کاربردهای بالقوه زیست فناوری گیاهی در مقابل SARS-CoV-2

Archive of SID

علیرضا ایرانبخش* و صبا مهربانی فر

تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

چکیده

سندروم تنفسی حاد کروناویروس۲ (SARS-CoV-2)(Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) از یک کروناویروس جدید ناشی می‌شود و اکنون باعث ایجاد یک دنیاگیری (pandemic) انسانیِ درحال پیشرفت (کووید-۱۹) شده است. درحال‌حاضر، تلاش‌های بین‌المللی زیادی برای توسعه عوامل یا معرف‌های تشخیصی و نیز کشف واکسن و داروهای ضدویروسی به‌منظور کاهش سرعت شیوع بیماری و نجات جان انسان‌ها درحال انجام هستند. بخشی از این تلاش‌های بین-المللی، شامل محققانی می‌شود که روی گیاهان کار می‌کنند. آن‌ها درواقع دانشمندان و شرکت‌های تجاری و سرمایه‌گذاری را از سراسر جهان گرد هم آورده‌اند تا سریعا به منبعی از پروتئین‌های آنتی‌ژنی و آنتی‌بادی‌ها برای ساخت کیت‌های تشخیصی و نیز سیستم‌های تولیدیِ مقیاس‌پذیر برای ساخت با فوریت واکسن‌ها و داروهای ضدویروسی، دست پیدا کنند. ما در این‌جا بعضی از روش‌هایی را مرورِ می‌کنیم که گیاهان می‌توانند در آن‌ها برای مبارزه با کووید-۱۹ به‌کار گرفته شده یا می‌شوند.

کلیدواژگان: گیاهی، کووید-۱۹، زیست فناوری، سندروم تنفسی حاد کروناویروس۲

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: Iranbakhsh@iau.ac.ir

کووید-۱۹: چگونه زیست فناوری گیاهی می‌تواند در این زمینه کمک کند و مفید واقع شود؟

شیوع ویروسِ بالقوه کشندهِ کروناویروس (SARS-CoV-2، واژه نامه را ببینید) در شهر ووهان (Wuhan) چین در

www.SID.ir

Archive of SID

دسامبر ۲۰۱۹ باعث ایجاد یک همه‌گیری (کووید-۱۹) شد و دولت‌های سراسر جهان را در وضعیتی فوق‌العاده قرار داد، به‌طوری که مجبور شدند وضعیت را اورژانسی اعلام کنند و اقدامات کنترلی را انجام دهند تا بتوانند شرایط را تحت کنترل درآورند. دولت‌ها، اقدامات کنترل‌کننده را انجام دادند و هدف از این اقدامات کنترلی، به تعویض انداختن شیوع عفونت و در نتیجه کاهش فشار و بار شدید بر تخت‌های بیمارستانی، خط مقدم درمان، کارمندان و منابع پزشکی بود. کاهش سرعت شیوع عفونت و در نتیجه کاهش تعداد کل موارد حاد در هر زمانی می‌تواند به جلوگیری از ازهم‌پاشیدگی سیستم‌های بهداشتی و درمانی ملی کمک کند. همچنین این تاکتیک‌ها، زمان بیشتری را در اختیار محققان قرار می‌دهند تا روش‌های آزمایشی موثری را برای شناسایی ناقلین بیماری توسعه دهند، و همچنین درمان‌هایی را بیابند تا بتوانند شدت علائم را کاهش داده و عفونت را سریع‌تر برطرف کنند. ازطرفی، این زمان می‌تواند به محققان اجازه دهد تا واکسن‌های کاندید را برای محافظت از بخش‌هایی از جمعیت که در معرض بیماری نبوده‌اند، معرفی کنند. محققانی که روی کاربردهای گیاهان کار می‌کنند می‌توانند نقش مهمی در این ایام حیاتی ایفا کنند: آن‌ها می‌توانند از دانش و زیرساخت های علمی موجود به‌عنوان ابزاری برای توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی جدید استفاده کنند. پس گیاهان می‌توانند به عنوان چارچوبی برای ساخت چنین معرف‌هایی در بازه زمانی چند هفته‌ای عمل کنند و این زمان، نسبت به زمان مورد نیاز برای سیستم‌های مبتنی بر سلول که چند ماه یا حتی چند سال زمان می برد، خیلی به صرفه و عاقلانه به‌نظر می‌رسد. در این‌جا، سه حوزه‌ای را که گیاهان می‌توانند در آن سهم عمده‌ای داشته باشند، مرور می‌کنیم: معرف‌های تشخیصی برای شناسایی افراد آلوده یا بهبودیافته، کشف واکسن برای جلوگیری از عفونت و ساخت ضدویروس‌ها برای درمان علائم.

چرا گیاهان؟

بیش از ۳۰ سال است که از گیاهان به‌عنوان چارچوب یا اساسی برای تولید معرف‌های تشخیصی و پروتئین‌های دارویی استفاده می‌شود که اغلب به این روش، "کشاورزی (زراعت) مولکولی[1]" می‌گویند (۱،۲). از جمله شرکت Agrenvec (اسپانیا، مادرید)، شرکت Diamante (ورونا، ایتالیا)، شرکت ژنتیکی ORF(ایسلند) و شرکت Ventria Bioscience/Invitria (فورت کالینز، ایالات متحده امریکا) چندین شرکت کشاورزی مولکولی، متخصص تولید پروتئین‌های مشتق‌شده از گیاهان به‌عنوان معرف‌های تشخیصی هستند. علاوه‌بر این، محصولات چندگانه در کارآزمایی‌های بالینی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و حتی اخیراً تعداد کمی از آن‌ها به‌عنوان وسایل پزشکی و دارویی به بازار راه یافته‌اند (۱،۲). مثلاً یک IgA/G آمیزه ای[2] تولید شده در گیاهان تنباکوی تراریخته به عنوان ابزاری پزشکی (CaroRX) برای جلوگیری از پوسیدگی دندان وارد بازار شده‌است(۳). از طرف دیگر، فُرم نوترکیب آنزیم انسانی گلوکوسربروسیداز[3] تولید شده در کشت‌های سوسپانسیونی سلول گیاهی به‌عنوان دارویی (نام دارو: تالیگلوسراز آلفا[4] از شرکت Elelyso) برای بیماران مبتلا به بیماری گوچر[5] در بازار عرضه می‌شود (۴). پیشگامان کشاورزی مولکولی، مزیت‌های استفاده از گیاهان را این‌گونه برمی‌شمارند: گیاهان به لحاظ اقتصادی، مقرون به‌صرفه و از طرف دیگر مقیاس‌پذیر و ایمن هستند. می‌توان گیاهان را بدون این‌که به رشد عوامل بیماری‌زای انسانی، کمک کنند، با هزینه کم و در مقیاس‌های بزرگ، کشت کرد (۵). اما این مزایا آن‌قدر قانع‌کننده نیستند تا باعث شوند که گیاهان در همه صنایع تولیدی زیستی به‌عنوان اساس و چارچوب تولید مورد استفاده قرار بگیرند. معمولاً اکثر صنایع زیستی از باکتری *اشریشیاکلی*[6] و چند میکروب دیگر و نیز رده‌های مختلف سلولی پستانداران به‌عنوان بنیادها و چارچوب‌های مقرر استفاده می‌کنند زیرا چارچوب‌های نظارتی و کنترلی قوی برای این سیستم‌ها وجود دارد (۶). با این حال گیاهان در یک رشته موارد دارای کُنام[7] خود هستند زیرا می‌توانند مواد زیستی را با پیکره‌بندی[8] گلیکانی مناسب تولید کنند (مانند تالیگلوسراز آلفا)(۴،۷)، همچنین می‌توانند تولیداتی را در مقیاس گسترده ایجاد کنند (همان چیزی که برای میکروب‌کُش‌های[9] HIV مورد نیاز است). یک مزیت گیاهان که به وضعیت فعلی هم مربوط می شود این است که گیاهان در

[1] -Molecular farming

[2] -Chimeric secretory IgA/G
[3] -Glucocerbrosidase
[4] -taliglucerase alfa
[5] -Gaucher disease
[6] -*Escherichia coli*
[7] -niche
[8] -configuration
[9] -microbicides

www.SID.ir

Archive of SID

سیستم‌های بیان گذرا می‌توانند با سرعت زیادی افزایش مقیاس دهند تا بتوانند تقاضاهای ناگهانی و پیش‌بینی‌نشده را برآورده کنند(۱۰). این، یک حالت ایده‌آل برای تولید معرف‌های تشخیصی، واکسن‌های کاندید و داروهای ضدویروسی در مواجهه با یک بیماری همه‌گیر است که به سرعت در حال گسترش است.

عوامل تشخیصی

شیوع سریع کووید-۱۹ نیاز ناگهانی و عظیمی برای کیت-های تشخیصی ایجاب کرد و از کمبودِ شدیدِ معرف‌ها و ابزار تولیدِ آنها پرده برداشت. به طور کلی، دو سنجش تشخیصی اصلی مورد نیاز است: یکی تشخیص خودِ ویروس و در نتیجه شناسایی جمعیت آلوده و گسترش-دهنده‌های بالقوه بیماری و دیگری تشخیص آنتی‌بادی‌های مقابله‌کننده با ویروس و در نتیجه شناسایی افراد بهبودیافته و افراد با ایمنی بالقوه.

آزمایشهای شناسایی خود ویروس دو دسته اند: آزمایش‌های مبتنی بر تشخیص RNA ژنگانی ویروس هستند و آنهایی که بر اساس شناسایی پروتئین‌های ویروس‌اند. روش مبتنی بر RNA بلافاصله بعد از انتشار توالی SARS-CoV-2 در بانک ژنگانی یا GenBank (توالی مرجع پایگاه NCBI: NC_054412.2) توسعه یافت زیرا ویروس توسط **RT-PCR** تشخیص داده می‌شود و تنها اجزای سنجش اختصاصی، **پرایمرها** هستند که به راحتی سنتز می‌شوند. بااین‌حال، یکی از مشکلات این آزمایش، نبود یک کنترل مثبت عمومی است که بتواند استانداردسازی را بین آزمایشگاه‌های مختلف فراهم آورد. یک گروه در مرکز John Innes (در نوریچ انگلستان) به سرپرستی جرج لومونوسف[1] و هادرین پیریت[2] در حال تولید یک عامل کنترل تشخیصی برای کووید-۱۹ هستند که بر اساس ذرات شبه ویروسی (VLPs[3]) مشتق شده از ویروس موزاییک نوعی نخود فرنگی (CPMV[4]) است. ذرات شبه ویروسی همان ساختار ویروس والدینی را دارد اما فاقد ژنگان اصلی (native genome) است و در نتیجه قادر به تکثیر نیست. گروه JIC با استفاده از روشی که برای اولین بار برای شیوع بیماری ویروسی پا و دهان (۱۱) توسعه یافته بود، یک RNA مصنوعی را بسته‌بندی کردند که شامل همه مناطق ژنگانی SARS-CoV-2 است که توسط کیت‌های آزمایشگاهی سازمان جهانی بهداشت (WHO) در داخل VLPs های مشتق شده از CPMV شناسایی شده‌اند، و درگیاهان، تولید و مونتاژ می‌شوند. VLPsها در مقابل حرارت باثبات‌اند، قابلیت تولیدمجدد و تکثیر بالایی دارند و معرف‌های استاندارد بسیار مقیاس‌پذیری دارند که می-توانند به عنوان منبع RNA کنترل مثبت در آزمایشات RT-PCR مورد استفاده قرار بگیرند(جرج لومونوسف و هادرین پیریت، ارتباطات شخصی[5]، ۲۰۲۰).

توسعه کیت برای تشخیص پروتئین‌های ویروسی، نیازمند لیگاندهای اختصاصی است و دسترسی به آن‌ها با شناسایی آنتی‌بادی‌های مربوطه میسر می‌شود. یک ذره بالغ SARS-CoV-2 شامل چهار پروتئین ساختاری است که با عنوان پوشش[6](E)، غشا[7](M)، نوکلئوکپسید[8](N) و **ساختار گُرزی شکل[9](S)** شناخته می‌شوند اما از دیدگاه تشخیص مبتنی بر آنتی‌بادی، پروتئین S از همه مهم‌تر است زیرا از سطح ویریون بیرون می‌زند) و دُمین اتصال به گیرنده یا RBD[10] را در معرض سیستم ایمنی قرار می‌دهد (شکل ۲). تزریق کل ضروریات SARS-CoV-2 یا پروتئینS / RBD نوترکیب یا جداسازی‌شده به موش‌ها می‌تواند برای تولید کلون‌های **هیبریدوما**[11] مورد استفاده قرار بگیرد. همچنین می‌توان از پروتئین RBD/S برای غربال‌گری کتابخانه آنتی‌بادی فاژ یا سیستم‌های مشابه استفاده کرد. در نهایت این باعث تولید توالی‌هایی از آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که تمایل زیادی به پروتئین S دارند. تولید مقیاس‌یافته چنین آنتی‌بادی‌هایی باعث تولید کیت‌های تشخیص ویروسی می‌شود که به قالب‌های راحت‌تر و سریع‌تری مثل **ELISAs**، سنجش‌های جریان جانبی[12] و یا سنجش‌های مبتنی بر تراشه‌های پروتئینی[13] نیاز دارند. با استفاده از پروتئین‌های نوترکیب ویروسی و بیان گذرای آنتی بادی در گیاهان، می‌توان یک بستر بیان به‌شدت مقیاس‌پذیر برای تقویت سطح تولید در زمان کوتاه ایجاد کرد. نیاز به منابع پرحجم‌تر و طولانی مدت نیز توسط گیاهان تراریخته برآورده می‌شود.

[1] -George Lomonossoff
[2] -Hadrien Peyret
[3] -virus-like particles
[4] -Cowpea mosaic virus

[5] -personal communication
[6] -Envelope
[7] -Membrane
[8] -Nucleocapsid
[9] -Spike
[10] -Receptor-binding domain
[11] -hybridoma
[12] -lateral flow assay
[13] -assays based on protein chips

www.SID.ir

Archive of SID

تاریخچه کشاورزی مولکولی، بیش از ۳۰ سال پیش با انتشار مقاله‌ای درباره تولید آنتی‌بادی‌ها در تنباکو (*Nicotiana tabacum*) آغاز شد (۱۴) و اغلب، این طبقه از محصولات هستند که بیشتر بیان می‌شوند و دارای تنوع گسترده ای در ارتباط با قالب آنتی‌بادی، استراتژی بیان و گونه‌های میزبان/بستره هستند. بنابراین تولید آنتی‌بادی تشخیصی SARA-CoV-2 در گیاهان می‌تواند مزایای زیادی داشته‌باشد؛ مثل دانش گسترده و دانش مجتمع شده برای تضمین این موضوع که آنتی‌بادی‌های مشتق‌شده از گیاهان، پایدار و عملکردی هستند و با بازده بالا تولید می‌شوند.

همچنین انتشار توالی SARS-CoV-2 ، اطلاعات مورد نیاز برای تولید پروتئین‌های نوترکیب ویروسی به‌عنوان معرف-های تشخیصی را فراهم آورد. در دسترس‌بودن چنین پروتئین‌هایی، این امکان را فراهم می کند تا تشخیص آنتی‌بادی‌های سرم در بیماران بهبودیافته صورت گیرد، به-خصوص آنتی‌بادی‌هایی که علیه پروتئین S تولید شده‌اند. گیاهان، وسیله‌ای برای تولید این پروتئین‌ها در مقیاس عظیم و فقط در عرض چند هفته هستند، سپس می‌توان کیت‌ها را برای توزیع در مراکز آزمایشگاهی، تولید و ذخیره کرد. در مقابل، اگر بخواهیم همان معرف‌ها را با استفاده از رده‌های سلولی بیان کنیم، چند ماه طول می‌کشد، از طرف دیگر برای بالا بردن ظرفیت تولید به سطح لازم، شاید به سال‌ها زمان نیاز باشد. پس ما سناریویی را در ذهن مجسم می‌کنیم که در آن از سیستم‌های بیان گذرا برای رفع نیاز مبرم به مقادیر زیاد این معرف‌ها در مدت زمان کوتاه (۲تا۶ ماه) استفاده می‌شود. این سناریو با استفاده از گیاهان تراریخته جهت رسیدن به تولید در مقیاس‌های بزرگتر و برای مدت طولانی، کامل می‌شود. به‌عنوان نمونه به یک رویکردی که قبلا پیاده شده اشاره می‌کنیم: شرکت زیست فناوری ایتالیایی به نام Diamante از تنباکو برای بیان آنتی-ژن‌های مبتنی بر SARS-CoV-2 RBD برای استفاده در تست‌های ELISA به‌منظور شناسایی آنتی‌بادی‌های سرمی استفاده می‌کند.

واکسن‌های کاندید

یک رویکرد متعارف برای توسعه واکسن، براساس سویه های **غیرفعال** یا **ضعیف‌شده** SARS-CoV-2 است اما برای این‌که این رویکرد منجر به تولید واکسن به مقدار کافی شود، زمان زیادی لازم است. از طرف دیگر، چنین واکسنی عوارض جانبی و معایب زیادی خواهد داشت، مثل خطر ابتلای مجدد به ویروس(۱۵،۱۶). یک جایگزین ایمن‌تر و سریع‌تر، تولید واکسن‌های زیرواحدی مبتنی بر پروتئین ویروس است که می‌توانند یا به‌صورت آنتی‌ژن‌های SARS-CoV-2 و در یک **الگوی از اول تقویت شده**[1] به همراه یک ترکیب کمکی مناسب ارائه شود، یا به‌صورت VLPs با چندین کپی از آنتی‌ژن‌های SARS-CoV-2 که روی یک سطح، مرتب و ردیف شده‌اند. درحال‌حاضر از هر دو استراتژی به‌عنوان ابزاری برای مبارزه با همه‌گیری کووید-۱۹ استفاده می‌شود. هر چهار پروتئین ساختاری SARS-CoV-2 می‌توانند باعث ایجاد **آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده**[2] و پاسخ $CD4^+/CD8^+$ سلول‌های T شوند (۱۷). با این‌حال تحقیق درباره سویه اصلی SARS-CoV نشان داده است که پروتئین N، نامناسب است زیرا در بین اعضای خانواده CoV، بسیار حفاظت شده‌است (از جمله مواردی که اغلب به شکل سرماخوردگی با آن‌ها روبرو می‌شویم). آنتی‌بادی-هایی که در مقابل پروتئین N ترشح می‌شوند، ایمنی محافظتی ایجاد نمی‌کنند درحالی‌که آنتی‌بادی‌های مقابله-کننده با پروتئین‌های E و M، فقط پاسخ‌های محافظتی ضعیفی ایجاد می‌کنند (۱۸). SARS-CoV-2 یک ویژگی غیرمعمول در بین کروناویروس‌ها دارد: پروتئین S که به-صورت پروتئولیتیک به یک **زیر واحد S1** (۶۸۵ آمینواسید) و یک زیرواحد S2 بسته شده به غشا (۵۸۸ آمینواسید) می-شکند که زیرواحد S2 در بین اعضای خانواده CoV، بسیار محافظت شده (۹۹٪) است. در مقابل، S1 فقط ۷۰٪ شباهت را به سایر سویه‌های CoV انسانی نشان می‌دهد و تفاوت‌ها عمدتا مربوط به RBD هستند که با اتصال به **آنزیم ۲ تبدیل‌کننده آنژیوتانسین** ($ACE2^3$) در سطح سلول، ورود ویروس را تسهیل می‌کند(۱۹). بلوکه‌کردن ورود ویروس، یک استراتژی موفق برای کنترل عفونت است و به همین دلیل، بیشترین واکسن‌های کاندید برای SARS-CoV اصلی، پروتئین S را هدف می‌گیرند. این واکسن‌ها معمولا چنین عمل می کنند: خنثی‌سازی پاسخ-های آنتی‌بادی یا **سمیت سلولی به‌واسطه سلول و وابسته به آنتی‌بادی** (نوعی سمیت سلولی که هم به واسطه سلول

[1] -Prime-boost schedule
[2] -neutralizing antibodies
[3] -Angiotensin-converting enzyme-2

www.SID.ir

Archive of SID

است و هم وابسته به آنتی بادی می باشد) (ADCC[1])/**ارائه متقابل**. و بدین ترتیب به ایمنیِ سلولیِ حفاظت‌کننده دست می‌یابند (۲۰).

بسیاری از واکسن‌های کاندیدِ زیرواحدی، قبلا در گیاهان تولید شده‌اند، مثلا چندین واکسن برای مقابله با سویه‌های فصلی یا همه‌گیر ویروس آنفولانزا با بیان گذرا در تنباکو تولید شده‌اند. واکسن‌ها طی سه هفته پس از دریافت توالی‌های هموگلوتینین و نورآمینیداز ساخته شدند (۲۱) و با استفاده از وکتورهای شکسته‌شده مبتنی بر ویروس موزاییک تنباکوی دریافت شده توسط *Agrobacterium tumefaciens* (اساس این رویکرد فناورانه، ۲۰ سال پیش توسعه یافته است) تولید شدند (۲۲). به ازای هر کیلوگرم برگ تازه، ۲۰۰ میلی گرم پروتئین تولید شد (۲۳). تصور می‌شود که حداقل یکی از شرکت‌هایی که روی تولید واکسن کووید-۱۹ کار می‌کنند، کارش بر اساس بیان زیرواحدهای پروتئینی SARS-CoV-2 در گیاهان تنباکو باشد. این شرکت، Kentucky BioProcessing (اوونزبورو، کنتاکی، ایالات متحده امریکا) نام دارد که از شرکت‌های تابعه تنباکوی آمریکایی می‌باشد (۲۴). با این‌که درحال-حاضر، جزییات در دسترس عموم نیست، اما احتمالا هدف، توالی پروتئینی S1 به‌عنوان یک پلی‌پپتید کامل یا RBD کوچکترِ داخل آن است. پروتئین‌های S1 مربوط به SARS-CoV و SARS-CoV-2 به‌شدت گلیکوزیله هستند (۲۵، ۲۶) و گلیکان‌ها، ترکیبی از پیکره‌بندی‌های پیچیده و غنی از مانوز هستند که باعث لزوم بیان S1 نوترکیب و RBD در سیگنال پپتیدهای N-ترمینال می‌شوند که ترشح پروتئین‌ها به سیستم داخل غشایی را تضمین می‌کنند (۲۷). هنوز معلوم نیست که آیا تفاوت ساختاری **گلیکان‌های پیچیده** در انسان و گیاهان می‌تواند باعث تفاوت در موثربودن واکسن‌های SARS-CoV-2 مبتنی بر گیاهان بشود یا نه، با این‌حال، ساختار **گلیکان‌های غنی از مانوز** در بین یوکاریوت‌های پیشرفته بسیار محافظت شده‌است به‌طوری که می‌توان گفت که این اپی‌توپ‌ها، پایدار هستند. تنها یک گزارش قبلی که در مورد پروتئین S کروناویروس بیان‌شده در گیاهان وجود دارد: اکتودمینِ[2] کروناویروسِ مسریِ خوکیِ ایجاد کنندهِ التهاب روده (TGEV[3]) که در رده‌های تراریخته *آرابیدوبسیس تالیانا*[4] بیان شد. این آنتی‌ژنِ نوترکیب باعث ترشح آنتی‌بادی‌های اختصاصیِ TGEV در موش شد و ثابت کرد که آنتی‌ژن‌هایِ ایمنی زا (برانگیزنده سیستم ایمنی) کروناویروس می‌توانند در گیاهان تولید شوند (۲۸).

توسعه VLPsهایی که دارای آنتی‌ژن‌های SARS-CoV-2 بودند، به عنوان واکسن، دارای چندین مزیت بود، زیرا این ذرات به دلیل اندازه‌های‌شان، به شکل موثری توسط سلول‌های حاوی آنتی‌ژن جذب می‌شوند و باعث تحریک سیستم ایمنی تطبیقی می‌شوند و ساختارهای پروتئینی منظم به‌عنوان سیگنال‌های خطر شناسایی، می‌توانند پاسخ‌های قوی سلولی و همورال را تحریک کنند (۲۹). VLPsهای مبتنی بر ویروس‌های گیاهی، یک لایه ایمنی اضافی فراهم می‌آورند زیرا حتی ذرات بومی هم نمی‌توانند در انسان تکثیر شوند؛ پس می‌توان مقدار زیادی از آن‌ها را از طریق کشاورزی مولکولی در گیاهان تولید کرد (۳۰). یک پلت فرم VLP که در آن از گیاهان تنباکو به‌عنوان میزبان تولید استفاده می‌شود، توسط شرکت Medicago (کبک، کانادا) توسعه یافته‌است و آن‌ها به یک نقطه عطف مهم در تولید دست یافته‌اند و توانسته‌اند بیش از ۱۰ میلیون دوز واکسن را در طول یکماه برای مقابله با آنفولانزای H1N1 تولید کنند و این پروژه بخشی از برنامه‌ای به نام فرشته آبی DARPA[5] بود (۳۱). اخیرا Medicago اعلام کرده که قصد دارند از پلت فرم‌هایشان برای تولید سریع واکسن‌های مبتنی بر VLP برای مقابله با SARS-CoV-2 استفاده کنند، اگرچه ماهیت دقیق VLPها، هنوز هم محرمانه باقی مانده-است (۳۲). به‌طور مشابه، شرکت iBio (TX، آمریکا) هم درحال توسعه یک واکسن مبتنی بر VLP بر پایه تنباکو است و این کار را با تکیه بر سیستم اختصاصی "داروسازی سریع[6]" خود انجام می‌دهد.

در حالی‌که آنتی‌ژن‌های زیرواحدهای ویروس و VLPها به این منظور طراحی شده‌اند که هنگام مواجهه با طبیعت باعث ایجاد پاسخ ایمنی در مقابل عامل بیماری‌زا شوند، تزریق آنتی‌بادی‌های نوترکیب نیز در مقابل SARS-CoV-2 می‌تواند به کاهش سرعت عفونت کمک کند و به بدن فرصت دهد تا پیش از این‌که در مقابل بیماری تسلیم شود،

[1] -antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
[2] -ectodomain
[3] -Transmissible gastroenteritis coronavirus
[4] -Arabidopsis thaliana
[5] -DARPA Blue Angel
[6] -FastPharming

www.SID.ir

Archive of SID

آنتی‌بادی‌های خود را ترشح کند. این استراتژی توسط مجموعه ای از یافته‌های علمی که اخیراً کشف شده‌اند، پشتیبانی و تایید می‌شود. این یافته‌ها عبارت اند از: سرم بیماران بهبودیافته مورد استفاده برای کاهش شدت علائم بیماری و سرعت بخشیدن به دوره بهبودی مورد استفاده قرار بگیرد (۳۴، ۳۵). بنابراین گیاهان می‌توانند برای تولید آنتی‌بادی‌ها، نه تنها به‌عنوان معرف‌های تشخیصی ویروس، بلکه به‌عنوان نوعی **ایمنی درمانی غیرفعال** مورد استفاده قرار بگیرند. طرحِ این رویکرد توسط شرکت Mapp Biopharmaceutical (سانتیاگو، کالیفرنیا، آمریکا) و بازوی تجاری آن، یعنی LeafBio در سال ۲۰۱۴ و درحین شیوع ویروس ابولا در غرب آفریقا، بنیان‌گذاری شد. شرکت، یک کوکتل از سه آنتی‌بادیِ خنثی‌کننده به‌نام ZMpp (۳۶) را طراحی کرد که به دلیل پتانسیل نجات‌بخشی (حفظ حیات) و نبود گزینه‌های دیگر، برای استفاده‌های انسان‌دوستانه، تأیید شد (۳۷،۳۸). برای این منظور، دوزهای بالای (بالای ۱۰ میلی گرم برای هر بیمار) آنتی‌بادی مورد نیاز است، این بدین معناست که تنها گیاهان تراریخته رشدیافته در مقیاس‌های گسترده می‌توانند برای تولید چنین محصولاتی، صرفه اقتصادی داشته‌باشند. به‌طور مشابه، پتانسیل تولید بزرگ‌مقیاس آنتی‌بادی‌های اختصاصی HIV که به‌طور گسترده‌ای خاصیت خنثی‌کنندگی دارند؛ مثل 2G12 و 2F5، در گیاهان تراریخته تنباکو (۳۹)، ذرت (۴۰،۴۱) و برنج (Oryza sativa) (۴۲) ثابت شده‌است.

دولت آلمان، به شرکت Fraunhofer IME برای تولید 2G12 در تنباکو برای کارآزمایی بالینی فاز اول انسانی، نوعی لیسانس یا پروانه ساخت به نام GMP[1] (آزمایش ساخت خوب) اعطا کرده، و می‌توان از مشابه این مدل برای آنتی-بادی‌های خنثی‌کننده برای مقابله با SARS-CoV-2 استفاده کرد. علاوه‌براین، اخیرا از برنج به‌عنوان یک وسیله تطبیق-پذیر و همه‌کاره برای تولید 2G12 به همراه دو **لکتین** ضدویروسی (بخش بعدی را ببینید) استفاده شده، که می-تواند هزینه کوکتل‌های از پیش فرموله شدهِ مواد فعال را کاهش دهد (۴۳). علاوه‌بر تولید آنتی‌بادی‌هایی که به‌طور مستقیم، ویروس را خنثی می‌کنند، می‌توان از گیاهان برای تولید مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های درمانی استفاده کرد که بسیاری از موارد شدید و کشنده، مهار می‌کنند.

دو آنتی‌بادی که می‌توانند با این هدف برای درمان کووید-۱۹ مورد استفاده قرار بگیرند، Sarilumab/Kevzara و tocilizumab/Actemra هستند که هردوی آن‌ها به گیرنده اینترلوکین-۶ (IL-6R) وصل می شوند و برای درمان آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرند. هردوی آنها در مرحله کارآزمایی بالینی برای کووید-۱۹ هستند (۴۴،۴۵).

ضدویروس‌ها

داروهای ضدویروسی، چرخه تکثیر ویروس را مهار می‌کنند، بنابراین سرعت عفونت را کاهش می‌دهند و به سیستم ایمنی بدن، زمان بیشتری برای پاسخگویی می‌دهند. بسیاری از داروهای ضدویروسی، واحدهای کوچک شیمیایی هستند که با استفاده موثر از فرآیندهای سنتزی و نیمه‌سنتزی تولید شده‌اند و بعید است که تغییر روش به سمت تولید مبتنی بر گیاهان، مفید یا حتی علمی باشد. با این‌حال، برخی از پروتئین‌ها می‌توانند به‌عنوان ضدویروس مورد استفاده قرار بگیرند، مثل پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات‌های (لکتین‌ها) حاصل از گیاهان. لکتین‌ها به-عنوان عواملی شناخته شده‌اند که به طیف گسترده‌ای از ویروس‌ها وصل می‌شوند و با بلوکه کردن ساختارهای گلیکانی موجود بر سطح ویروس‌ها، آن‌ها را غیرفعال می-کنند (۴۶). مثلا، گریفیستین، یک لکتین ۱۲۱ آمینواسیدی است که توسط یک جلبک قرمز از جنس Griffithsia است.

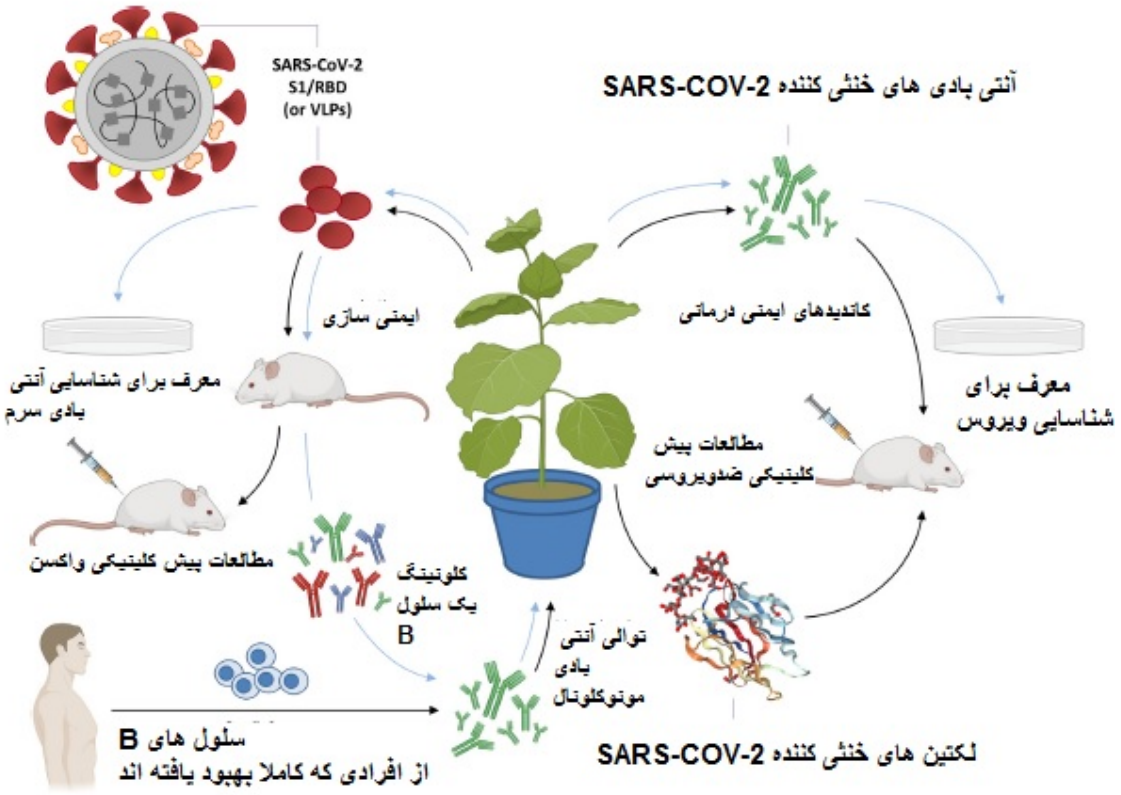
گریفیستین به‌عنوان مهارکننده ویروس‌های متعددی عمل می‌کند که هیچ واکسنی برای آن‌ها وجود ندارد: شامل HIV (۴۷)، ویروس ابولا (۴۸) و کروناویروس مسئول شیوع SARS اصلی (SARS-CoV) (۴۹) و شیوع بعدی آن، یعنی سندروم تنفسی خاور میانه (MERS-CoV)(۵۰). گریفیستین دارای فعالیت قدرتمندی در مقابل این ویروس‌هاست، سمیت کم آن برای سلول‌های انسانی، یک دیدگاه درمانی گسترده و مفید را به ما ارائه می‌دهد.

هنوز معلوم نیست که آیا گریفیستین، SARS-CoV-2 را غیرفعال می‌کند یا نه، اما پروتئین سطحی S در SARS-CoV و SARS-CoV-2 بسیار حفاظت شده‌است و دارای برخی موقعیت‌های گلیکانی منحصربه‌فرد و بسیار حفاظت‌شده است (۲۵، ۲۶).

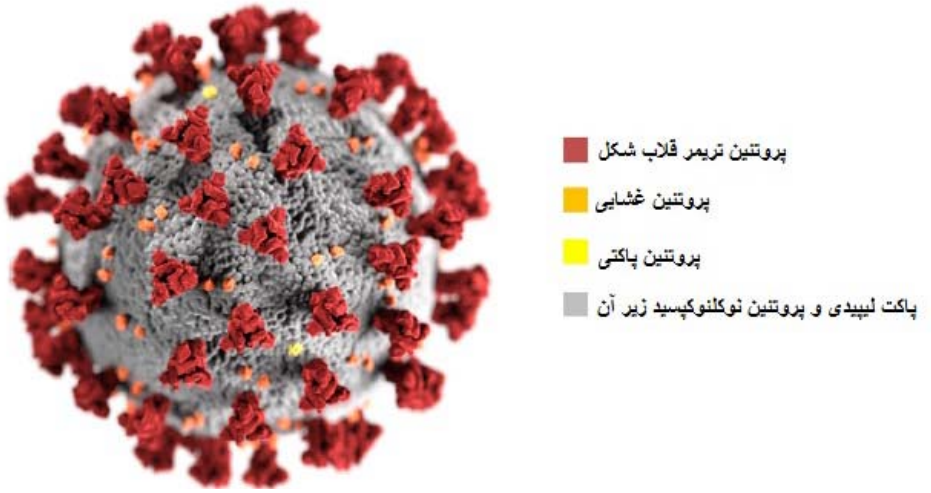
[1] -good manufacturing practice

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱- کاربرد گیاهان برای تولید معرف‌های تشخیصی، واکسن‌های کاندید و پروتئین‌های ضدویروسی برای هدف قراردادن همه‌گیری کووید-۱۹. فلش‌های آبی، نشان‌دهنده مسیرهای بالقوه برای معرف‌های تشخیصی هستند. فلش‌های سیاه نشان‌دهنده مسیرهای اضافی برای واکسن‌ها و عوامل درمانی برای کاربردهای انسانی هستند. یک گیاه تنباکو هم نشان داده شده که نشان‌دهنده دو چیز است: بیان گذرا و گیاهان تراریخته که به شکل پایداری به پلت‌فرم‌های تولید، تبدیل شده‌اند. این شکل شامل عکس‌هایی از Biorender است (http://biorender.com/). ساختار گریفیتسین متصل به گلیکان‌های غنی از مانوز با استفاده از بیننده NGL مبتنی بر فایل بانک اطلاعات پروتئینی 3LL2 طراحی شده‌است.



شکل ۲- ساختار SARS-CoV-2 که نشان‌دهنده موقعیت غالب پروتئین قلابیِ تریمری است. این تصویر در ابتدا توسط مرکز کنترل بیماری در آتلانتای امریکا ارائه شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

پس احتمال واکنش‌های حدواسط وجود دارد. به‌طور مشابه، اسکیتوویرین، یک لکتین ۹۵ آمینواسیدی از سیانوباکتری به نام *Scytonema varium* است (۵۱) که در مقابل چند ویروس، فعال است، از جمله HIV، ویروس ابولا، ویروس ماربورگ و SARS-CoV (۵۲). یک مطالعه روی لکتین‌های ۳۳ گیاه دیگر مشخص کرد که ۲۰ کاندید دارای فعالیت علیه SARS-CoV هستند و دارای مقادیر EC_{50} در دامنه نانومولار متوسط اند و هیچ گونه سمیتی را در غلظت‌های بالای ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر ندارند (۵۳). معمولا لکتین‌های متصل‌شونده به مانوز قوی‌ترین فعالیت در برابر SARS-CoV را دارند و این نشان می‌دهد که گلیکان‌های غنی از مانوز، موثرترین اهداف هستند. با این‌حال، لکتین‌های اختصاصی برای گالاکتوز؛ مثل N–استیل گالاکتوزآمین، گلوکز و N–استیل گلوکزآمین هم خاصیت ضدویروسی از خود نشان دادند، اگرچه EC_{50} در یک طیف وسیع‌تر، متفاوت است. جالب اینکه به نظر می‌رسد لکتین‌ها دو مرحله متفاوت از چرخه تکثیر ویروسی را هدف قرار می‌دهند، و این نشان‌دهنده مکانیسم داخلی برای جلوگیری از جهش‌های گریزان است. از گیاهان برای تولید طیف وسیعی از لکتین‌های ضدویروسی استفاده می‌شود، شامل گریفیستین (۵۴،۵۵)، سیانوویرین (۵۹–۵۶)، و پروتئین‌های ادغام‌شده با سیانوویرین(۶۰). همچنین می‌توان به رده‌های برنج تراریخته که گریفیستین بیان می‌کنند و نیز سیانوویرین‌های موجود در دانه‌ها (با یا بدون آنتی‌بادی 2G12) اشاره کرد(۴۳). بیان گذرا در گیاهان، دسترسی سریع به پروتئین‌های ضدویروسی را فراهم می‌آورد و می‌توان برای تولید در مقیاس چند گرم در عرض چند هفته کوتاه را با افزایش مقیاس، میسر کرد. سپس می‌توان از گیاهان تراریخته به‌عنوان یک منبع دائمی برای مقیاس‌های خیلی بزرگتر استفاده کرد.

نتیجه‌گیری: چشم انداز آینده

بیان گذرا در گیاهان، یک بستر عالی را برای پروتئین‌های تشخیصی، واکسن‌های کاندید و پروتئین‌های ضدویروسی در پاسخ به عوامل بیماریزای نوظهور مثل SARS-CoV-2 را فراهم کرده‌است. درحالی‌که پروتئین‌های تشخیصی مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس می‌توانند بلافاصله به‌عنوان ترکیبات و مولفه‌های سنجش‌ها و کیت‌ها (پس از ارزیابی و تأیید) مورد استفاده قرار بگیرند، خط تولید و توسعه واکسن‌ها و درمان‌ها به دلیل نیاز به آزمایشات پیش‌بالینی و تست‌های بالینی، به لحاظ زمانی، طولانی است. علاوه‌براین باید پروتئین‌های دارویی تحت شرایط GMP تولید شوند و این یکی از مواردی است که باید به زمان توسعه و هزینه‌ها اضافه کرد. با این وجود، بیان گذرا در گیاهان، سریع‌تر از بستره‌های مبتنی بر میکروب‌ها و سلول‌های پستانداران عمل می‌کند زیرا هیچ نیازی به ایجاد رده‌های سلولیِ پایدار که محصول نهایی را تولید می‌کنند، نیست. همچنین هیچ نیازی به توسعه فرآیندهای مقیاس‌پذیر وجود ندارد زیرا مقیاس‌پذیری سیستم‌های بیان گذرا سخت نیست و فقط مستلزم کشت گیاهان بیشتری است. بنابراین، بیان گذرا این امکان را فراهم می‌آورد که مواد لازم برای تست‌های بالینی، در چند هفته کوتاه تولید شوند و همچنین تولید در مقیاس بالای مواد بالینی با حداقل سرمایه گذاری، امکان پذیر گردد. چالش اصلی و منحصربه‌فرد کووید–۱۹، نیاز به آزمایش جهانی کل جمعیت بشر است که از نظر تقاضا، بی‌سابقه است. جهان باید از تولید صفر به سمت تولید چندین میلیارد آزمایش در کشورهای توسعه یافته و درحال توسعه برود و این همان جایی است که گیاهان تراریخته می‌توانند راه حل باشند. گیاهان تنباکو، حبوبات، سبزیجات و غلات می‌توانند در بسیاری از محیط‌ها رشد کنند، بنابراین محصولات آن‌ها، آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی‌ها یا ضدویروس‌ها، می‌توانند با استفاده از زیرساخت‌های محلی تولید شوند که این دقیقا همان شبکه توزیعی است که درحال حاضر برای غذاها و دانه‌های غلات، بدون نیاز به زنجیره سرما، وجود دارد. این رویکرد در پروژه EU Pharma-Planta برای برنامه‌های بشردوستانه در زمینه پیشگیری از HIV بنیان‌گذاری شد (۳۹) که می‌تواند گسترش اجتناب‌ناپذیر آزمایش SARS-CoV-2 را برای همه بخش‌های جمعیت جهانی، تسهیل کند (۶۱،۶۲). پروژه Pharma-Planta همچنین جنبه‌های نظارتی و تنظیمی کشاورزی مولکولی را در مرزهای بین المللی مورد بررسی قرار داد و می‌توان اصول مشابهی را برای کووید–۱۹ اعمال کرد (۶۳).

جامعه کشاورزی مولکولی در ایجاد فرآیندهای مبتنی بر گیاهان برای تولید پروتئین‌های تشخیصی و درمانی برای مبارزه با کووید–۱۹ بسیار فعال است. دو جریان کنسرسیوم اتحادیه اروپا در زمینه کشاورزی مولکولی پیشنهاد می‌کنند

www.SID.ir

Archive of SID

که تلاش‌هایشان به تولید چنین پروتئین‌هایی معطوف شود. در حال حاضر دو پروژه H2020 در جریان هستند (پروژه Pharma-Factory و Newcotiana) که هردوی آن‌ها در حال توسعه پلتفرم‌های مبتنی بر گیاهان برای کابردهای صنعتی هستند. همکاری با شرکت‌هایی که کیت‌های تشخیصی و محصولات درمانی تولید می‌کنند به‌منظور بردن محصولات به سمت تجاری‌سازی، بسیار مهم و مورد نیاز است. ما این فرصت را داریم که نه تنها به مهار همه‌گیری فعلی کووید-۱۹ کمک کنیم، بلکه می‌توانیم مدلی را بسازیم که بتوان با آن یک پاسخ سریع و هدفمند به همه‌گیری‌های آینده را ایجاد کرد (بخش سوالات برجسته را ببینید).

این مقاله ترجمه ای است از:

Potential applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2, Teresa Capell, Richard M. Twyman, Victoria Armario-Najera, Julian K.-C. Ma, Stefan Schillberg and Paul Christou, Trends in Plant Science, 2020.

منابع

1. Schillberg, S. et al. (2019) Critical analysis of the commercial potential of plants for the production of recombinant proteins. Front. Plant Sci. 10, 720
2. Fischer, R. and Buyel, J.F. (2020) Molecular farming – the slope of enlightenment. Biotechnol. Adv. 40, 107519
3. Ma, J.K.-C. et al. (1998) Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans. Nat. Med. 4, 601–606
4. Mor, T.S. (2015) Molecular pharming's foot in the FDA's door: Protalix's trailblazing story. Biotechnol. Lett. 37, 2147–2150
5. Ma, J.K.-C. et al. (2003) The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. Nat. Rev. Genet. 4, 794–805 6. Stoger, E. et al. (2014) Plant molecular pharming for the treatment of chronic and infectious diseases. Annu. Rev. Plant Biol. 65, 743–768
7. Fischer, R. et al. (2018) Glyco-engineering of plant-based expression systems. Adv. Biochem. Engin./Biotechnol. Published online August 2, 2018. https://doi.org/10.1007/10_2018_76
8. Sabalza, M. et al. (2013) Seeds as a production system for molecular pharming applications: status and prospects. Curr. Pharm. Des. 19, 5543–5552
9. Vamvaka, E. et al. (2014) Can plant biotechnology help to break the HIV–malaria link? Biotechnol. Adv. 32, 575–582
10. Whaley, K.J. et al. (2011) Emerging antibody products and Nicotiana manufacturing. Hum. Vaccines 7, 349–356
11. King, D.P. et al. (2007) Development of a novel recombinant encapsidated RNA particle: evaluation as an internal control for diagnostic RT-PCR. J. Virol. Methods 146, 218–225
12. Gao, Y. et al. (2018) A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays. J. Immunoassay Immunochem. 39, 351–364
13. Yuan, Y. et al. (2017) Protein arrays I: antibody arrays. Methods Mol. Biol. 1654, 261–269
14. Hiatt, A.H. et al. (1989) Production of antibodies in transgenic plants. Nature 342, 76–78
15. Jiang, S. et al. (2005) SARS vaccine development. Emerg. Infect. Dis. 11, 1016–1020
16. Regla-Nava, J.A. et al. (2015) Severe acute respiratory syndrome coronaviruses with mutations in the E protein are attenuated and promising vaccine candidates. J. Virol. 89, 3870–3887
17. Shang, W. et al. (2020) The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. NPJ Vaccines 5, 18
18. Gralinski, L.E. and Menachery, V.D. (2020) Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Viruses 12, 135
19. Wan, Y. et al. (2020) Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J. Virol. 9, e00127-20
20. Du, L. et al. (2009) The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. Nat. Rev. Microbiol. 7, 226–236
21. Pandey, A. et al. (2010) Egg-independent vaccine strategies for highly pathogenic H5N1 influenza viruses. Hum. Vaccines 6, 178–188
22. Vaquero, C. et al. (1999) Transient expression of a tumorspecific single-chain fragment and a chimeric antibody in tobacco leaves. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96, 11128–11133.
23. Shoji, Y. et al. (2011) Plant-based rapid production of recombinant subunit hemagglutinin vaccines targeting H1N1 and H5N1 influenza. Hum. Vaccines 7, 41–50
24. British American Tobacco (2020) BAT Working on Potential COVID-19 Vaccine through US Bio-tech Subsidiary, BAT
25. Vankadari, N. andWilce, J.A. (2020) EmergingWuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. Emer. Microb. Infect. 9, 601–604
26. Walls, A.C. et al. (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell 181, 281–292
27. Krokhin, O. et al. (2003) Mass spectrometric characterization of proteins from the SARS virus: a preliminary report. Mol. Cell. Proteom. 2, 346–356
28. Gómez, N. et al. (1998) Expression of immunogenic glycoprotein S polypeptides from transmissible gastroenteritis coronavirus in transgenic plants. Virology 249, 352–358
29. Lua, L.H.L. et al. (2014) Bioengineering virus-like particles as vaccines: virus-like particles as vaccines. Biotechnol. Bioeng. 111, 425–440
30. Rybicki, E.P. (2020) Plant molecular farming of virus-like nanoparticles as vaccines and reagents. WIRES Nanomed. Nanobiotechnol. 12, e1587
31. D'Aoust, M.A. et al. (2010) The production of hemagglutininbased virus-like particles in plants: a rapid, efficient and safe response to pandemic influenza. Plant Biotechnol. J. 8, 607–619
32. Phillip Morris International (2020) Medicago Develops a Plant-Based Vaccine for Coronavirus, Phillip Morris International
33. iBio (2020) iBio Announces Development of Proprietary COVID-19 Vaccine Candidates, iBio
34. Duan, K. et al. (2020) Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. Published online April 6, 2020. https://doi.org/10.1073/ pnas.2004168117
35. Shen, C. et al. (2020) Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA Published online March 27, 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783
36. Hiatt, A. et al. (2015) The emergence of antibody therapies for Ebola. Hum. Antibod. 23, 49–56

www.SID.ir

Archive of SID

37. Qiu, X. et al. (2014) Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. Nature 514, 47–53

38. Na, W. et al. (2015) Ebola outbreak in Western Africa 2014: what is going on with Ebola virus? Clin. Exp. Vaccine Res. 4, 17–22

39. Ma, J.K.-C. et al. (2015) Regulatory approval and a first-inhuman phase I clinical trial of a monoclonal antibody produced in transgenic tobacco plants. Plant Biotechnol. J. 13, 1106–1120

40. Rademacher, T. et al. (2008) Recombinant antibody 2G12 produced in maize endosperm efficiently neutralizes HIV-1 and contains predominantly single-GlcNAc N-glycans. Plant Biotechnol. J. 6, 189–201

41. Ramessar, K. et al. (2008) Cost-effective production of a vaginal protein microbicide to prevent HIV transmission. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105, 3727–3732

42. Vamvaka, E. et al. (2016) Rice endosperm produces an underglycosylated and potent form of the HIV-neutralizing monoclonal antibody 2G12. Plant Biotechnol. J. 14, 97–108

43. Vamvaka, E. et al. (2018) Unexpected synergistic HIV neutralization by a triple microbicide produced in rice endosperm. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E7854–E7862

44. Long Island Press (2020) Northwell Health Initiates Clinical Trials of 2 COVID-19 Drugs, Long Island Press

45. Swiss Broadcasting Corporation (2020) WHO and Roche Launch Trials of Potential Coronavirus Treatments, Swiss Broadcasting Corporation

46. Mazalovska, M. and Kouokam, C. (2018) Lectins as promising therapeutics for the prevention and treatment of HIV and other potential coinfections. Biomed. Res. Int. 2018, 3750646

47. Mori, T. et al. (2005) Isolation and characterization of griffithsin, a novel HIV-inactivating protein, from the red alga Griffithsia sp. J. Biol. Chem. 280, 9345–9353

48. Barton, C. et al. (2014) Activity of and effect of subcutaneous treatment with the broad-spectrum antiviral lectin griffithsin in two laboratory rodent models. Antimicr. Ag. Chemother. 58, 120–127

49. O'Keefe, B. et al. (2010) Broad-spectrum in vitro activity and in vivo efficacy of the antiviral protein griffithsin against emerging viruses of the family Coronaviridae. J. Virol. 84, 2511–2521

50. Millet, K. et al. (2016) Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. Antiviral Res. 133, 1–8

51. Bokesch, H.R. et al. (2003) A potent novel anti-HIV protein from the cultured cyanobacterium Scytonema varium. Biochemistry 42, 2578–2584

52. Garrison, A.R. et al. (2014) The cyanobacterial lectin scytovirin displays potent in vitro and in vivo activity against Zaire Ebola virus. Antiviral Res. 112, 1–7

53. Keyaerts, E. et al. (2007) Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. Antiviral Res. 75, 179–187

54. O'Keefe, B.R. et al. (2009) Scaleable manufacture of HIV-1 entry inhibitor griffithsin and validation of its safety and efficacy as a topical microbicide component. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 6099–6104

55. Vamvaka, E. et al. (2016) Rice endosperm is cost-effective for the production of recombinant griffithsin with potent activity against HIV. Plant Biotechnol. J. 14, 1427–1437

56. Sexton, A. et al. (2006) Transgenic plant production of cyanovirin-N, an HIV microbicide. FASEB J. 20, 356–358

57. Drake, P.M.W. et al. (2013) Transformation of Althaea officinalis L. by Agrobacterium rhizogenes for the production of transgenic roots expressing the anti-HIV microbicide cyanovirin-N. Transgenic Res. 22, 1225–1229

58. O'Keefe, B.R. et al. (2015) Engineering soya bean seeds as a scalable platform to produce cyanovirin-N, a non-ARV microbicide against HIV. Plant Biotechnol. J. 13, 884–892

59. Vamvaka, E. et al. (2016) Cyanovirin-N produced in rice endosperm offers effective pre-exposure prophylaxis against HIV-1BaL infection in vitro. Plant Cell Rep. 35, 1309–1319

60. Sexton, A. et al. (2009) Design, expression, and characterization of a multivalent, combination HIV microbicide. FASEB J. 23, 3590–3600

61. Ma, J.K.-C. et al. (2005) Molecular farming for new drugs and vaccines. Current perspectives on the production of pharmaceuticals in transgenic plants. EMBO Rep. 6, 593–599

62. Paul, M.J. et al. (2013) Target product selection - where can Molecular Pharming make the difference? Curr. Pharm. Des. 19, 5478–5485

63. Sparrow, P.A. et al. (2007) Pharma-Planta: road testing the developing regulatory guidelines for plant-made pharmaceuticals. Transgenic Res. 16, 147–161

Potential applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2

Translated by: Iranbakhsh A.R. and Mehrbani far S.

Research and Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a novel coronavirus responsible for an ongoing human pandemic (COVID-19). There is a massive international effort underway to develop diagnostic reagents, vaccines, and antiviral drugs in a bid to slow down the spread of the disease and save lives. One part of that international effort involves the research community working with plants, bringing researchers from all over the world together with commercial enterprises to achieve the rapid supply of protein antigens and antibodies for diagnostic kits, and scalable production systems for the emergency manufacturing of vaccines and antiviral drugs. Here, we look at some of the ways in which plants can and are being used in the fight against COVID-19.

Key words: Plant, COVID-19, Biotechnology, SARS-CoV-2

www.SID.ir