

## مروری بر پیشرفت‌ها و چالش‌ها در توسعه واکسن‌های مبتنی بر mRNA

سحر اکبری‌زاده خواجه<sup>۱</sup>، علی فرهادی بیرگانی<sup>۲</sup>، عباس دوستی<sup>۳\*</sup>

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 مورد توجه 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 قابل توجهی که ایجاد می‌کنند، اثربخشی واکسن‌های mRNA در برابر سرطان‌ها و عوامل بیماری‌زا بسیار بالاتر از سایر واکسن‌هایی است که پاسخ ایمنی قابل توجهی 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 مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعات متعدد نشان داد که واکسن‌های مبتنی بر mRNA توانایی القای پاسخ سیستم ایمنی همورال 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 مشاهده شده 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، صص ۱۸۲-۱۷۱، خرداد ۱۴۰۱

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

Email: abbasdoosti@yahoo.com

## مقدمه

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

واکسیناسیون موفق‌ترین روش برای پیشگیری و کنترل بیماری است. توسعه‌ی موفقیت‌آمیز و استفاده از واکسن‌ها جان هزاران نفر را نجات داده است. واکسن‌ها نه تنها 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

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری زیست فناوری میکروبی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

<sup>۲</sup> کارشناس ارشد ایمنی شناسی پزشکی، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

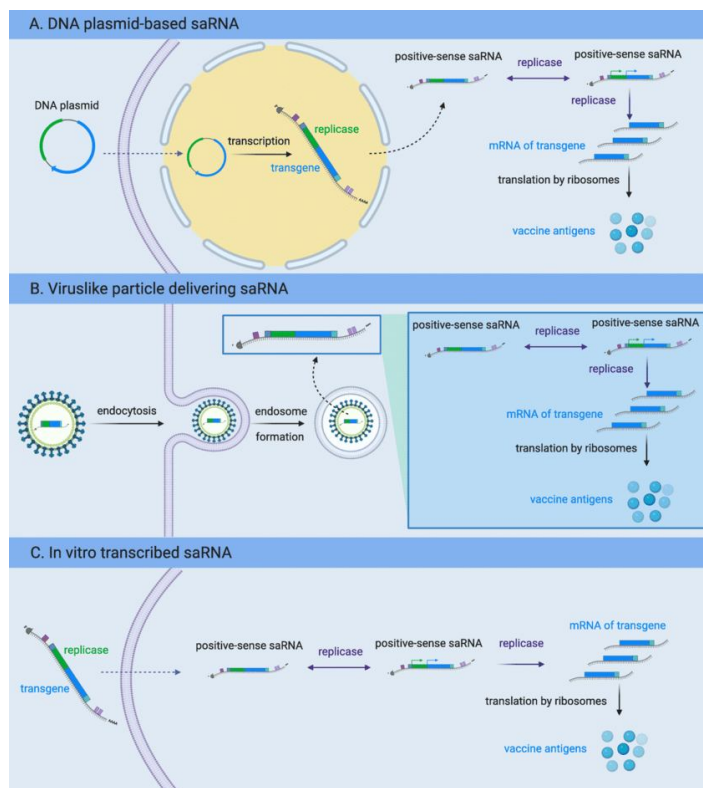
<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران. (نویسنده مسئول)

پلی (A) تشکیل شده است. به جز ORF، سایر عناصر ساختاری ذکر شده برای پایداری mRNA و کارایی رونویسی بسیار مهم هستند. به عنوان مثال mRNA مجموعه‌ای از عوامل رونویسی را به 5'-UTRs/3'-UTRs جذب می‌کند تا سرعت ترجمه و نیمه عمر 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 به تنهایی 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).

گزارش شده‌اند (۹). نوکلئازها به سرعت RNA تک‌رشته‌ای را تجزیه می‌کنند (۱۰). اگرچه اجزای mRNA تخریب شده باعث فعال شدن بیش از حد سیستم ایمنی می‌شود، توسعه یک سیستم انتقالی مؤثر و ایمن با mRNA اصلاح شده می‌تواند کارایی را افزایش داده و عوارض جانبی را از بین ببرد (۱۱، ۱۲). تاکنون، اشکال مختلف ناقل‌های تحویل و mRNAهای اصلاح شده برای آزمایش اثربخشی درمانی آن‌ها (۱۳)، به ویژه در طول اپیدمی COVID-19 (۱۷-۱۴) عمیقاً مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در نهایت، 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، 5'-UTR، چارچوب خوانش باز (ORF) کدکننده آنتی‌ژن‌های واکسن، 3'-UTR و دم



**شکل (۱):** بیان mRNA کدکننده آنتی‌ژن توسط RNA replicon آلفا ویروسی. A- saRNA مبتنی بر پلاسمید از DNA پلاسمید

به عنوان 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 با واسطه گیرنده به سیتوزول می‌رساند و یک اندوزوم را تشکیل می‌دهد. C- saRNA in vitro رونویسی شده در فرمولاسیون‌های نمکی یا مصنوعی تحویل داده می‌شوند (۲۵).

تکرار شده‌ای 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 آنفلوانزا تجویز می‌شود: واکسن‌های غیرفعال، ضعیف شده زنده و واکسن‌های نو ترکیب. گلیکوپروتئین هم‌گلوتینین 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 آنفلوانزا را موجب می‌شود (۲۹). چندین واکسن mRNA برای ویروس آنفلوانزا ساخته شده است. واکسن mRNA حاوی گلیکوپروتئین هم‌گلوتینین از سویه آنفلوانزای H10N8 یا سویه آنفلوانزای H7N9 در نانوذرات لیپیدی محصور شده<sup>۳</sup> (LNP) مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج ایمنی‌زایی برای هر دو واکسن، بیانگر فعال‌سازی ایمنی هومورال است (۳۰).

#### های:

بیماری هاری یک التهاب مغزی کشنده است که به وسیله‌ی ویروس هاری<sup>۴</sup> (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 گاز گرفتن حیوان هار از جمله سگ، خفاش، راکن و گربه به انسان منتقل می‌گردد. ویروس پس از ورود از طریق اتصالات عصبی، ماهیچه‌ای یا دوک عضلانی و واکنش با گیرنده‌های سلولی مختلف به وسیله‌ی انتقال معکوس آکسونی وارد سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد (۳۱-۳۳). واکسن‌های مختلف هاری مبتنی بر mRNA در آزمایشات بالینی در حال آزمایش هستند. CV7201 و 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 سنسشیال تنفسی<sup>۵</sup> (RSV) یا Human Orthopneumovirus توسط یک ویروس RNA تکرار شده‌ای منفی ایجاد می‌شود که متعلق به خانواده پنوموویریده<sup>۶</sup> 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 تیتراژ آنتی‌بادی خنثی کننده در آزمایشات بالینی شکست خوردند. اخیراً، mRNA-1345 به عنوان واکسن بالقوه مبتنی بر mRNA برای RSV ساخته شده است.

saRNA مبتنی بر پلاسمید از DNA پلاسمید به عنوان یک حامل برای انتقال ژن‌های رپلیکاز و ژن ترانس به هسته استفاده می‌کند. پس از رونویسی در هسته، واحد RNA replicon (ریپلیکاز 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 با واسطه 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 به عنوان حامل مورد نیاز است (۲۴).

#### واکسن‌های RNA در پیشگیری از بیماری‌های عفونی:

واکسن‌های mRNA که به منظور مقابله با سرطان‌ها طراحی شده‌اند، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور را بیان کرده و به واسطه‌ی تحریک ایمنی سلولی موجب مهار سلول‌های سرطانی می‌شوند. بیشتر این واکسن‌ها به عنوان یک روش درمانی و پیشگیرانه مورد بررسی 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 گسترده‌ای 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

##### آنفلوانزا:

آنفلوانزا توسط ویروس آنفلوانزا، که از اعضای خانواده ارتومیکسوویریده<sup>۱</sup> هستند، ایجاد می‌شود که ویروس‌های RNA

<sup>4</sup> Rabies Virus (RABV)

<sup>5</sup> Respiratory Sensitive Virus (RSV)

<sup>6</sup> Pneumoviridae

<sup>1</sup> Tumor associated antigen

<sup>2</sup> Orthomyxoviridae

<sup>3</sup> Lipid Nano Particles

گلیکوپروتئین B و ادجوانت MF59 مقایسه شد. نتایج این پژوهش نشان داد واکسن mRNA دارای اثربخشی، پایداری و ایمنی زایی بیشتری نسبت به واکسن Subunit گلیکوپروتئین B و ادجوانت MF59 دارد (۴۲).

#### ویروس زیکا:

ویروس زیکا<sup>۱</sup> (ZIKV) متعلق به خانواده فلاویویریده<sup>۱۱</sup> 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 ویروس RNA مثبت است که از سه پروتئین ساختاری کپسید (C)، پیش‌غشا (prM)، پوشش (E) و هفت پروتئین ساختاری NS1، NS2A، NS2B، NS3، NS4A، NS4B و 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 mRNA علیه 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. تیتراژ آنتی‌بادی خنثی‌کننده تولید شده توسط واکسن mRNA تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سایر واکسن‌ها بود (۴۴). ۱۸۹۳ واکسن دیگری مبتنی بر mRNA است که ۱۸۹۳ واکسن دیگری مبتنی بر mRNA است که گلیکوپروتئین‌های پیش‌غشایی و پوششی (prM-E) ویروس زیکا را مورد هدف قرار می‌دهد (۴۴). (NCT03014089) یا mRNA1325 یکی 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 و انتظار 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<sup>۲</sup> عامل ایجاد کننده مونونوکلئوز از خانواده هرپس ویروس است. EBV شامل یک هسته پروتئینی به شکل توری، پروتئین پوششی، DNA دورشته‌ای، کپسید ایکوزاهدراال از ۱۶۲ کپسومر، یک پوسته ویروسی و نوکلئوکپسید است. EBV از طریق بزاق افراد آلوده منتقل می‌شود. تلاش‌هایی برای ایجاد واکسن

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 نانوپارتنیکل‌های لیپیدی می‌باشد، بیانگر القای پاسخ ایمنی محافظت کننده در مدل حیوانی این بیماری است (۳۷).

#### متاپنوموویروس انسانی (HMPV) و ویروس پارآنفلوانزا نوع ۳ (PIV3):

متاپنوموویروس انسانی<sup>۷</sup> از خانواده پنوموویریده و ویروس پارآنفلوانزا<sup>۸</sup> از خانواده پارامیکسوویریده پاتوژن‌های تنفسی هستند (۳۸، ۳۹). HMPV یک ویروس RNA تک رشته‌ای 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 تک رشته‌ای 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-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<sup>۹</sup> 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-1647 و mRNA-1443 از پیش ساز گلیکوپروتئین B پوششی (gB) برای تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه HCMV استفاده شده است. تیتراژ 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

1 Zika virus

1 Flaviviridae

1 Epstein-Barr virus (EBV)

7 Human Metapneumovirus (HMPV)

8 Parainfluenza Virus

9 Human Cytomegalovirus (HCMV)

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-2 (RBD) 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 همورال، 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 واکسن‌های mRNA (NCT04816643، NCT04958304، NCT04754594) برای تجویز در کودکان و زنان باردار بی‌خطر هستند. با موفقیت واکسن‌های mRNA برای SARS-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<sup>۱</sup> SARS-CoV-2 را ۲ روز 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

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<sup>۱</sup> (HIV) باعث سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) می‌شود و از خانواده رتروویریده<sup>۴</sup> 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<sup>۵</sup> (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 قابل توجهی افزایش یافت (۴۸). یک مطالعه پیش بالینی دیگر mRNA کد کننده ژن gag را در HIV بررسی کرد که سلول‌های T عملکردی خاص آنتی‌ژن را القا و منجر به تولید لئوسیت‌های T کشنده قوی شد. مطالعه‌ای دیگر اثر تزریق داخل وریدی، یک mRNA کپسولدار شده با نوکلئوزید اصلاح‌شده در LNP VRC01، برای تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده در موش را بررسی کرد. استفاده از یک دوز واحد داخل وریدی HIV-1.127 باعث محافظت موش‌ها شد، بنابراین واکسن‌های mRNA، 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

<sup>1</sup> Virus-like particles

<sup>1</sup> Receptor

<sup>1</sup> Human immunodeficiency virus

<sup>1</sup> Retroviridae

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 نانوامولسیون 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 عضله‌ای موجب القای بالای تیتراژ آنتی‌بادی محافظتی شد اما تجویز داخل پوستی نسبت به درون عضله‌ای 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 تیتراژ آنتی‌بادی‌های محافظتی در روش تجویز عضلانی نسبت به روش جلدی را نشان داد (۶۷).

CV7201 یک واکسن بر پایه mRNA است که توسط شرکت کورواک<sup>۱</sup> 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 تیتراژ آنتی‌بادی القا شده توسط CVV201، در تجویز بدون سوزن نسبت به تزریق با سوزن برتری داشت. ترکیب دو یا چند روش و روش‌های گوناگون

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 آنتی‌بادی‌های خنثی کننده تبدیل می‌کند (۵۹). آزمایش بالینی فاز I انسانی واکسن mRNA-1273 بر روی ۴۵ داوطلب انجام گرفت و پاسخ آنتی‌بادی در همه شرکت‌کنندگان ثبت شد و هیچ نگرانی ایمنی محدودکننده کارآزمایی وجود نداشت. بیش از ۵۰ درصد از شرکت‌کنندگان علائم خفیفی مانند خستگی، لرز، سردرد و درد در محل تزریق را گزارش کردند (۶۰). کارآزمایی‌های فاز II/III نیز اثربخشی قابل توجهی را در اثربخشی mRNA-1273 vaccine نشان دادند.

#### چالش‌های اولیه برای واکسن‌های RNA:

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 عمده‌ای 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<sup>۲</sup> 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:

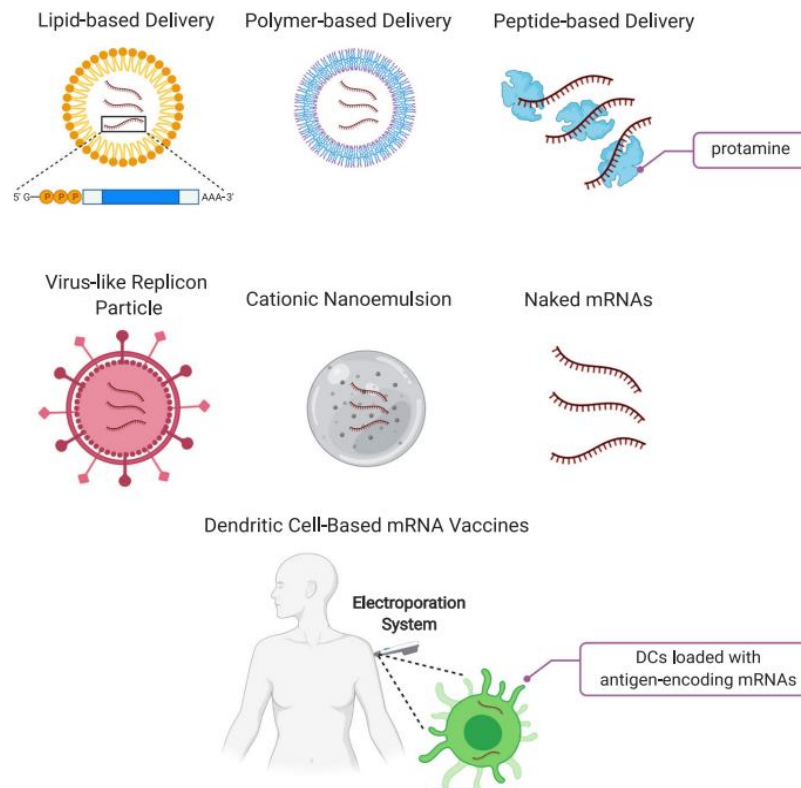
انتخاب روش بهینه تجویز و فرمولاسیون واکسن‌های mRNA برای تعیین سینتیک و موثر بودن واکنش‌های ایمنی ضروری است. تجویز داخل وریدی mRNA بدون پوشش یا برهنه منجر به تخریب سریع توسط ریبونوکلازها و تحریک پاسخ ایمنی ذاتی می‌شود.

<sup>1</sup> CureVac

<sup>2</sup> (HPLC)

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).

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 ریبونوکلازها و جذب مؤثر به سلول هدف، تفکیک آسان حامل از



**شکل (۲):** روشهای اصلی تحویل واکسنهای mRNA. 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، نانومولسیون کاتیونی، mRNAهای برهنه و تحویل مبتنی بر سلول دندریتیک (۲۵).

نانوپارتیکلهای مرکب برای انتقال و تحویل واکسنهای RNA و DNA از میان غشای سلولی استفاده شدهاند (۵۱).

### نتیجه گیری

پیشرفت‌های تکنولوژیکی در بیولوژی RNA، شیمی، پایداری و سیستمهای تحویل، توسعه واکسنهای mRNA سنتتیک را تسریع کرده است. پاسخهای ایمنی قوی، طولانی مدت و ایمن مشاهده شده 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

### طراحی واکسن بر پایه اسید نوکلئیک:

استفاده از کدهای ژنتیکی برای تولید مستقیم پروتئینهای ویروسی یک روش جایگزین امیدوارکننده برای طراحی و تولید واکسن به صورت سنتی است. اما متأسفانه 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

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.

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

## References:

- 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.
- Scheibelhofer S, Thalhamer J, Weiss R. DNA and mRNA vaccination against allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(7):679-88.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Naik R, Peden K. Regulatory considerations on the development of mRNA vaccines. 2020.
- Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opinion Immunol* 2020;65:14-20.
- 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.
- 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.
- Zhu G, Zhang F, Ni Q, Niu G, Chen X. Efficient nanovaccine delivery in cancer immunotherapy. *ACS Nano* 2017;11(3):2387-92.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 vitro reconstituted virus-like particles. *PLoS One* 2019;14(6):e0215031.
  24. Englezou PC, Sapet C, Démoulin 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 Velhuis 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-Uruëña 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, Roupheal 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<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> T follicular helper cells. *Front Immunol* 2017;8:1539.
68. Lutz J, Lazzaro S, Habbedine 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.

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

Sahar Akbarizadeh-Khajeh,<sup>1</sup> Ali Farhadi Biregani,<sup>2</sup> Abbas Doosti<sup>3\*</sup>

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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran

<sup>2</sup> Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>3</sup> Biotechnology Research Center, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran  
(Corresponding Author)