مروری بر پیشرفت‌ها و چالش‌ها در توسعه واکسن‌های مبتنی بر mRNA

سحر اکبری‌زاده خواجه[۱]، علی فرهادی بیرگانی[۲]، عباس دوستی*[۳]

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۰۲/۱۳ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۸/۰۸

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: در چند سال گذشته واکسن‌های بر پایه mRNA برای درمان سرطان و بیماری‌های ویروسی و اتوایمنی موردتوجه قرار گرفته‌اند. چندین mRNA واکسن در مراحل پیش بالینی و بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. این آزمایش‌ها نشان داده‌اند که mRNA واکسن‌ها یک پاسخ ایمنی طولانی‌مدت را هم در مدل‌های حیوانی و هم انسان ایجاد می‌کنند. توجه به پاسخ‌های ایمنی قابل‌توجهی که ایجاد می‌کنند، اثربخشی واکسن‌های mRNA در برابر سرطان‌ها و عوامل بیماری‌زا بسیار بالاتر از سایر واکسن‌هایی است که پاسخ ایمنی قابل‌توجهی را القا نمی‌کنند. نتایج پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌های مختلف، زمینه را برای تولید mRNA واکسن‌های با کارایی و اثربخشی بالا فراهم کرده است. هدف از این مقاله مروری بررسی مهم‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه تولید واکسن‌های mRNA و همچنین چالش‌های پیش رو این زمینه بود.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه مروری است که مقالات متعدد نمایه شده در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Science Direct و Google scholar با کلیدواژه‌های mRNA vaccine و viral infections موردبررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج مطالعات متعدد نشان داد که واکسن‌های مبتنی بر mRNA توانایی القای پاسخ سیستم ایمنی هومورال و سلولی بر طیف وسیعی از بیماری‌های عفونی و غیر عفونی را دارند. با پیشرفت روش‌های انتقال mRNA و افزایش پایداری آن‌ها، این واکسن‌ها به‌عنوان روشی امیدبخش، مؤثر و ایمن در درمان و پیشگیری از بیماری‌های عفونی و غیر عفونی و نیز سرطان‌ها معرفی شده‌اند.

نتیجه‌گیری: پاسخ‌های ایمنی قوی، طولانی‌مدت و ایمن مشاهده‌شده در مدل‌های حیوانی، و همچنین داده‌های امیدوارکننده از آزمایش‌های بالینی اولیه انسانی، واکسیناسیون مبتنی بر mRNA را به یک جایگزین مطمئن برای واکسن‌های مرسوم تبدیل کرده است.

کلیدواژه‌ها: واکسن mRNA، عفونت‌های ویروسی، پیشرفت‌ها، چالش‌ها

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره سوم، ص۱۸۲-۱۷۱، خرداد ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران، تلفن: ۰۹۱۳۳۸۳۸۸۳۰

Email: abbasdoosti@yahoo.com

مقدمه

واکسیناسیون موفق‌ترین روش برای پیشگیری و کنترل بیماری است. توسعه‌ی موفقیت‌آمیز و استفاده از واکسن‌ها جان هزاران نفر را نجات داده است. واکسن‌ها نه‌تنها در مقابل بیماری‌های عفونی، بلکه در برابر سرطان‌ها و آلرژن‌ها به‌عنوان یک ابزار پیشگیری و درمان مورد هدف قرار گرفته‌اند (۱, ۲). واکسن mRNA یک فناوری جدید توسعه‌یافته با ترکیبی از علوم زیست‌شناسی مولکولی و ایمونولوژی است. این فناوری ارتباط نزدیکی با ژن‌درمانی دارد. mRNA خارجی کد کننده آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های سوماتیک وارد می‌شود تا آنتی‌ژن‌ها را توسط سیستم بیانی سلول، سنتز و پاسخ ایمنی را القا کنند (۳, ۴).

چالش‌های پیش رو در فناوری mRNA واکسن، ایمنی‌زایی بیش‌ازحد و فقدان سیستم تحویل mRNA مؤثر بود (۵-۸) که در طی دهه‌ها تحقیقات و بهبود فن‌های تجربی در ایمنی، کارایی و تولید صنعتی واکسن‌های mRNA تا حدود زیادی مرتفع شده است. مزایای واکسن‌های مبتنی بر mRNA، آن‌ها را در اولویت درمان تومورها و بیماری‌های ویروسی قرار می‌دهد. واکسن‌های mRNA برای القای آنتی‌بادی در آزمایش‌های بالینی فاز I انسانی بی‌خطر

---

[۱] دانشجوی دکتری زیست فناوری میکروبی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

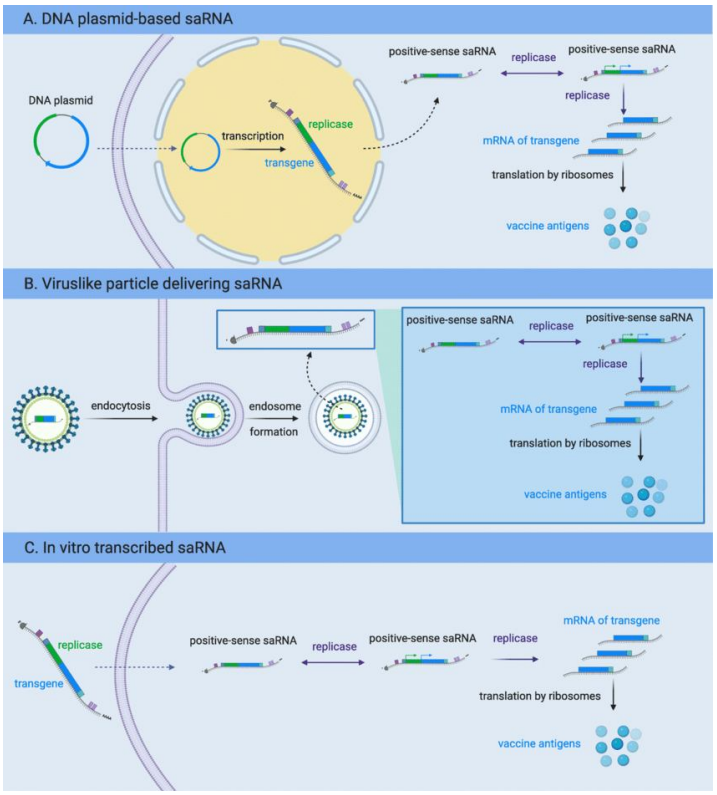
[۲] کارشناس ارشد ایمنی شناسی پزشکی، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

[۳] دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.(نویسنده مسئول)

گزارش شده‌اند (۹). نوکلئازها به‌سرعت RNA تک‌رشته‌ای را تجزیه می‌کنند (۱۰). اگرچه اجزای mRNA تخریب‌شده باعث فعال شدن بیش‌ازحد سیستم ایمنی می‌شود، توسعه یک سیستم انتقالی مؤثر و ایمن با mRNA اصلاح‌شده می‌تواند کارایی را افزایش داده و عوارض جانبی را از بین ببرد (۱۱, ۱۲). تاکنون، اشکال مختلف ناقل‌های تحویل و mRNAهای اصلاح‌شده برای آزمایش اثربخشی درمانی آن‌ها (۱۳)، به‌ویژه در طول اپیدمی COVID-19 (۱۷-۱۴) عمیقاً موردبررسی قرار گرفته‌اند. درنهایت، ساخت واکسن‌های mRNA در مقیاس بزرگ به سمت صنعتی شدن گرایش دارد.

اشکال مختلف mRNA واکسن‌ها:

mRNA یک محصول میانی از رونویسی تا ترجمه است که حاوی اطلاعات ژنتیکی برای تولید پروتئین‌های مربوطه است. mRNA واکسن‌ها به دودسته تقسیم می‌شوند: RNA خودتقویت شونده (saRNA) و Nonreplicating mRNA غیر تکثیرشونده. mRNA غیر تکثیرشونده از یک کلاهک، UTR-'۵، چارچوب خوانش باز (ORF) کدکننده آنتی‌ژن‌های واکسن، UTRs-'۳ و دم پلی (A) تشکیل شده است. به‌جز ORF، سایر عناصر ساختاری ذکرشده برای پایداری mRNA و کارایی رونویسی بسیار مهم هستند. به‌عنوان‌مثال mRNA مجموعه‌ای از عوامل رونویسی را به UTRs/3'-UTRs-'۵ جذب می‌کند تا سرعت ترجمه و نیمه‌عمر mRNA را کنترل کند (۱۸, ۱۹). در مقایسه با saRNA، واکسن‌های mRNA معمولی با اندازه کوچک، ساختار ساده و گنجاندن تنها یک آنتی‌ژن مشخص می‌شوند. یک ORF مخصوص آنتی‌ژن به‌تنهایی عدم وجود پاسخ‌های ایمنی ناخواسته را تضمین می‌کند (۸). اگرچه به نظر می‌رسد این ویژگی‌ها برای انجام تحقیقات بالینی مناسب هستند، دانشمندان باید این دوره را بیشتر طولانی کنند و سطوح بیان mRNA را در داخل بدن افزایش دهند. طبقه‌بندی دیگر واکسن‌های mRNA، saRNA است. واکسن saRNA از ژنوم آلفاویروس منشأ گرفته شده است. چنین واکسنی شامل یک ژن مسئول تکثیر RNA ویروسی و یک ژن دیگر است که آنتی‌ژن درمانی را کد می‌کند (۲۰). با توجه به روش‌های مختلف برای بیان آنتی‌ژن، RNA خودتکثیر شونده saRNA انواع مختلفی را شامل می‌شود (شکل ۱).



شکل (۱): بیان mRNA کد کننده آنتی‌ژن توسط RNA replicon آلفا ویروسی. A- saRNA مبتنی بر پلاسمید از DNA پلاسمید به‌عنوان حامل برای انتقال ژن‌های رپلیکاز و ژن ترانس به هسته استفاده می‌کند. B– ذره ویروسی saRNA را بسته‌بندی می‌کند و RNA replicon را توسط اندوسیتوز باواسطه گیرنده به سیتوزول می‌رساند و یک اندوزوم را تشکیل می‌دهد.C- in vitro saRNA رونویسی شده در فرمولاسیون‌های نمکی یا مصنوعی تحویل داده می‌شوند (۲۵).

saRNA مبتنی بر پلاسمید از DNA پلاسمید به‌عنوان یک حامل برای انتقال ژن‌های رپلیکاز و ژن ترانس به هسته استفاده می‌کند. پس از رونویسی در هسته، واحد RNA replicon (رپلیکاز و ترانس ژن) برای همانندسازی RNA، تولید mRNA و ترجمه آنتی‌ژن‌های واکسن به سیتوزول منتقل می‌شود. مزایای این روش، پایداری، سادگی ساخت (۲۱) و القای پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر به دلیل پایداری پلاسمید و سطوح بالاتر بیان آنتی‌ژن است (۲۲). ذرات ویروس مانند saRNA را بسته‌بندی می‌کند و RNA replicon را به سیتوزول می‌رساند. گیرنده روی غشای سلولی را تشخیص می‌دهد. اندوسیتوز باواسطه گیرنده باعث ایجاد آندوزوم در سیتوپلاسم می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی بی‌خطر و کارآمد بودن ذرات ویروس مانند ثابت شده است (۲۳). saRNA های رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی در فرمول‌های نمکی یا مصنوعی تحویل داده می‌شوند که نانوذرات لیپیدی یا فرمولاسیون‌های مشابه به‌عنوان حامل موردنیاز است (۲۴).

واکسن‌های RNA در پیشگیری از بیماری‌های عفونی:

واکسن‌های mRNA که به‌منظور مقابله با سرطان‌ها طراحی شده‌اند، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور[1] را بیان کرده و به‌واسطه‌ی تحریک ایمنی سلولی موجب مهار سلول‌های سرطانی می‌شوند. بیشتر این واکسن‌ها به‌عنوان یک روش درمانی و پیشگیرانه موردبررسی قرار گرفتند (۲۶).

واکسن‌های mRNA با بیان آنتی‌ژن‌های پاتوژن، لنفوسیت T و ایمنی هومورال را تحریک می‌کنند. در مورد چگونگی تولید واکسن‌های بدون سلول، ساده، ساب یونیت و ضعیف‌شده مطالعات گسترده‌ایی صورت گرفته است اما mRNA به یک محصول زیستی امیدوارکننده تبدیل شده است که می‌تواند در پیشگیری بیماری‌های عفونی مؤثر واقع شوند. واکسن‌های بر پایه mRNA برای عرضه آنتی‌ژن از طریق تزریق عضلانی، زیر جلدی و داخل وریدی تجویز می‌شوند. اخیراً واکسیناسیون mRNA نانوذرات لیپیدی و نوکلئوزیدهای اصلاح‌شده برای تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی انجام گرفته است (۲۷).

واکسن‌های RNA در بیماری‌های عفونی

آنفولانزا:

آنفولانزا توسط ویروس آنفلوانزا، که از اعضای خانواده ارتومیکسوویریده[2] هستند، ایجاد می‌شود که ویروس‌های RNA تک‌رشته‌ای منفی هستند (۲۸). همه‌گیری شدید آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ منجر به مرگ بیش از ۴۰ میلیون نفر در سراسر جهان شد. در حال حاضر، سه نوع واکسن آنفولانزا تجویز می‌شود: واکسن‌های غیرفعال، ضعیف شده زنده و واکسن‌های نوترکیب. گلیکوپروتئین هماگلوتینین مسئول ورود ویروس به میزبان است. واکسن‌ها با هدف قرار دادن این پروتئین مانع از اتصال و تکثیر ویروس می‌شوند. با این حال، جهش سریع در ویروس باعث تغییرات آنتی‌ژنی می‌شود که نیاز به اصلاح سالانه واکسن آنفولانزا را موجب می‌شود (۲۹). چندین واکسن mRNA برای ویروس آنفولانزا ساخته شده است. واکسنmRNA حاوی گلیکوپروتئین هماگلوتینین از سویه آنفلوانزای H10N8 یا سویه آنفلوانزای H7N9 در نانوذرات لیپیدی محصورشده[3] (LNP)مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج ایمنی‌زایی برای هر دو واکسن، بیانگر فعال‌سازی ایمنی هومورال است (۳۰).

هاری:

بیماری هاری یک التهاب مغزی کشنده است که به وسیله‌ی ویروس هاری[4](RABV) در سیستم اعصاب مرکزی ایجاد عفونت می‌کند. ویروس هاری یک ویروس نوروتروفیک است که از طریق تماس زخم یا خراش با بزاق در مواجهه مستقیم با گازگرفتن حیوان هار از جمله سگ، خفاش، راکن و گربه به انسان منتقل می‌گردد. ویروس پس از ورود از طریق اتصالات عصبی، ماهیچه‌ایی یا دوک عضلانی و واکنش با گیرنده‌های سلولی مختلف به وسیله‌ی انتقال معکوس آکسونی وارد سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد (۳۳-۳۱). واکسن‌های مختلف هاری مبتنی بر mRNA در آزمایشات بالینی در حال آزمایش هستند. CV7201و CV7202 دو واکسن لیوفیلیزه شده و پایدار در دما هستند که از mRNA کدکننده گلیکوپروتئین ویروس هاری (RABV-G) به شکل آزاد و کمپلکس شده با پروتئین کاتیونی پروتامین تشکیل شده‌اند (۳۴).

ویروس سنسشیال تنفسی(RSV) :

ویروس سنسیتیال تنفسی[5] (RSV) یا Human Orthopneumovirus توسط یک ویروس RNA تک‌رشته‌ای منفی ایجاد می‌شود که متعلق به خانواده پنوموویریده[6] است (۳۵). کاندیداهای فعلی واکسن RSV، پروتئین F حفاظت شده ویروس را هدف قرار می‌دهد که از ادغام ویروس جلوگیری می‌کند. با این حال، اکثر آن‌ها به دلیل ناکافی بودن تیتر آنتی‌بادی خنثی کننده در آزمایشات بالینی شکست خوردند. اخیراً، mRNA-1345 به‌عنوان واکسن بالقوه مبتنی بر mRNA برای RSV ساخته شده است.

1 Tumor associated antigen
2 Orthomyxoviridae
3 Lipid Nano Particles
4 Rabies Virus (RABV)
5 Respiratory Sensitive Virus(RSV)
6 Pneumoviridae

توالی mRNA-1345 مهندسی شده و کدون- بهینه سازی شده برای افزایش ترجمه و ایمنی‌زایی نسبت به واکسن mRNA-1777 پیشنهاد شده است. این mRNA یک گلیکوپروتئین F تثبیت شده از توالی‌های RSV را مهندسی می‌کند(۳۶). اخیراً واکسن mRNA دیگری که بیان کننده پروتئین F ویروس است به‌عنوان کاندیدای امیدبخش معرفی شده است. نتایج اثربخشی این واکسن که بر پایه نانوپارتیکل های لیپیدی می‌باشد، بیانگر القای پاسخ ایمنی محافظت کننده در مدل حیوانی این بیماری است (۳۷).

متاپنومویروس انسانی (HMPV) **و ویروس پاراآنفلوآنزا نوع ۳**(PIV3) :

متاپنومویروس انسانی[7] از خانواده پنومویریده و ویروس پاراآنفلوانزا[8] از خانواده پارامیکسوویریده پاتوژن‌های تنفسی هستند (۳۸, ۳۹). HMPV یک ویروس RNAتک رشته ایی منفی است که سه گلیکوپروتئین ویروسی را کد می‌کند: فیوژن (F)، اتصال (G)و پروتئین‌های آبگریز کوتاه (SH) .HMPV باعث عفونت‌های دستگاه تنفسی در نوزادان و کودکان خردسال می‌شود (۴۰).

PIV3 یک ویروس RNA منفی تک‌رشته‌ای است (۴۰). در حال حاضر، هیچ واکسن مجازی برای HMPV و PIV3 وجود ندارد. با این حال، چندین کاندیدای واکسن ایجاد شده است که در مطالعات پیش بالینی در حال آزمایش هستند. یک واکسن mRNA، mRNA-1653 که پروتئین‌های اتصال پروتئین (F) هر دو ویروس HMPV و PIV3 را هدف قرار می‌دهد از جمله این واکسن‌ها می‌باشد.

سایتومگالوویروس انسانی(HCMV) :

سایتومگالوویروس انسانی[9] از خانواده هرپس ویریده و هرپس ویروس انسانی نوع ۵ است. این ویروس‌ها دارای یک DNA خطی دو رشته‌ای در یک نوکلئوکپسید هستند. HCMV می‌تواند مستقیم از انسان به انسان منتقل شود. واکسن‌های متعددی علیه عفونت HCMV در حال توسعه هستند با این حال، هیچ واکسنی برای تجویز تأیید نشده است. کاندیدهای واکسن mRNA، mRNA-1647 و mRNA-1443 از پیش ساز گلیکوپروتئین B پوششی (gB) برای تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه HCMVاستفاده شده است. تیتر آنتی‌بادی خنثی کننده نشان می‌دهد که واکسن mRNA ضد عفونت CMV نقش محافظت کننده در مقابل این بیماری می‌تواند نشان دهد (۴۱). در پژوهشی که اخیراً انجام شده است، یک واکسن mRNA کد کننده گلیکوپروتئین B از لحاظ ایمنی زایی با واکسن Subunit گلیگوپروتئین B و ادجوانت MF59 مقایسه شد. نتایج این پژوهش نشان داد واکسن mRNA دارای اثربخشی، پایداری و ایمنی زایی بیشتری نسبت به واکسن Subunit گلیگوپروتئین B و ادجوانت MF59 دارد (۴۲).

ویروس زیکا:

ویروس زیکا[10] (ZIKV) متعلق به خانواده فلاوی‌ویریده[11] است و از طریق نیش پشه آئدس به انسان منتقل می‌شود و سپس مستقیماً از انسان به انسان از طریق بزاق یا تماس جنسی از فرد آلوده منتقل می‌شود. زیکا یک ویروسRNA مثبت است که از سه پروتئین ساختاری کپسید(C) ، پیش غشا(prM) ، پوشش (E) و هفت پروتئین ساختاری NS1 ، NS2A، NS2B، NS3، NS4A، NS4Bو NS5 تشکیل شده است(۴۳). عفونت ZIKV منجر به بیماری خفیف شبه آنفلوانزا و نارسایی چند گانه ، مننژیت و آنسفالیت در موارد شدید می‌شود. آنتی‌ژن رایج برای واکسن‌های mRNAعلیه ویروس زیکا، غشاء و پروتئین پوششی (prM-E) است زیرا آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه prM-E می‌توانند از اتصال ویروسی جلوگیری کنند. یک مطالعه نشان داد که LNP-prM-E mRNA در موش و میمون رزوس از عفونت زیکا محافظت می‌کند. تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده تولید شده توسط واکسن mRNA 50 تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سایر واکسن‌ها بود- mRNA .

1893واکسن دیگری مبتنی بر mRNA است که گلیکوپروتئین‌های پیش‌غشایی و پوششی (prM-E) ویروس زیکا را مورد هدف قرار می‌دهد (۴۴). (NCT03014089) یا mRNA1325یکی دیگر از واکسن‌های مبتنی بر mRNA است که آزمایش‌های بالینی فاز یک را در سال ۲۰۱۹ تکمیل کرد، اما داده‌های آن هنوز منتشر نشده است. آزمایشات بالینی فاز I واکسن (NCT04917861) برای ارزیابی ایمنی، تحمل‌پذیری و ایمنی‌زایی در حال انجام است وانتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۱ تکمیل شود. تاکنون هیچ واکسن تأیید شده‌ای علیه ویروس زیکا وجود ندارد، از این رو این واکسن‌های مبتنی بر mRNA دارای ارزش درمانی در برابر عفونت ویروس زیکا هستند (۱۳).

ویروس اپشتین بار(EBV) :

ویروس اپشتین بار،[12] عامل ایجاد کننده مونونوکلئوز از خانواده هرپس ویروس است. EBV شامل یک هسته پروتئینی به‌شکل توری، پروتئین پوششی، DNA دورشته ای، کپسید ایکوزاهدرال از ۱۶۲ کپسومر، یک پوسته ویروسی و نوکلئوکپسید است. EBV از طریق بزاق افراد آلوده منتقل می‌شود. تلاش‌هایی برای ایجاد واکسن

7 Human Metapneumovirus(HMPV)
8 Parainfluenza Virus
9 Human Cytomegalovirus (HCMV)

1 Zika virus
1 Flaviviridae
1 Epstein–Barr virus (EBV)

پیشگیرانه علیه EBV برای جلوگیری از عفونت اولیه و مزمن انجام شده است، اما هنوز واکسنی برای استفاده بالینی وجود ندارد. mRNA-1189 یک واکسن مبتنی بر RNA علیه آنتی‌ژن گلیکوپروتئین ۳۵۰ (gp350) است. تاکنون فقط مطالعات پیش بالینی این واکسن انجام شده است. با توسعه واکسن mRNA و بهبود در انتخاب آنتی‌ژن، امید به ایمنی پایدار و محافظت در برابر بدخیمی‌های مرتبط با EBV وجود دارد (۴۵).

ویروس نقص ایمنی انسانی(HIV) :

ویروس نقص ایمنی انسانی[۱۳] (HIV)باعث سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) می‌شود و از خانواده رتروویریده[۱۴]است. HIV به‌عنوان یک بیماری همه گیر ظهور کرد و در سراسر جهان 38 میلیون نفر به این ویروس مبتلا هستند (۴۶).HIV از انتقال مستقیم انسان به انسان سرایت می‌شود. علی‌رغم سال‌ها تحقیق، هنوز هیچ واکسن مؤثری علیه HIV وجود ندارد، زیرا تنوع آنتی‌ژنی پروتئین پوششی و «پوشش گلیکان» متراکم که اپی‌توپ‌های پروتئین پوششی را پنهان می‌کند، موجب فرار ویروس از سیستم ایمنی می‌شود. در سال‌های اخیر تلاش‌هایی برای ساخت واکسن‌های mRNA علیه HIV صورت گرفته است (۴۷).

واکسن mRNA خودتقویت‌شونده که یک گلیکوپروتئین پوششی C و ذرات شبه ویروسی[۱۵](VLPs) را کد می‌کند در میمون‌های رزوس مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه تیتر آنتی‌بادی Anti-Env پس از تقویت با Env/MF59 به میزان قابل‌توجهی افزایش یافت (۴۸). یک مطالعه پیش بالینی دیگر mRNA کد کننده ژن gag را در HIV بررسی کرد که سلول‌های Tعملکردی خاص آنتی‌ژن را القا و منجر به تولید لنفوسیت‌های T کشنده قوی شد. مطالعه‌ای دیگر اثر تزریق داخل وریدی، یک mRNAکپسولدار شده با نوکلئوزید اصلاح‌شده در LNP VRC01، برای تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده در موش را بررسی کرد. استفاده از یک دوز واحد داخل وریدیHIV-1.127 باعث محافظت موش‌ها شد، بنابراین واکسن‌هایmRNA ، پتانسیل تبدیل شدن به واکسن‌های مؤثر در برابر عفونت HIV را دارند(۴۹).

SARS-CoV-2:

در پایان سال ۲۰۱۹، اپیدمی COVID-19 به دلیل ویروس سندرم حاد تنفسی شدید (SARS-CoV-2) شروع به ظهور کرد. از آن زمان، تحقیقات متعددی در زمینه تولید واکسن انجام شده است (۱۴, ۱۶, ۵۰-۵۲). در مطالعه پیش بالینی، ثابت شد که تجویز mRNA که ذرات ویروس مانند SARS-CoV-2 را کد می‌کند در موش‌ها باعث ایجاد یک پاسخ ایمنی قوی ضد ویروسی می‌شود (۵۰, ۵۳). به طور همزمان، ژانگ و همکاران mRNA کپسوله شده با یک نانوذره لیپیدی که دومین اتصال به گیرنده -SARS-CoV (RBD) 2 را کد می‌کند در موش‌ها و پستانداران غیرانسانی باعث القای آنتی بادی‌های خنثی کننده خاص و پاسخ سلولی Th1 شد (۵۴). یکی از واکسن‌های شناخته شده واکسن BNT162b1 است که یک واکسن mRNA با فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی که گلیکوپروتئین RBD را کد می‌کند. در بررسی پاسخ ایمنی هومورال، تیترهای خنثی کننده IgG اختصاصی RBD پس از تزریق دوم واکسن BNT162b1 افزایش یافت (۵۲, ۵۵). تحقیقات بالینی فاز I/II/III این واکسن جمعاً بر روی ۲۹۴۸۱ شرکت‌کننده انجام شده است (NCT04368728). در ابتدا، برخی نگرانی‌ها در مورد ایمنی واکسن‌های مبتنی بر mRNA برای گروه‌های آسیب‌پذیر مانند سالمندان، کودکان، زنان باردار و بیماران دچار نقص ایمنی وجود داشت. با این حال، داده‌های به دست آمده از آزمایش‌های بالینی فاز II/III نشان می‌دهد که واکسن‌هایmRNA (NCT04816643، NCT04958304، NCT04754594) برای تجویز در کودکان و زنان باردار بی‌خطر هستند. با موفقیت واکسن‌های mRNA برایSARS-CoV-2 ، بدیهی است که در آینده پلتفرم واکسن mRNA را می‌توان به سایر بیماری‌های عفونی گسترش داد (۵۶).

BNT162b2 mRNA vaccine:

در پاسخ به افزایش موارد مبتلا به COVID-19 در سراسر جهان در اوایل سال ۲۰۲۰، کمپانی‌های Pfizer و BioNTech یک برنامه هماهنگ مشترک از چهار نامزد احتمالی واکسن -COVID 19 مبتنی بر RNA را آغاز کردند. پس از مطالعات بالینی در آلمان و ایالات متحده، دو مورد از چهار مورد که توانایی القای تیترآنتی بادی خنثی کننده SARS-CoV-2 داشتند، مطرح شدند (۵۵). اولین مورد واکسن BNT162b1 بود که گیرنده[۱۶]-SARS-CoV 2 را رمزگذاری می‌کرد. و دومین کاندیدای مطرح شده BNT162b2 بود که پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 را که توسط ویروس برای حمله به سلول‌های میزبان استفاده می‌شود، رمزگذاری می‌کرد (۵۵). در آزمایشات فاز I کارآزمایی بالینی هر دو نوع واکسن ذکر شده مورد بررسی قرار گرفتند و واکسن BNT162b2 برای ادامه فاز II/III به دلیل بروز کمتر عوارض

1 Human immunodeficiency virus
1 Retroviridae
1 Virus-like particles
1 Receptor

ناخواسته و شدت واکنش‌های سیستمیک، به‌ویژه در شرکت‌کنندگان مسن‌تر انتخاب شد (۵۷). کارآزمایی فاز III واکسن BNT162b2، که ۴۳۵۴۸ شرکت‌کننده در آن شرکت داشتند، ۹۵ درصد اثربخشی را در پیشگیری از COVID-19 نشان داد (۵۸).

Moderna mRNA-1273 vaccine:

. واکسن Moderna–mRNA کپسوله شده با نانوذرات لیپیدی که کد کننده گلیکوپروتئین اسپایک SARS-CoV-2 **است** **و** بر مسیر ورود ویروس SARS-CoV-2 متمرکز است. پروتئین اسپایک، پروتئین سطحی اصلی این ویروس است و آن را به هدف اصلی برای آنتی بادی‌های خنثی کننده تبدیل می‌کند (۵۹). آزمایش بالینی فاز **I** انسانی واکسن mRNA- 1273 بر روی ۴۵ داوطلب انجام گرفت و پاسخ آنتی بادی در همه شرکت‌کنندگان ثبت شد و هیچ نگرانی ایمنی محدودکننده کارآزمایی وجود نداشت. بیش از ۵۰ درصد از شرکت کنندگان علائم خفیفی مانند خستگی، لرز، سردرد و درد در محل تزریق را گزارش کردند (۶۰). کارآزمایی های فاز II/III نیز اثربخشی قابل‌توجهی را در اثربخشی mRNA-1273 vaccine نشان دادند.

چالش‌های اولیه برای واکسن‌هایRNA :

مفهوم واکسن‌های ژنتیکی در دهه‌های گذشته با امید ایجاد تغییراتی مطرح گردید که می‌توان واکسنی ایمن و مؤثر تولید کرد. به دلیل موانعی مثل ناپایداری RNA، تحویل ناکارآمد در داخل بدن، و تحریک پاسخ‌های التهابی بیش‌ازحد در اواخر دهه‌ی ۲۰۰۰ میلادی تاکید بر توسعه‌ی روش‌های مبتنی بر DNA بود. رونویسی mRNA در آزمایشگاه آسان و در دسترس است. تا همین اواخر محدودیت‌های عمده‌ایی در ساخت mRNA درمانی با کیفیت بالا که قادر به ترجمه نسخه‌های زیادی باشد و باعث ایجاد التهاب جدی نشود مطرح بود. در اوایل دهه ۲۰۱۰ دومین این مسائل تا حد زیادی با نوآوری‌هایی از جمله اتصال نوکلئوزیدهای اصلاح‌شده (به ویژه یوریدین)، بهینه‌سازی توالی‌ها و خالص‌سازی دقیق mRNA توسط کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا[۱۷](HPLC) جهت حذف RNA دورشته‌ای (dsRNA)و ناخالصی‌ها استفاده شد. همه این تکنیک‌ها در جهت تضعیف پاسخ ایمنی ذاتی به mRNA مصنوعی به کار گرفته شد که در نهایت موجب کاهش سمیت و بهبود ترجمه گردید (۶۱, ۶۲).

مسیرهای تحویل و فرمولاسیون واکسن‌های mRNA:

انتخاب روش بهینه تجویز و فرمولاسیون واکسن‌های mRNA برای تعیین سینتیک و موثربودن واکنش‌های ایمنی ضروری است. تجویز داخل وریدی mRNA بدون پوشش یا برهنه منجر به تخریب سریع توسط ریبونوکلئازها و تحریک پاسخ ایمنی ذاتی می‌شود.

چندین روش برای افزایش کارایی تحویل واکسن‌های RNA بررسی شده است و پیشرفت‌های خوبی در این زمینه صورت گرفته است. روش‌های فیزیکی مثل تفنگ ژنی و الکتروپروشن می‌توانند mRNA را با حامل‌های کاتیونی، لیپیدی و پلیمرها وارد سیتوپلاسم کنند. mRNA فرموله‌شده با نانومولسیون کاتیونی منجر به القای قوی پاسخ ایمنی می‌شود با این حال تعدادی از این ناقلین باعث ایجاد سمیت برای سلول‌های میزبان می‌شوند که از این رو استفاده از آن‌ها در انسان محدود شده است (۶۳). پلتفرم‌های جدیدی به‌عنوان ابزارهای تحویل mRNA بدون داشتن عوارض و سمیت معرفی شده‌اند، اکثر این پلتفرم‌ها لیپیدهای کاتیونی یا پلیمرهای لیپیدی اصلاح‌شده را شامل می‌شوند (۶۴, ۶۵). نانوپارتیکل‌های لیپیدی حاملی محبوب برای mRNA خودتقویت‌شونده محسوب می‌شوند و می‌تواند تحریک شدید و پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی قوی را ایجاد کنند. در مطالعه‌ای نشان داده شد تزریق داخل وریدی mRNA اصلاح‌شده فرموله با نانوپارتیکل‌ها لیپیدی، حداکثر بیان پروتئین‌ها را در ۶ ساعت بعد از تزریق نشان می‌دهد. هر دو مسیر تجویز داخل جلدی و درون عضله‌ایی موجب القای بالای تیتر آنتی‌بادی محافظتی شد اما تجویز داخل پوستی نسبت به درون عضله‌ایی پاسخ ایمنی بالاتر و سریعتری ایجاد کرد (۶۶).

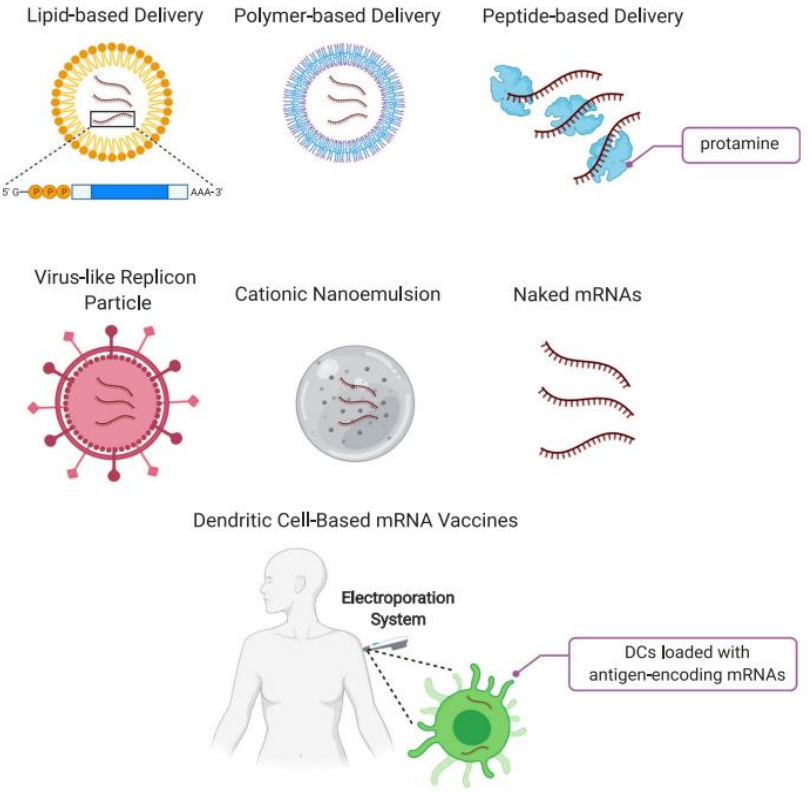
پروتامین یک پپتید کاتیونی غنی از آرژنین است که می‌تواند به mRNA متصل و ورود mRNA به سیتوپلاسم را تسهیل کند. در استفاده از پروتامین به‌عنوان حامل، بهترین میزان و مدت اثر تولید پروتئین‌ها در روش تزریقی عضلانی ۴ ساعت و در روش موضعی ۸ تا ۱۰ روز پس از تزریق بسته به دوز مصرفی گزارش شده است. در هر دو تجویز عضلانی و موضعی در میمون‌های رزوس با نوکلئوزیدهای اصلاح‌شده mRNA کد کننده آنفولانزا H10 انکپسوله در نانو پارتیکل‌های لیپیدی، تحریک و افزایش تیتر آنتی‌بادی‌های محافظتی درروش تجویز عضلانی نسبت به روش جلدی را نشان داد (۶۷).

CV7201 یک واکسن بر پایه mRNA است که توسط شرکت کورواک[۱۸]بر ضد ویروس هاری در حال توسعه و تولید است. مطالعات کارآزمایی بالینی از طریق تجویز عضلانی و جلدی در موش‌ها و خوک‌ها موجب تحریک و القای پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در برابر ویروس‌ها با دوز کم گردید. تفاوت‌هایی از نظر ایمنی بین تجویز عضلانی و جلدی، سرنگ‌های سوزنی یا بدون سوزن وجود دارد. با این حال هنگام خنثی‌سازی تیتر آنتی‌بادی القا شده توسط CVV201، در تجویز بدون سوزن نسبت به تزریق با سوزن برتری داشت. ترکیب دو یا چند روش و روش‌های گوناگون

1 (HPLC)

1 CureVac

تزریق در تحویل و توسعه واکسن‌ها RNA در سرطان‌ها و بیماری‌های عفونی حائز اهمیت است (۹). ابزارهای تحویل در اثربخشی واکسن‌های RNA نقش مهمی دارند. در حالت ایده آل، ناقل‌ها باید توانایی محافظت از RNA را دارا باشند از هضم توسط ریبونوکلئازها و جذب مؤثر به سلول هدف، تفکیک آسان حامل از RNA، گریز از اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها، غلبه برسد غشاء سلولی، جلوگیری از هضم RNAase، تحویل کارآمد و مؤثر به سلول‌های هدف است. علاوه بر این‌ها تحریک مؤثر و مطلوب سیستم ایمنی، عدم وجود سمیت و تحویل بهینه و کارآمد از عوامل مهم حامل‌ها است (۶۸).



شکل (۲): روش‌های اصلی تحویل واکسن‌هایmRNA. روش‌های تحویل رایج و مولکول‌های حامل برای واکسن‌های mRNA نشان داده شده‌اند: تحویل مبتنی بر لیپید، تحویل مبتنی بر پلیمر، تحویل مبتنی بر پپتید، ذرات شبه ویروس، نانوامولسیون کاتیونی، mRNAهای برهنه و تحویل مبتنی بر سلول دندریتیک (۲۵).

طراحی واکسن بر پایه اسید نوکئیک:

استفاده از کدهای ژنتیکی برای تولید مستقیم پروتئین‌های ویروسی یک روش جایگزین امیدوارکننده برای طراحی و تولید واکسن به صورت سنتی است. اما متاسفانه گزارشات متعددی از عدم موفقیت این دسته از واکسنهای RNA و DNA در آزمایشات بالینی دیده شده است. با این حال، یکی از مزایای کاربردی این واکسنها تولید آنتی‌بادی بالا و همچنین پاسخهای ایمنی اختصاصی سلولهای CD4+ T است (۶۹). یکی از موارد اساسی در طراحی واکسن، انتقال و تحویل آنتی‌ژن به سلولهای سیستم ایمنی است. در این رابطه، رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو، راه‌حل‌های کارآمدی در چالش تحویل واکسن به جمعیت سلولی مناسب را ارائه می‌دهد. در این زمینه، حامل‌های نانوسنتتیک شامل لیپوزومهای کاتیونیک و نانوپارتیکلهای مرکب برای انتقال و تحویل واکسن‌های RNA و DNA از میان غشای سلولی استفاده شده‌اند (۵۱).

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های تکنولوژیکی در بیولوژی RNA، شیمی، پایداری و سیستم‌های تحویل، توسعه واکسن‌های mRNA سنتتیک را تسریع کرده است. پاسخ‌های ایمنی قوی، طولانی‌مدت و ایمن مشاهده‌شده در مدل‌های حیوانی، و همچنین داده‌های امیدوارکننده از آزمایش‌های بالینی اولیه انسانی، واکسیناسیون مبتنی بر mRNA را به یک جایگزین برای رویکردهای واکسن‌های مرسوم تبدیل می‌کند. تولیدات وسیع کم هزینه و ماهیت کاملاً سنتتیکی، چشم انداز واکسن‌های mRNA بسیار امیدوارکننده است. علاوه بر این

واکنش سریع به بیماری‌های عفونی نوظهور را تسهیل می‌کنند. اخیراً پیشرفت‌های بسیار مهمی در زمینه واکسن‌های mRNA صورت گرفته و داده‌های حاصل از آزمایش‌های انسانی برای واکسن‌های mRNA مربوط به سرطان و بیماری‌های عفونی دلگرم‌کننده است، اما بهبودهای بیشتر در مواد تحویل و درک کامل‌تر مکانیسم‌های عمل انواع واکسن‌های mRNA برای دستکاری منطقی این فرمول‌ها به‌منظور افزایش کارایی و به حداقل رساندن عوارض جانبی پس از تجویز واکسن مورد نیاز است.

References:

1. Lents MP, Barbosa LP, Santana ALA, Pinheiro EEG, Mugabe LC, Biscarde CEA, et al. Immunocastration of goats using anti-gonadotrophin releasing hormone vaccine. Theriogenol 2018;114:7-13.
2. Scheiblhofer S, Thalhamer J, Weiss R. DNA and mRNA vaccination against allergies. Pediatr Allergy Immunol 2018;29(7):679-88.
3. Pollard C, De Koker S, Saelens X, Vanham G, Grooten J. Challenges and advances towards the rational design of mRNA vaccines. Trends Molec Med 2013;19(12):705-13.
4. Linares-Fernández S, Lacroix C, Exposito J-Y, Verrier B. Tailoring mRNA vaccine to balance innate/adaptive immune response. Trends Molec Med 2020;26(3):311-23.
5. Brito LA, Kommareddy S, Maione D, Uematsu Y, Giovani C, Scorza FB, et al. Self-amplifying mRNA vaccines. Advances in genetics. 89: Elsevier; 2015. p. 179-233.
6. Rice AM, Morales AC, Ho AT, Mordstein C, Mühlhausen S, Watson S, et al. Evidence for strong mutation bias towards, and selection against, T/U content in SARS-CoV2: implications for attenuated vaccine design. bioRxiv 2020.
7. Naik R, Peden K. Regulatory considerations on the development of mRNA vaccines. 2020.
8. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. Curr Opinion Immunol 2020;65:14-20.
9. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, Mehr KT, Backert L, Finak G, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. Lancet 2017;390(10101):1511-20.
10. Kaczmarek JC, Kowalski PS, Anderson DG. Advances in the delivery of RNA therapeutics: from concept to clinical reality. Genome Med 2017;9(1):1-16.
11. Zhu G, Zhang F, Ni Q, Niu G, Chen X. Efficient nanovaccine delivery in cancer immunotherapy. ACS Nano 2017;11(3):2387-92.
12. Blakney AK, Zhu Y, McKay PF, Bouton CR, Yeow J, Tang J, et al. Big is beautiful: enhanced saRNA delivery and immunogenicity by a higher molecular weight, bioreducible, cationic polymer. ACS Nano 2020;14(5):5711-27.
13. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. Nature 2017;543(7644):248-51.
14. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature 2020;586(7830):567-71.
15. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. New Eng J Med 2020;383(16):1544-55.
16. Tai W, Zhang X, Drelich A, Shi J, Hsu JC, Luchsinger L, et al. A novel receptor-binding domain (RBD)-based mRNA vaccine against SARS-CoV-2. Cell Res 2020;30(10):932-5.
17. Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA, et al. COVID-19 vaccine

development and a potential nanomaterial path forward. Nat Nanotech 2020;15(8):646-55.

18. Pickering BM, Willis AE, editors. The implications of structured 5′ untranslated regions on translation and disease. Seminars in cell & developmental biology; 2005: Elsevier.
19. Chatterjee S, Pal JK. Role of 5′-and 3′-untranslated regions of mRNAs in human diseases. Biol Cell 2009;101(5):251-62.
20. Lundstrom K. Self-amplifying RNA viruses as RNA vaccines. Int J Molecul Sci 2020;21(14):5130.
21. Deering RP, Kommareddy S, Ulmer JB, Brito LA, Geall AJ. Nucleic acid vaccines: prospects for non-viral delivery of mRNA vaccines. Expert Opinion Drug Deliv 2014;11(6):885-99.
22. Berglund P, Smerdou C, Fleeton MN, Liljeström P. Enhancing immune responses using suicidal DNA vaccines. Nat Biotechnol 1998;16(6):562-5.
23. Biddlecome A, Habte HH, McGrath KM, Sambanthamoorthy S, Wurm M, Sykora MM, et al. Delivery of self-amplifying RNA vaccines in in vitro reconstituted virus-like particles. PLoS One 2019;14(6):e0215031.
24. Englezou PC, Sapet C, Démoulins T, Milona P, Ebensen T, Schulze K, et al. Self-amplifying replicon RNA delivery to dendritic cells by cationic lipids. Mol Ther Nucleic Acids 2018;12:118-34.
25. Wang Y, Zhang Z, Luo J, Han X, Wei Y, Wei X. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. Mol Cancer 2021;20(1):1-23.
26. Fiedler K, Lazzaro S, Lutz J, Rauch S, Heidenreich R. mRNA cancer vaccines. Curr Strat Cancer Gene Therap 2016:61-85.
27. Van Lint S, Renmans D, Broos K, Goethals L, Maenhout S, Benteyn D, et al. Intratumoral delivery of TriMix mRNA results in T-cell activation by cross-presenting dendritic cells. Cancer Immunol Res 2016; 4(2):146–56.
28. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. Nat Rev Immunol 2019;19(6):383-97.
29. Te Velthuis AJ, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. Nat Rev Microbiol 2016;14(8):479-93.
30. Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I, Ribeiro AM, Panther L, Watson M, et al. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. Vaccine 2019;37(25):3326-34.
31. Davis BM, Rall GF, Schnell MJ. Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). Ann Rev Virol 2015;2:451-71.
32. Wobessi JNS, Kenmoe S, Mahamat G, Belobo JTE, Emoh CPD, Efietngab AN, et al. Incidence and seroprevalence of rabies virus in humans, dogs and other animal species in Africa, a systematic review and meta-analysis. One Health 2021;13:100285.
33. Banyard AC, Fooks AR. Rabies life cycle, transmission and pathogenesis. Rabies and Rabies Vaccines: Springer; 2020. p. 1-10.
34. Schnee M, Vogel AB, Voss D, Petsch B, Baumhof P, Kramps T, et al. An mRNA vaccine encoding rabies virus glycoprotein induces protection against lethal infection in mice and correlates of protection in adult and newborn pigs. PLoS Negl Trop Dis 2016;10(6):e0004746.
35. Salimi V, Viegas M, Trento A, Agoti CN, Anderson LJ, Avadhanula V, et al. Proposal for human respiratory syncytial virus nomenclature below the species level. Emerging infectious diseases 2021;27(6).
36. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. Pediatr Rev 2014;35(12):519-30.
37. Espeseth AS, Cejas PJ, Citron MP, Wang D, DiStefano DJ, Callahan C, et al. Modified

mRNA/lipid nanoparticle-based vaccines expressing respiratory syncytial virus F protein variants are immunogenic and protective in rodent models of RSV infection. NPJ Vaccines 2020;5(1):1-14.

38. Rodriguez Galvan J, Donner B, Veseley CH, Reardon P, Forsythe HM, Howe J, et al. Human Parainfluenza Virus 3 Phosphoprotein Is a Tetramer and Shares Structural and Interaction Features with Ebola Phosphoprotein VP35. Biomolecules 2021;11(11):1603.
39. Russell CJ, Penkert RR, Kim S, Hurwitz JL. Human metapneumovirus: a largely unrecognized threat to human health. Pathogens 2020;9(2):109.
40. Shaw C, Lee H, Knightly C, Kalidindi S, Zaks T, Smolenov I, et al., editors. 2754. Phase 1 Trial of an mRNA-Based Combination Vaccine Against hMPV and PIV3. Open Forum Infect Dis 2019;6:S970
41. Schottstedt V, Blümel J, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, et al. Human cytomegalovirus (HCMV)–revised. Transfus Med Hemother 2010;37(6):365.
42. Nelson CS, Jenks JA, Pardi N, Goodwin M, Roark H, Edwards W, et al. Human cytomegalovirus glycoprotein B nucleoside-modified mRNA vaccine elicits antibody responses with greater durability and breadth than MF59-adjuvanted gB protein immunization. J Vir 2020;94(9):e00186-20.
43. Noorbakhsh F, Abdolmohammadi K, Fatahi Y, Dalili H, Rasoolinejad M, Rezaei F, et al. Zika virus infection, basic and clinical aspects: A review article. Iran J Public Health 2019;48(1):20.
44. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al. Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. Cell 2017;168(6):1114-25. e10.
45. Cohen JI. Vaccine development for Epstein-Barr virus. Human Herpesviruses 2018:477-93.
46. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, Davies M-A, Sued O, Marcos MA, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. Lancet HIV 2021;8(5):e294-e305.
47. Blut A. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother 2016;43(3):203-9.
48. Bogers WM, Oostermeijer H, Mooij P, Koopman G, Verschoor EJ, Davis D, et al. Potent immune responses in rhesus macaques induced by nonviral delivery of a self-amplifying RNA vaccine expressing HIV type 1 envelope with a cationic nanoemulsion. J Infect Dis 2015;211(6):947-55.
49. Esteban I, Pastor-Quiñones C, Usero L, Plana M, García F, Leal L. In the Era of mRNA Vaccines, Is There Any Hope for HIV Functional Cure? Viruses 2021;13(3):501.
50. Laczkó D, Hogan MJ, Toulmin SA, Hicks P, Lederer K, Gaudette BT, et al. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. Immunity 2020;53(4):724-32. e7.
51. Zeng C, Hou X, Yan J, Zhang C, Li W, Zhao W, et al. Leveraging mRNA Sequences and Nanoparticles to Deliver SARS-CoV-2 Antigens In Vivo. Adv Material 2020;32(40):2004452.
52. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature 2020;586(7830):589-93.
53. Lu J, Lu G, Tan S, Xia J, Xiong H, Yu X, et al. A COVID-19 mRNA vaccine encoding SARS-CoV-2 virus-like particles induces a strong antiviral-like immune response in mice. Cell research 2020;30(10):936-9.
54. Zhang N-N, Li X-F, Deng Y-Q, Zhao H, Huang Y-J, Yang G, et al. A thermostable mRNA vaccine

against COVID-19. Cell 2020;182(5):1271-83. e16.

55. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Nature 2020;586(7830):594-9.
56. Rockman S, Laurie K, Parkes S, Wheatley A, Barr I. New technologies for influenza vaccines. Microorganisms 2020;8:1745.
57. Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. New Eng J Med 2020;383(25):2439-50.
58. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. New Eng J Med 2020;383:2603-15
59. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol 2009;7(3):226-36.
60. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. New Eng J Med 2020;383:1920-31
61. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 2018;17(4):261-79.
62. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. Front Immunol 2019:594.
63. Whitehead KA, Dahlman JE, Langer RS, Anderson DG. Silencing or stimulation? siRNA delivery and the immune system. Annual Rev Chem Biomol Eng 2011;2:77-96.
64. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. J Control Rel 2015;217:345-51.
65. Zhou B, Meliopoulos VA, Wang W, Lin X, Stucker KM, Halpin RA, et al. Reversion of cold-adapted live attenuated influenza vaccine into a pathogenic virus. J Virol 2016;90(19):8454-63.
66. Petsch B, Schnee M, Vogel AB, Lange E, Hoffmann B, Voss D, et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. Nat Biotech 2012;30(12):1210-6.
67. Lindgren G, Ols S, Liang F, Thompson EA, Lin A, Hellgren F, et al. Induction of robust B cell responses after influenza mRNA vaccination is accompanied by circulating hemagglutinin-specific ICOS+ PD-1+ CXCR3+ T follicular helper cells. Front Immunol 2017;8:1539.
68. Lutz J, Lazzaro S, Habbeddine M, Schmidt KE, Baumhof P, Mui BL, et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. NPJ Vaccines 2017;2(1):1-9.
69. Smith DM, Simon JK, Baker Jr JR. Applications of nanotechnology for immunology. Nat Rev Immunol 2013;13(8):592-605.

Review Article

A REVIEW ON ADVANCES AND CHALLENGES IN DEVELOPMENT OF MRNA-BASED VACCINES

Sahar Akbarizadeh-Khajeh[1], *Ali Farhadi Biregani*[2], *Abbas Doosti*[*3]

Received: 03 May, 2022; Accepted: 30 October, 2022

Abstract

Background & Aims: In the last few years, mRNA vaccines have been considered for the treatment of cancer and viral and autoimmune diseases. Several mRNA vaccine have been evaluated in the preclinical and clinical stages; these experiments have shown that mRNA vaccines elicit a long-term immune response in both animal models and humans. Due to their significant immune responses, the effectiveness of mRNA vaccines against cancers and pathogens are much higher than other vaccines that do not induce significant immune responses. The results of recent developments in various fields have provided the basis for the production of mRNA vaccines with high efficiency and effectiveness. The aim of this review article was to examine the most important developments in the field of mRNA vaccines production as well as the challenges facing this field.

Materials & Methods: The present study is a review article in which, numerous articles indexed in PubMed, Scopus, Science Direct, and Google Scholar search engines were analyzed with the mRNA vaccine and viral infections keywords.

***Results*:** The results of several studies indicated that mRNA-based vaccines have the ability to induce humoral and cellular immune system responses against a wide range of infectious and non-infectious diseases. With the advances in mRNA transfer methods and increased their stability, these vaccines have been introduced as a promising, effective, and safe methods in the treatment and prevention of infectious and non-infectious diseases and cancers.

***Conclusion*:** The robust, long-lasting and safe immune responses observed in animal models, as well as promising data from early human clinical trials, make mRNA-based vaccination as an appropriate alternative to conventional vaccine approaches.

***Keywords*:** mRNA Vaccine, Viral Infections, Progresses, Challenges

Address: Biotechnology Research Center, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
Tel: +989133838830
Email: abbasdoosti@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 33(3): 182ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[1] *Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran*
[2] *Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran*
[3] *Biotechnology Research Center, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran (Corresponding Author)*