

## روش‌های درمانی جدید با هدف درمان بیماری کرونای جدید ۲۰۱۹: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۰۸ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۲/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۵/۳۰

محسن شیخ حسن<sup>۱</sup>، حامد منوچهری<sup>۲</sup>،  
مسعود سعیدی جم<sup>۲\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، گروه سلول‌های بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی، قم، ایران.

۲- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ویروس کرونای به شدت مسری جدید تحت عنوان SARS-CoV-2 در اواخر ۲۰۱۹ ابتدا در شهر ووهان چین پدیدار شد. این ویروس تا ۱۷ شهریور ۱۳۹۹، در ۲۱۶ کشور جهان از جمله ایران گسترش یافت. به طوری که تا ۱۷ شهریور ۱۳۹۹، تعداد مبتلایان و افراد فوت شده در سراسر جهان به ترتیب ۲۷۰۳۲۶۱۷ و ۸۸۱۴۶۴ نفر بوده است. بنابراین معرفی درمان‌های موجود برای این ویروس، به عنوان یک معضل جهانی، ضروری به نظر می‌رسد. مقالات برای بررسی از Embase، Medline و Google Scholar انتخاب شدند. مقالات کامل به زبان انگلیسی که از اول دسامبر ۲۰۱۹ تا ۱۰ آگوست ۲۰۲۰ منتشر شده بودند، مورداستفاده قرار گرفتند. اصطلاحات جستجو شده شامل ترکیبی از COVID-19, SARS-COV-2, Convalescent plasma treatment for Covid-19, Antiviral, Antibacterial, Vaccines و Monoclonal antibodies است. هیچ محدودیتی در نوع مطالعه واجد شرایط برای ورود به این مقاله وجود نداشت. روش‌های درمانی مختلف را به طور کلی می‌توان به گروه small molecules و بیولوژیک‌ها تقسیم نمود. از بین داروهای Small molecule که با موفقیت چشم‌گیر همراه بوده‌اند می‌توان به Remdesivir اشاره نمود. جداسازی و انتقال پلاسمای خون افراد بیمار بهبود یافته از COVID-19 به بیماران جدید و استفاده از پروتئین نوترکیب مبدل آنژیوتانسین ۲ از درمان‌های بیولوژیک موفق بوده است. به هر حال تلاش برای ساخت سایر محصولات موثر و امیدبخش بیولوژیک در حال انجام است. تولید واکسن ایمن و کارا می‌تواند باعث جهش عظیمی در ریشه کردن بیماری شود. همچنین استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد COVID-19 و محصولات مبتنی بر سلول‌های بنیادی می‌تواند باعث موفقیت بزرگی در درمان بیماری شود.

**کلمات کلیدی:** محصولات بیولوژیک، کوید ۱۹، دارودرمانی، روش درمانی، واکسن.

\* نویسنده مسئول: همدان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی.

تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۸۰۴۶۲

E-mail: sjam110@yahoo.com

شد.<sup>۱</sup> هر دو این ویروس‌ها که گمان می‌رود از خفاش‌ها منشأ گرفته باشند، به ترتیب به گربه زبّاد (Civet cats) و شتر انتقال یافته و عوارض و مرگ‌ومیر انسانی چشمگیری را ایجاد نمودند. در حالی که سایر ویروس‌های کرونا همانند HCoV-NL63، HCoV-229E، HCoV-OC43 و HKU1 به طور معمول باعث عفونت خفیف دستگاه تنفسی فوقانی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی شده و در نهایت توانستند به ذات‌الریه منجر گردیده یا باعث تشدید بیماری انسداد

در دو دهه اول از قرن ۲۱، ما شاهد ظهور ویروس کرونا در شرق و غرب آسیا بوده‌ایم. در سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ میلادی، سندرم حاد تنفسی شدید (SARS) باعث آلودگی بیش از ۸۰۰۰ نفر و مرگ‌ومیر ۷۷۴ نفر گردید. پس از گذشت ۱۰ سال، کرونا ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV یا nCoV-2012) به عنوان عامل ایجاد عفونت شدید دستگاه تنفسی تحتانی در انسان، در خاورمیانه شیوع پیدا کرد. این سندرم باعث مرگ‌ومیر ۸۵۸ نفر و آلودگی ۲۴۹۴ نفر

از جمله DNA و RNA پلیمرها، گلیکوزیلاسیون پروتئین ویروسی، مونتاژ ویروس (Virus assembly)، انتقال ذرات جدید ویروسی و رهاسازی ویروس و همچنین مهارکننده پروتئازی جهت مقابله با ویروس بنا شده است و شامل داروهای ضد ویروسی، داروهای ضد مالاریایی، داروهای ضد HIV، داروهای ضد التهابی و داروهای کورتیکواستروئید می‌باشند (شکل ۱-الف).<sup>۶۵</sup> از جمله داروهای دارای مکانیسم مهارکننده پروتئازی که جهت بهبود COVID-19 مورد استفاده قرار گرفته، می‌توان به داروهای ضد ویروسی داروناور (Darunavir)، نلفیناویر (Nelfinavir) و ساکیناویر (Saquinavir) و داروی ضد آسم مونته لوکاست (Montelukast) و داروی ضد حساسیت فکسوفنادین (Fexofenadine) اشاره نمود.<sup>۷</sup> دیگر داروی ضد ویروسی مورد استفاده جهت درمان COVID-19 ریباویرین (Ribavirin) می‌باشد.<sup>۸</sup> ریباویرین یک آنالوگ گوانوزین است که در تکثیر ویروس های RNA و DNA دخالت دارد.<sup>۸</sup> همچنین، آرییدول (Arbidol) یک آنتی‌ویروس غیرنوکلئوزیدی است که در سال ۱۹۹۰ برای درمان آنفلوآنزا در دو کشور روسیه و چین تأیید شده است. سوفوسبوویر (Sofosbuvir) یک داروی ضد ویروسی با منشا آنالوگ نوکلئوتیدی است که استفاده از آن برای عفونت ویروس هپاتیت C تأیید شده است.<sup>۹</sup>

داروهای ضد ویروسی از سه مکانیسم جهت مقابله با ویروس استفاده می‌نمایند که شامل مهار همانندسازی ویروس، مهار کانال‌های یونی و مهار پروتئاز سرین می‌باشد.<sup>۶</sup> پیش از شروع تکثیر سریع ویروس باید از درمان ضد ویروسی استفاده کرد.<sup>۱۰</sup> درمان جایگزینی سورفکتانت ممکن است در بهبود عملکرد تنفس مؤثر باشد.<sup>۱۱</sup> افزون‌براین، اثر درمانی چاپرون‌های دارویی که باعث تشکیل فولدینگ صحیح پروتئین در شبکه اندوپلاسمی می‌شوند، به‌عنوان یک کاهش دهنده استرس شبکه اندوپلاسمی و سرکوب اختلال عملکرد سلولی، التهاب و آپوپتوز در نظر گرفته می‌شود و بنابراین نشان‌دهنده یک استراتژی درمانی امیدوارکننده در COVID-19 است.<sup>۱۰</sup>

درمان با استفاده از چاپرون ممکن است افزون‌بر این وقت بیشتری را بخرد تا بتواند بیماران را از طریق درمان ضد ویروسی با سلول‌های آلوده زنده درمان کند.<sup>۱۰</sup> چندین کاندید دارویی چاپرونی شامل تائورو د اوکسی کولیک اسید (Tauroursodeoxycholic acid) یا (TUDCA) و ۴-فنیل بوتیریک اسید (PBA)، ممکن است راهکارهای

مزمین ریوی یا نارسایی مزمین قلبی به‌ویژه در افراد مسن شوند.<sup>۲</sup> در انتهای سال ۲۰۱۹، یک ویروس جدید کرونا تحت عنوان SARS-CoV-2 که باعث ایجاد بیماری شدید تنفسی موسوم به COVID-19 می‌شود، در شهر ووهان استان هوبئی چین پدیدار شد. احتمالاً منبع اصلی این ویروس، حیواناتی همچون خفاش، گربه و مار می‌باشند. با استناد بر اطلاعات حاصل از سایت جهانی <https://www.who.int> تا هفت سپتامبر ۲۰۲۰، ابتلا به این ویروس در ۲۱۶ کشور از جمله ایران تأیید شده است. به‌طوری که براساس گزارش وزارت بهداشت ایران تا ۱۷ شهریورماه، تعداد موارد ابتلا به این ویروس در ایران ۳۳۸۸۱۰ نفر و تعداد افراد فوت شده ۲۲۴۱۰ نفر گزارش شده است. همچنین، طبق گزارشات سازمان جهانی بهداشت تا هفت سپتامبر ۲۰۲۰، تعداد موارد ابتلا به این ویروس ۲۷۰۳۲۶۱۷ نفر و تعداد افراد فوت شده ۸۱۴۶۴ نفر گزارش شده است. به‌طوری که سازمان بهداشت جهانی، در مارس ۲۰۲۰، این بیماری را به‌عنوان یک بیماری جهانی (Pandemic) معرفی نمود.

باتوجه به این که این ویروس تبدیل به یک معضل جهانی شده است، به روش‌های درمانی جدید و کارا، جهت بهبود بیماران مبتلا و کاهش نرخ ابتلا به آن نیاز می‌باشد. مقالات برای بررسی از Embase، Medline و Google Scholar انتخاب شدند. مقالات کامل به زبان انگلیسی، که از اول دسامبر ۲۰۱۹ تا ۱۰ آگوست ۲۰۲۰ منتشر شده بودند، مورد استفاده قرار گرفتند. اصطلاحات جستجو شده شامل ترکیبی از COVID-19، SARS-COV-2، Antibacterial، Chloroquine، Chloroquine phosphate، Convalescent plasma، Hydroxychloroquine، Remdesivir، Monoclonal vaccine و antibodies است. هیچ محدودیتی در نوع مطالعه واجد شرایط برای ورود به این مقاله وجود نداشت. اگرچه تعداد مبتلایان به طور مداوم رو به افزایش است، اما هنوز هیچ داروی تأیید شده توسط FDA برای COVID-19 وجود ندارد. در حال حاضر، روش درمانی که به افراد آسیب دیده ارایه می‌شود، به‌طور معمول مبتنی بر علائم است.<sup>۳،۴</sup>

با این حال، تاکنون روش‌های درمانی مختلفی جهت حل این معضل پیشنهاد و استفاده شده است (شکل ۱). از جمله مهمترین روش‌های درمانی برای بهبود و درمان این بیماری، استفاده از داروهای با ساختار مولکولی کوچک (Small molecule) می‌باشد که معمولاً عملکرد آن‌ها براساس مکانیسم‌های مهار آنزیم‌های ویروسی

واجد شرایط جهت تیمار با دارونما) انجام پذیرفت.<sup>۱۶</sup> به طوری که ۵۳۱ بیمار (۹۸/۲٪) از افراد واجد شرایط دریافت رمدسیویر، تحت درمان قرار گرفتند. ۴۹ بیمار پیش از ۱۰ روز به دلیل بروز یک عارضه جانبی یا به دلیل یک عارضه جانبی جدی غیر از مرگ (۳۶ بیمار) از این مطالعه خارج شدند. ۵۱۸ بیمار (۹۹/۲٪) از بیماران واجد شرایط، دارونما دریافت کردند.

نتایج اولیه این کارآزمایی بالینی حاکی از آن است که مصرف یک دوره ۱۰ روزه رمدسیویر نسبت به دارونما در مرحله بیماران بستری مبتلا به COVID-19 نتایج بالینی بهتری را نشان می‌دهد.<sup>۱۶</sup> دیگر داروی پیشنهاد شده جهت درمان و بهبود بیماران مبتلا به COVID-19، داروی مهارکننده پروتئازی با نام تجاری کالترا (Kaletra) می‌باشد که به مهار یک آنزیم کلیدی که به تکثیر ویروس کمک می‌کند پرداخته و ترکیبی از دو داروی ضد ویروسی ریتوناویر و لوپیناویر (Lopinavir/ Ritonavir) می‌باشد که جهت درمان HIV و مالاریا مورد استفاده قرار گرفته‌اند.<sup>۷</sup> استفاده از این دارو جهت درمان SARS با عوارض جانبی کم و نتایج مثبتی همراه بوده است.<sup>۱۷</sup>

فاوپیرواویر (Favipiravir) اولین داروی تایید شده کرونای جدید در چین می‌باشد.<sup>۱۷</sup> این داروی ضد ویروس آنفلوانزا همراه با دو داروی ضد مالاریا با نام‌های تجاری کلروکین (Chloroquine) و هیدروکسی کلروکویین (Hydroxychloroquine) کارایی خوبی را در طی آزمایشات بالینی نشان دادند. به طوری که فاوپیرواویر عوارض جانبی ملایمی را پس از انجام آزمایشات بالینی در افراد مبتلا به COVID-19 نشان داد.<sup>۱۷</sup>

همچنین، یک مطالعه بالینی توسط Gautret و همکاران بر روی ۴۲ بیمار مبتلا به COVID-19 که شامل ۲۶ بیمار تیمار شده با هیدروکسی کلروکین و ۱۶ بیماری که هیچ دارویی را مصرف نکردند، انجام شد. به طوری که، شش بیمار از گروهی که داروی هیدروکسی کلروکین را مصرف کردند خارج شدند و در نهایت ۲۰ بیمار که دارو را مصرف کردند مورد پیگیری قرار گرفتند. طی شش روز پیگیری گروهی که دارو مصرف کردند ۷۰٪ بهبود پیدا کردند. فقط زمانی که هیدروکسی کلروکین با آزیترامیسین ترکیب می‌شود پس از شش روز باعث ایجاد بهبودی ۱۰۰٪ می‌شود.<sup>۱۸</sup> اگرچه، یک مطالعه بالینی فاز ۲ بر روی ۸۱ بیمار مبتلا به COVID-19 گزارش نمود که مصرف دوز بالای هیدروکسی کلروکویین (۶۰۰ mg) دوبار در روز به مدت ۱۰

درمانی امیدوارکننده را در این زمینه ارائه دهند.<sup>۱۹</sup> درمان ترکیبی سوفوسیویر/دکلاتاسویر (Daclatasvir)، آنتی‌ویروس‌های با عملکرد مستقیم که به طور معمول برای درمان هپاتیت C استفاده شده‌اند، بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به COVID-19 با علائم متوسط تا شدید در ایران در حال بررسی می‌باشد.<sup>۱۲</sup>

یک تیم پژوهشگر در موسسه ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی موسسه ملی بهداشت ایالات متحده (National Institute of Health)، گزارش دادند که یک داروی مبتنی بر مولکول‌های کوچک به نام رمدسیویر (Remdesivir) که جزو آنالوگ‌های نوکلئوتیدی است و آنزیم RdRp ویروس را مهار می‌کند که توسط شرکت زیست دارویی گیلیاد (Gilead)، پیش‌تر جهت درمان بیماری ابولا تهیه شده بود، می‌تواند با موفقیت باعث پیشگیری و درمان MERS در مدل حیوانی میمون گردد. همچنین، شرکت گیلیاد اعلام کرده است که نتایج مثبتی را بر طبق آزمایشات *In vivo* و *In vivo* این دارو بر روی SARS و MERS مشاهده کرده است.<sup>۱۳</sup>

بر همین اساس، یک مطالعه کلینیکی فاز ۳ با استفاده از این دارو بر روی ۲۷۰ بیمار مبتلا به COVID-19 همراه با علائم ملایم تا شدید در چین در حال انجام می‌باشد. در نتیجه از این دارو به عنوان یکی از داروهای مناسب جهت کاهش عوارض ناشی از این ویروس نام برده می‌شود. همچنین مطالعه کلینیکی دیگری با استفاده از این دارو بر روی ۵۳ بیمار نشان داد که این دارو باعث کاهش نیاز اکسیژن در ۶۸٪ بیماران مبتلا به COVID-19 گردید.<sup>۱۴</sup>

نتیجه یک مطالعه بالینی انجام شده بر روی ۱۵۸ بیمار نشان داد که مصرف رمدسیویر در بیماران مبتلا به COVID-19 هیچگونه بهبود درمانی معناداری را به همراه ندارد.<sup>۱۵</sup> با این حال، مصرف این دارو باعث کاهش دوره درمان در بیماران گردید.<sup>۱۵</sup> همچنین، در این مطالعه علائم جانبی ایجاد شده در گروه بیمارانی که رمدسیویر مصرف نمودند و همینطور در افرادی که دارونما (Placebo) مصرف کردند، باعث شد درمان با رمدسیویر در ۱۲٪ از آن‌ها که دارو مصرف کرده بودند و ۵٪ آن‌هایی که دارونما مصرف کرده بودند، متوقف شود. همچنین تفاوت دیده شده در کاهش زمان بهبود به دنبال مصرف رمدسیویر معنادار نبود.<sup>۱۵</sup>

یک مطالعه بالینی تصادفی با افراد تحت مطالعه بیشتر، بر روی ۱۰۵۹ (۵۳۸) بیمار واجد شرایط جهت تیمار با رمدسیویر و ۵۲۱ بیمار

مکانیکی یا اکسیژن را به تنهایی به مدت ۲۸ روز دریافت می‌کردند، گردید، درحالی‌که بین افرادی که هیچگونه پشتیبانی تنفسی دریافت نکردند، چنین تاثیری را به همراه نداشت.<sup>۳۳</sup>

یکی از عناصر اصلی در عفونت ویروسی روند ورود ویروس به سلول‌های میزبان است. در دو دهه گذشته، در مورد اهمیت مسیر اندوسیتوز (Endocytic) و روند اتوفازی در ورود ویروس و نکثیر ویروس، درک فزاینده‌ای ایجاد شده است. در نتیجه، مسیر اندوسیتوز شامل آندوزوم و لیزوزوم به اهداف مهم برای توسعه استراتژی‌های درمانی در مبارزه با بیماری‌های ناشی از SARS-CoV-2 تبدیل شده است.<sup>۲۴</sup> در نتیجه، به‌نظر می‌رسد چندین مهارکننده که مسیر آندوسیتیک را هدف قرار می‌دهند، دارای پتانسیل درمانی در درمان COVID-19 هستند، از جمله کلروکوئین که با این‌که بر میزان بیان ACE2 در سطوح سلولی تأثیر نمی‌گذارد، اما گلیکوزیلاسیون ترمینال ACE2 را مهار می‌کند و همچنین کلرپرومازین (Chlorpromazine) که مهارکننده اندوسیتوز به واسطه کلاتین می‌باشد.<sup>۲۴</sup>

دیگر استراتژی مورد نظر، استفاده از برم‌هگزین (Bromhexine) (یک مشتق حاصل از گیاه واسیسین می‌باشد) در یک دوز مشخصی است که به‌طور انتخابی باعث مهار TMPRSS2 (ژن کدکننده پروتئاز تراغشایی، سرین ۲) گردد و از این طریق، ورود اختصاصی ویروس از طریق TMPRSS2 را مهار می‌کند که راهکاری است که احتمالاً می‌تواند در برابر SARS-CoV-2 مؤثر باشد.

یک کارآزمایی بالینی با شماره ثبت شده NCT04273763 به بررسی تأثیر ایمنی و اثربخشی قرص‌های برم‌هگزین کلرید (Bromhexin HCL) همراه با درمان‌های استاندارد در مقایسه با درمان‌های استاندارد به تنهایی بر روی بیماران مشکوک و بیماران مبتلا به COVID خفیف و معمول پرداخت.<sup>۲۵</sup>

به‌طوری‌که درمان با قرص‌های برم‌هگزین کلرید همراه با درمان‌های استاندارد، آسیب ریه را تا حدودی کاهش داده و هیچ عارضه جانبی را نشان نداد.<sup>۲۵</sup> همچنین این استراتژی درمانی مورد استفاده در این کارآزمایی بالینی باعث کاهش روزهای موردنیاز جهت استنشاق اکسیژن در بیماران در مقایسه استراتژی درمانی با استفاده از روش‌های درمانی استاندارد به تنهایی شد.<sup>۲۵</sup> دیگر استراتژی‌های درمانی پرکاربرد جهت درمان COVID-19، استفاده از محصولات بیولوژیک (Biologics) می‌باشد (شکل ۱-ب). از جمله این

روز) به‌دلیل خطرات احتمالی ایمنی آن، به‌ویژه هنگامی که به‌طور همزمان با آزیترومایسین و اوسلتامیویر (Oseltamivir) مصرف می‌شود توصیه نمی‌گردد، درحالی‌که دوز پایین این دارو (۴۵۰ mg) دوبار در روز اول و سپس یکبار به‌مدت چهار روز) توصیه شده است.<sup>۱۹</sup> همچنین مطالعه بالینی انجام شده توسط Gautret و همکاران نشان داد که اضافه شدن آزیترومایسین به هیدروکسی‌کلروکین، باعث افزایش قابلیت حذف ویروس در آن می‌شود.<sup>۱۸</sup> با این حال، نتیجه‌ای متناقض با نتایج پیشین نیز در مطالعه انجام شده توسط Molina و همکاران گزارش شد.<sup>۲۰</sup>

به‌طوری‌که طبق گزارش این پژوهشگران، استفاده از ترکیب هیدروکسی‌کلروکوئین و آزیترومایسین هیچگونه تأثیر بالینی مثبتی را بر روی بیماران مبتلا به عفونت شدید COVID-19 نشان نداد.<sup>۲۰</sup> همچنین، نتایج حاصل از یک مطالعه نشان داد که اضافه نمودن زینک سولفات به ترکیب هیدروکسی‌کلروکوئین و آزیترومایسین می‌تواند باعث بهبود اثر این استراتژی درمانی جهت درمان بیماران مبتلا به COVID-19 شود.<sup>۲۱</sup>

همچنین، پژوهش‌های آزمایشگاهی نشان داد که داروی ایورمکتین (Ivermectin) که یک داروی ضدانگلی است و در فرآیند واردات هسته‌ای (Nuclear import) اختلال ایجاد می‌کند و احتمالاً تأثیر خود را بر SARS-CoV2 بر همین اساس اعمال می‌کند، می‌تواند به‌عنوان یک داروی امیدوارکننده جهت درمان COVID-19 مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۲۲</sup> دگزامتازون (Dexamethasone) یک داروی کورتیکواستروئیدی است که در طیف گسترده‌ای از شرایط به‌دلیل داشتن اثرات ضدالتهابی و سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۲۳</sup> در یک کارآزمایی بالینی فاز ۳/۲ از دگزامتازون به‌صورت خوراکی یا داخل وریدی به‌منظور کاهش پیشرفت در نارسایی تنفسی و در نهایت مرگ برای بیماران مبتلا به COVID-19 استفاده شد.<sup>۲۳</sup>

به‌طوری‌که در این مطالعه در مجموع، ۲۱۰۴ بیمار جهت دریافت دگزامتازون و ۴۳۲۱ بیمار جهت دریافت درمان‌های مراقبتی معمول شرکت نمودند.<sup>۲۳</sup> به‌طورکلی، ۴۸۲ بیمار (۲۲/۹٪) در گروه دگزامتازون و ۱۱۱۰ بیمار (۲۵/۷٪) در گروه درمان‌های مراقبتی معمول طی ۲۸ روز فوت کردند.<sup>۲۳</sup> در کل، استفاده از دگزامتازون منجر به مرگ‌ومیر کمتر در میان افرادی که به‌طور تصادفی تهویه

همچنین واکسن‌ها دیگر محصولات بیولوژیک هستند که جهت درمان این بیماری مورد استفاده قرار خواهند گرفت. به‌طوری‌که تا ماه آگوست ۲۰۲۰، بیش از ۱۶۵ مورد واکسن‌های مبتنی بر DNA، mRNA، پروتئین و ذرات شبه ویروسی (Virus-like particle) جهت پیشگیری و مقابله با COVID-19 در حال طراحی، ساخت، توسعه و بررسی می‌باشند (جدول ۲).<sup>۱۷، ۳۸، ۳۹</sup>

به‌طوری‌که، ۱۳۹ واکسن در آزمایشات پیش بالینی، ۲۵ واکسن در فاز I بالینی، ۱۷ واکسن در فاز II بالینی و شش واکسن در فاز III بالینی در حال بررسی می‌باشند.<sup>۴۰</sup> در یک مطالعه حیوانی، مرحله اول فاز پری‌کلینیکال ساخت واکسن زیرواحد پروتئین نوترکیب MERS-CoV نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داد، به‌طوری‌که موش‌ها پس از تزریق واکسن، مقدار آنتی‌بادی لازم را برای مقابله با COVID-19 تولید نمودند.<sup>۴۱</sup>

همچنین، یک واکسن مبتنی بر mRNA که داخل یک نانوذره لیپیدی کپسوله شده بود و دامنه اتصال به گیرنده SARS-CoV-2 را کد می‌نمود و تحت عنوان ARCoV نام‌گذاری شده بود، بر علیه SARS-CoV-2 مورد بررسی قرار گرفت.<sup>۴۲</sup> تزریق داخل عضلانی این واکسن باعث تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده بسیار قوی در برابر SARS-CoV-2 و همچنین ایجاد پاسخ سلولی مبتنی بر Th1 در موش‌ها و پستانداران غیرانسانی شد.<sup>۴۲</sup>

بین ۲۳ آپریل و ۲۱ می ۲۰۲۰، ۱۰۷۷ شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی واکسن تولید شده توسط دانشگاه آکسفورد و آسترانیکا (AstraZeneca) ثبت نام کردند.<sup>۴۳</sup> به‌طوری‌که، به ۵۴۳ نفر داوطلب سالم، واکسن ضدکرونا با ناقل آدنوویروسی شامپانزه که پروتئین خوشه‌ای SARS-CoV-2 را بیان می‌نماید و تحت عنوان ChAdOx1 شناخته می‌شود، تزریق گردید.<sup>۴۳</sup> همچنین در این کارآزمایی بالینی فاز I/II از واکسن کوژوگه منگوکوکی تحت عنوان MenACWY به‌عنوان کنترل استفاده گردید و این واکسن به ۵۳۴ داوطلب سالم تزریق شد.<sup>۴۳</sup>

واکنش‌های موضعی و سیستمیک در گروه ChAdOx1 nCoV-19 شایع‌تر بود و با استفاده از پاراستامول، بسیاری از عوارض جانبی همچون درد، احساس تب، لرز، درد عضلانی، سردرد و ضعف کاهش می‌یافت. هیچگونه عارضه جانبی جدی مربوط به ChAdOx1 nCoV-19 رخ نداد. در گروه ChAdOx1 nCoV-19، پاسخ‌های سلول T ویژه

محصولات، مشتقات خونی پلاسما می‌باشند که توسط روش پلاسمافرزیز (Plasmapheresis) از خون افراد بهبود یافته جداسازی می‌گردند. استفاده از پلاسما خون افراد بیمار (Convalescent plasma) پس از بهبودی و انتقال و تزریق آن به بیماران مبتلا به COVID-19 به‌تازگی مورد بررسی قرار گرفته و با نتایج موفقیت آمیزی همراه بوده است.<sup>۳۱-۳۲</sup>

به‌طوری‌که این استراتژی درمانی به‌عنوان یک درمان COVID-19، توسط FDA تایید گردید.<sup>۳۲</sup> همچنین تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر ضد خوشه پروتئینی (Spike Protein) SARS-CoV-2 و گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin-converting enzyme 2 یا ACE2)، استراتژی درمانی دیگری است که جهت دستیابی به آن، پژوهشگران در حال تلاش می‌باشند.<sup>۳۳</sup>

در تاریخ یک آپریل ۲۰۲۰، FDA اولین آزمایش آنتی‌بادی را در ایالات متحده برای تشخیص کروناویروس تأیید نمود.<sup>۳۴</sup> برای هدف قرار دادن کل خوشه پروتئینی یا دامنه‌های پروتئینی SARS-CoV-2، از چندین روش به‌خوبی تثبیت شده برای جداسازی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال SARS-CoV-2 استفاده شده است (جدول ۱).<sup>۳۵</sup> پژوهشگران توانستند دارویی با نام آنزیم محلول نوترکیب مبدل آنژیوتانسین ۲ انسانی (Human recombinant soluble angiotensin-converting enzyme 2) را تولید نمایند که امکان مهار عفونت حاصل از SARS-CoV-2 را در مراحل اولیه فراهم می‌سازد.<sup>۳۶</sup>

اکتورا (Actemra) یا توسیلیزوماب (Tocilizumab) یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضدروماتیسمی بهبوددهنده بیماری (DMARD) است که برای آرتریت روماتوئید و آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانان تأیید شده است.<sup>۳۷</sup> این دارو، اینترلوکین-۶ را که پروتئینی است که در پاسخ‌های ایمنی طبیعی نقش دارد، مسدود می‌کند.

در نتیجه باعث کاهش یکی از مشکلات جدی احتمالی سیستم ایمنی بدن به نام طوفان سایتوکینی می‌شود. افراد مبتلا به COVID-19، نیز در معرض خطر طوفان سایتوکینی قرار دارند، در نتیجه اکتورا با مسدود کردن اینترلوکین-۶، به آرامش سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند و اعتقاد بر این است که در مدیریت طوفان‌های سایتوکینی نیز کمک می‌نماید.<sup>۳۷</sup> به‌طوری‌که طی یک مطالعه بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به COVID-19 مشخص شد که استفاده از این داروی بیولوژیک می‌تواند باعث کاهش طوفان سایتوکینی در بیماران مبتلا شود.<sup>۳۷</sup>

عملکردی در هفت بیمار مبتلا به COVID-19 گردد.<sup>۴۵</sup> به‌صورتی که تزریق این سلول‌ها به بیماران باعث بهبود معنادار در عملکرد ریه و کاهش علائم آن‌ها گردید.<sup>۴۶</sup> در یک مطالعه بالینی موردی، یک بیمار ۶۶ ساله مبتلا به COVID-19، با پلاسمای خون افراد بیمار بهبودیافته تیمار شد. سپس، این بیمار با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف تیمار گردید. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریق داخل وریدی پلاسمای خون افراد بیمار پس از بهبودی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف ممکن است برای درمان بیماران مبتلا به COVID-19 شدید، با مهار نمودن طوفان سیتوکین، ارتقاء ترمیم آسیب ریه و بهبود عملکرد ریوی، خصوصیات هم‌افزایی نشان دهد.<sup>۴۸</sup>

همچنین یک مطالعه بالینی بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به COVID-19 گزارش نمود که استفاده از آگزوزوم به دست آمده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می‌تواند باعث بهبود اکسیژن‌رسانی، مهار طوفان سیتوکینی و بازسازی سیستم ایمنی در ۱۷ نفر از این بیماران گردد و با توجه به اینکه روشی ایمن و کارا می‌باشد، می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی درمانی امیدوارکننده جهت درمان این بیماری مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۴۹</sup>

یکی از درمان‌های مبتنی بر محصولات بیولوژیک که برای درمان COVID-19 پیشنهاد شده است، میکرو RNA ها (miRNAs) می‌باشند که باعث تنظیم سنتز پروتئین در مرحله‌ی ترجمه می‌شوند.<sup>۵۰</sup> در یک مطالعه‌ی تحلیلی که به شناسایی میکروRNAهای کاملاً مکمل (Completely Complementary miRNA) با RNA ژنومی ویروسی در نواحی کد کننده، 3-UTR و 5-UTR پرداختند از میان ۲۵۶۵ میکرو RNA بررسی شده، miR-4778-3p، miR-6864-5p و miR-5197-3p به‌طور کامل توانایی اتصال به ژنوم ویروسی را داشتند. یافته‌های این مطالعه بیانگر اتصال ضعیف این میکروRNAهای کاملاً مکمل به ۱۷۵۰۸ ژن انسانی و در نتیجه نداشتن عوارض جانبی در انسان می‌باشد.<sup>۵۱</sup>

بنابراین استفاده از سایر محصولات مبتنی بر مکانیسم RNA مداخله‌گر (RNAi) از جمله siRNAها در این زمینه می‌تواند نویدبخش باشد. دیگر محصول بیولوژیک مبتنی بر نوکلئیک اسیدها که به‌طور بالقوه قابلیت استفاده در درمان کرونا ویروس جدید را دارند، آنتامرای مبتنی بر RNA یا DNA می‌باشند که به همانند

پروتئین خوشه در روز ۱۴ به اوج خود رسید. همچنین پاسخ IgG ضد پروتئین خوشه در روز ۲۸ افزایش یافت و به‌دنبال استفاده از یک دوز دوم پاسخ‌های ایمنی تقویت شدند.<sup>۴۳</sup> پاسخ آنتی‌بادی خنثی‌کننده علیه SARS-CoV-2 در ۳۲ (۹۱٪) از ۳۵ شرکت‌کننده پس از استفاده از یک دوز واحد واکسن و هنگامی که MNA80 اندازه‌گیری شد و در ۳۵ (۱۰۰٪) شرکت‌کننده هنگامی که PRNT50 اندازه‌گیری شد، تایید گردید.<sup>۴۳</sup> پس از دوز تقویت‌کننده، همه شرکت‌کنندگان فعالیت خنثی داشتند. پاسخ‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده به‌شدت با سطح آنتی‌بادی اندازه‌گیری شده توسط ELISA در ارتباط بود. واکسن ChAdOx1 مشخصات ایمنی چشمگیری را نشان داد و استفاده مجدد از این واکسن باعث افزایش پاسخ آنتی‌بادی گردید.<sup>۴۳</sup>

همچنین استفاده از این واکسن سبب القای پاسخ ایمنی هومورال و سلولی در افراد شرکت‌کننده گردید.<sup>۴۳</sup> در دیگر مطالعه بالینی فاز ۱ که توسط شرکت مدرنا (Moderna) انجام پذیرفت و در آن ۴۵ فرد سالم شرکت داشتند، تزریق واکسن mRNA-127 در افراد شرکت‌کننده، باعث القای پاسخ ایمنی علیه SARS-CoV-2 در تمامی افراد شرکت‌کننده گردید و با عوارض جانبی جدی همراه نبود.<sup>۴۴</sup> به‌طوری‌که عوارض جانبی ناخواسته‌ای که در بیش از نیمی از افراد شرکت‌کننده ایجاد شد شامل خستگی، لرز، سردرد، درد عضلانی و درد در محل تزریق بود.<sup>۴۴</sup> عوارض جانبی سیستماتیک پس از واکسیناسیون دوم به‌ویژه با بیشترین دوز شایع‌تر بود و سه شرکت‌کننده (۲۱٪) در گروه دوز ۲۵۰ µg یک یا چند عارضه جانبی شدید را نشان دادند.<sup>۴۴</sup>

همچنین، در واکسیناسیون اول با افزایش دوز واکسن، پاسخ ایمنی در افراد شرکت‌کننده بیشتر می‌شد. پس از انجام دومین واکسیناسیون، تیترا آنتی‌بادی ضد کرونا افزایش یافت.<sup>۴۴</sup> از جمله دیگر محصولات بیولوژیک، می‌توان به محصولات سلولی اشاره نمود. سلول‌های بنیادی از مهمترین محصولات سلولی می‌باشند.<sup>۴۵-۴۷</sup> به‌طوری‌که، استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز و مزانشیمی مشتق از بندناف، ژل وارتن و پالپ دندان و سلول‌های کشنده طبیعی به همراه آگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی در مطالعات کلینیکی جهت درمان و بهبود COVID-19 تحت بررسی قرار دارند.<sup>۴۸-۵۳</sup> در یک مطالعه بالینی که به‌صورت پیلوت در چین انجام شد، مشخص گردید که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند باعث بهبود نتایج

تیروزین کیناز بروتون، سیگنالینگ و فعال‌سازی ماکروفاژها را تنظیم می‌کند.<sup>۶۱</sup> Acalabrutinib پروتئین تیروزین کیناز بروتون را مهار می‌کند که با این عمل، به سلول‌های ایمنی به نام ماکروفاژها در فعال‌کردن انواع پروتئین‌های دیگر در پاسخ ایمنی ذاتی بدن کمک می‌کند. بیماران مبتلا به COVID-19 شدید، دارای پاسخ ایمنی بیش‌التهابی هستند که به‌نظر می‌رسد با فعال‌شدن ماکروفاژ هدایت می‌شود و منجر به سندرم حاد تنفسی شدید (ARDS) و اغلب مرگ می‌شود.<sup>۶۱</sup>

براساس یک مطالعه جدید انجام شده توسط Roschewski و همکاران، داروی Acalabrutinib، باعث افزایش سطح اکسیژن‌رسانی و کاهش نشانگرهای مولکولی التهاب در اکثر ۱۹ بیمار بستری در بیمارستان به‌علت ابتلا به COVID-19 شدید گردید.<sup>۶۱</sup>

این دارو برای بهبود ۱۱ بیمار با اکسیژن مکمل و هشت بیمار تحت تهویه مکانیکی طی یک دوره ۱۰ تا ۱۴ روزه درمان مورد استفاده قرار گرفت. در پایان درمان، هشت نفر از ۱۱ بیماری که از اکسیژن مکمل استفاده می‌کردند توانستند از طریق هوای اتاق تنفس کنند، به‌طوری که دو نفر از آن‌ها از بیمارستان ترخیص شدند. همچنین چهار نفر از هشت بیماری که تحت تهویه مکانیکی قرار داشتند، از بیمارستان ترخیص شدند. همچنین، میزان دو پروتئین مرتبط با التهاب در اکثر بیماران کاهش یافت، بدون این که علایمی از سمیت دارو وجود داشته باشد.<sup>۶۱</sup>

از جمله دیگر استراتژی‌های درمانی احتمالی جهت کمک به درمان COVID-19، می‌توان به استفاده از ویتامین‌ها (گروه ویتامینی B، ویتامین C و ویتامین D) و مکمل‌های غذایی آهن، روی و سلنیوم، داروهای استاتینی، گروه آنتی‌بیوتیکی تتراسایکلین و فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن اشاره نمود.<sup>۶۱</sup>

به‌طوری که یک مطالعه بالینی با شماره ثبت NCT04264533، از دوز بالای مکمل ویتامین C بر روی بیماران COVID-19 استفاده نمود.<sup>۶۳</sup> این مطالعه اطلاعات ارزشمندی را در مورد کاهش احتمالی علائم COVID-19 توسط مصرف ویتامین C را ارائه نمود.<sup>۶۳</sup> این مقاله، به استراتژی‌های مختلفی که به‌تازگی به‌عنوان درمانی برای COVID-19، مورد استفاده قرار گرفته‌اند پرداخته است. بسیاری از این استراتژی‌های درمانی، موفقیت چشمگیری را جهت درمان بیماران نشان دادند.

آنتی‌بادی‌ها توانایی اتصال اختصاصی و با افینیتی بالا به ملکول هدف را دارند. به‌تازگی کارایی آپتامرهای مبتنی بر DNA با قابلیت اتصال به کپسید ویروس کرونای جدید به‌منظور تشخیص آن بررسی شده است که در نهایت پیشنهاد نموده‌اند قابلیت آن‌ها برای مهار ویروس و درمان بیماری نیز در آینده بررسی شود.<sup>۵۸</sup>

البته مطالعات در زمینه‌ی طراحی آپتامرهای ضدکرونا ویروس جدید با تکنیک SELEX برای درمان این بیماری در حال انجام است.<sup>۵۹</sup> با توجه به سایر کوچک میکروRNAها، می‌توان پیشنهاد نمود که این مولکول‌ها در درون آگزوزوم‌ها بارگذاری شوند و به سوی سلول هدف آلوده شده به ویروس کرونای جدید از طریق جریان خون هدایت شوند (مثلا به سمت سلول‌های ریوی).

یک روش جالب تجویز این آگزوزوم‌های حاوی میکروRNAها به‌منظور هدایت به سمت ریه از طریق استنشاق است. می‌توان این آگزوزوم‌ها را با اتصال آپتامرها بر روی سطح آن‌ها بر علیه سلول هدف خاصی هدایت نمود. اینترفرون‌های آلفا/بتای نوع یک طیف گسترده‌ای از آنتی‌ویروس‌ها هستند که اثر مهاری مستقیم بر روی تکثیر ویروس نشان می‌دهند و از پاسخ ایمنی در برابر عفونت ویروس پشتیبانی می‌کنند.

Nebulized IFN- $\alpha$ 2b یکی از این اینترفرون‌ها می‌باشد که می‌تواند باعث کاهش مدت زمان از بین رفتن ویروس شود. به‌طوری که یافته‌ها نشان می‌دهد که این اینترفرون می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی درمانی جهت بهبود بیماران مبتلا به COVID-19 مورد استفاده قرار گیرد. در یک مطالعه کوهورت، ۷۷ بیمار بزرگسال مبتلا به COVID-19 به‌وسیله IFN- $\alpha$ 2b یا داروی آنتی‌ویروس آریبدول (Umifenovir) و یا ترکیبی از این دو تیمار شدند.<sup>۶۰</sup>

درمان با IFN- $\alpha$ 2b یا بدون آریبدول به‌طور معناداری باعث کاهش مدت زمان تشخیص ویروس در دستگاه تنفسی فوقانی و به‌طور موازی کاهش مدت زمان افزایش سطح خون برای نشانگرهای التهابی IL-6 و CRP شد.<sup>۶۰</sup>

این یافته‌ها نشان می‌دهد که IFN- $\alpha$ 2b باید بیشتر به‌عنوان یک استراتژی درمانی جهت بهبود بیماری COVID-19 مورد بررسی قرار گیرد.<sup>۶۰</sup> Acalabrutinib یک مهارکننده انتخابی تیروزین کیناز بروتون است که برای درمان انواع مختلفی از سرطان‌های سلول B به‌کار می‌رود.<sup>۶۱</sup>

جدول ۱: استراتژی‌های کشف و توسعه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده SARS-CoV-2<sup>۳۵</sup> و<sup>۶۴</sup>

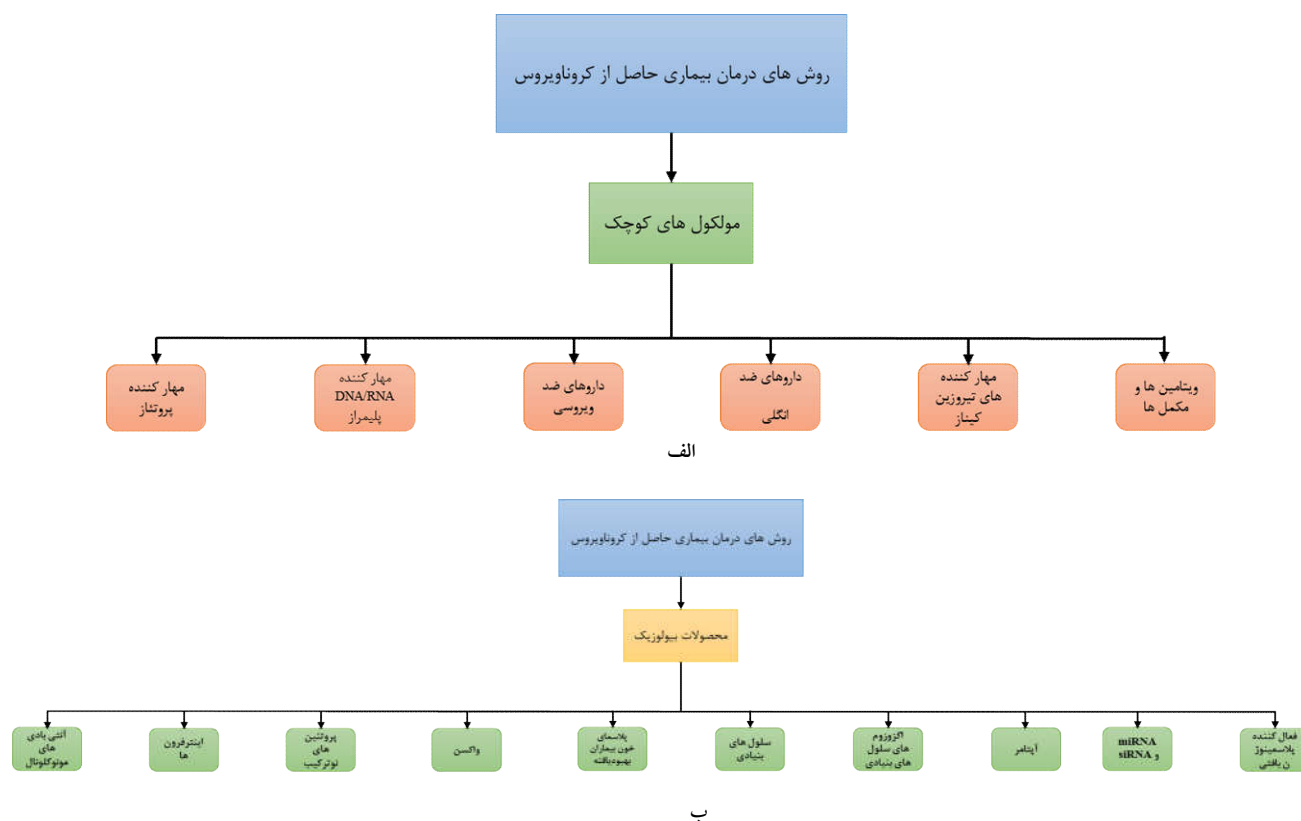
هدف	خوشه پروتئینی SARS CoV-2	
کشف آنتی‌بادی	منابع آنتی‌بادی مونوکلونال و پلی‌کلونال ✓ سلول‌های B از بیماران ۱. سلول B پلاسما ۲. سلول B خاطره	
	آنتی‌بادی‌های انسانی گرفته شده از Convalescent Plasma حاصل از بیماران ✓ کتابخانه آنتی‌بادی ✓ ۱. کتابخانه فاژی ۲. کتابخانه مخمری ۳. کتابخانه ریبوزوم	
توسعه آنتی‌بادی	ایمنی‌سازی حیوانات ✓ ۱. موش (نوع وحشی یا انسانی شده) ۲. خرگوش ۳. میمون ۴. لاما	
	خصوصیات اتصال آنتی‌بادی مونوکلونال ✓ اتصال به ELISA ✓ ارزیابی تمایلی ✓ اتصال مبتنی بر سلول ✓	
	ارزیابی عملکردی ✓ تعیین نقشه اپی‌توپی (Epitope mapping) ✓ بلوک نمودن خوشه پروتئینی متصل به ACE2 ✓ بلوک نمودن امتزاج غشا به واسطه خوشه پروتئینی ✓ ارزیابی خنثی‌سازی مبتنی بر Pseudovirus ✓ ارزیابی خنثی‌سازی مبتنی بر ویروس زنده ✓	
	مدل‌های حیوانی ✓ موش ترانسژنیک واجد ACE2 انسانی ✓ میمون رزوس ✓ راسوی اهلی ✓ گره ✓	
	طراحی آنتی‌بادی ✓ انسانی کردن آنتی‌بادی (اگر نیاز باشد) ✓ بلوغ آنتی‌بادی (اگر نیاز باشد) ✓ فرمت آنتی‌بادی (آنتی‌بادی مونوکلونال منفرد، کوکتل آنتی‌بادی مونوکلونال یا Bispecific) ✓	
	توسعه پیش‌بالینی ✓ توجه به عملکرد مؤثر ناحیه FC در آنتی‌بادی ✓ توجه به پدیده تقویت وابسته به آنتی‌بادی (Antibody-dependent enhancement, ADE) ✓ شیمی، تولید و کنترل آنتی‌بادی ✓ مدل‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ✓ پروفیل سمیت ✓ ایمنی بالینی ✓ مونوتراپی ✓ درمان ترکیبی ✓	
	مطالعات بالینی	۱. آنتی‌بادی‌هایی که اپی‌توپ‌های مختلفی را هدف قرار می‌دهند ۲. آنتی‌بادی در ترکیب با مولکول‌های کوچک ضد ویروسی ۳. آنتی‌بادی در ترکیب با داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی (همچون ضد اینترلوکین-۶) ✓ انتخاب کوهورت ✓
		۱. بیماران با علائم متوسط یا شدید ۲. پیشگیری برای افراد با ریسک بالا



جدول ۲: وضعیت فعلی توسعه واکسن COVID-19<sup>۳۸, ۳۹, ۴۰</sup>

شرکت تولیدکننده واکسن	نام (نوع) واکسن	پلت فرم	وضعیت
Inovio	INO-4800 (DNA)	DNA	فاز یک/دو (NCT04336410) (NCT04447781)
Moderna	mRNA-1273	RNA	فاز ۱ (NCT04283461) فاز ۲ (NCT04405076) فاز ۳ (NCT04470427)
CanSino Biologics	Ad5-nCoV	ناقل ویروسی غیرهمانندساز	فاز ۱ (ChiCTR2000030906) فاز ۲ (ChiCTR2000031781) فاز ۳ (گزارش نشده)
University of Oxford/AstraZeneca	ChAdOx1-S	ناقل ویروسی غیرهمانندساز	فاز یک/دو (PACTR2020069221651322020-001072-15) (NCT04324606) فاز دو/سه (Phase2b/32020-001228-32) فاز ۳ (Phase 3ISRCTN89951424)
Sinovac	واکسن غیرفعال شده با فرمالین به همراه ادجوانت آلومینیومی	غیرفعال شده	فاز یک/دو (NCT04383574) (NCT04352608) فاز ۳ (NCT04456595)
Osaka University/AnGes/Takara Bio/Cadila Healthcare Limited	واکسن DNA پلاسمیدی همراه با ادجوانت	DNA	فاز یک/دو (NCT04463472)
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	واکسن DNA پلاسمیدی	DNA	فاز یک/دو (CTRI/2020/07/026352)
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm Bharat Biotech	واکسن غیرفعال شده	غیرفعال شده	فاز یک/دو (ChiCTR2000031809) فاز ۳ (ChiCTR2000034780)
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm Bharat Biotech	واکسن ویریون کامل غیرفعال شده	غیرفعال شده	فاز یک/دو (ChiCTR2000032459)
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm Bharat Biotech	واکسن ویریون کامل غیرفعال شده	غیرفعال شده	فاز یک/دو (CTRI/2020/07/026300) فاز ۳ (ChiCTR2000034780)
Novavax	واکسن نانوذره گلیکوپروتئینی SARS CoV-2 نو ترکیب همراه با ادجوانت ماتریکس M	زیر واحد پروتئینی	فاز یک/دو (NCT04368988)
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	3 LNP-mRNAs	RNA	فاز یک/دو (2020-001038-36) (NCT04368728) فاز دو/سه (NCT04368728)
Genexine Consortium	واکسن DNA (GX-19)	DNA	فاز ۱ (NCT04445389)
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences Gamaleya Research Institute	واکسن غیرفعال شده	واکسن غیرفعال شده	فاز ۱ (NCT04412538)
Gamaleya Research Institute	مبتنی بر ناقل آدنوویروسی	ناقل ویروسی غیرهمانندساز	فاز ۱ (NCT04436471) (NCT04437875)
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	زیر واحد پروتئین خوشه‌ای	زیر واحد پروتئینی	فاز ۱ (NCT04405908)
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	پروتئین نو ترکیب همراه با ادجوانت (دایمر دامنه متصل به گیرنده)	زیر واحد پروتئینی	فاز ۱ (NCT04445194)

Vaxine Pty Ltd/Medytox	پروتئین خوشه‌ای نو ترکیب همراه با ادجوانت Advax™	زیر واحد پروتئینی	فاز ۱ (NCT04453852)
University of Queensland/CSL/Seqirus	گیره مولکول پایدارکننده پروتئین خوشه‌ای همراه با ادجوانت MF59	زیر واحد پروتئینی	فاز ۱ (ACTRN12620000674932p)
Imperial College London Curevac	LNP-nCoVsaRNA	RNA	فاز ۱ (ISRCTN17072692)
People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	mRNA	RNA	فاز ۱ (NCT04449276)
Medicago Inc.	mRNA	RNA	فاز ۱ (ChiCTR2000034112)
Janssen Pharmaceutical Companies	ذرات شبه ویروسی مشتق از گیاه به همراه ادجوانت Ad26COVS1	ذرات شبه ویروسی ناقل ویروسی غیرهماندساز	فاز ۱ (NCT04450004) فاز ۱ (NCT04436276)
Kentucky Bioprocessing, Inc	مبتنی بر دامنه متصل به گیرنده	زیر واحد پروتئینی	فاز ۱ (NCT04473690)
ReiThera	Replication defective Simian Adenovirus SARS-CoV-2 S کدکننده	ناقل ویروسی غیرهماندساز	فاز ۱ (گزارش نشده)
Medigen Vaccine Biologics Corp	پروتئین خوشه‌ای با CpG 1018 و محتوای آلومینیوم به عنوان ادجوانت	گزارش نشده	فاز ۱ (NCT04487210)



شکل ۱: استراتژی های درمانی مختلف جهت درمان COVID-19. الف) استراتژی های درمانی با استفاده از مولکول های کوچک، ب) استراتژی های درمانی با کمک محصولات بیولوژیک.

## References

- Mahase E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *British Medical Journal Publishing Group*; 2020.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-92.
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7(1):4.
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Mauerer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet* 2020;395(10224):e35-e6.
- Smith T, Bushek J, LeClaire A, Prosser P. COVID-19 drug therapy. *Elsevier*; 2020.
- Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ* 2020;138277.
- Farag A, Wang P, Ahmed M, Sadek H. Identification of FDA Approved Drugs Targeting COVID-19 Virus by Structure-Based Drug Repositioning. *ChemRxiv*, doi: doi. 2020;10.
- Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol* 2020.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- Aoe T. Pathological Aspects of COVID-19 as a Conformational Disease and the Use of Pharmacological Chaperones as a Potential Therapeutic Strategy. *Front Pharmacol* 2020;11:1095.
- Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: From biological basis to current clinical practice. *Pediatric Research* 2020;1.
- Tehran IRCT. A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial Comparing the Therapeutic Efficacy of Sovodak (Sofosbuvir/Daclatasvir) with Standard Care in Patients with Moderate to Severe Coronavirus (COVID-19) compared to standard of care treatment. Virus Identifier: IRCT20200128046294N2. 2020; Available at: [en.irct.ir/trial/46463](http://en.irct.ir/trial/46463)
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(12):6771-6.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(24):2327-36.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
- Dai H, Wu Z, Jia H, Tong C, Guo Y, Ti D, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol* 2020;13:1-10.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA network open*. 2020;3(4):e208857-e.
- Molina JM, Delaugerre C, Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50(384):30085-8.
- Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 2020;104787.
- Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J L, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19-Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
- Yang N, Shen H-M. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *International journal of biological sciences* 2020;16(10):1724.
- Depenhart M, de Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med* 2020;1.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Jama* 2020;323(16):1582-9.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(17):9490-6.
- Peng H, Gong T, Huang X, Sun X, Luo H, Wang W, et al. A synergistic role of convalescent plasma and mesenchymal stem cells in the treatment of severely ill COVID-19 patients: a clinical case report. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):1-6.
- Casadevall A, Pirofski L-a. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(4):1545-8.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(17):9490-6.
- Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35(14).
- Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ Publishing Group* 2020;368:m1256.
- Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;9.
- LI JX. qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test. Letter of Authorization - FDA. 2020.
- Ku Z, Ye X, Salazar GTa, Zhang N, An Z. Antibody therapies for the treatment of COVID-19. *Antibody Therapeutics*. 2020;3(2):101-8.
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *CELL*. 2020.
- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;92(7):814-8.
- Wu S-C. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol J* 2020.
- Berkley S. At Least 89 Vaccines Are Being Developed. It May Not Matter. A coronavirus vaccine won't stop the pandemic without all countries having access to it. *The New York Times*. 2020.
- Losurdo M, Pedrazzoli M, D'Agostino C, Elia CA, Massenzio F, Lonati E, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exerts immunomodulatory and neuroprotective effects in a 3xTg model of Alzheimer's disease. *Stem Cells Transl Med* 2020.

41. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine* 2020;102743.
42. 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.
43. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belli-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2020.
44. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
45. Ghiasi M, Tabatabaei Qomi R, Nikbakht M, Sheykhasan M. Expression of collagen type I and II, aggrecan and SOX9 genes in mesenchymal stem cells on different bioscaffolds. *Tehran Univ Med J Publications* 2015;73(3):158-67.
46. Sheykhasan M, Ghiasi M. Key transcription factors involved in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Tehran Univ Med J Publications* 2017;75(9):621-31.
47. Sheykhasan M, Nikbakht M, Ghiasi M. Stem cell therapy for intervertebral disc regeneration. *Tehran Univ Med J Publications* 2017;74(11):751-62.
48. Broxmeyer HE, Parker GC. Impact of COVID-19 and Future emerging viruses on hematopoietic cell transplantation and Other Cellular therapies. *Stem Cells Dev* 2020;29(10):625-6.
49. Orleans L, is Vice H, Manchikanti L. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy In Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain physician* 2020;23:E71-E83.
50. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv* 2020;2:v1.
51. Orleans L, is Vice H, Manchikanti L. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use. *Pain Physician* 2020;23:E71-E83.
52. Chen J, Hu C, Chen L, Tang L, Zhu Y, Xu X, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic Influenza A (H7N9) infection, a hint for COVID-19 treatment. *Engineering*. 2020.
53. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev* 2020;29(12):747-754.
54. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging and disease* 2020;11(2):216.
55. Manoochehri H, Sheykhasan M, Samadi P, Pourjafar M, Saidijam M. System biological and experimental validation of miRNAs target genes involved in colorectal cancer radiation response. *Gene Reports* 2019;17:100540.
56. Khoshinani HM, Afshar S, Pashaki AS, Mahdavinzhad A, Nikzad S, Najafi R, et al. Involvement of miR-155/FOXO3a and miR-222/PTEIN in acquired radioresistance of colorectal cancer cell line. *Jpn J Radiol* 2017;35(11):664-72.
57. Rakhmetullina A, Ivashchenko A, Akimniyazova A, Aisina D, Pyrkova A. The miRNA Complexes Against Coronaviruses COVID-19, SARS-CoV, And MERS-CoV. *General Biochemistry*. 2020.
58. Chen Z, Wu Q, Chen J, Ni X, Dai J. A DNA Aptamer Based Method for Detection of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein. *Viral Sin* 2020;35(3):351-4.
59. Liebich S. Potent SELEX aptamer-based therapeutic method for novel SARS-CoV2 virus disease (COVID-19).
60. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1061.
61. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5(48).
62. Salehi M, Edalatfard M, Taslimi R, Ghiasvand F, Khajavirad N, Mirfazaelian H. Fighting COVID-19: What Are the Available Options? *Adv J Emerg Med* 2020;4(2s):e65-e.
63. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Critical Care* 2020;24(1):1-2.
64. Balcioğlu BK, Öncü MD, Öztürk HÜ, YÜCEL F, Kaya F, Serhatli M, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody development strategies. *Turk J Biol* 2020;44(SI-1):203-14.
65. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He W-t, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* 2020.
66. Organization WH. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. World. 2020.
67. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020;382(21):1969-73.

## New therapeutic strategies in treating the new Coronavirus 2019: review article

Mohsen Sheykhasan Ph.D.  
Student<sup>1</sup>  
Hamed Manoochehri Ph.D.  
Student<sup>2</sup>  
Massoud Saidijam Ph.D.<sup>2\*</sup>

1- Molecular Medicine Research  
Center, Hamadan University of  
Medical Sciences, Hamadan, Iran,  
Department of Mesenchymal Stem  
Cell, The Academic Center for  
Education, Culture and Research,  
Qom, Iran.

2- Molecular Medicine Research  
Center, Hamadan University of  
Medical Sciences, Hamadan, Iran.

\*Corresponding author: Molecular  
Medicine Research Center, Hamadan  
University of Medical Sciences,  
Hamadan, Iran.  
Tel: +98-81-38380462  
E-mail: sjam110@yahoo.com

### Abstract

Received: 27 Feb. 2020 Revised: 05 Mar. 2020 Accepted: 13 Aug. 2020 Available online: 20 Aug. 2020

The highly contagious new coronavirus virus, SARS-CoV-2, was first appeared in Wuhan, China in late 2019. The virus has spread to 216 countries, including Iran, until 7 September 2020. So far, the number of people infected by the new corona virus and died from the disease is 27032617 and 881464 worldwide, respectively. Therefore, it is necessary to introduce the available treatments for this virus, as a global dilemma. Articles for this review study were selected from Embase, Medline and Google Scholar. Published full articles in English, English full articles published from 1st December 2019 to 23rd July 2020, were included. The search terms included combinations of COVID-19, SARS-COV-2, chloroquine, convalescent plasma, antiviral, antibacterial, Remdesivir, hydroxychloroquine, chloroquine phosphate, vaccines and monoclonal antibodies. There were no restrictions on the types of study eligible for inclusion. Different available therapies generally can be divided into small molecules and biological products. Among the small molecule drugs used for COVID-19 patients Remdesivir, Favilavir, and hydroxychloroquine have been associated with considerable success in disease control. Separation and transfusion of plasma from blood of improved COVID-19 patients to new patients and the use of recombinant Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) have been two very successful biological therapies in the treatment of COVID-19 disease. However, many efforts are being made by researchers around the world to make other effective and promising biological products. The development of a safe and effective vaccine can lead to great success in eradicating the disease. Also, the production of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies and using of stem cell-based therapeutics can be a great success in treating the disease. In addition, according to the miRNA properties, many efforts have been made to inhibit the production of viral proteins using natural miRNAs or artificial siRNAs. It has been proposed that aptamers derived from SELEX can be used for the diagnosis and treatment of COVID-19. Subsequently, since the size of miRNAs is at the nanometer level, they can easily incorporate to the targeted exosomes and be delivered via circulation in human blood to the infected cells such as lung cells. Interestingly, miRNAs can be delivered into the lung by inhalation.

**Keywords:** biological products, COVID-19, drug therapy, treatment modality, vaccine.