مقایسه اثر خنثی کنندگی آنتی بادی های نوترالیزان در دریافت کنندگان پلتفورم های مختلف واکسن کووید-۱۹

مونا سادات لاریجانی[۱]، مصطفی صالحی وزیری[۲]، محمدحسن پوریای ولی[۳]، دلارام درود[۴]، فرهاد ریاضی راد[۵]، احسان مصطفوی[۶]، فاطمه اشرفیان [۱]، آناهیتا باوند[۱]و آمیتیس رمضانی[۱*]

۱-بخش تحقیقات بالینی، انستیتو پاستور ایران
۲-آزمایشگاه مرجع کشوری کووید-۱۹، انستیتو پاستور ایران
۳-بخش آربوویروسها و تب های خونریزی دهنده ویروسی، انستیتو پاستور ایران
۴-مجتمع تولیدی-تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران
۵-بخش ایمونولوژی، انستیتو پاستور ایران
۶-بخش اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری های نوپدید و بازپدید، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
*نشانی برای مکاتبه: amitisramezani@hotmail.com

چکیده

پاندمی COVID-19 منجر به تلاش‌های مستمر برای دستیابی به واکسن‌های مؤثر با رویکردهای مختلف در سراسر جهان گردید و پلتفورم های مختلف واکسن علیه SARS-CoV-2 توسعه یافت. این در حالیست که این فناوری‌ها، جهت دستیابی به داده‌های بیشتر در مورد کارایی پلتفورم‌های ترکیبی واکسن ها هنوز مورد بررسی می باشد. هدف از این مطالعه، بررسی قدرت خنثی سازی آنتی بادی نوترالیزان افراد واکسینه علیه کووید-۱۹ در رژیم های مختلف واکسیناسیون در ایران می باشد.

گیرندگان پلتفورمهای مختلف واکسن شامل رژیم همولوگ سینوفارم، رژیم هترولوگ سینوفارم/ پاستوکووک پلاس، رژیم هترولوگ سینوفارم/پاستوکووک، رژیم همولوگ آسترازنکا، رژیم هترولوگ آسترازنکا و رژیم هترولوگ پاستوکووک/پلاس در این مطالعه بررسی شدند. نمونه های سرم افراد واکسینه، ۳ هفته پس از تزریق بوستر جمع آوری شدند. آزمایش cVNT بر روی نمونه‌ها پس از رقت‌سازی سرم انجام شد.

نتایج نشان داد که تمام رژیمهای واکسن، تولید آنتی بادی های خنثی کننده را القا می کنند. با این وجود، رژیم های ترکیبی هترولوگ در افراد ایمن شده با سینوفارم در مقایسه با گروه همولوگ، قدرت خنثی کنندگی بیشتری را نشان دادند. علاوه بر آن، پاستوکووک پلاس دارای توانایی مشابه واکسن آسترازنکا در خنثی کردن انواع ووهان و BA.5 بوده است.

مقدمه

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) از اوایل سال ۲۰۲۰ به عنوان یک بیماری همه گیر جهانی اعلام شد. COVID-19 که ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) است، به طور قابل توجهی جهان را با عوارض و مرگ و میر تحت تاثیر قرار داد و در عین حال اثرات اقتصادی، بهداشتی و اجتماعی را از زمان پیدایش خود به همراه داشته است (۱, ۲). پاندمی COVID-19 منجر به تلاش‌های مستمر برای دستیابی به واکسن‌های مؤثر با رویکردهای مختلف در سراسر جهان گردید و پلتفورم های مختلف واکسن علیه SARS-CoV-2 برای توسعه طرح های واکسیناسیون انبوه وارد کارآزمایی های بالینی شد. این در حالیست که این فناوری‌ها، جهت دستیابی به داده‌های بیشتر در مورد کارایی پلتفورم‌های ترکیبی واکسن ها هنوز مورد بررسی می باشد (۳).

واکسن ها معمولاً به دوزهای چندگانه بهینه نیاز دارند تا مصونیت علیه پاتوژن هدف را به شکل طولانی مدت ایجاد نمایند. تحریکات سیستم ایمنی به دفعات، شدت و ماندگاری پاسخ ایمنی تطبیقی را افزایش می دهد و بر کیفیت آن نیز تأثیر می گذارد. پارامترهای مؤثر شناخته شده در پاسخ های ایمنی تطبیقی شامل تعداد دفعات ایمن سازی، فاصله بین دوزها و پلتفورم انتقال آنتی ژن می باشد. علاوه بر این، پاسخ ایمنی ذاتی نقش اصلی را در

استفاده و اصلاح پاسخ سلول های B و T دارد. آنتی بادی ها نقش اصلی در پاسخ های ایمنی هومورال تولید شده توسط لنفوسیت های B در پاسخ به عفونت SARS-CoV-2 یا در نتیجه واکسیناسیون ایفا می کنند (۴). این آنتی بادی ها می توانند آنتی بادی های غیرخنثی کننده یا خنثی کننده باشند. آنتی بادی های غیر خنثی کننده (nNAbs)، همچنین به عنوان آنتی بادی های اتصال یا فرعی خنثی کننده شناخته می شوند و مهاجمان خارجی را بدون تداخل با عفونت میکروبی شناسایی کرده و به آنها متصل می شوند.

آنتی بادی های خنثی کننده (NAbs)، بخش جدایی ناپذیر پاسخ ایمنی هومورال هستند که از سلول های بدن در برابر عفونت های میکروبی مانند عفونت SARS-CoV-2 با مسدود کردن ورود آنها به سلول و خنثی کردن بیولوژیکی آنها محافظت می کنند (۵, ۶).

ضرورت انجام آزمایش سرولوژیک SARS-CoV-2 بلافاصله پس از مرحله اولیه همه‌گیری SARS-CoV-2 مطرح گردید. تست های سرولوژیک، ابزاری برای اندازه گیری میزان عفونت در جمعیت، درک کینتیک و مدت زمان پاسخ ایمنی با واسطه آنتی بادی را می تواند فراهم نماید. این آزمایشات اگرچه قادر به تشخیص توانایی آنتی‌بادی‌ها برای اتصال پروتئین‌ها/ساختارهای ویروسی هستند، اما در مورد ویژگی‌های عملکردی آن‌ها، به عنوان مثال، توانایی خنثی‌سازی ذرات ویروسی، کارایی ندارند (۷, ۸).

برای این منظور، یک سنجش بیولوژیکی، یعنی تست خنثی سازی سرم مورد نیاز می باشد. در روش خنثی سازی معمول (Conventional)، مقدار مشخصی از ویروس با رقت های سریالی سرم مخلوط می شود. پس از انکوباسیون، برای اجازه دادن به فعالیت خنثی‌سازی بالقوه، مخلوط‌های ویروس/سرم به سلول‌های کشت حساس تلقیح می‌شوند. سلول ها در دمای مناسب برای رشد ویروس به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت انکوبه می شوند و سپس برای تولید یک اثر سیتوپاتیک ناشی از ویروس (CPE) (یا برخی شاخص های دیگر رشد ویروسی) بررسی می شوند (۹). در ویروس SARS-CoV-2، یک هدف کلیدی در دامنه اتصال گیرنده (RBD) پروتئین Spike برای اتصال آنتی بادی های نوترالیزان وجود دارد (۱۰).

همزمان با توسعه تست های مختلف برای سنجش سطح آنتی بادی ها، پلتفورمهای متفاوت واکسیناسیون علیه COVID-19 در کارآزمایی های بالینی ارزیابی و مقایسه شدند. بنابراین، اهمیت این تست های خنثی سازی در سنجش کارایی واکسن ها علیه SARS-CoV-2 چشمگیر می باشد.

واکسنهای اولیه بر اساس پلتفورم ویروس غیرفعال بودند که با وجود تحریک سیستم ایمنی از قابلیت کافی برای پایداری پاسخ ایجاد شده برخوردار نبودند. بنابراین، سایر روشهای انتقال آنتی ژن مثل واکسن های برپایه آدنو ویروس و mRNA نیز مورد بررسی قرار گرفتند (۱۱, ۱۲). کارایی واکسنهای بر پایه پروتئین نوترکیب در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. واکسن پاستوکووک براساس زیر واحد پروتئینی است که از RBD کونژوگه به توکسوئید کزاز (TT) تشکیل شده است. RBD کونژوگه به TT منجر به پاسخ های ایمنی هومورال و سلولی می شود زیرا شامل چندین موتیف باند شونده (RBM) و اپی توپ های خنثی کننده غالب می باشد. واکسن پاستوکووک در ابتدا به عنوان دوز اولیه و بعدا بعنوان دوز بوستر کلیه واکسن های COVID-19 مجوز مصرف در کوبا و ایران دریافت کرد. همچنین، واکسن پاستوکووک پلاس براساس دایمر RBD به عنوان دوز بوستر این پلتفورم و سایر پلتفرمهای واکسن COVID-19 تزریق می گردد (۱۳). هدف از این مطالعه، بررسی قدرت خنثی سازی آنتی بادی نوترالیزان در افراد واکسینه علیه کووید- ۱۹با رژیم های مختلف واکسیناسیون می باشد.

روش کار:

این مطالعه در بازه زمانی آذر تا اسفند ۱۴۰۱، پس از پایان پیک واریانت دلتا و شروع اوج گیری واریانت امیکرون انجام گرفته است. در این مطالعه قدرت خنثی سازی آنتی بادیهای نوترالیزان در افراد دریافت کننده ۳ دوز واکسن علیه کووید-۱۹ با رژیم های مختلف همولوگ و هترولوگ شامل اطلاعات مطالعات پیشین (۱۳, ۱۴) و نیز آنالیز مقایسه ای تجمیعی بررسی شده است.

شرح رژیمهای واکسیناسیون مطابق بند ۱ تا ۶ می باشد:

۱) رژیم همولوگ سینوفارم/ سینوفارم (سه دوز واکسن سینوفارم)،

۲) رژیم هترولوگ سینوفارم/ پاستوکووک پلاس (دو دوز واکسن سینوفارم + یک دوز بوستر پاستوکووک پلاس)،

۳) رژیم هترولوگ سینوفارم/پاستوکووک (دو دوز واکسن سینوفارم + یک دوز بوستر پاستوکووک)،

۴) رژیم همولوگ آسترازنکا (سه دوز واکسن آسترازنکا)،

۵) رژیم هترولوگ آسترازنکا (دو دوز واکسن آسترازنکا + یک دوز واکسن پاستوکووک پلاس)،

۶) رژیم هترولوگ پاستوکووک/پلاس (دو دوز واکسن پاستوکووک + یک دوز واکسن پاستوکووک پلاس).

واکسن سینوفارم (BBIBP-CorV) برپایه ویروس کامل غیرفعال (whole inactivated virus) می باشد (۱۵). واکسن آسترازنکا (۱۶) (ChAdOx1) بر پایه تکنولوژی آدنوویروس (viral vector-based) می باشد. پاستوکووک یک واکسن کونژوگه زیرواحد پروتئینی است که در آن ۲۵ میکروگرم RBD به توکسوئید کزاز (TT) متصل شده است. پاستوکووک پلاس

بعنوان دوز بوستر از ۵۰ میکروگرم RBD ساخته شده و در هردو واکسن آلومینیوم هیدروکساید بعنوان ادجوانت استفاده شده است (۱۷).

پس از کسب رضایتنامه کتبی از افراد شرکت کننده، نمونه سرم (بعد از واکسیناسیون کامل) جهت بررسی تیترهای آنتی بادی خنثی کننده (cVNT50) ۳ هفته پس از دوز بوستر اول جمع آوری گردید. بر این اساس، نمونه های سرم جمع آوری شده در دمای ۵۶ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه غیر فعال شدند (۱۸).

برای تهیه رقت های سریالی، ۱۰ عدد میکروتیوب آماده شده و ۱۰۰ میکرولیتر از سرم به همراه ۱۰۰ میکرولیتر از محیط DMEM در میکروتیوب اول اضافه شده و با پیپتینگ یکدست شدند. سپس، ۱۰۰ میکرولیتر از این ترکیب به میکروتیوب دوم اضافه شده و با ۱۰۰ میکرولیتر محیط DMEM رقیقی می گردد و این عمل تا شماره آخر تکرار گردید. سلول های Vero در DMEM حاوی ۱۰٪ FBS کشت شدند. سپس ۵۰ میکرولیتر از هر سرم با ۵۰ میکرولیتر از ۱۰۰ TCID50 SARS-CoV-2 (واریته D clade و BA.5) مخلوط شد و به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. سپس مخلوط آماده شده به چاهک های حاوی تک لایه سلول های Vero به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوباسیون اضافه شد. چاهک های شاهد به صورت یک چاهک بدون مخلوط سرم و ویروس، یک چاهک بدون سرم و یک چاهک فاقد سلول تعیین شدند.

پس از گذشت زمان انکوباسیون و حذف مایع رویی، سلول ها با DMEM شسته شو داده شدند. پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون در DMEM در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، CPE با استفاده از میکروسکوپ معکوس ارزیابی شد و تیتر آنتی بادی های خنثی کننده مطابق با بالاترین رقت سرمی که در آن ویروس در ۵۰٪ از چاهک ها خنثی شد، ارزیابی گردید.

برای بررسی نتایج و ویژگی با موارد کنترل و موارد مثبت تایید شده توسط cVNT از نرم افزار GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., USA) استفاده گردید و معنی‌داری نتایج با آزمون Student’s test یا mann-whitney بر اساس توزیع داده‌ها تعیین شد. مقادیر $P<0.05$ از نظر آماری معنی دار گزارش شد.

نتایج:

نمونه های مورد مطالعه

در این بررسی، برای هر رژیم واکسیناسیون ۶ نمونه سرم به صورت تصادفی و تلفیقی از هر دوجنس انتخاب گردید. لازم به ذکر است بین افراد گروههای مختلف از نظر خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس و بیماری زمینه ای تفاوت معناداری وجود نداشت.

بررسی پاسخ آنتی بادی نوترالیزان در برابر واریانت Wuhan و واریانت امیکرون در رژیم های مختلف واکسن

رژیم های مختلف واکسن شامل پلتفورمهای همولوگ و هترولوگ از نظر تحریک تولید آنتی بادی خنثی کننده ویروس با تیتر cVNT مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این ارزیابی تیتر سرمی ۱۶ بعنوان تیتر مثبت در نظر گرفته شد.

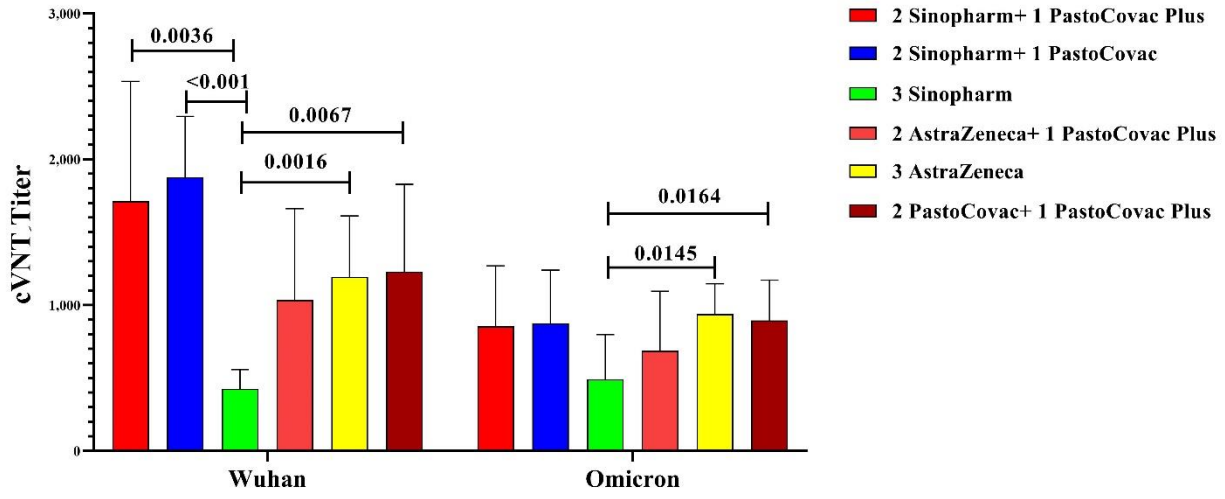
در مقایسه بین دو رژیم هترولوگ وهمولوگ سینوفارم، میزان تیتر آنتی بادی در گروه هترولوگ افزایش معنی داری نسبت به گروه همولوگ برای واریانت ووهان (P=۰/۰۰۳۶) نشان داد (شکل ۱). این نتایج بیانگر تحریک بهتر سیستم ایمنی پس از استفاده از پاستوکووک پلاس به عنوان دوز یادر آور در مقایسه با سینوفارم به عنوان دوز بوستر می باشد. همچنین مقایسه رژیم تلفیقی سینوفارم/پاستوکووک با رژیم استاندارد سه دوز سینوفارم از تفاوت قابل توجه خنثی سازی برای سویه ووهان (P<۰/۰۰۱) برخوردار بود.

این در حالیست که رژیم همولوگ آسترازنکا با نوع تلفیقی آن یعنی آسترازنکا/پاستوکووک پلاس از نظر آماری اختلاف معناداری نداشتند که حاکی از تشابه قدرت خنثی سازی آنتی بادی های تحریک شده توسط واکسن بر پایه آدنوویروس و پلتفورم پروتئینی می باشد که با توجه به ایمونوژنیسیتی بالای واکسن های برپایه آدنوویروس، این نتایج حاکی از عملکرد رضایت بخش بوستر پروتئینی در رژیم تلفیقی آسترازنکا می باشد.

مقایسه رژیم سینوفارم/ پاستوکووک با سینوفارم/پلاس برای هر دو سویه ووهان (P=۰/۶۷) و امیکرون (P=۰/۹۳) مشابه ارزیابی شد. از سوی دیگر مقایسه رژیم های همولوگ آسترازنکا و سینوفارم نشان داد که بوستر آسترازنکا در مقایسه با سینوفارم از قابلیت بهتری برای خنثی سازی واریانت ووهان و امیکرون برخوردار بوده است.

ارزیابی تیتر آنتی بادی خنثی کننده دررژیم استاندارد واکسن پاستوکووک/پلاس، بصورت ۲ دوز پاستوکوک به علاوه ۱ دوز پاستوکووک پلاس، نیز مورد بررسی قرار گرفت. آنتی بادی های خنثی کننده در برابر هر دو سویه ووهان و امیکرون دارای کارایی لازم بوده و بین خنثی سازی این دو واریانت اختلاف معنا داری دیده نشد.

در مجموع در مقایسه تیتر آنتی بادی خنثی کننده در بین رژیم های مختلف تزریق واکسن، رژیم تلفیقی سینوفارم+پاستوکووک/پلاس، بالاترین میزان خنثی کنندگی را در برابر سویه ووهان نشان داد اگرچه با تغییر سویه به امیکرون، اثر خنثی کنندگی کاهش یافت.



شکل ۱. مقایسه قدرت خنثی سازی آنتی بادی های نوترالیزان حاصل از رژیم های مختلف واکسیناسیون علیه دو سویه ووهان و امیکرون. موارد با **p value** معنی دار در شکل نشان داده شده است.

بحث

از زمان شیوع کووید-۱۹، تلاش برای دستیابی به واکسنهای موثر علیه SARS-CoV-2 به شکل قابل توجهی افزایش یافت. واکسنهای تولید شده در انواع mRNA، واکسن‌های ناقل ویروسی، واکسن‌های مبتنی بر پروتئین، یا واکسن‌های ضعیف‌شده کروناویروس هستند که تولید آنتی بادی های خنثی کننده (Nabs) را القا می‌کنند (۱۹). به طور کلی، آنتی بادی های خنثی کننده القا شده توسط واکسن‌های کووید-۱۹ باعث پاسخ سلول‌های T با ارجحیت Th1 و نیز کاهش پاسخ Th2 می شود(۲۰).

آنتی بادی های القا شده توسط واکسن، مشابه آنتی بادی های موجود در سرم بیماران در حال نقاهت است (۲۱, ۲۲). برای سنجش سطح این آنتی بادی ها از تست خنثی سازی ویروس معمولی (cVNT) و تست خنثی سازی ویروس مبتنی بر شبه ویروس (pVNT) استفاده می شود. cVNT به عنوان یک استاندارد طلایی برای سنجش NAb محافظ استفاده می‌شود، اما به امکانات سطح ایمنی زیستی دقیق (BSL-3) نیاز دارد و استفاده از ویروس زنده خطر عفونت را به دنبال دارد (۲۳).

در این مطالعه، قدرت خنثی سازی آنتی بادی های القا شده توسط رژیم های مختلف واکسیناسیون مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که رژیم های تلفیقی یا هترولوگ از قدرت بالایی برای القای این آنتی بادی ها برخوردار هستند. در این میان، واکسن پاستوکووک/پلاس بر پایه پروتئین نوترکیب که حاوی اپی توپ های غالب RBD می باشد، کارایی قابل توجهی به عنوان دوز یادآور واکسن های سینوفارم و آسترازنکا نشان داد.

در بررسی ایمنی و ایمونوژنسیتی واکسن پاستوکووک/پلاس در مقایسه با سایر پلتفورمها نشان داده شده که سطح قابل توجهی از آنتی بادی علیه اسپایک در افراد ایمن شده تولید شده و این آنتی بادی ها از پایداری بالایی در بازه زمانی ۶ ماه پس از تزریق برخوردارند (۱۳, ۲۴).

مطالعات انجام شده در کوبا نشان داد که آنتی بادی های القا شده پس از تزریق سه دوز پاستوکووک/پلاس (سوبرانا) حداقل تا ۸-۷ ماه پس از نوبت سوم قابل شناسایی هستند و همچنین، آنتی بادی های خنثی کننده IgG بر علیه D614G و واریانت های پر خطر شناسایی شدند (۱۷).

در یک مطالعه مقطعی در هنگ کنگ، تیتر آنتی بادی خنثی کننده در برابر سویه های ووهان و بر اساس وضعیت عفونت و واکسیناسیون فرد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج حاکی از آن بود که میزان القای آنتی بادی علیه BA.5 کمتر از سویه ووهان بود که در راستای نتایج مطالعه حاضر می باشد.

همچنین افرادی که ایمنی هیبریدی داشتند، تیتر آنتی بادی بالاتری نسبت به افراد واکسینه (بدون سابقه بیماری) داشتند (۲۵).

در مطالعه انجام شده توسط لیک و همکاران برروی افراد دریافت کننده واکسن فایزر یا مدرنا (برپایه mRNA) ، سطح آنتی بادی های خنثی کننده در فواصل مختلف پس از دو دوز واکسن و نیز قبل و بعد از دوز سوم سنجیده شد. نتایج نشان داد که پس از دو دوز واکسن، حدود یک چهارم افراد فاقد آنتی بادی های خنثی کننده بودند. یک ماه پس از دریافت دوز بوستر، افزایش ۵/۴ برابری سطح آنتی بادی های نوترالیزان دیده شد. بنابراین، تزریق دوز بوستر می تواند باعث القای پاسخ ایمنی در افراد دارای پاسخ ضعیف به واکسن شود (۲۶).

به طور کلی، آنتی بادی های خنثی کننده در برابر پروتئین اسپایک SARS-CoV-2، به ویژه RBD، که نقش کلیدی در ورود ویروس و عفونت سلول های هدف دارد از اهمیت بسیاری برخوردارند. اتصال آنتی بادی های خنثی کننده به RBD از حمله SARS-CoV-2 به سلول های میزبان و تکثیر آن با یا بدون دخالت سلول های ایمنی دیگر جلوگیری کرده و این فرآیند به پاکسازی ویروس منجر می شود.

کاربرد بالقوه این آنتی بادی های خنثی کننده در تشخیص COVID-19، تعیین وضعیت ایمنی و مدت زمان محافظت در برابر SARS-CoV-2، و همچنین پیش بینی شدت بیماری کووید آتی و پیش آگهی آن و نیز اثربخشی واکسن می باشد. با توسعه واکسن های مختلف علیه کووید-۱۹، یکی از معیارهای اصلی کارایی آنها، بر مبنای سنجش القای آنتی بادی نوترالیزان بوده و بنابراین انجام مطالعات راهبردی در مقایسه رژیم های مختلف واکسیناسیون می تواند راهگشای تعیین مناسب ترین واکسنهای یادآور گردد.

مطالعه ما نشان داد که تمام رژیمهای واکسن، تولید آنتی بادی های خنثی کننده را القا می کنند. با این وجود، رژیم های ترکیبی هترولوگ در افراد ایمن شده با سینوفارم در مقایسه با گروه همولوگ، قدرت خنثی کنندگی بیشتری را نشان دادند. از محدودیت های این مطالعه می توان به این نکته اشاره نمود که با توجه به پشت سرگذاردن پیک واریانت دلتا و شروع اوج گیری واریانت امیکرون، ممکن است پاسخ سیستم ایمنی، ناشی از ابتلای افراد بوده باشد، اما اغلب افراد در شرایط و زمان مشابهی وارد مطالعه شدند. هر چند ممکن است برخی افراد بدون علامت به کووید مبتلا شده باشند و اطلاعات در خصوص ابتلای این افراد miss شده باشد.

براساس نتایج این مطالعه، رژیم های تلفیقی که از بوستر متفاوت بهره می برند از قابلیت بالایی جهت ایمن سازی افراد برخوردار بوده و واکسن پاستوکووک/پلاس به عنوان دوز یادآور پروتئینی که حاوی RBD است در القای آنتی بادی نوترالیزان قدرتمند عمل می کند. در این راستا، سنجش ماندگاری این آنتی بادی ها در بازه های مختلف پس از دوزهای یادآور و مقایسه پلتفورمها در بازه زمانی طولانی مدت پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری:
این مطالعه حاصل از نتایج دو مطالعه تایید شده توسط کمیته ملی اخلاق در تحقیقات زیست‌پزشکی ایران(IR.NREC.1400.020) و کمیته اخلاق انستیتو پاستور ایران (IR.PII.REC.1400.076) بوده که با گرنتهای پژوهشی ۲۱۲۷ و ۲۰۶۰ انستیتو پاستور ایران حمایت شده اند.

REFERENCE

1. Salehi-Vaziri M, Pouriayevali MH, Fotouhi F, Jalali T, Banifazl M, Farahmand B, et al. SARS-CoV-2 re-infection rate in Iranian COVID-19 cases within one-year follow-up. Microbial Pathogenesis. 2021 2021/12/01/;161:105296.
2. Fotouhi F, Salehi-Vaziri M, Farahmand B, Mostafavi E, Pouriayevali MH, Jalali T, et al. Prolonged viral shedding and antibody persistence in patients with COVID-19. Microbes and Infection. 2021 2021/05/01/;23(4):104810.
3. Rahman MM, Masum MHU, Wajed S, Talukder A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. Virusdisease. 2022 Mar;33(1):1-22. PubMed PMID: 35127995. Pubmed Central PMCID: PMC8806010. Epub 2022/02/08. eng.
4. Dai L, Zheng T, Xu K, Han Y, Xu L, Huang E, et al. A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. Cell. 2020 Aug 6;182(3):722-33 e11. PubMed PMID: 32645327. Pubmed Central PMCID: PMC7321023. Epub 2020/07/10. eng.
5. Ella R, Reddy S, Blackwelder W, Potdar V, Yadav P, Sarangi V, et al. Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): interim results of a randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2021 Dec 11;398(10317):2173-84. PubMed PMID: 34774196. Pubmed Central PMCID: PMC8584828 co-funded by the Indian Council of Medical Research. RE, KMV, SPr, SRe, VKA and VS are employees of Bharat Biotech International, with no stock options or incentives. KE is the chairman and managing director of Bharat Biotech International and owns equity in the company. WB is an independent statistical development consultant. VP, PY, GS, PA, NG, BB, SK, and SPa are employees of the Indian Council of Medical Research. All other authors declare no competing interests. Epub 2021/11/15. eng.
6. Abebe EC, Dejenie TA. Protective roles and protective mechanisms of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 infection and their potential clinical implications. Frontiers in immunology. 2023 2023-January-19;14. English.
7. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigaill J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. Cellular & molecular immunology. 2021 Feb;18(2):318-27. PubMed PMID: 33408342. Pubmed Central PMCID: PMC7786875. Epub 2021/01/08. eng.
8. Meyer B, Reimerink J, Torriani G, Brouwer F, Godeke GJ, Yerly S, et al. Validation and clinical evaluation of a SARS-CoV-2 surrogate virus neutralisation test (sVNT). Emerging microbes & infections. 2020 Dec;9(1):2394-403. PubMed PMID: 33043818. Pubmed Central PMCID: PMC7605318. Epub 2020/10/13. eng.
9. Matusali G, Colavita F, Lapa D, Meschi S, Bordi L, Piselli P, et al. SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay: A Traditional Tool for a Brand-New Virus. Viruses. 2021;13(4):655. PubMed PMID: doi:10.3390/v13040655.
10. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MIC, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2–spike protein–protein interaction. Nature biotechnology. 2020 2020/09/01;38(9):1073-8.
11. Law M, Ho SSH, Tsang GKC, Ho CMY, Kwan CM, Yan VKC, et al. Efficacy and effectiveness of inactivated vaccines against symptomatic COVID-19, severe COVID-19, and COVID-19 clinical outcomes in the general population: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Regional Health – Western Pacific.

12. Khoshnood S, Arshadi M, Akrami S, Koupaei M, Ghahramanpour H, Shariati A, et al. An overview on inactivated and live-attenuated SARS-CoV-2 vaccines. Journal of clinical laboratory analysis. 2022 2022/05/01;36(5):e24418.
13. Ramezani A, Sorouri R, Haji Maghsoudi S, Dahmardeh S, Doroud D, Sadat Larijani M, et al. PastoCovac and PastoCovac Plus as protein subunit COVID-19 vaccines led to great humoral immune responses in BBIP-CorV immunized individuals. Scientific Reports. 2023 2023/05/18;13(1):8065.
14. Eybpoosh Sea. Immunogenicity and safety of heterologous boost immunization with PastoCovac Plus against COVID-19 in ChAdOx1-S or BBIBP-CorV primed individuals
PLOS Pathogens. 2023.
15. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020;182(3):713-21.e9.
16. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet (London, England). 2021 Jan 9;397(10269):99-111. PubMed PMID: 33306989. Pubmed Central PMCID: PMC7723445. Epub 2020/12/12. eng.
17. Toledo-Romani ME, García-Carmenate M, Verdecia-Sánchez L, Pérez-Rodríguez S, Rodriguez-González M, Valenzuela-Silva C, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS CoV-2 conjugate vaccine SOBERANA 02 in a two-dose or three-dose heterologous scheme in adults: Phase IIb Clinical Trial. medRxiv. 2022:2022.01.01.21268271.
18. Manenti A, Maggetti M, Casa E, Martinuzzi D, Torelli A, Trombetta CM, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a CPE-based colorimetric live virus micro-neutralization assay in human serum samples. Journal of medical virology. 2020 Oct;92(10):2096-104. PubMed PMID: 32383254. Pubmed Central PMCID: PMC7267461. Epub 2020/05/10. eng.
19. 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 Oct;586(7830):567-71. PubMed PMID: 32756549. Pubmed Central PMCID: PMC7581537. Epub 2020/08/07. eng.
20. Simon HU, Karaulov AV, Bachmann MF. Strategies to Prevent SARS-CoV-2-Mediated Eosinophilic Disease in Association with COVID-19 Vaccination and Infection. International archives of allergy and immunology. 2020;181(8):624-8. PubMed PMID: 32544911. Pubmed Central PMCID: PMC7360494. Epub 2020/06/17. eng.
21. Jiang R, Dou X, Li M, Wang E, Hu J, Xiong D, et al. Dynamic observation of SARS-CoV-2 IgM, IgG, and neutralizing antibodies in the development of population immunity through COVID-19 vaccination. Journal of clinical laboratory analysis. 2022 Apr;36(4):e24325. PubMed PMID: 35235705. Pubmed Central PMCID: PMC8993648. Epub 2022/03/03. eng.
22. Yao YF, Wang ZJ, Jiang RD, Hu X, Zhang HJ, Zhou YW, et al. Protective Efficacy of Inactivated Vaccine against SARS-CoV-2 Infection in Mice and Non-Human Primates. Virologica Sinica. 2021 Oct;36(5):879-89. PubMed PMID: 33835391. Pubmed Central PMCID: PMC8034048. Epub 2021/04/10. eng.
23. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MI, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. Nature biotechnology. 2020 Sep;38(9):1073-8. PubMed PMID: 32704169. Epub 2020/07/25. eng.
24. Sadat Larijani M, Sorouri R, Eybpoosh S, Doroud D, Moradi L, Ahmadinezhad M, et al. Assessment of long-term adverse events regarding different COVID-19 vaccine regimens within an 18-month follow-up study. Pathogens and Disease. 2023:ftad010.

25. Fong CH, Zhang X, Chen LL, Poon RW, Chan BP, Zhao Y, et al. Effect of vaccine booster, vaccine type, and hybrid immunity on humoral and cellular immunity against SARS-CoV-2 ancestral strain and Omicron variant sublineages BA.2 and BA.5 among older adults with comorbidities: a cross sectional study. EBioMedicine. 2023 Feb;88:104446. PubMed PMID: 36706582. Pubmed Central PMCID: PMC9874281. Epub 2023/01/28. eng.
26. Lake DF, Roeder AJ, Gonzalez-Moa MJ, Koehler M, Kaleta E, Jasbi P, et al. Third COVID-19 vaccine dose boosts neutralizing antibodies in poor responders. Communications Medicine. 2022 2022/07/11;2(1):85.