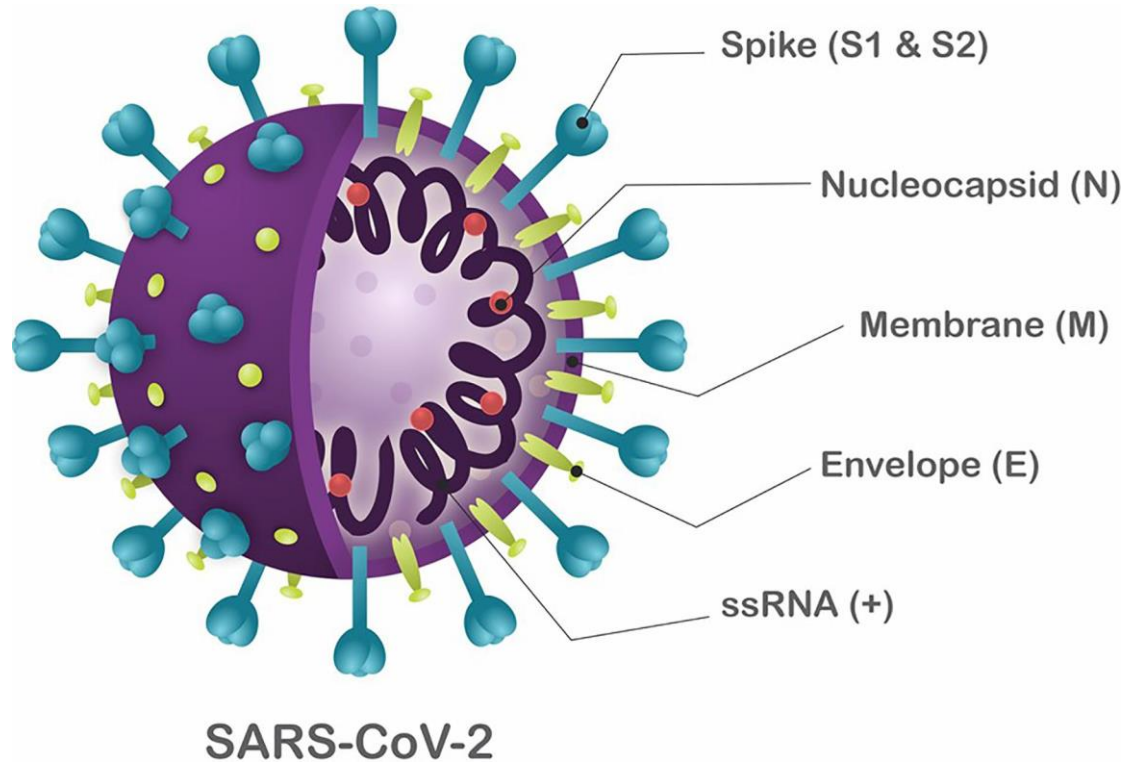
After the emergence of the Corona virus and its spread in all countries of the world, and in the face of the inability of all countries to find a cure for this deadly disease, the need to manufacture vaccines that would protect people from contracting it and contribute to reducing its spread, despite the benefits of these vaccines, However, it may pose dire future risks. This requires tracking its path in order to uncover its risks, in order to avoid the damage that may befall people who undergo the vaccination process. Accordingly, this study came to focus on the COVID-19 vaccines, that have been discovered and developed, and comparing them in terms of, composition, experiments and effectiveness.

مقدمة

قام المكتب القطري لمنظمة الصحة العالمية (WHO) في الصين (ديسمبر 2019) بالتنبيه لأول مرة إلى تفشي غير معروف لأمراض الجهاز التنفسي السفلي المعدية والتي غالباً ما تنشأ من مدينة ووهان، أكبر مدينة في مقاطعة هوبي الصينية وعاصمتها. سبب مرض الجهاز التنفسي هذا فيروس من فئة الفيروسات التاجية التي تسمى الآن فيروس كورونا المرض المعدي-19 (COVID-19). تم تسمية الفيروس بـ SARS-CoV-2 نظراً لتشابهه الوراثي والبنوي مع SARS-CoV. في 11 مارس 2020 حددت منظمة الصحة العالمية SARS-CoV-2 بشكل رسمي كوباء بسبب انتشاره العالمي السريع، واعتباراً من 11 أغسطس 2020 حتى تاريخه هناك ما يفوق 19936210 حالة مؤكدة في جميع أنحاء العالم و732499 حالة وفاة بسبب SARS-CoV-2، ويستلزم الارتفاع المستمر في كل من الحالات والوفيات التطوير السريع للقاح فعال لـ SARS-CoV-2. تزيد الموجة الثانية التي تحدث في بعض البلدان التي أعادت فتح اقتصاداتها من هذه الحاجة، في حين أن ارتداء الكمامات، التباعد الاجتماعي واقتناء المخالطين يمكن أن يبطئ من انتشار هذا الفيروس، إلا أن الفيروس معدي للغاية بحيث لا يمكن القضاء عليه من خلال هذه الاستراتيجيات، وإن اللقاح ضروري لتمكين العودة إلى التفاعل الاجتماعي البشري الطبيعي.

لحسن الحظ شرع في الأشهر القليلة نسبياً منذ تحديد SARS CoV-2 باعتباره سبباً لـ COVID-19 أكثر من مائتي مختبر وشركات أكاديمية في تطوير اللقاح، وقد حقق الكثير منهم زمن قياسي في التقدم إلى التجارب السريرية (الجدول S1). وصلت Moderna إلى التجارب السريرية بعد 63 يوماً من اختيار تسلسلها، ومن الملفات للنظر أن صيغتها النانوية غير الراسخة وصلت إلى الاختبار السريري قبل شهر كامل تقريباً من دخول الطرائق المعتمدة (أي اللقاحات المعطلة والحية الموهنة) إلى التجارب السريرية. يسלט هذا الضوء على فرصة منصات التكنولوجيا الأقل تطوراً في تطوير اللقاحات وإذا ثبت نجاحها فقد تتيح استجابة أسرع للأمراض المعدية الناشئة في

المستقبل. تجدر الإشارة أيضاً إلى أنه في حالات تفشي فيروس كورونا الحاد السابقة لفيروس السارس وفيروس كورونا لم يتم الوصول إلى التجارب السريرية إلا بعد 25 و22 شهر من بدء تفشي المرض، ولم تصل حالات تفشي الأمراض المعدية الشديدة الأقدم مثل حمى الضنك والشيكونغونيا إلى التجارب السريرية حتى بعد 52 و19 عام من تفشي المرض، لذلك يعتبر تحسن سرعة التجارب السريرية أمر يبعث على الأمل، ولكن على الرغم من التقدم السريع فلا تزال هناك أسباب للقلق.



الشكل 1. فيروس SARS-CoV-2

يستغرق تطوير اللقاح وقت لأن اللقاحات لا يجب أن تكون وقائية فحسب، بل يجب أن تكون آمنة أيضاً. على عكس الأدوية الأخرى التي يتم إيتاءها للمرضى يتم إعطاء اللقاحات للمرضى الأصحاء وتتطلب هوامش أمان عالية جداً. لذلك يجب مراقبة السكان بعناية إذا تم إعطاء اللقاحات المرشحة على نطاق واسع بناءً على تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ. يعد هذا أمر حيوي بشكل خاص بالنسبة لأمراض الجهاز التنفسي السابقة مثل SARS-CoV، MERS-CoV، الفيروس المخلوي التنفسي والحصبة، فقد ثبت أن الأجسام المضادة يمكن أن تؤدي إلى تفاقم شدة المرض من

خلال التعزيز المعتمد على الأجسام المضادة. anti-body dependent enhancement. إن العديد من اللقاحات الرائدة هي تقنيات نانوية قبل سريرية ولم يتم إثباتها في البيئات السريرية. على سبيل المثال كانت لقاحات mRNA قيد التطوير والاختبار السريري على مدار الثلاثين عاماً الماضية، ولكن لم تتم الموافقة على هذه التقنية مسبقاً، توفر المنصة هذه التقنية السرعة والقدرة على التكيف، لذلك يمكن تطوير هذه اللقاحات المرشحة بسرعة من خلال إعادة استخدام الهياكل النانوية المطورة مسبقاً كما هو موضح بواسطة Moderna.

بالمثل تم تصميم لقاح Novavax أيضاً على غرار لقاحهم السابق ضد الإنفلونزا. على أية حال يجب اختبار اللقاحات بدقة للتأكد من سلامتها قبل حدوث التطعيم على نطاق واسع، وهو ما أنجزته Moderna وNovavax من خلال دراسات المرحلة الأولى. إلى جانب Moderna وNovavax تجاوزت العديد من الشركات الأخرى دراساتها السريرية المتعلقة بالسلامة والمناعة، وأصدرت بيانات ذات صلة تتوافق مع هذه التجارب.

التطعيم المناعي

لاكتساب فهم أفضل للبيانات السريرية فمن المهم فهم المفاهيم في التطعيم المناعي. لا توجد استجابة مناعية واقية "مقاس واحد يناسب الجميع" حيث يختلف كل فيروس باختلاف طرائق العدوى، مجال مختلف من أنواع الخلايا المعدية، والأمراض المختلفة المرتبطة به، ووفقاً لذلك ستكون الاستجابة المناعية الأنسب للحماية من كل فيروس متغيرة أيضاً. يمكن لعوامل أخرى مثل الجنس، العمر، الحمل، وطريق العدوى أن تؤثر أيضاً على الاستجابة المناعية حيث تم الإبلاغ أن بعض الأشخاص يصابون بشدة بفيروس SARS-CoV-2 لكنهم يبقون بدون أعراض، وأن البعض يصبح في حالة صحية حرجة ويستسلم للمرض. يؤكد هذا التباين الشديد في الاستجابة للعدوى على تنوع الاستجابات المناعية الفردية لهذا الفيروس، مما يشير إلى أنه قد لا تكون هناك استراتيجية مثالية واحدة من شأنها تحقيق مناعة موحدة طويلة الأمد لدى الجميع. يجب

أن تُفهم اللقاحات الاستجابات المناعية المحددة التي تؤدي إلى أسرع إزالة فيروسية ويمكن الاعتماد عليها.

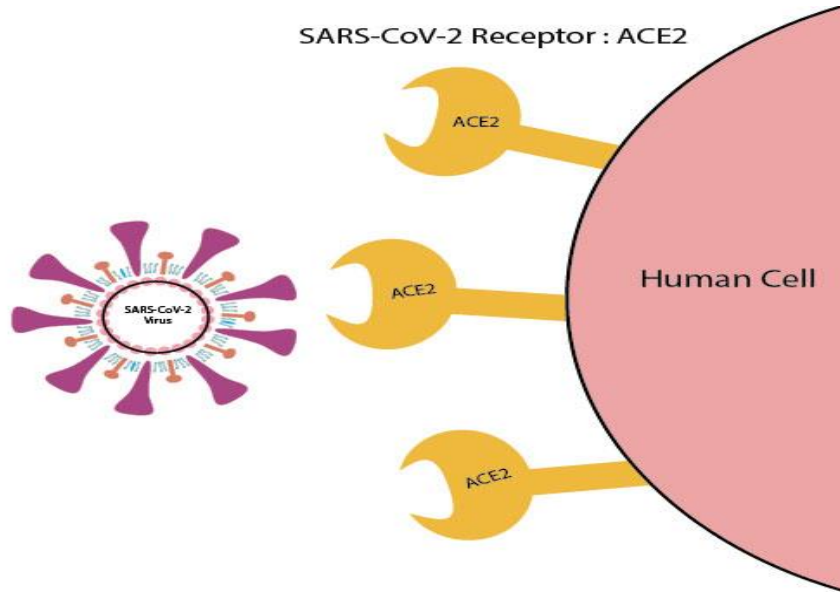
الأسئلة الرئيسية التي لم يتم الإجابة عليها هي ما إذا كانت الاستجابات الخاطئة و/أو السامة للخلايا مطلوبة، وما هي أنواع الخلايا التائية المساعدة الأكثر فعالية (على سبيل المثال Th1 vs Th2 vs Th17) وكذلك ما هو النمط النظيري لاستجابة الجسم المضاد (مثل IgG مقابل IgA) والذي يحمي بشكل أكثر فعالية ضد هذا الفيروس. تتم الإجابة على معظم هذه الأسئلة من خلال الدراسات المعملية وكذلك من خلال تحليل الخلايا المصلية والجارية في الدوران من المرضى المتعافين.

نظراً لتنوع الاستجابات المناعية للمضيف فلا يوجد للأسف ما يضمن أن اللقاح، حتى لو تطور إلى تجارب سريرية متقدمة سوف يحمي من SARS-CoV-2. في حين أن لقاح واحد يمكن أن يمنح حماية مدى الحياة ضد الجدري أو فيروس شلل الأطفال، يستمر فيروس نقص المناعة البشرية في التهرب من الحماية عن طريق التطعيم على الرغم من الجهود العالمية الكبيرة لتطوير لقاح فعال ضد فيروس نقص المناعة البشرية. بالإضافة إلى ذلك هناك مؤشرات على صعوبة الحماية من فيروسات الجهاز التنفسي باللقاحات. يعد الفيروس المخلوي التنفسي مثال رئيسي على عدم وجود لقاحات معتمدة، على الرغم من الجهود الكبيرة لتطوير واحد.

أحد أسباب فشل اللقاح ضد فيروسات الجهاز التنفسي هو أن الجهاز التنفسي بما فيه الرئتين عبارة عن سطح مخاطي خارجي محمي بتوليد الأجسام المضادة IgA المفرزة؛ ومع ذلك فإن الأجسام المضادة المقاسة لتحديد ما إذا كانت حالة التجربة قد "استجاب" للقاح غالباً ما تركز على IgG، IgM أو الغلوبولين المناعي الكلي في الدم. يتم إعطاء معظم اللقاحات عن طريق الحقن العضلي، وبالتالي تكون المناعة المخاطية وإفراز IgA في حدهما الأدنى.

علاوة على ذلك إن استنباط إنتاج IgA من اللقاحات التقليدية أمر صعب، وقد تفتقر اللقاحات إلى توليد المناعة المطلوبة للحصول على الحماية اللازمة بـ IgA. بغض النظر عن ذلك يوجد جهود وتقارير حول تطوير لقاح SARS-CoV-2 المرشح الذي

يمكن أن يثير استجابات IgA (الجدول S1). على سبيل المثال أظهر Altimmune وهو لقاح ناقل فيروسي غير مستنسخ يعتمد على الفيروس الغدي (Ad) يتم إعطاؤه عن طريق الأنف، تحريض IgA بمقدار 29 ضعفاً في الفئران. تعمل شركات أخرى مثل Stabilitech Biopharma Limited و Quadram Institute Biosciences أيضاً على تطوير لقاحات الغشاء المخاطي. لم يتم توضيح قيمة IgA أو الأنماط الأخرى للغلوبولين المناعي في الحماية ضد SARS-CoV-2 بشكل كامل، ولكن يُعتقد أن IgA يمكن أن يمنع ارتباط SARS-CoV-2 بظهارة المجرى الهوائي وبالتالي المساعدة في منع العدوى الأولية والانتقال اللاحق. من المهم ملاحظة أنه من غير المعروف الدور الذي يلعبه IgA (إن وجد) في الحماية ضد SARS-CoV-2 وأن العديد من اللقاحات الحالية لا تتطلع على وجه التحديد إلى تنشيط استجابات IgA. من المحتمل أيضاً ألا يكون إنتاج IgA مهم للقاح فعال أو قد يكون ضار، حيث كان إنتاج IgA مرتبطاً سلبياً بزيادة الشدة لدى مرضى COVID-19.



الشكل 2، ارتباط الفيروس بمستقبل ACE2

يعد SARS-CoV-2 غير طبيعي بالنسبة لفيروسات الجهاز التنفسي من حيث أنه يرتبط بمستقبل وهو الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2)، والذي يتم التعبير عنه في جميع الأعضاء تقريباً ولكن بشكل خاص في الرئتين، الدماغ والأمعاء. لفيروسات

SARS-CoV-2 توزع بيولوجي أوسع ويمكن أن تسبب أضراراً كبيرة خارج الجهاز التنفسي. يؤثر الفيروس سلباً على الجهاز الهضمي، الجهاز البولي التناسلي، الجهاز العصبي المركزي والدورة الدموية، كما أن انتشار مستقبلات ACE2 هو السبب في أن الأعراض متغيرة للغاية ويمكن أن تتراوح بين ضيق التنفس، الإسهال، الصداع، ارتفاع ضغط الدم، الانصمام الخثاري الوريدي وغير ذلك. لذلك نظراً لأن الكثير من الأمراض تحدث خارج مجرى الهواء بسبب عدوى فيروسية جهازية، فإن اللقاح الذي ينتج أجساماً مضادة IgG يمكن أن تحمي المرضى من الدوران الجهازي للفيروس. تعمل الأجسام المضادة IgG على طهي opsonize المستضدات المستهدفة مقدمة المنتجات المطهية إلى البالعات مع تنشيط نظام المتممة أيضاً.

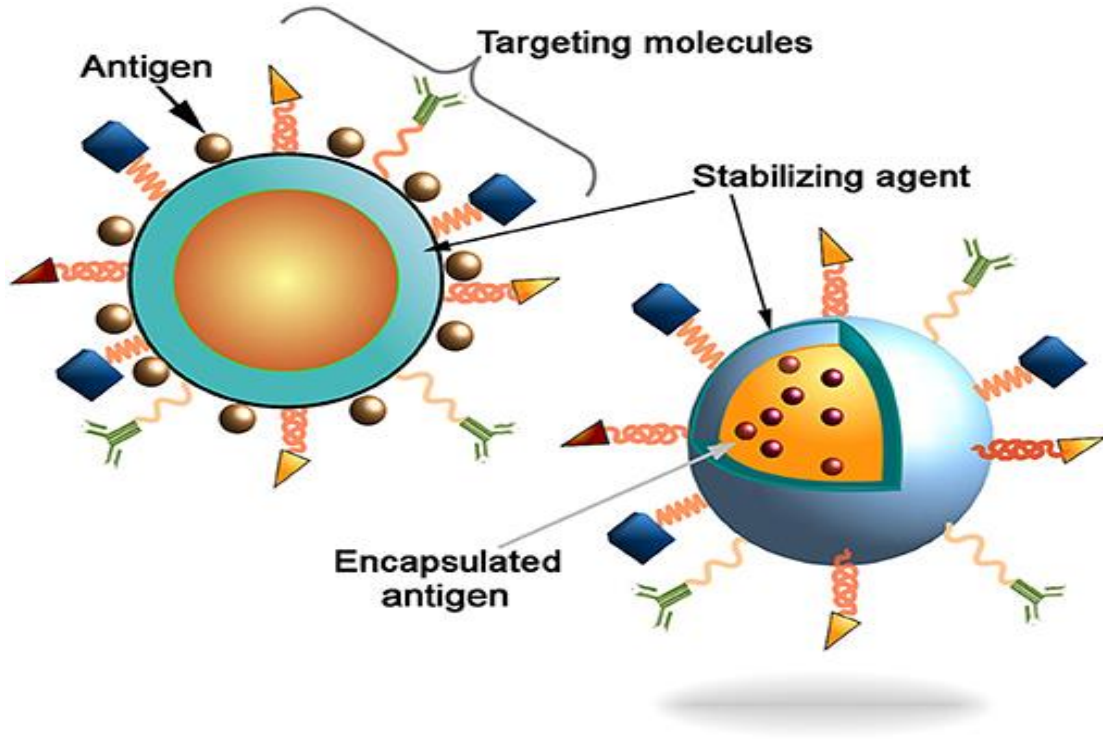
السمة المميزة الأخرى لتطوير اللقاح هي تورط الخلايا التائية، ويمكن أن تؤثر الاختلافات في استجابات الخلايا التائية على تكوين أجسام مضادة محيدة عالية الألفة (NAbs) وكذلك القضاء على الخلايا المصابة. تعتمد الذاكرة المناعية وتوليد الأجسام المضادة عالية الألفة المبدلة الصف بدرجة كبيرة على الخلايا التائية ولا تتطور عادة بدون مشاركة الخلايا التائية المناسبة. الذاكرة المناعية هي المحرك الرئيسي للحماية المناعية على المدى الطويل، وقد أظهرت الدراسات أن العيارات المناعية للمرضى المصابين بـ SARSCoV الأول أنه يمكن أن يكون لديهم مستويات كبيرة من الأجسام المضادة لمدة تصل إلى 3 سنوات بعد الإصابة. قد يكون الحفاظ على الأجسام المضادة مفيد للغاية في مكافحة SARS-CoV-2، ويمكن أن تمنح هذه الذاكرة المناعية المطولة حماية طويلة الأمد بواسطة اللقاح. على أية حال فمن المحتمل أن يكون التطعيم الدوري الداعم ضروري في مناطق الحالات المرتدة كما هو الحال بالنسبة للأمراض المعدية الأخرى.

ليس من الواضح حالياً ما إذا كان أي من اللقاحات المختبرة سيوفر الحماية ضد SARS-CoV-2. لحسن الحظ كما هو مذكور أدناه يوجد نتائج مبكرة مشجعة من لقاحات متعددة آمنة ومولدة للمناعة عند عدد محدد من المرضى. يضمن هذا النجاح المبكر التقدم في المرحلة الثالثة من التجارب السريرية، وتشير التوقعات إلى مشاركة

حوالي 20.000 و40.000 شخص. يوجد مهمة شاقة متبقية في الجهود المبذولة لتطوير لقاح (لقاحات) فعالة ضد SARS-CoV-2 ولا يوجد ضمان للنجاح، لكننا متشجعين بسبب نجاح الاختبار المبكر والتطور السريع للعديد من اللقاحات المرشحة.

تقدم تقنية النانو فرصاً في تصميم اللقاحات

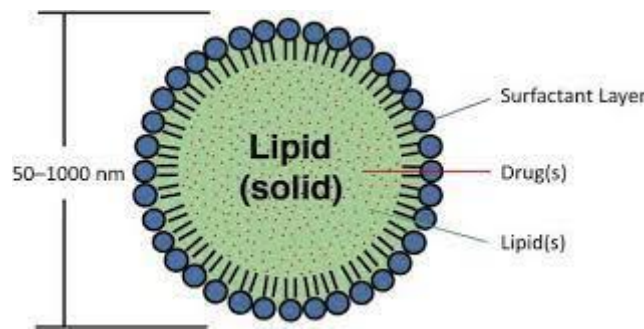
تعمل الجسيمات النانوية والفيروسات بنفس الحجم لذلك تتمتع الجسيمات النانوية بالقدرة على دخول الخلايا لتمكين التعبير عن المستضدات من الأحماض النووية التي يتم توصيلها (لقاحات mRNA و DNA) و/أو استهداف الخلايا المناعية بشكل مباشر لإيتاء المستضدات (لقاحات الوحدة الفرعية). تستخدم العديد من تقنيات اللقاحات هذه الفوائد المباشرة من خلال تغليف المواد الجينومية أو المستضدات البروتينية/الببتيدية في جسيمات نانوية مثل الجسيمات النانوية الدهنية (LNPs) أو فيروسات أخرى مثل ADs. تقوم Moderna و BioNTech/Pfizer بتغليف لقاحات mRNA الخاصة بهم داخل LNPs بينما تقوم جامعة أكسفورد/أسترازينيكا و CanSino بإدخال تسلسل ترميز المستضد داخل DNA الذي تحمله ADs. تنظم Novavax بروتينات S المؤشبة لـ SARS-CoV-2 على جسيمات نانوية للجسيمات الشبيهة بالفيروس (VLP).



الشكل 3. اللقاحات النانوية

بعيداً عن إيتاء المستضد، يمكن للجسيمات النانوية أن توصل بشكل مشترك مواد مساعدة تفيد في تهيئة الاستجابات المناعية المرغوبة، وإن هذه المواد المساعدة تمثل جزيئات منشطة للمناعة يتم تناولها مع اللقاح للمساعدة في تعزيز الاستجابات المناعية بشكل رئيسي عن طريق تنشيط المستقبلات الجزيئية الإضافية التي تتعرف في الغالب على العوامل الممرضة أو إشارات الخطر. تعمل هذه المسارات بشكل أساسي داخل جهاز المناعة الفطري، ولكل مادة مساعدة عموماً نطاقاً مختلفاً من التحفيز لهذه العوامل الممرضة أو مستقبلات الخطر. في حين أن هدف اللقاح هو تحفيز التعرف والاستجابة من قبل الخلايا الليمفاوية وليس الخلايا الفطرية، فإن تنشيط الخلايا المناعية الفطرية مطلوب لتنشيط الخلايا الليمفاوية للحصول على استجابات الخلايا البائية والخلايا التائية. يتيح التغليف و/أو الاقتران لكل من المادة المساعدة والمستضد داخل نفس الجسيمات النانوية الإيتاء الهدي المتزامن إلى نفس الخلية المقدمة للمستضد (APC). لقد فشلت العديد من المواد المساعدة سابقاً سريرياً بسبب مشاكل السمية، ويمكن أن يساعد الإيتاء المتزامن هذا في توجيه فعالية المستضد والمواد المساعدة فقط في APCs التي تناولت المستضد وبالتالي تقليل الآثار الجانبية البعيدة عن الهدف. يمكن

أيضاً أن يقلل الإيتاء الهدفي للمساعدات المناسبة جرعة المستضد اللازمة للحماية المناعية مما ينتج عنه تأثير ضئيل، وسيكون هذا التأثير مفيد للغاية عملياً ومالياً في الجائحة الحالية بسبب العدد الهائل من الجرعات اللازمة للتحصين العالمي. علاوة على ذلك عندما لا يتم الإيتاء المتزامن للمواد المساعدة والمستضدات فإنها قد تنفصل بسرعة داخل الجسم، مما قد يؤدي إلى تأثيرات غير هدفية و/أو تخرب سريع للمادة المساعدة مما يقلل من فاعلية اللقاح. تقوم كل من Moderna و BioNTech بتغليف لقاحات mRNA داخل LNPs لحماية mRNA من التحلل بالنوكلياز.



الشكل 4. جسيمات نانوية شحمية LNP

يمكن أن يؤدي فقدان التزامن الزمني أي قبط المستضد والمساعد بواسطة APCs في أوقات منفصلة، أيضاً إلى المناعة الذاتية ضد بروتينات المضيف، حيث يمكن للمادة المساعدة تنشيط APCs التي لا يتم تحضيرها ضد المستضد ولكن بدلاً من ذلك ضد المستضدات الذاتية. لذلك توفر تقنية النانو فرصة في تصميم اللقاح، وهناك العديد من الاستراتيجيات التي تمكن من الإيتاء المتزامن لمساعدات ومستضدات SARS-CoV-2. تشمل الطرائق الرئيسية الثلاث (1) الإيتاء المتزامن من خلال التغليف داخل أو الاقتران على جسيم نانوي، (2) الاقتران المباشر لـمادة مساعدة، و(3) استخدام حامل الإيتاء كعامل مساعد. فائدة أخرى يمكن أن تمنحها الجسيمات النانوية هي تقديم مستضد متعدد التكافؤ وتوجيه مستضدات الوحدة الفرعية في شكلها الأصلي. على سبيل المثال تقوم شركة BioNTech/Pfizer وهي إحدى الشركات الرائدة في إنتاج لقاح SARS-CoV-2، بصياغة مستضد مجال ارتباط المستقبلات (RBD) الخاصة بها على أساس ثلاثي وحدات foldon مشتق من T4 fibritin لتشبه بشكل أفضل الشكل

الثلاثي للـspike بروتين (S) لـSARS-CoV-2. علاوة على ذلك يمكن أن يؤدي عرض حاتمات RBD المختلفة للأنفلونزا A على جسيمات نانوية للفيريتين متعددة التكافؤ إلى زيادة إنتاج الخلايا B المتفاعلة تصالبياً ضد الأنفلونزا A، وإنتاج استجابة أضداد أكثر تنوعاً وفعالية من جسيمات الفيريتين النانوية مع إظهار RBD المتماثل النمط. وجدت الدراسة أيضاً أن الجسيمات النانوية متعددة التكافؤ غير المتجانسة تسببت في استجابة NAb على نطاق واسع، مما يجعل إنتاج لقاح إنفلونزا A شامل لكل وعالمي ممكناً.

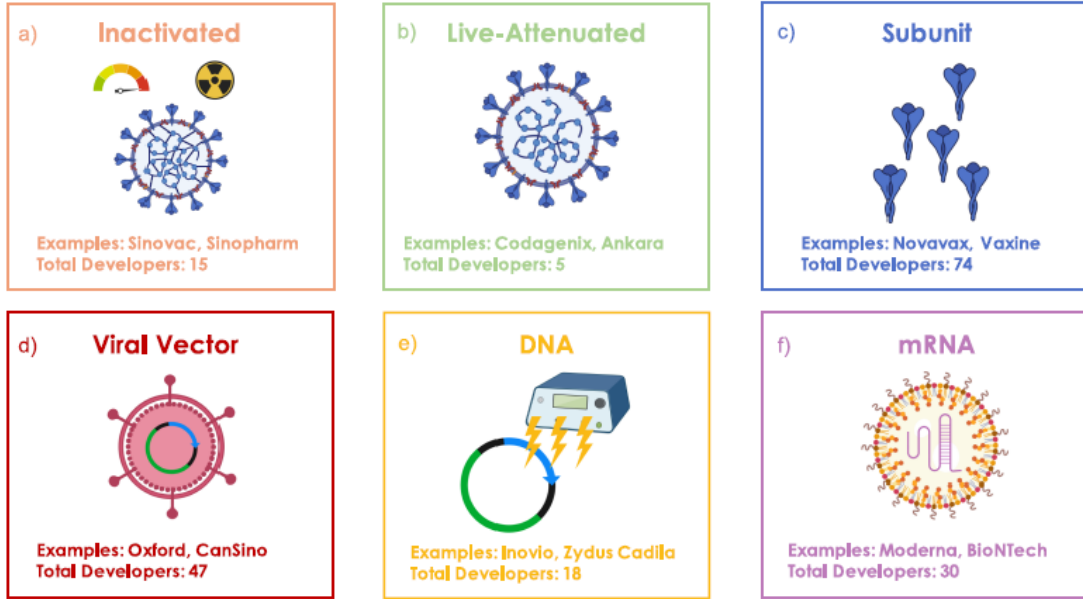
أخيراً ونظراً للمقياس "النانوي" للمواد النانوية بالإضافة إلى تركيبها، يمكنها أن تمر في الجسم الحي بشكل مختلف عن المواد الأخرى. يعد الجهاز الليمفاوي أمر بالغ الأهمية في بدء الاستجابات المناعية حيث تنتقل الخلايا الليمفاوية الأخرى من الأعضاء المحيطة إلى العقد الليمفاوية القريبة باستخدام الجهاز اللمفاوي. قد يكون الوصول إلى الجهاز الليمفاوي أمر صعب، ولكن يمكن للمواد النانوية اجتياز المساحات الخلالية والوصول إلى الغدد الليمفاوية القريبة. على سبيل المثال أظهرت الجسيمات النانوية الدسمة الصلبة المستنشقة الموسومة شعاعياً قدرتها على المرور من الحويصلات الهوائية إلى العقد الليمفاوية القريبة عبر الجهاز الليمفاوي، في حين تنتقل المتقفيات الشعاعية الحرة عبر الدوران الجهازى. لمحاربة أمراض الجهاز التنفسي مثل SARS-CoV-2 تقوم شركات مثل etherNA و Intravacc بتطوير لقاحات يتم إيتاؤها عن طريق الأنف تصل إلى الجهاز التنفسي والتي قد تستهدف مثل هذه الغدد الليمفاوية القريبة.

المظهر العام للقاحات COVID-19 المرشحة

وفقاً لمنظمة الصحة العالمية ومعهد ميلكن اعتباراً من 11 أغسطس 2020، هناك 202 شركة وجامعة حول العالم تعمل على لقاح لفيروس كورونا (الجدول S1). تختلف أنواع اللقاحات من اللقاحات الراسخة well-established (مثل اللقاحات المعطلة والحية الموهنة) إلى اللقاحات التي حصلت مؤخراً على الموافقة السريرية (على سبيل المثال الوحدة الفرعية) إلى تلك التي لم تنتقل بعد إلى العيادة (على سبيل المثال

mRNA، DNA، ناقل فيروسي غير مستنسخ، ناقل فيروسي مستنسخ) (الشكل 5). تتشابه اللقاحات المعطلة مع العوامل الممرضة الأصلية ولكنها تعاني من نقص في النسخ المتماثل بسبب المعالجة الكيميائية أو الحرارية.

اللقاحات الحية الموهنة هي أشكال ضعيفة من الفيروس يمكن أن تتكاثر بطريقة محدودة غير قادرة على التسبب في المرض الفعلي، تمنح لقاحات الوحدة الفرعية الحماية المناعية باستخدام أجزاء من الفيروس. عادة ما تكون لقاحات الوحيدات أقل توليداً للمناعة وتتطلب مادة مساعدة لتحفيز التعرف المناعي على المستضدات في اللقاح. يمكن أن تكون اللقاحات القائمة على الحمض النووي إما mRNA أو DNA وبدلاً من الحقن المباشر للمستضد، يتم التعبير عنه داخل الخلايا المضيفة باستخدام المادة الجينية. أخيراً تحتوي لقاحات ناقلات الفيروس على جينومات مُهندَسة لتفسير مستضد المرض المستهدف، وعند إعطائها في الجسم الحي تدخل النواقل الفيروسية الخلايا المستهدفة ويتم نسخ المادة الجينومية وترجمتها لإنتاج مستضد في الجسم الحي حيث يمكنها ولكن ليس دائماً امتلاك القدرة على التكرار داخل المضيف. قد توفر اللقاحات ناقصة الاستنساخ أماناً أفضل، لكن الذاكرة المناعية لا تدوم طويلاً. حالياً لا توجد لقاحات نواقل فيروسية مستخدمة سريرياً للإنسان، ولكن هناك بعض اللقاحات التي تم استخدامها في التطبيقات البيطرية. من بين 202 شركة تقدمت قلة مختارة فقط في التجارب السريرية. اعتباراً من 11 أغسطس 2020 أشارت منظمة الصحة العالمية إلى وجود 29 لقاح مرشح في التجارب السريرية (الشكل 5 a.b). من بين هذه اللقاحات القليلة المختارة، أصدر عدد أقل من البيانات عن سلامتها الأولية وخصائصها المناعية من دراسات المرحلة الأولى والثانية المكتملة (الجدول 1). من الجدير بالذكر أن كل شركة أصدرت بيانات قد أبلغت عن نتائج إيجابية من تجاربها السريرية المبكرة، مما سمح بالتقدم في دراسات الفعالية على نطاق أوسع وأكثر شمولاً.



الشكل 5. أنواع لقاحات قيد التطوير حالياً لـ SARS-CoV-2. (a) اللقاح المعطل الذي يستخدم الفيروس الأصلي الناقص التكاثر بالحرارة أو المعالجة الكيميائية، (b) اللقاح الحي الموهن الذي يمكن أن يتكاثر ولكن بطريقة محدودة لا يمكن أن تسبب المرض، (c) لقاح الوحدة الفرعية الذي يتضمن أقسام فرعية من الفيروس الأصلي مثل بروتين S، (d) لقاح ناقل الفيروس الذي يغلف جينوم فيروس ممرض مختلف ضعيف مع DNA إضافي يشفر المستضد الفيروسي المستهدف، (e) لقاح DNA باستخدام بلازميد DNA الذي يشفر المستضد المستهدف، غالباً ما يعطى بالتلقيب الكهربائي، (f) لقاح RNA لـ RNA مغلف داخل LNP لتقليل تخرب RNA وزيادة كفاءة الترجمة.

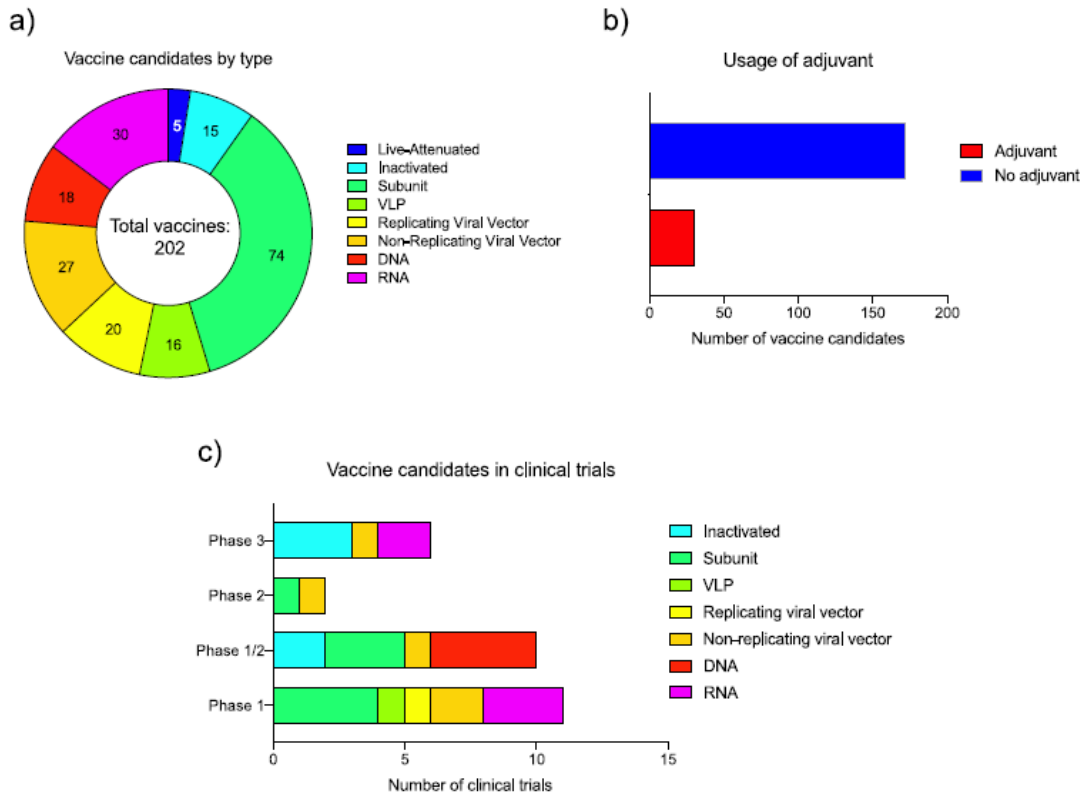
نناقش في هذه المراجعة التقنيات النانوية للقاح والتي تستخدمها الشركات التي أصدرت نتائجها على شكل نشرات. اثنتان من الشركات التي أصدرت نتائج مبكرة هما Moderna وشراكة BioNTech/Pfizer. بينما نشرت Moderna بالفعل بياناتها في *New England Journal of Medicine*، فإن بيانات BioNTech/Pfizer منشورة مسبقاً حالياً في *medRxiv* وتنتظر مراجعة الأقران. يستخدم كلاهما تقنيات مماثلة للقاح باستخدام mRNA الذي يشفر الوحدات الفرعية لبروتين S لـ SARS-CoV-2 (الجدول 2). من ناحية أخرى يعمل كل من Oxford/Astrazeneca و CanSino على تطوير لقاحات تعتمد على ناقلات فيروسية غير مستنسخة.

حظي كل من لقاحات الناقلات الفيروسية ولقاحات mRNA بنجاح متفاوت مع عدم اعتماد أي نوع من اللقاح حالياً لاستخدام محدد. تعتمد لقاحات mRNA ولقاحات الناقلات الفيروسية على الأحماض النووية التي تشفر المستضد (المستضدات)

المستهدفة ولكنها تختلف في طريقتها للتطعيم. بدلاً من mRNA تستخدم النواقل الفيروسية DNA لتشفير المستضد محل الاهتمام. يمكن للقاحات النواقل الفيروسية أن تمارس قدرات تنبيغ عالية للجين نظراً لقدرتها على الدخول إلى الخلايا باستخدام مستقبلات الفيروس الخاصة بالعدوى، كما يتيح الانتشار trafficking الفعال داخل الخلايا إنتاج عالي للتعبير الجيني المستهدف. على أية حال تشكل الخواص المولدة للمناعة للنواقل الفيروسية والآثار الضارة الأخرى عقبات أمام الاستخدام الآمن. قد تقلل الخواص المناعية للنواقل الفيروسي من كفاءة اللقاح التي تسببها NAbs ضد الناقل الفيروسي في المرضى الذين إما تتطور عندهم أثناء فترة التطعيم أو توجد مسبقاً بسبب التعرض السابق لناقلات Ad التي يستخدمونها. يمكن أن تقلل النواقل الفيروسية التي لا يتعرض لها البشر عادةً مثل AD الشمبانزي الذي تستخدمه شركة Oxford /Pfizer من عملية التحييد. يوجد قلق آخر يتعلق بالسلامة بالنسبة إلى النواقل الفيروسية وهو تكامل الجينوم المضيف، والذي قد يتسبب في الإصابة بالسرطان إذا تم دمج في الجينات الورمية والتسلسلات التنظيمية الأخرى.

يتم تغليف لقاحات mRNA بشكل عام داخل جسيمات نانوية. تغلف كل من Moderna و BioNTech/Pfizer لقاحات RNA داخل LNPs، مما قد يتيح إيتاء سيتوبلازمي عبر آليات الاندماج fusogenic. على أية حال لم تذكر Moderna ولا BioNTech/Pfizer استخدام LNPs fusogenic على وجه التحديد على الرغم من أن BioNTech/Pfizer ذكرت استخدام الدهون الكاتيونية. قد يؤدي الإيتاء السيتوبلازمي إلى تحسين كفاءة الترجمة، ولكنه قد يقلل أيضاً من التحفيز المناعي بـ RNA. يحفز RNA جهاز المناعة وبالتالي يعمل كمساعد عن طريق تنشيط مستقبلات مثل مستقبلات (TLRs)، وبشكل أساسي 3 TLRs 7 و 8، والتي تقع جميعها داخل الجسيم الداخلي للخلية. تكتسب 7 TLRs و 8 أهمية خاصة للقاحات mRNA لأنها تتعرف على RNA مفرد الجديدة الذي تقطعت به السبل وتنخرط في التعرف الفيروسي. يحسن التغليف داخل الجسيمات النانوية بلعمة RNA بواسطة APC مع التوطين اللاحق داخل الجسيمات الداخلية. يمكن أن يؤدي فشل RNA في الالتقام إلى

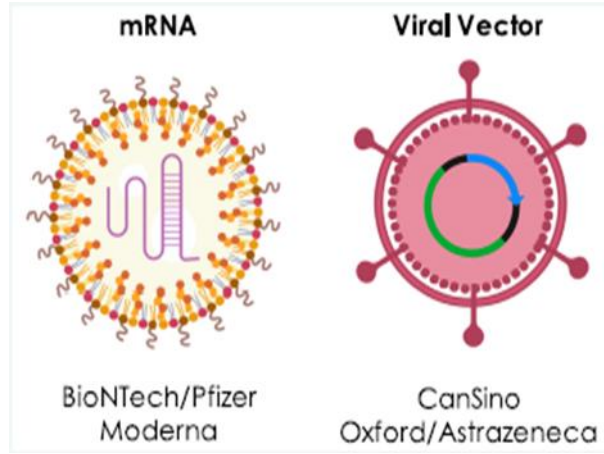
تفكك بالنوكلياز ويضعف تحفيز المناعة. في حين أن التقدم في تصميم الجسيمات النانوية قد مكن من الإيتاء السيتوبلازمي لـ mRNA، فإن الجسيمات النانوية الصناعية لا تتطابق مع كفاءة الآلية التي طورتها النواقل الفيروسية التي تتيح الانتشار داخل الخلية. بمجرد دخول الخلية يتم ترجمة mRNA مباشرة داخل السيتوبلازم؛ في المقابل يجب نقل بلازميدات DNA من النواقل الفيروسية إلى النواة، نسخها، وتصديرها مرة أخرى إلى السيتوبلازم. يعني هذا أن لقاحات mRNA قد تنتج كميات أكبر من المستضد من جرعات أصغر، ولكن التحذير هو أن DNA يميل إلى أن يكون أكثر ثباتاً من mRNA مما يعني أن تعبير mRNA يكون عموماً أقصر. يمكن أن يكون التفاعل بين الثبات وكفاءة الترجمة عاملاً محدد كبير في الإنتاج الفعال للمستضد.



الشكل 6. رسوم بيانية توضح تفاصيل اللقاحات التي يجري تطويرها حالياً لـ SARS-CoV 2 وفقاً لمنظمة الصحة العالمية ومعهد Milken اعتباراً من 11 أغسطس 2020. (a) مخطط دائري للقاحات حسب النوع، (b) رسم بياني شريطي يوضح عدد اللقاحات التي تستخدم المواد المساعدة، (c) رسم بياني شريطي للقاحات المرشحة للتجارب السريرية.

لقاح سبوتنيك V (روسيا)

تم تطوير اللقاح الروسي Sputnik V (المعروف أيضاً باسم Gam-Covid-Vac) بواسطة مركز Gamaleya الوطني لعلم الأوبئة وعلم الأحياء الدقيقة وهو يعتمد على كل من ناقلات الفيروسات الغدية البشرية rAd26 و rAd5. يتم إجراء هذا النوع من لقاح التعزيز الأولي غير المتجانس للتغلب على الآثار السلبية للاستجابة المناعية لمكونات ناقل معين. يحمل كل من rAd26-S و rAd5-S السبايك بروتين SARS CoV-2 كامل الطول. استخدمت تجربة المرحلة الأولى NCT04436471 جرعة واحدة عن طريق الحقن العضلي إما من rAd26-S أو rAd5-S وحددت سلامة اللقاحات. في المرحلة الثانية من التجربة NCT04437875، تم إجراء التطعيم الأول عن طريق الحقن العضلي باستخدام rAd26-S والتطعيم الثاني باستخدام rAd5-S بعد ثلاثة أسابيع. تضمنت الآثار الجانبية الألم في موقع الحقن، الصداع وآلام العضلات. ازدادت الأجسام المضادة الرابطة والمعدلة وكانت استجابة الخلايا التائية لـ CD4+ و CD8+ مناسبة. كانت هذه الأخبار السارة الأولية كافية للحصول على موافقة الحكومة على اللقاح في 11 أغسطس 2020 مما جعل روسيا أول دولة تسجل لقاح COVID-19. على أية حال تمت الموافقة قبل بدء المرحلة الثالثة من التجارب وهو قرار تم التشكيك فيه في العديد من المقالات في المجالات رفيعة المستوى. تختبر تجربة المرحلة الثالثة الجارية NCT04530396 فعالية اللقاح على 40.000 مشارك حيث يتم الحقن العضلي في اليوم الأول بمقدار 0.5 مل من rAd26-S و 0.5 مل من rAd5-S في اليوم 21. النتائج القابلة للقياس هي تطور COVID-19، ودة تطور Covid، الأجسام المضادة، المناعة الخلوية والآثار الجانبية. أفادت وسائل الإعلام الرئيسية أن ثلاثة من العاملين في مجال الرعاية الصحية الذين تلقوا Sputnik V أثبتت إصابتهم بفيروس SARS CoV-2. تم التعاقد مع شركة أدوية هندية Hetero لإنتاج 100 مليون جرعة من هذا اللقاح. كما تمت الموافقة على لقاح ثاني لـ COVID-19 من قبل روسيا في 14 أكتوبر اسمه EpiVacCorona وقد تم تطوير هذا اللقاح من قبل مركز أبحاث Vector State لعلم الفيروسات والتكنولوجيا الحيوية.



الشكل 7. لقاحات mRNA والحوامل الفيروسية

النتائج-لقاحات mRNA : BIONTECH/PFIZER و MODERNA

كما ذكرنا سابقاً تستخدم Moderna و BioNTech / Pfizer لقاحات mRNA التي تشفر البروتينين S₁ و S₂. SARS-CoV-2. بروتين S هو البروتين الفيروسي الذي يرتبط بـ ACE2 على الخلايا للتوسط في العدوى وهو هدف لقاح متكرر لأنه من المتوقع أن تكون الأجسام المضادة المرتبطة بالحاتمة الصحيحة على البروتين S محييدة وبالتالي تمنع انتشار الفيروس بين الخلايا. يتكون بروتين S من قسمين فرعيين: S₁ و S₂. تحتوي الوحدة الفرعية S₁ على RBD وهي مسؤولة عن الارتباط الأولي بالخلاية المضيفة عبر مستقبل ACE2، بينما تعزز الوحدة الفرعية S₂ الاندماج الفيروسي بالخلايا لبدء العدوى. تم تطوير لقاح Moderna mRNA-1273 بشكل مترافق مع المعهد الوطني للحساسية والأمراض المعدية ويشفر على وجه التحديد شكل الاندماج prefusion لمولد ضد S (المسمى S-2P) الذي يتضمن anchor عبر الغشاء وموقع انقسام S₁-S₂ سليم.

تحافظ مستبدلات البرولين في لقاح mRNA عند الأحماض الأمينية 986 و 987، والتي تقع داخل الحلزون المركزي للوحدة الفرعية S₂ على ثبات البروتين في شكله الالتحامي prefusion. يتم تغليف mRNA داخل LNP يتكون من أربعة دهون (الجدول 2). لم يتم توفير الصيغة الدقيقة على أية حال يمكن إجراء استنتاجات بناءً على لقاحات

LNP السابقة بواسطة Moderna، والتي تستخدم تركيبات من الدهون المؤينة، -1,2 polyethylene و distearoyl-sn-glycero-3 phosphocholine الكوليسترول، و glycol-lipid. يتم حل LNP المحتوي على mRNA وحقنها مباشرة في العضلة الدالية. لا تذكر Moderna صراحةً استخدام مادة مساعدة، لكن ناقل LNP قد يكون مساعداً حيث تم الإبلاغ أن الدسم الأخرى لها خصائص مساعدة.

يستخدم mRNA من قبل BioNTech / Pfizer لتشفير RBD. يسمى BNT162b1، يتم تعديل mRNA بدمج نوكلبيوزيد مفرد من 1-methylpseudouridine (الجدول 2)، والذي لا يقلل من الخواص المولدة للمناعة لـ mRNA في الجسم الحي فحسب، بل يزيد أيضاً من ترجمته. لم يتم توضيح الآلية الدقيقة لزيادة الترجمة تماماً، ولكن إحدى الفرضيات هي أن تعديل النيوكليوزيد يحسن ثبات RNA عن طريق تقليل معدلات الحلمهة بواسطة الفوسفوديستيراز. أثبتت دراسة أخرى أن تعديل RNA يحسن ثبات البنية الثانوية لـ RNA بسبب زيادة تكديس RNA. بالإضافة إلى ذلك كما هو مذكور أعلاه يتم إنشاء مستضد RBD المصمم على أساس ثلاثي مشتق من T4 fibritin، مما يساعد على توجيه طي المستضد إلى الحالة الثلاثية الأصلية. يعمل ثلاثي الوحدات T4 أيضاً على زيادة الخواص المناعية بسبب العرض متعدد التكافؤ المقدم في الحالة ثلاثية الوحدات. من المهم ملاحظة أن BioNTech/Pfizer تختبر ما لا يقل عن أربعة لقاحات mRNA بالتوازي (BNT162a1، BNT162b1، BNT162b2 و BNT162c2) على الرغم من أن المخطوطة المنشورة مسبقاً تحتوي فقط على بيانات من المرشح BNT162b1.

الجدول 1. ملخصات التجارب السريرية التي أكملتها الشركات في جهود التطعيم ضد SARS-CoV-2.

Gamaleya Research Institute	I/II	38	N/A	N/A	N/A	Yes	NCT04437875
Anhui Zhifei Biological Products, Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences	I	50	N/A	N/A	N/A	Yes	NCT04445194
Novavax	I/II	131	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Headache • Fatigue 	Yes	Yes	Yes	NCT04368988
Vaxine	I	40	N/A	N/A	N/A	Yes	NCT04453852
Zydus Cadila	I/II	48	N/A	N/A	N/A	Yes	CTRI/2020/07/026352
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	I	471	N/A	N/A	N/A	Yes	NCT04470609

Company	Phase	# of Participants	Common Symptoms	Neutralizing Antibody Response?	T-cell Response?	Advancement into Next Phase?	Clinical Trial Registry
Moderna	I	45	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Headache • Chills 	Yes	Yes	Yes	NCT04283461
BioNTech, Pfizer (United States)	I/II	45	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Fatigue • Headache 	Yes	Yes	Yes	NCT04368728
BioNTech, Pfizer (Germany)	I/II	60	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Fatigue • Headache 	Yes	Yes	Yes	NCT04380701
University of Oxford, AstraZeneca	I/II	1077	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Fatigue • Headache 	Yes	Yes	Yes	NCT04324606
CanSino Biologics	I	108	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Fever • Fatigue 	Yes	Yes	Yes	NCT04313127
CanSino Biologics	II	508	<ul style="list-style-type: none"> • Pain • Fatigue • Headache 	Yes	Yes	Yes	NCT04341389
Inovio Pharmaceuticals	I	40	N/A	Yes	Yes	Yes	NCT04336410
Sinovac Biotech Ltd.	I/II	744	N/A	Yes	N/A	Yes	NCT04352608
Sinovac Biotech Ltd.	I/II	422	N/A	N/A	N/A	Yes	NCT04383574
Sinopharm, Wuhan Institute of Biological Products,	I/II	320	N/A	Yes	N/A	Yes	ChiCTR2000031809
Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products	I/II	1,120	N/A	Yes	N/A	Yes	ChiCTR2000032459

الجدول 2. أوصاف اللقاحات التي تجاوزت دراسات المرحلة الأولى من السلامة والخواص المناعية

Company	Vaccine Type	Vaccine Name	Vaccine Description	Contemporary /Unestablished Vaccine
Moderna	mRNA	mRNA-1273	mRNA vaccine encoding for the prefusion form of the S antigen that includes a transmembrane anchor and an intact S1-S2 cleavage site. Two proline substitutions keep protein stable in its prefusion form. Encapsulated within an LNP.	Unestablished
BioNTech, Pfizer	mRNA	BNT162b1	mRNA vaccine encoding for the RBD of the S1 protein. Single nucleoside incorporations of 1-methyl-pseudouridine. RBD antigen contains a T4 fibrin-derived "foldon" trimerization domain. Encapsulated within an LNP.	Unestablished
University of Oxford, AstraZeneca	Non-replicating viral vector	AZD1222	Ad derived from chimpanzee with E1 and E3 deletions encoding for the full-length S protein with a tissue plasminogen activator signal peptide	Unestablished
CanSino Biologics	Non-replicating viral vector	Ad5-nCoV	Ad5 with E1 and E3 deletions encoding for the full-length S protein. Gene was derived from the Wuhan-Hu-1 sequence for SARS-CoV2 and contains a tissue plasminogen activator signal peptide	Unestablished
Inovio Pharmaceuticals	DNA	INO-4800	Optimized DNA plasmid-based vaccine administered intradermally using a CELLECTRA® 2000 device encoding for the full-length S protein of SARS-CoV-2	Unestablished
Sinovac Biotech Ltd.	Inactivated	Coronavac	Formalin-inactivated whole virus particles	Contemporary
Sinopharm	Inactivated	N/A	Inactivated vaccine of SARS-CoV-2	Contemporary
Gamaleya Research Institute	Non-replicating viral vector	Gam-Covid-Vac Lyo or Sputnik-V	Adenovirus based vaccine combining two adenoviruses: Ad5 and Ad26	Unestablished
Anhui Zhifei Biological Products, Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences	Subunit	N/A	RBD-dimer recombinant subunit vaccine administered with adjuvant	Unestablished
Novavax	Subunit	NVX-CoV2373	Stable, pre-fusion, full-length S protein made from Novavax's proprietary VLP nanoparticle technology given with Novavax's proprietary saponin-based adjuvant, Matrix-M™	Unestablished
Vaxine	Subunit	Covax-19	Used computer modeling and cloud computing techniques to develop vaccine of S subunit that blocks the S from binding to the ACE-2 receptor <i>in vivo</i> and administered with Advax™ adjuvant	Unestablished
Zyus Cadila	DNA	ZYCoV-D	DNA plasmid vaccine	Unestablished
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivated	N/A	Inactivated vaccine	Contemporary

على غرار Moderna قامت BioNTech/Pfizer أيضاً بتغليف mRNA داخل LNP وإعطاء اللقاح عن طريق الحقن العضلي. يتم توفير LNP من شراكة مع Acuitas Therapeutics. لم يتم تحديد الصيغة الدقيقة، ولكن المنشورات السابقة من Acuitas

Therapeutics تنص على أن LNPs الخاصة بها تتم صياغتها باستخدام الدسم الكاتيونية المؤينة، الفوسفاتيديل كولين، الكوليسترول، والبولي إيثيلين غليكول-الدسم بنسبة 0.05 من RNA إلى الدسم (وزن/وزن). على غرار Moderna لم يتم ذكر الدهون الدقيقة المستخدمة. لا يوجد ما يشير إلى أن BioNTech/Pfizer تستخدم مادة مساعدة إضافية مع لقاحهم على الرغم من أنهم يذكرون أن RNA يعمل كمساعد.

أصدرت كل من Moderna و BioNTech/Pfizer بيانات مشجعة للسلامة والاستمناع. اختبرت Moderna نطاقاً أعلى من mRNA (25، 100 و 250 ميكروغرام)، بينما اختبرت BioNTech/Pfizer 10، 30 و 100 ميكروغرام. لاحظت تقييمات السلامة عدم وجود أحداث سلبية شديدة تبرر وقف أي من التجارب. تضمنت بعض الأحداث الضارة الأكثر بروزاً في تجربة Moderna الألم، الصداع والقشعريرة، بينما تسبب لقاح BioNTech/Pfizer بشكل أساسي في الألم، التعب والصداع (الجدول 1). كانت استجابة الجسم المضاد إيجابية أيضاً في كلا التجريبتين. قامت Moderna باختبار استجابة الجسم المضاد من خلال مقايسات ELISA بينما استخدمت BioNTech/Pfizer اختبار IgG المرتبط ب RBD. بالنسبة إلى Moderna عند مقارنة الاستجابة عند المرضى الملقحين بمصل النقاهاة لمرضى SARSCoV-2 السابقين، أنتجت مجموعة 250 ميكروغرام متوسط عيار (S-2P) (GMT) أعلى بحلول اليوم الخامس عشر (163449 مقابل 142140 وحدة تقريبية (AU))، بينما أنتجت مجموعة 25 و 100 ميكروغرام GMT أعلى بحلول اليوم 36 (391018 و 781,399 وحدة عشوائية على التوالي)، بعد 7 أيام من التعزيز الثاني. سجلت BioNTech/Pfizer عيار تعديل مضاد لـ RBD أعلى بكثير من مستويات مصل النقاهاة. بحلول اليوم 21 (يوم الجرعة الثانية، أو 21 يوم)، كان لدى مجموعة 30 ميكروغرام أعلى GMC من مصل النقاهاة (1536 مقابل 602 وحدة/مل)، بينما استغرق الأمر حتى اليوم 28 (7 أيام بعد جرعة ثانية) لمجموعة 10 ميكروغرام (4813 وحدة/مل). كان لمجموعة الـ 100 ميكروغرام التي استخدمت جرعة واحدة فقط، مستويات GMC أعلى بحلول اليوم 21 (1778 وحدة/مل). اختبرت كل من Moderna و BioNTech/Pfizer استجابات T-

cell وأظهرت استجابات TH1 skewed T-cell مع استجابة CD4+ و CD8+ القابلة للاكتشاف لمستضدات كل منهما. لم يذكر أي من المطورين إنتاج الأجسام المضادة غير IgG. من الصعب مقارنة النتائج بشكل مباشر بين التجارب لأن القياسات وتقارير البيانات ليست موحدة، مما يسلط الضوء على فرصة والحاجة إلى توحيد تجارب اللقاح ومتطلبات الإبلاغ.

لن ينحرف جدول التطعيم في تجارب المرحلة الثالثة من قبل كل من Moderna و BioNTech/Pfizer عن حالة المرحلة الثانية. ستستمر Moderna في التعزيز في اليوم 29 بعد الحقن الأولي، وستعزز BioNTech/Pfizer في اليوم 21. على أية حال فإن تجارب الطور الثالث ستقيم جرعة واحدة فقط. في حالة Moderna أدت جرعة المستوى المتوسط إلى استمناع أعلى من أعلى جرعة بينما لم تظهر BioNTech /Pfizer أي اختلافات جوهرية بين الجرعات المتوسطة والعالية المستوى. لذلك اختارت كل من Moderna و BioNTech/Pfizer المضي قدماً بجرعات متوسطة المستوى (100 ميكروغرام و 30 ميكروغرام على التوالي). بالنسبة للطور الثالث ستقوم شركة Moderna و BioNTech/Pfizer بتحصين أعداد أكبر بكثير من 30000 مشارك لكل منهما.

النتائج - لقاحات الناقل الفيروسي غير المستنسخ: أوكسفورد/أسترازينيكا وكانسينو

كان أحد أكثر خيارات النواقل الفيروسية التي تم استكشافها هو AD، والذي يتم استخدامه حالياً من CanSino و Oxford/Astrazenca (الجدول 2). AD فيروس مسبب شائع لنزلات البرد التي تسبب الفيروسات التي لها جينوم DNA مزدوج الشريطة. على وجه التحديد تستخدم CanSino الـ AD من النوع 5 (Ad5)، مما يعطي اللقاح اسم Ad5-nCoV. يستخدم Oxford/Astrazenca ناقل فيروسي مختلف هو Ad مشتق من الشمبانزي (يقلل استخدام ناقل الشمبانزي من التداخل المحتمل مع الأجسام المضادة السائدة ضد Ad)، والذي سمي لاحقاً AZD1222. يقوم Ad5-nCoV بتشفير

نوعي لبروتين S كامل الطول لـ SARS-CoV-2، على عكس كل من Moderna وBioNTech/Pfizer اللذان قاما بترميز الوحدات الفرعية لبروتين S. تم اشتقاق الجين من تسلسل Wuhan-Hu-1 لـ SARS-CoV-2، جنباً إلى جنب مع بيتيد إشارة منشط للبلازمينوجين النسيجي، تم استنساخه إلى ناقل Ad5 محذوف E1 و E3. يؤدي حذف E1 إلى تعطيل إمكانات النسخ المتماثل للقاح بينما يسمح حذف E3 بإدخال جينات أكبر تصل إلى 8 كيلو بايت. تم حل نواقل CanSino وإعطائها عضلياً في أيدي المرضى. احتوت كل حقنة على $10^{10} \times 5$ جسيمات فيروسية لكل جرعة، وسيحصل المرضى الذين يتم اختبارهم بجرعات أعلى على حقن متعددة تسمح بإعطاء $10^{10} \times 5$ جسيمات. تم تصميم AZD1222 بشكل مشابه لـ Ad5-nCoV، مع حذف E1 لمنع النسخ المتماثل وحذف E3 لتمكين إدخال أحمال جينية أكبر في الناقل الفيروسي. يشفر التسلسل المضاف البروتين S كامل الطول مع تسلسل القائد لمنشط البلازمينوجين النسيجي، وتسلسل البروتين S codon-optimized. تمت مناقشة الاختلافات الرئيسية بين منصتي نواقل الفيروس بمزيد من التفصيل في قسم المناقشة. لم يذكر أي من مصنعي اللقاح استخدام مادة مساعدة، لذلك تعتمد هذه النواقل على الأرجح على التعرف المناعي للفيروس غير المستنسخ، ربما من خلال DNA الذي يحمله والذي يمكن أن ينشط TLR9 داخل الجسيمات الداخلية. الاحتمال الآخر هو التعرف على القفيصة الفيروسية، والتي يمكن أن تحدث من خلال الآليات المعتمدة على TLR والمستقلة عن TLR. ثبت أن البروتين المحول داخل الخلايا MyD88 يلعب دور بارز في استدعاء الاستمناع المتواسط بـ TLR مع قدرة النواقل الفيروسية على إشراك مسارات إشارات MyD88 المتعددة.

تم تلخيص البيانات من تجارب المرحلتين الأولى والثانية في الجدول 1. أكملت CanSino بالفعل ونشرت نتائج لقاحات المرحلتين الأولى والثانية؛ ما يلي سوف يقدم فقط البيانات من تجارب المرحلة الثانية الخاصة بهم. يتمثل الاختلاف الأكبر بين التجريبتين في أن CanSino أزال أعلى جرعة من تجارب المرحلة الأولى بسبب التأثيرات الجانبية الأكبر مثل الحمى الشديدة، التعب، آلام العضلات والمفاصل. لذلك

اختبرت تجربة CanSino في المرحلة الثانية فقط التراكيز المنخفضة والمتوسطة عند $10^{11} \times 1$ و $10^{10} \times 5$ جسيم فيروسية لكل جرعة عند 253 و 129 مريض على التوالي. بحلول اليوم 28 شهدت مجموعة $10^{11} \times 1$ أن مستويات الأجسام المضادة الخاصة بـ RBD الخاصة بـ GMT تبلغ ذروتها حول AU 656.5 بينما بلغت المجموعة $10^{10} \times 5$ ذروتها عند حوالي AU 571. حدث الانقلاب المصلي للأجسام المضادة الخاصة بـ RBD عند 96% و 97% من المرضى ضمن المجموعتين $10^{11} \times 1$ و $10^{10} \times 5$ على التوالي. حدث الانقلاب المصلي لـ NAbs عند عدد أقل من المرضى عند 59 و 47% في مجموعات $10^{11} \times 1$ و $10^{10} \times 5$ على التوالي. تم قياس الأجسام المضادة باستخدام مقايسات ELISA. تم قياس التحديد في الزجاج باستخدام فيروس SARS-CoV-2 الحي وكذلك الفيروس الكاذب.

اختبر Oxford/Astrazeneca جرعة واحدة فقط عند $10^{10} \times 5$ جسيمات فيروسية لكل جرعة (ن=533) ولكن عند عدد قليل من المرضى (ن=10) تم أيضاً اختبار جرعة معززة من نفس الجرعة بعد 28 يوماً من الأولى. تم إعطاء بعض المرضى أيضاً دواءً مضاداً للالتهابات هو الـاسيتامينوفين وقائياً، وعند هؤلاء المرضى كانت هناك تأثيرات جانبية أقل. بلغت تراكيز الجسم المضاد ضد بروتين S لـ SARS-CoV-2 ذروتها في اليوم 28 عند المرضى الذين تناولوا جرعة واحدة (AU 157)، في حين حسنت الجرعة الإضافية الاستجابة (AU 639 خلال 56 يوم). لم يمنع الـاسيتامينوفين توليد استجابة الجسم المضاد. اعتماداً على مقايسة التعديل المستخدمة يتسبب اللقاح في تعديل العيار من 62 إلى 100% عند المرضى في مجموعة الجرعة الواحدة و 100% عند مرضى الجرعة المزدوجة. وثقت كلتا التجربتين أيضاً زيادات معتدلة في استجابات الخلايا التائية كما تم قياسها بواسطة مقايسات ELISpot.

تباينت الآثار الجانبية للقاح Oxford/Astrazeneca و CanSino من خفيفة إلى معتدلة ولم تستدعي إنهاء أي من التجربتين. كانت الآثار الجانبية الأكثر بروزاً في كل من تجارب Oxford/Astrazeneca و CanSino الألم، التعب والصداع (الجدول 1). لم تختبر Oxford/Astrazeneca أجسام مضادة أخرى غير IgG. قامت CanSino

باختبار الأجسام المضادة IgM ولكن فقط ضد نوكليوكابسيد SARS-CoV-2 للتأكد من أن المشاركين لم يتعرضوا سابقاً للفيروس. للتقدم في الطور الثالث من التجارب السريرية أشارت CanSino إلى أن أقل جرعة ($10^{10} \times 5$ جسيم) أظهرت استمناعاً مماثلة مقارنة بجرعتها المتوسطة ($10^{11} \times 1$ جسيم) مع تقليل الآثار الجانبية أيضاً. بالتالي ستمضي تجربتهم في المرحلة الثالثة قديماً بأقل جرعة. من المقرر أن يبدأوا الاختبار في دول خارج الصين مثل المملكة العربية السعودية، حيث لديهم بالفعل اتفاق لتطعيم 5000 مشارك. تتطلع الشركة إلى زيادة عدد المشاركين من خلال إجراء تجارب سريرية في بلدان أخرى مثل روسيا، البرازيل وتشيلي. ستستمر Oxford/Astrazeneca في الاختبار بجرعة $10^{10} \times 5$ ولكن في تجاربها في البرازيل لن تختبر زيادة رئيسية. هذا على الأرجح بسبب القدرة المناعية والتحييد المماثلة التي لوحظت بين مجموعتي الجرعات المفردة والمزدوجة الجرعات. سيختبرون أيضاً في بلدان متعددة مع تجارب الطور الثالثة الجارية في البرازيل، جنوب إفريقيا والمملكة المتحدة. ستواصل Oxford/Astrazeneca تقديم الاسبتيامينوفين بشكل وقائي لتدبير الألم.

المنافسة

ألزم SARS-CoV-2 التعاون العالمي والعمل الجماعي بالإضافة إلى المنافسة في مكافحة المرض. تُجسّد جهود التلقيح الحالية كيف أن اكتشاف هذه اللقاحات وتصنيعها هو حقاً جهد عالمي يحدث في سياق المنافسة التجارية. يقع مقر BioNTech في ألمانيا، ويقع مقر Moderna و Pfizer في الولايات المتحدة، يقع المقر الرئيسي لشركة CanSino في الصين، تقع Oxford في المملكة المتحدة، ويقع المقر الرئيسي لشركة Astrazeneca في كل من المملكة المتحدة والسويد. هناك شركات إضافية تشارك في التجارب السريرية مثل Bharat Biotech، Genexine و Anges التي يقع مقرها الرئيسي في الهند، كوريا الجنوبية واليابان على التوالي. هذه ليست قائمة شاملة لجميع البلدان التي تعمل على لقاح لفيروس كورونا، حيث توجد جهود تطوير لقاح أخرى تمتد عبر العالم (الجدول S1).

إن الحاجة إلى لقاحات ضد COVID-19 ملحة للغاية لدرجة أنه من المحتمل أنه ما لم يكن لقاح واحد أكثر فعالية من أي لقاح آخر، سيحصل العديد من المرشحين على الموافقة في مواقع مختلفة. كما أن توليد أعداد هائلة من الجرعات اللازمة سيفضل أيضاً الإنتاج والبيع من قبل شركات متعددة. سيسمح العديد من اللقاحات المرشحة من العديد من البلدان بتوزيع أوسع وأسرع لتوليد "مناعة قطيع" عالمية. من المرجح أن تشتري حكومات بلدانهم في البداية معظم اللقاحات أو كلها لتوزيعها. لا تشارك البلدان الأقل تقدماً في جهود اللقاح، على الرغم من أنها يمكن أن تكون مواقع لاختبار اللقاح إذا كان COVID-19 منتشرًا. يتضح هذا بالفعل من خلال الاختبارات السريرية للمرحلة الثالثة لـ CanSino و Oxford/Astrazeneca في البرازيل ودول أخرى. قد يتأثر التوزيع إلى البلدان النامية بشكل كبير بتصميم اللقاح، سعره وقابليته للتوسع. على سبيل المثال فإن اللقاحات التي تتطلب توزيع بسلسلة التبريد أو الإعطاء من قبل المتخصصين في الرعاية الصحية تنطوي على تحديات لوجستية أكبر، لا سيما في البلدان ذات الموارد المحدودة.

تم تحسين السباق للحصول على لقاح أيضاً من خلال حقيقة أن هناك العديد من التقنيات النانوية المختلفة للتلقيح. تستخدم كل من Moderna و BioNTech/Pfizer تقنيات التطعيم في اللقاحات القائمة على الحمض النووي التي لم تتقدم بعد التجارب السريرية للأمراض السابقة. على أية حال إن الميزة الرئيسية للقاحات mRNA هي نشرها وتوليدها بسرعة. في الواقع كانت شركة Moderna أول شركة تدخل في تجارب سريرية للقاحات COVID-19 في الولايات المتحدة ولقحت أول مريض في المرحلة الأولى من الدراسة في غضون 63 يوماً من اختيار التسلسل. تم إنتاج أول دفعة من اللقاح في غضون 25 يوماً من اختيار التسلسل. من حيث المبدأ تسمح لقاحات mRNA بعدد غير محدد من أنظمة التعزيز لأن اللقاح لا يحمل المستضد الذي يمكن حجبته من خلال استجابة التحييد ثابتة عند المرضى إيجابيين المصل. علاوة على ذلك نظراً لتعبير المستضد داخل المضيف، فإن أي تعديلات ما بعد الترجمة تحدث في الجسم الحي تمثل المستضد الأصلي داخل الجسم. إن هذا مهم بشكل خاص لبروتين S، الذي يحتوي على

ما يصل إلى 22 موقع للارتباط بالغليكوزيل داخل كل protomer. يمكن لمناطق الارتباط بالغليكوزيل إبطال قدرات تحييد الأجسام المضادة التي تجعل اللقاحات غير فعالة على الرغم من قياس عيارات مرتفعة للأجسام المضادة. لذلك يعد الارتباط بالغليكوزيل ميزة مهمة يجب مراعاتها عند إنتاج لقاحات الوحدة الفرعية من خلال التعبير غير المتجانسة. تعمل اللقاحات القائمة على الحمض النووي أيضاً على تنشيط الجهاز المناعي للمضيف باستخدام آليات متعددة تثير استجابات كل من الخلايا البائية والتائية. يمكن أن يحفز RNA الاستجابات المناعية عن طريق تنشيط كل من TLR3 و 8/7 لتنشيط الخلايا التائية CD8+ وكذلك تعزيز إنتاج الأجسام المضادة وتنشيط الخلايا التائية CD4+. تذكر BioNTech/Pfizer هذا صراحةً في مخطوطاتهم. على أية حال يقلل تعديل RNA الخاص بهم استمناع RNA، مما قد يثبط الصفات المساعدة لـ RNA. يبقى أن نرى ما إذا كانت قدرات الترجمة المتزايدة من تعديل RNA تفوق الانخفاض في الاستمناع. بالمقارنة مع لقاحات DNA لا تتطلب لقاحات RNA توطين نووي لإنتاج المستضد الذي يسمح بالفعالية بمجرد دخول RNA إلى سيتوبلازم الخلية. على الجانب الآخر يعني هذا أيضاً أن التعبير عموماً أقصر عمراً وقد يتطلب تعزيزات بينما يمكن أن يستمر استمناع لقاح DNA وقد لا يتطلب جرعات متعددة. تتمثل إحدى الطرق المحتملة لتعزيز الاستجابة المناعية في استخدام RNA المضخم ذاتياً والذي يمكنه التكاثر في الجسم الحي باستخدام آلية النسخ التي يتم تشفيرها في النواقل. في الواقع استخدمت Imperial College London بالتعاون مع Morningside Ventures هذا النهج من أجل SARS-CoV-2 وهي حالياً في المرحلة الأولى/الثانية من الاختبار. علاوة على ذلك فإن العمر النصفى لـ RNA غير المعدل قصير جداً بسبب التحلل السريع داخل الجسم. للمساعدة في التغلب على هذا التحدي، هناك تعديلات نيوكليوتيدية يمكن أن تزيد من الثبات. يؤدي تعقيد RNA مع البروتامين أيضاً إلى تقليل تفكك RNase مع تحسين الفعالية المساعدة المتواسطة بـ TLR. تقوم كل من Moderna و BioNTech بتغليف RNA الخاص بهما داخل LNPs للمساعدة في الحماية من التفكك وكذلك استخدام التعديلات الكيميائية لتحسين ثبات RNA.

لقد أحرزت لقاحات ناقلات الفيروس غير المستنسخة أيضاً تقدماً سريعاً في جهود التطعيم ضد SARS-CoV-2. أنتجت كل من Oxford/Astrazeneca و CanSino لقاحات آمنة ولكنها استمناعية تستدعي التقدم في تجارب المرحلة الثالثة. تم التحقيق في هذه النواقل الفيروسية لسنوات عديدة، وقد أدى التقدم التكنولوجي إلى تحسين توليد النواقل والإنتاج على نطاق واسع. تمتلك لقاحات النواقل الفيروسية أيضاً ملامح مناعية متأصلة من خلال كل من الآليات المعتمدة على TLR والمستقلة عن TLR. يمكنها في بعض الحالات نقل استجابات خلطية وكذلك تعزيز استجابات الخلايا التائية CD4+ و CD8+ حتى بدون استخدام مادة مساعدة أخرى؛ أظهرت مقاييسات ELISpot تنشيط كبير لاستجابة الخلايا التائية في كل من تجارب Oxford/Astrazeneca و CanSino. فائدة أخرى هي أن النواقل الفيروسية يمكن أن تدخل في الخلايا التغصنية (DCs) مما يؤدي إلى تعزيز عرض المستضد وتنشيط الخلايا المناعية. يمكن أن تعمل أيضاً بعد الدخول في كل من الخلايا المنقسمة النشطة والخلايا الهادئة quiescent مما يؤدي إلى انتحاء واسع للأنسجة. على أية حال يمكن أن يتسبب هذا الانتحاء tropism أيضاً في حدوث آثار جانبية أكثر خطورة.

لقد تعرض البشر على نطاق واسع لـ Ad البشرية مما أدى إلى وجود مناعة سابقة ضد بعض نواقل Ad مما قد يؤثر على فعالية اللقاحات. في الواقع لاحظت CanSino أن 52٪ من المشاركين لديهم مناعة عالية موجودة مسبقاً ضد Ad5. أنتج 48٪ من المشاركين الذين لديهم مناعة منخفضة موجودة مسبقاً ضعف مستويات الأجسام المضادة الخاصة بـ NAbs و RBD مقارنة بمجموعة المناعة الأعلى الموجودة مسبقاً، مما يشير إلى أن المناعة الموجودة مسبقاً ضد الناقل الفيروسي تضعف الاستجابة للقاح. تحايلت Oxford/Astrazeneca على هذه المشكلة باستخدام Ad الشمبانزي، حيث تكون معدلات الانتشار المصلي أقل بكثير لدى البشر. اكتشفت Oxford/Astrazeneca NAbs ضد الناقل الفيروسي للشمبانزي عند واحد فقط من 98 مريض. هناك طرق أخرى لإلغاء مسألة الحصانة الموجودة مسبقاً. على سبيل المثال فإن الكثير من المناعة الموجودة مسبقاً الناتجة عن Ad مشتقة من المناطق شديدة التغير لبروتين هيكسون.

يمكن أن تقلل التعديلات الجينية للمناطق شديدة التغير وكذلك لبروتين هيكلية آخر مجال knob الألياف من التحديد (التعديل). أخيراً تصيب Ad نطاق واسع من الحيوانات من الطيور، الزواحف إلى الخفافيش، وبشكل مشابه لـ Oxford/Astrazeneca التي تستخدم نواقل Ad الشمبانزي الأقل انتشاراً، يمكن للمرء أن يتخيل إعادة توظيف نواقل فيروسية أخرى. تشمل نواقل Ad غير البشرية الأخرى التي تم التحقيق فيها في الماضي ناقلات فيروسية الخنازير، الأبقار، الكلاب، الأغنام والطيور. جميع النواقل الفيروسية المذكورة أعلاه غير مُمرضة للإنسان ولكنها يمكن أن تصيب خلايا الثدييات، وبعضها - مثل الناقل الفيروسي البقري - ينقصها التناسخ الطبيعي مما يضيف أماناً عالياً.

شركات أخرى في التجارب السريرية المتقدمة. خارج الشركات الأربع الرئيسية التي تمت مناقشتها أعلاه هناك عدد صغير من الشركات الأخرى التي تجاوزت التجارب السريرية الأولية وتقوم الآن بالتحقيق في تجارب سريرية أكثر شمولاً إما في المرحلة الثانية أو الثالثة. لم تنشر هذه الشركات بياناتها ولكنها أعلنت عن نتائج إيجابية في تجاربها مع البيانات الصحفية والبيانات. تقوم بعض الشركات حالياً بإعداد البيانات للنشر. تم تلخيص المعلومات التالية في كل من الجدول 1 والجدول 2. Sinovac و Biotech و Sinopharm هما شركتان من هاتين الشركتين وكلاهما يستخدم شكلاً معطلاً من الفيروس. اللقاحات المعطلة well-established ويتم إنتاجها من خلال معالجة كيميائية أو حرارية تؤدي إلى لقاحات ناقصة الاستساخ. لقد حصل لقاح Sinopharm بالفعل على تصريح طارئ في الصين للموظفين في الشركات المملوكة للدولة التي تتطلب السفر العالمي. تمتلك الشركة منتجين في الاختبارات السريرية تم تطويرهما بواسطة معهد ووهان للمنتجات البيولوجية أو معهد بكين للمنتجات البيولوجية. يقوم معهد البيولوجيا الطبية بالأكاديمية الصينية للعلوم الطبية بتطوير لقاح آخر معطل وقد تقدم إلى المرحلة الثانية من التجارب السريرية، ولكن لا توجد معلومات عامة حول التجارب السريرية أو اللقاح. أكملت شركتان أخريان هما Inovio و Zydus Cadila و Pharmaceuticals مؤخراً المرحلة الأولى من اختبارهما مستشهدة

بنتائج أمان إيجابية. أعلنت Inovio أيضاً عن تحريض كل من استجابات الخلايا التائية والخلطية. أنتجت Inovio و Zydus Cadila لقاحات أساسها الحمض النووي، ولكن على عكس Moderna و BioNTech/Pfizer، تستخدم DNA بدلاً من RNA. تقوم Anhui Zhifei Longcom Biopharm Pharmaceutical ومعهد علم الأحياء الدقيقة التابع للأكاديمية الصينية للعلوم بتطوير لقاح وحدة فرعية انتقل إلى اختبار المرحلة الثانية، ولكن لم تكن هناك إعلانات عامة عن التجربة. يتكون اللقاح من ديمير RBD من SARS-CoV-2 يعطى مع مادة مساعدة. Novavax مطور لقاح وحدة فرعية آخر أصدر مؤخراً بيانات إيجابية من تجربة المرحلة الأولى/الثانية، والتي كان لها أيضاً ملف تعريف أمان مطمئن.

يستخدمون لقاحاً فرعياً كاملاً الطول من البروتين S يتم إعطاؤه مع مادة مصفوفة Matrix-M المعتمدة على السابونين والحاصلة على براءة اختراع. يتم إنشاء بروتين S المؤشب مع طفرات في موقع الانقسام S1 و S2 للحماية من التحلل بالبروتياز ومتبادلات البرولين الإضافية في الحلزون مكرر الهبتاد1/المركزي للحفاظ على البروتين في شكله الالتحامي prefusion. يتم مزج البروتين S والمساعد Matrix-M معاً قبل الحقن مباشرة. أدى اللقاح إلى تحييد الأجسام المضادة عند جميع المرضى ضد البروتين S (بعد جرعة واحدة) وكذلك ضد فيروس النوع البري (بعد جرعتين). أعلنت Vaxine عن بيانات أمان إيجابية كلقاح الوحدة الفرعية الأخير الذي دخل في تجارب سريرية متقدمة. تم تطوير اللقاح باستخدام النمذجة الحاسوبية لتحديد الحاتمات التي قد تمنع بروتين S من الارتباط بمستقبل ACE2.

يعمل معهد أبحاث Gamaleya ومقره في روسيا على تطوير لقاحات Ad غير مستنسخة. يتكون اللقاح من نواقل Ad5 و Ad26. أصبح اللقاح أول لقاح "مسجل" في العالم، على الرغم من أن التقارير تشير إلى أن التجارب السريرية للمرحلة الثانية فقط قد اكتملت على بضع مئات من المشاركين. قامت الشركة بالتنسيق مع الحكومة الروسية لتخطي التجارب السريرية القياسية للمرحلة الثالثة، وبدلاً من ذلك سيتم إجراء تجارب المرحلة الثالثة بالتوازي مع جهود التطعيم الواسعة. على حد علمنا لم يتم

الإعلان عن نتائج المرحلة الثانية من التجارب السريرية. حتى بدون أي معلومات عامة صرح المسؤولون الروس أنهم قد حصلوا على اهتمام من 20 دولة خارجية مع طلبات مسبقة لأكثر من مليار جرعة. تخطط روسيا لإنتاج لقاح على نطاق واسع للتطعيم الفوري في جميع أنحاء البلاد للعاملين الطبيين والمعلمين في الخطوط الأمامية يليه تطعيم عامة الناس في الخريف.

استخدام المادة المساعدة. قد تتطلب العديد من اللقاحات المذكورة أعلاه استخدام مادة مساعدة لتحفيز الاستجابة ضد المستضد؛ على أية حال غالباً ما يتم التغاضي عن مناقشة المادة المساعدة. من بين الشركات التي تم تناولها في هذه المراجعة لم تذكر صراحة سوى Sinovac، Novavax، Anhui Zhifei Longcom، و Vaxine استخدام مادة مساعدة. تعمل المادة المساعدة لـ Novavax الـ Matrix-M على تعزيز استئمان اللقاح عن طريق تجنيد APCs في موقع الحقن وبالتالي زيادة تقديم المستضد إلى الخلايا التائية داخل العقد الليمفاوية المصروفة. إن المادة المساعدة Advax التي يستخدمها Vaxine عبارة عن جزيئات دقيقة متعددة السكريد مشتقة من polyfructofuranosyl-D-glucose، وعلى عكس العديد من المواد المساعدة الأخرى فإن Advax يعزز طبيعة التحفيز المناعي الجوهرية للمستضد. في لقاح الانفلونزا المنقسم split مع مستضد Th2، عمل Advax كمساعد Th2، بينما في مستضد معطل للإنفلونزا مع مستضد Th1 كان يعمل كمساعد Th1. على حد علمنا لا توجد معلومات عامة عن المادة المساعدة التي تستخدمها Anhui Zhifei Longcom.

لا تنص Moderna و BioNTech/Pfizer صراحة على استخدام مادة مساعدة داخل لقاحاتهم، لكن RNA يحتوي بالفعل على خصائص وإشارات منبهات مناعية من خلال مستقبلات التعرف على الممرضات. يبقى أن نرى ما إذا كان التحفيز المناعي من RNA قوياً بما يكفي لمنح الحماية الكاملة ضد SARS-CoV-2. هناك أيضاً احتمال أن تمنح ناقلات LNP التي تستخدمها الخصائص المساعدة نفسها. منذ اكتشاف أن الجسيمات الشحمية التي تحتوي على فوسفات ثنائي الأسيتيل توفر حماية أكبر ضد

ذيفان الخناق من الجسيمات الشحمية غير المعدلة، نمت دراسة استخدام ناقلات الدهون أيضاً كمواد مساعدة بشكل كبير.

عرضت شركات أخرى مثل GlaxoSmithKline (GSK) و Dynavax المواد المساعدة الخاصة بها ليتم اختبارها مع لقاحات مختلفة. يتكون النظام المساعد لشركة GSK (AS03) من α -tocopherol، squalene و polysorbate 80 في مستحلب ز/م ويساعد على تعزيز إنتاج الأجسام المضادة الخاصة بمستضد معين عن طريق زيادة امتصاص المستضد وتقديمه لداخل العقد الليمفاوية. تم استخدامه مساعده سابقاً في جائحة H1N1 2009. تقدم GSK حالياً AS03 بالتعاون مع Clover Biopharm و Pharmaceuticals و Medicago وكلاهما في المرحلة الأولى من الاختبارات السريرية، و Sanofi و Innovax اللتان لا تزالان في التجارب قبل السريرية. بالإضافة إلى ذلك قدمت GSK تقنياتها المساعدة لـ Coalition for Epidemic Preparedness Innovation والتي ساعدت في تمويل شركات مثل Moderna و Inovio. يتكون مساعد Dynavax (CpG 1018) من تسلسل قليل النوكليوتيد 22 مير مع القدرة على تحفيز مستقبل التعرف على مسببات الأمراض TLR9 لتحسين استجابات CD4+ و CD8+ بالإضافة إلى تكوين ذاكرة الخلايا B و T. تم استخدام هذه المادة المساعدة مع لقاح التهاب الكبد B لتحسين استجابة الجسم المضاد. دخلت Dynavax أيضاً في شراكة مع Clover و Medicago بالإضافة إلى Medigen Vaccine والتي دخلت للتو في المرحلة الأولى من الاختبارات السريرية. بالإضافة إلى ذلك عرضت Dynavax مساعدتها على Sinovac و Valneva والتي لا تزال في المرحلة قبل السريرية.

كما تمت مناقشته في قسم سابق توفر الجسيمات النانوية فرصاً للإيتاء المتزامن للمستضد والمواد المساعدة لاستهداف العقد الليمفاوية و APCs، وتشير مجموعة متزايدة من البيانات إلى أن إيتاء المتزامن للمتزامن للمستضد ومساعد يحسن فاعلية اللقاحات بجرعات أقل ويقلل من الآثار الجانبية. تدعي شركة BioNTech/Pfizer أن mRNA داخل لقاحاتها يعمل كمساعد خاص به يتيح الإيتاء المتزامن للمستضد والمواد المساعدة. قد تعمل النواقل الفيروسية بواسطة Oxford/Astrazeneca و CanSino

وكذلك DNA الفيروسي كمادة مساعدة أيضاً. على أية حال لم تتم ترجمة لقاحات mRNA ولا لقاحات ناقلات الفيروس بنجاح سريرياً، ومن الواضح أن هناك حاجة إلى مزيد من البحث لفهم إمكانات وقيود منصات تكنولوجيا النانو المختلفة في تطوير اللقاح.

الخاتمة

هناك أكثر من مائة لقاح يتم تطويرها في جميع أنحاء العالم، وقد غذى السباق ليكون أول لقاح فعال التطور السريع لكل من طريقة اللقاح قبل السريري والمستخدم حالياً. لا يوجد حل "يناسب الجميع" لأن كل استراتيجية لقاح لها مزايا وعيوب. من بين الشركات الرائدة تنتج Moderna، BioNTech/Pfizer و Inovio لقاحات أساسها الحمض النووي، كما أن الدراسات المبكرة من Moderna و BioNTech / Pfizer أنتجت أجساماً مضادة قوية. لا تزال اللقاحات القائمة على Ad في طليعة المنافسة أيضاً، حيث تنشر Oxford/Astrazeneca و CanSino أيضاً بيانات مبكرة مواتية. تقدمت المؤسسات والشركات الأخرى التي تديرها الدولة مثل معهد Gamaleya للأبحاث و Sinopharm بشكل أكبر في مراحل التجارب السريرية الخاصة بها وتم منحها استخدام طارئ من قبل بلدانهم. نظراً لاصطناع العديد من اللقاحات في العديد من البلدان المختلفة فمن المحتمل أن يكون هناك أكثر من لقاح فعال، ومن الأهمية بمكان أن يتم توزيع اللقاحات الفعالة على جميع أنحاء العالم لتوليد مناعة قطيع عالمية. بغض النظر عن المطور الأول فمن الجدير بالملاحظة حقاً أن الجهد العالمي لتطوير، اختبار، إنتاج وتوزيع لقاحات فعالة يتم بسرعة كبيرة. لن يؤدي النجاح في هذا الجهد إلى إنهاء الوباء فحسب بل إن ما يتم تعلمه سيساعد في جهود البحث والتطوير المستقبلية بالإضافة إلى استغلال أنواع اللقاحات غير المستخدمة سابقاً للأمراض المستقبلية.

Chung, Young Hun, et al. "COVID-19 vaccine frontrunners and their nanotechnology design." *ACS nano* 14.10 (2020): 12522-12537.

Prüß, Birgit M. "Current state of the first COVID-19 vaccines." *Vaccines* 30.9 (2021): 1-12.

Jones, Ian, and Polly Roy. "Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective." *The Lancet* 397.10275 (2021): 642-643.

Knoll, Maria Deloria, and Chizoba Wonodi. "Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy." *The Lancet* 397.10269 (2021): 72-74.

Meo, S. A., et al. "COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25.3 (2021): 1663-1669.