

واکسیناسیون کووید-۱۹: راه پیش رو

حاتم احمدی* و امیرحسین میرآقاپور

تهران، دانشگاه فرهنگیان، گروه علوم پایه

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: hahmadi@cfu.ac.ir

چکیده

مجموعه متنوعی از واکسن‌های موفق و نسل اول SARS-CoV-2 نقش بزرگی در تلاش‌ها برای تحت کنترل درآوردن پاندمی COVID-19 ایفا کرده‌اند. اگر چه توزیع ناعادلانه واکسن‌ها، هنوز بسیاری از جوامع را آسیب‌پذیر می‌کند. چالش‌های مرحله بعدی در این زمینه عبارت‌اند از: بهینه سازی ایمونولوژیک (چند وقت یکبار و چگونگی آن) و بهترین رویکردها جهت ایجاد ایمنی باثبات در آینده به منظور محافظت در برابر انواع دیگر ویروس‌ها، بویژه در کودکان است. احتمالاً چشم انداز تولید واکسن و فناوری در این زمینه متفاوت و متنوع می‌شود که اکنون ارزیابی رویکردهای آینده ضرورت دارد: در حالی که بعضی از تولیدکنندگان به دنبال تقویت پی‌درپی نسل اول واکسن‌ها هستند، برخی دیگر از آنها براساس تغییر پی‌درپی توالی‌های فعلی ویروس، به دنبال دستیابی به واکسن‌های چند ظرفیتی یا استراتژی‌های پان‌کروناویروس هستند.

کلیدواژگان: سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲، واکسن، راه پیش رو

مقدمه

واکسن به شدت تغییر کرده است. نیمی از کره زمین در حال حاضر واکسینه نشده است و تنها ۴ درصد از جمعیت کشورهای کم درآمد دوز اول واکسن را دریافت کرده‌اند (۶). از آنجایی که همه‌گیری کووید-۱۹ همچنان به ویران کردن ادامه می‌دهد، تخمین تعداد افراد نجات‌یافته توسط واکسن‌های کووید-۱۹ چالش‌برانگیز بوده است، به ویژه زمانی که تلفات جهانی خود منبع ابهام هستند، اما تخمین زده می‌شود که در حال حاضر بیش از ۷۰۰۰۰۰۰ زندگی نجات یافته است. بسیاری از تصمیمات در مورد واکسن در ۲ سال گذشته بدون مناقشه بوده است: محوریت واکسن‌های مؤثر در استراتژی ضد ویروسی، نقش کلیدی در حفاظت از هدف‌گیری خنثی‌سازی اسپایک (بر اساس دانش قبلی SARS-CoV و MERS) و استفاده از فناوری‌های قوی، همچنان‌انگیز و قابل مقیاس واکسن در انتظار برای تحویل واکسن - RNA، DNA و پروتئین نوترکیب با کمک‌های جدید و پلت فرم‌های آدنوویروس دارد (۸).

ایمنی واکسن

با ورود به برنامه جهانی واکسیناسیون کووید-۱۹، ایمنی و تردید واکسن چالش‌های قابل توجهی را به همراه داشت: با میلیاردها دوز واکسن در محدوده سنی گسترده در بیش از ۱۸۰ کشور، سابقه ایمنی خوب بوده است. درک

تولید سریع و توسعه بالینی واکسن‌های مؤثر برای کاهش همه‌گیری سندرم حاد تنفسی کرونا ۲ (SARS-CoV-2) گواهی بر دهه‌ها تحقیق و پیشرفت‌های متوالی در ایمونولوژی، واکسن‌شناسی و زیست‌شناسی کمکی بوده است. از نظر بالینی در بحبوحه نبرد با کووید-۱۹ نشان داده شده است که بازدهی بیشتر از حد انتظار بوده، با توجه به بسیاری از بیماری‌های عفونی دیگر حرکت جدیدی را برای واکسن‌شناسی فراهم کرده است. تعدادی از مقالات مروری برجسته و جامع اخیر، جزئیات واکسن، داده‌های کارآزمایی بالینی، پارامترها و نمایه‌های ایمنی را با هم مقایسه کرده‌اند، به طوری که در اینجا ارزش افزوده کمی برای تکرار آن نکات وجود دارد (۴-۱). کمتر از یک سال بین شناسایی یک توالی پاتوژن جدید و گسترش واکسن در مقیاس وسیع سپری شد. صدها واکسن ساخته شد، بیش از ۱۰۰ مورد از آنها در آزمایشات بالینی قرار گرفتند و حدود ۲۴ واکسن در حال حاضر مجاز و در حال استفاده هستند (۵). نرخ موفقیت بالا بوده است، طوری که تنها ۱۰ واکسن نماینده به دلیل کارایی ضعیف در آزمایش‌های بالینی رها شده‌اند. با این حال، این واکسن‌شناسی موفق علمی با توزیع ناعادلانه جهانی مواجه شده است (۶،۷). بیش از ۹ میلیارد دوز واکسن تجویز شده است - بیش از اندازه کافی برای یک دوز برای هر فرد زنده در سن قابل واکسیناسیون در جهان - اما توزیع

چه چیزی به عنوان رابطه آینده ما با SARS-CoV-2 در نظر گرفته شده است و برای به دست آوردن چه چیزی به استراتژی های واکسن خود نیاز داریم؟ (۱۶) کشورهایی که پوشش واکسیناسیون بالایی دارند اغلب اینگونه در نظر گرفته می شوند که ارتباط قطعی عفونت COVID-19 تا بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر را شکسته اند و آینده ای را پیشنهاد می کنند که در آن به «زندگی با ویروس» رضایت می دهیم. در زمانی که تقریباً تمام عفونت های کنونی به گونه اومیکرون نسبت داده می شود، بریتانیا ممکن است درگیر ۱۵ میلیون ابتلای سالانه و بیش از ۵۰۰۰۰ مرگ و میر و ایالات متحده درگیر حدود ۲۶ میلیون ابتلای سالانه و ۴۰۰۰۰۰ مرگ و میر در سال باشد. این آمار قبلاً در علم پزشکی مدرن قابل پیش بینی نبوده و باعث می شود که مقررات مراقبت های بهداشتی به طور جدی مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند. با این حال، حذف SARS-CoV-2 به طور فزاینده ای غیرقابل دفاع به نظر می رسد. یک سناریوی جایگزین این است که جهش های تکاملی ویروسی، ما را به یک رابطه بومی با یک پاتوژن خوش خیم تر و شبیه سرماخوردگی می برد. شواهدی برای چنین پیش بینی گاهی از تجزیه و تحلیل تکاملی چهار کروناویروس اصلی سرماخوردگی در انسان شامل HKU1، NL63، 229E، OC43 و استنباط می شود. با این حال، مقیاس زمانی برای این پیش بینی ممکن است از سال ها تا دهه ها یا حتی قرن ها متغیر باشد (۱۷، ۱۸).

ملاحظات ایمنولوژیکی واکسن های SARS-CoV-2 فعلی

برای بیشتر واکسن های با استفاده گسترده، فرض اولیه این بود که پاشنه آشیل انتقال ویروس SARS-CoV-2 برهمکنش بین دمین اتصال گیرنده (RBD) پروتئین اسپایک و آنزیم ۲ تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE2) انسانی است و اینکه ایمنوژنی که سطوح بالایی از آنتی بادی های خنثی کننده (nAbs) را علیه اپی توپ ها در این رابطه ایجاد می کند مؤثر خواهد بود. این منجر به طیف گسترده ای از رویکردها برای بیان اسپایک تثبیت شده یا نشده برای ارائه ایمنی شد. پلتفرم های واکسن از نوع mRNA (Pfizer, Moderna) و آدنوویروس (AstraZeneca, Gamaleya, Johnson &

واکسیناسیون در اکثر کشورها از پیش بینی های اولیه فراتر رفت. گزارش های عوارض جانبی جدی یا کشنده شامل آنافیلاکسی، میوکاردیت و گاهی اوقات رویدادهای ترومبوتیک کشنده همراه با ترومبوسیتوپنی، با مقداری تنوع در پلتفرم های مختلف واکسن بود. ترومبوسیتوپنی و ترومبوز ناشی از ایمنی واکسن (VITT) به طور خاص با واکسن های ناقل آدنوویروس مرتبط بود (۹). گزارش عوارض جانبی در بریتانیا بیانگر ۲۶۰ مورد VITT در بین ۳۱ میلیون دوز واکسن شد که به سمت دریافت کنندگان جوان تر متمایل شد (۱۰). مرگ و میر در میان موارد اولیه ۲۲ درصد بود. تعداد کمی از موارد میوکاردیت و پریکاردیت در دریافت کنندگان واکسن های نوع mRNA گزارش شد. مجموعه ای از گزارش ها از انگلستان، موارد میوکاردیت اضافی را ۱ تا ۲ در هر میلیون برای اولین دوز واکسن AZ/ChadOx1 و Pfizer/BNT162b2 و ۶ در هر میلیون برای Moderna/mRNA-1273 تخمین زدند (۱۲)، در حالی که تعداد ۴۰ مورد میوکاردیت در هر میلیون در طول ماه، پس از عفونت SARS-CoV-2 بدون واکسن خیلی بیشتر بود.

کاهش و تقویت

با ورود به سال سوم همه گیری در سال ۲۰۲۲، شرایط مشارکت برای واکسن شناسی SARS-CoV-2 از توسعه اضطراری واکسن های نسل اول ویروس تنفسی که اغلب باعث ذات الریه کشنده می شود فراتر رفته است. هدف این است که برخی از سوالات و گزینه های مورد بحث را بررسی کنیم. یکی از نگرانی های عمده کاهش به ظاهر سریع ایمنی مؤثر در برابر عفونت (اما نه در برابر بیماری شدید یا کشنده) است (۷، ۱۳، ۱۴). آیا با آینده ای از تقویت کننده های مکرر روبرو هستیم؟ آیا استراتژی ادامه دادن به توالی اسپایک اجدادی، مکرراً در هر زمان معین در دسرسازترین جهش ها [یعنی انواع نگران کننده (VOCs)] دوباره کالبره می شوند و واکسن های چند ظرفیتی تولید خواهند شد؟ یا اینکه توسعه واکسن هایی با محافظت متقابل گسترده تر اولویت بندی می شود و آیا این واکسن ها به طور گسترده تری به اسپایک یا ایمنی ویروسی بستگی دارند؟ (۱۵، ۱).

¹ Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis

² variants of concern

³ receptor-binding domain

⁴ angiotensin-converting enzyme 2

⁵ neutralizing antibodies

Johnson) که در آزمایشات بالینی تایید شده‌اند، تحت آزمایش‌های تجربی در محیط‌های جغرافیایی و بیماری‌های مختلف قرار گرفته‌اند. با توجه به اینکه اکثر برنامه‌های واکسیناسیون اروپا و آمریکای شمالی از اواخر سال ۲۰۲۰ یا اوایل سال ۲۰۲۱ شروع شده‌اند، تا اواخر سال ۲۰۲۱ جمع‌آوری داده‌ها در مورد دوام واکسن و عفونت‌های پیش‌رونده طول کشید، فرضیات پایه در شروع همه‌گیری این بود که ایمنی سلول‌های B در برابر عفونت زنده احتمالاً دوام ضعیفی را در مقایسه با حساسیت فصلی مکرر به کرونا ویروس‌های انسانی سرماخوردگی نشان می‌دهد (۱۹).

یک سال بعد، می‌توان شروع به ارزیابی داده‌های واقعی از بزرگترین آزمایش تاریخ در حافظه ایمنولوژیک انسان کرد. سه گروه برای مقایسه وجود دارد: افراد آلوده، واکسینه شده، و هر دو واکسینه شده و آلوده (اصطلاحاً ایمنی ترکیبی) (۲۰،۲۱). تصور می‌شود که پاسخ‌دهنده‌های ضعیف نسبت به عفونت مجدد حساس‌تر هستند و پاسخ‌دهندگان قوی، قبل از اینکه دوباره در معرض حساسیت قرار گیرند، فضای محافظتی بیشتری دارند (۲۲). سطح آنتی بادی بعد از واکسیناسیون با واکسن از نوع mRNA معمولاً بیشتر از سطح آن در افراد بعد از ابتلا به عفونت ویروسی است، در حالی که سطح آنتی بادی بعد از واکسن‌های آدنووایروسی تقریباً معادل با عفونت ویروسی است. سطح آنتی بادی سرم به سرعت در ماه‌های پس از واکسیناسیون کاهش می‌یابد و کیفیت و کمیت پاسخ در افراد آلوده و سپس واکسینه شده افزایش قابل توجهی دارد (۲۰،۲۱). در گروه‌های آلوده یا واکسینه‌شده، کاهش آنتی‌بادی سریع‌تر از آنچه پیش‌بینی شده بود اتفاق افتاد، همان‌طور که در سنجش‌های اتصال آنتی بادی یا سنجش‌های خنثی‌سازی عملکردی از حدود ۴ تا ۵ ماه آشکار است (۲۳،۲۴). با توجه به اینکه سلول‌های حافظه T و B آماده هستند یا خیر، از داده‌های مربوط به موارد پیشرفت، بستری شدن در بیمارستان و مرگ‌ومیرها، از ۵ ماه یا بیشتر پس از دوز دوم واکسن، در راستای کاهش غلظت آنتی بادی‌های خنثی‌کننده، عفونت‌های پیش‌رو به طور قابل توجهی شایع‌تر شدند (۲۵). با این وجود، بار بیماری ناشی از عفونت‌های دلتا و سپس اومیکرون و عفونت‌های مجدد آنقدر سنگین بوده است که بسیاری از کشورها تزریق دوز تقویت‌کننده سوم واکسن را اجباری کرده‌اند (۲۶). در

ایالات متحده، تقویت‌کننده‌های غیرمشابه (هترولوگ) ۲ ماه پس از واکسن جانسون اند جانسون و ۶ ماه پس از واکسن‌های mRNA تایید می‌شوند. دانستن اینکه یک فرد واکسینه شده است، احتمال بستری شدن در بیمارستان و مرگ را کاهش می‌دهد و افرادی که دو یا سه دوز واکسینه شده می‌توانند آلوده شوند (گاهی بدون علامت) و عفونت SARS-CoV-2 را منتقل کنند (۲۷). اکثر کشورها تا به امروز واکسن‌های mRNA را برای برنامه‌های تقویت‌کننده ترجیح داده‌اند. با توجه به هزینه و مسائل مربوط به زنجیره تامین این واکسن‌ها، این رویکرد احتمالاً دسترسی گسترده‌تر به تقویت‌کننده‌ها را محدود می‌کند. استفاده از AZ/ChAdOx1 به عنوان تقویت‌کننده دوز سوم، ۳۸ هفته پس از دوز دوم با ایمنی قوی همراه است (۲۸). یعنی سطوح آنتی بادی خنثی‌کننده در هر یک از گروه‌های تقویت‌شده هترولوگ، توسط آدنووایروس یا mRNA با محافظت بالایی در برابر عفونت نشانه دار با یک گونه نگران‌کننده در گردش همراه است.

تقویت یا تسهیم

به طور قاطع ثابت شده است که عفونت دلتا یا اومیکرون را می‌توان به طور قابل توجهی با تزریق دوز سوم تقویت‌کننده کاهش داد (۲۶). با این حال، این موضوع از طریق سازمان جهانی بهداشت تاکید شده که ذخیره دوزهای واکسن برای تقویت بیشتر، در شرایطی که بسیاری از نقاط جهان در خطر هستند و هنوز به اولین دوز واکسن دسترسی پیدا نکرده‌اند، غیرضروری و غیراخلاقی است (۷). به‌دست آوردن تخمین‌های دقیق از هدر رفت واکسن دشوار است، اما تخمین‌ها بین ۲۰ تا ۵۰ درصد کل موجودی‌ها، از جمله باقیمانده واکسن دور ریخته شده در ویال‌ها، مسائل نگهداری و حمل و نقل، یا عدم استفاده از واکسن‌ها در تاریخ انقضاء متغیر است (۲۹). توزیع عادلانه واکسن به طور جدایی‌ناپذیری با استراتژی‌های کنترل ویروس در آینده و نفوذ جهانی و ظهور گونه‌های نگران‌کننده جدید مرتبط است. سیاست‌گذاران باید متقاعد شوند که اشتراک عادلانه واکسن یک عمل نوع دوستی نیست، بلکه برای محدود کردن ظهور گونه‌های نگران‌کننده بیشتر ضروری است و جدول زمانی همه‌گیری جهانی را کوتاه می‌کند. دولت ایالات متحده اخیراً تعهد واکسن‌های کوواکس^۱ خود را به ۱ میلیارد دوز افزایش داده است، و این سؤال را برانگیخته است که آیا

¹ COVAX

شود. اما این به چه معناست؟ چه سطحی از کنترل بیماری را در نظر می‌گیریم، و مهمتر از همه، چه چیزی در آن ضربه خواهد بود؟ در شروع کارآزمایی‌های واکسن، نقاط پایانی توانایی کاهش قابل توجه عفونت جدید تایید شده با PCR، کاهش پذیرش و مرگ و میر در بیمارستان، یا هر دو را در بر می‌گرفت. در بسیاری از کشورهای اروپای غربی و همچنین در ایالات متحده که دارای یکی از بهترین واکسن‌های قوی هستند، همچنان تعداد بالای موارد ابتلای روزانه در جمعیت وجود دارد. این امر منجر به پذیرش زیاد در بیمارستان و مرگ و میر می‌شود، اگرچه تعداد موارد نسبت به امواج عفونت قبل از عرضه واکسن کم‌رنگ شده است. حتی در افراد مبتلا به بیماری خفیف، سطح بالایی از انتقال بیماری در جمعیت، پیامدهایی برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی، ایجاد گونه‌های نگران‌کننده جدید و برای ساختن یک میراث قابل توجه و ماندگار از کووید طولانی، حتی در افراد مبتلا به گونه خفیف دارد. در طول امواج عفونت دلتا و اومیکرون، افزایش موارد ابتلا در کودکان مشاهده شد. چندین کشور برنامه‌های واکسن را برای نوجوانان و تعداد کمتری برای کودکان در گروه سنی ۵ تا ۱۲ سال اجرا کردند. در حرکت رو به جلو، به تلاش قابل توجهی برای بهینه‌سازی واکسیناسیون برای گروه خاصی از دوران کودکان نیاز خواهیم داشت، از جمله تصمیم‌گیری در مورد اینکه چگونه یک واکسن جدید به بهترین شکل در چارچوب موجود برای برنامه‌های واکسن کودکان تطبیق داده شود.

استراتژی واکسن تاکنون با هدف قرار دادن توالی اجدادی ووهان هو-۱، یک آنتی ژن منفرد از ایمونوم ویروس بزرگ، غالب بوده است. ممکن است این رویکرد بسیار متمرکز در فرار ایمنی هزینه‌ای داشته باشد (۱۵). پس سؤال بزرگ توانایی پاسخگویی سریع به گونه‌های نگران‌کننده آینده وجود دارد. استراتژی‌های احتمالی در نظر گرفته شده عبارتند از: افزایش فصلی تنظیم‌شده گونه نگران‌کننده در پلت‌فرم‌های واکسن موجود (۳۶)، ادغام مجموعه‌های از توالی‌های گونه نگران‌کننده برای واکسن‌های چند ظرفیتی، استفاده از اجداد ویا گونه نگران‌کننده غیرفعال‌شده کامل ویروس یا آنتی‌ژن‌ها برای ارائه ایمنی گسترده‌تر، یا اولویت‌بندی رویکردهای منطقی و خنثی‌کننده، مبتنی بر اپی‌توپ یا موارد دیگر (۳۶-۳۴). هنوز فضای کمی برای

کمبود واکسیناسیون از طریق طرح‌هایی مانند کوواکس، از طریق بهبود تولید منطقه‌ای واکسن‌های تولید شده و دارای مجوز در منطقه، یا از طریق ترکیبی از این موارد به بهترین شکل برطرف می‌شود. عرضه اولیه واکسن تحت تأثیر آزمایش‌های بالینی سریع و موفق واکسن‌های اکنون توسعه، ساخت و آزمایش بالینی واکسن در چندین کشور و قاره انجام می‌شود، همان طور که فهرست واکسن‌هایی که اخیراً مجاز شده‌اند یا در مرحله آزمایشی فاز ۳ هستند نشان داده شده است (۵). دو واکسن اصلی از هند، واکسن غیرفعال کوواکسین و واکسن DNA ZyCoV-D، تأثیر زیادی در منطقه دارند (۳۱، ۳۰). واکسن نوترکیب اسپایک کورب واکس (دانشکده پزشکی بیلور) دارای مجوز استفاده اضطراری در هند را گرفته و در آنجا تولید می‌شود و ۳۰۰ میلیون دوز آن به دولت هند فروخته شد (۳۲). با تثبیت مسیرهای توسعه واکسن‌های ایمن و مؤثر کووید-۱۹، صدور مجوز ممکن است ساده‌تر شود. همان طور که برای تأیید سایر واکسن‌ها انجام شده است (۳۳). واکسن‌هایی که سریع‌تر به شهرت رسیدند، زیرمجموعه‌ای کوچک از همه واکسن‌هایی بودند که از آزمایش‌های فاز ۲ و ۳ عبور کرده بودند. بسیاری از رویکردهای امیدوارکننده دیگر، از جمله RNA خودتقویت‌کننده، واکسن‌های DNA، پروتئین‌های نوترکیب کمکی و رویکردهای مبتنی بر خنثی‌سازی همه‌گیری کروناویروس وجود دارد (۸، ۳۵-۳۴). موسسه ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی اخیراً سه جایزه بزرگ برای استراتژی‌های واکسن همه‌گیری کرونا ویروس دریافت کرده است. یکی از روش‌های موفقیت‌آمیز واکسیناسیون همه‌گیری کروناویروس از طریق ایمن‌سازی با نانوذرات دمن متصل شونده به گیرنده SARS-CoV-2 با ۲۴ اسیدآمین است که به داربست فریتین کونزوگه شده است (۳۵).

استراتژی‌های واکسن

آینده در مواجهه با گونه‌های نگران‌کننده در حال ظهور

در حال حاضر درباره اینکه واکسن‌های SARS-CoV-2 دقیقاً در چه جایگاهی قرار دارند و دهه آینده چگونه خواهد بود، اتفاق نظر وجود ندارد. سیاستگذاران اغلب بیان می‌کنند که کووید-۱۹ "مانند آنفولانزا" با "ضربات فصلی" کنترل می‌شود.

¹ CORBEVAX
² Wuhan Hu-1

ارزیابی مقایسه ای این گزینه های بسیار متنوع با پیامدهای متنوع آنها وجود دارد.

کدام مسیرهای موثر ایمنی؟

از آنجایی که هر کدام از گونه های نگران کننده از گونه آلفا در اوایل سال ۲۰۲۱ پدیدار شدند، رقابت برای مشخص کردن میزان جهش در اپی توپ های هدفمند، فضای محافظ ایجاد شده توسط واکسن را فرسایشی می کند. اومیکرون در زمانی ظاهر شد که ۶ ماه سلطه جهانی توسط دلتا، بسیاری را به این باور رسانده بود که ممکن است گونه به اوج رسیده باشد. این احتمال وجود دارد که جهش های کمکی در اومیکرون در یک فرد دچار نقص ایمنی ایجاد شده باشد، چشم انداز دلهره آورتری را برای ظهور گونه های نگران کننده بیشتر ارائه می دهد. واکسن ها، به ویژه واکسن های mRNA در ابتدا چنان سطوح آنتی بادی خنثی کننده بالایی را در بیشتر افراد ایجاد می کنند که حتی خنثی سازی کاهش یافته، به ویژه در برابر گونه های نگران کننده دلتا و اومیکرون، می تواند حاشیه ای از ایمنی به جای بگذارد (۳۱). با این حال، با کاهش نسبتاً سریع آنتی بادی، بسیاری از افراد دارای مقادیر سرمی آنتی بادی خنثی کننده IC50 (نیمه حداکثر غلظت مهار برای خنثی سازی ویروس) هستند که کمتر از تصور همبستگی محافظت است. بنابراین توجه بر تقویت در برابر عفونت های پیشرفته در برابر گونه های نگران کننده آینده متمرکز است. از میان تمام سؤالات، یکی از مهم ترین آنها این است که ما در رقابت تسلیحاتی مداوم علیه جهش های جدید SARS-CoV-2 که از نظر فنوتیپی مهم هستند و گونه های نگران کننده را تولید می کنند، چقدر فاصله داریم؟ دوره گسترش جهانی از پایان سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۱ از گونه نگران کننده آلفا، گونه های دلتا و اومیکرون تولید کرد که دو مورد آخر از نظر مسیر فرار موفق واکسن، بازی را تغییر دادند. ظهور توالی های جهش یافته دیگر تابع تعداد نسخه های ویروسی است. یعنی تعداد آلوده شده در هر زمان معین (به ویژه تعداد افراد مبتلا به بیماری مزمن با نقص ایمنی)، در حالی که جهش های اضافی همیشه در حال تغییر توالی هستند، دلتا به عنوان سویه غالب در اکثر مناطق در محل باقی مانده بود، سپس به دلیل تغییرات اضافی و انتقال

برتر و فرار ایمنی اومیکرون جایجا شد. آیا نشانه هایی مبنی بر اینکه برنامه های واکسن ممکن است به ما اجازه دهند در رقابت تسلیحاتی از SARS-CoV-2 پیشی بگیریم، وجود دارد؟

اگرچه مدل سازی ساختاری این فرضیه را می دهد که جهش های اضافی حتی فنوتیپ های مخرب تری نسبت به دلتا و اومیکرون ایجاد می کنند و ممکن است در واقع ظاهر شوند، قبلاً این مورد استدلال شده که رقابت تسلیحاتی در نهایت وارد یک بازی پایانی می شود که بر اساس نقطه ای که در آن سودمند و مصون است، جهش های اجتنابی (یا انتقالی) با جهش هایی که تناسب ویروسی را مختل می کنند، جبران می شوند (۳۱). بسته به اراده برای کنترل حجم پرونده جهانی جاری، آن بازی پایانی باید قابل تحمل باشد.

با این وجود، ایمونولوژی در مورد بهترین روش ایجاد محافظت قوی در برابر توالی های اسپایک گونه نگران کننده فعلی و آینده، بی اهمیت نیست. با توجه به مجموعه های ایمنی SARS-CoV-2، اکنون دنیایی از افراد با تاریخچه های متنوع داریم که در مجموعه های گیرنده سلول B و سلول T خاص جمعیت حافظه آنها منعکس شده است. داده ها نشان می دهد که مجموعه های مختلفی، با پیامدهای مرتبط برای کیفیت و کمیت متغیر خنثی سازی گونه نگران کننده فعلی یا آینده ظاهر می شوند (۲۴،۳۸،۳۹). به عنوان مثال، تجزیه و تحلیل مقایسه ای از الگوهای خنثی سازی افتراقی گونه نگران کننده در واکسن ها نشان می دهد که تفاوت های بارزی بین افرادی که قبلاً با ویروس اجدادی یا آلفا عفونت داشته اند، وجود دارد (۲۴). در مواجهه با این سناریوهای متنوع، پرسش این است که آیا باید به توسعه تقویت کننده های حامل توالی اولیه ووهان هو-۱ ادامه داد یا بر واکنش پذیری نسبت به گونه های نگران کننده غالب منطقه ای تمرکز کرد؟ تکرار این که توالی های گونه نگران کننده را در واکسن های چند ظرفیتی ترکیب می کند جذابیت دارد. ضمناً در هر استراتژی کاهش گونه نگران کننده این تصور وجود دارد که رویکردهای واکسن باید به طور خاص به برنامه های قوی، شبکه ای و بین المللی هشدار اولیه پویا وفق ژنومی با گونه های نگران کننده پیشرو مرتبط باشد.

جدول ۱- رویکردهای آینده برای ایمنی محافظتی در برابر SARS-CoV-2. طیفی از رویکردهای کلیدی پیش بینی شده برای مراحل آینده واکسیناسیون SARS-CoV-2. نظرات از تکیه بر حافظه ایمنی از عفونت زنده، استفاده مداوم از نسل اول واکسن های اسپایک، تا آزمایشات بالینی برای اثبات آینده با استفاده از استراتژی های پان-کرونا ویروس متغیر است.

رویکرد ایمنی حافظتی آینده	جنبه مثبت	جنبه منفی
توقف تقویت و تکیه به حافظه موجود	ارزان، ساده؛ همه متکی به ایمنی اولیه موجود	احتمال کاهش ایمنی، احتمال زیاد امواج طولانی مدت کووید-۱۹
تقویت کننده واکسن اسپایک نسل اول همولوگ (در صورت نیاز)	ساده، ایمن، ثابت، با شواهد حمایتی از محافظت کوتاه مدت در برابر گونه نگران کننده	ممکن است گران باشد (بسته به پلتفرم ها)، ممکن است به طور فزاینده ای در برابر انواع انتخاب شده از نظر ایمنی کمتر بهینه باشد، تقویت کننده ایمنی کمتر از حد مطلوب نسبت به تقویت کننده های هترولوگ
تقویت کننده واکسن اسپایک نسل اول هترولوگ (در صورت نیاز)	ساده، ایمن، ثابت، با شواهد حمایتی از محافظت کوتاه مدت در برابر گونه نگران کننده، شواهد حمایتی قوی برای تقویت ایمنی، از جمله توانایی برای پاسخ نجات در افرادی که ممکن است در ابتدا واکسن های ضعیف تری دریافت کرده باشند	ممکن است گران باشد (بسته به پلتفرم ها)؛ ممکن است به طور فزاینده ای در برابر انواع سیستم ایمنی منتخب پیشرو کمتر از حد مطلوب باشد
همان طور که در بالا ذکر شد، اما با استفاده از تقویت کننده های اسپایک بر اساس گسترش تولید پلت فرم های نسل دوم، به عنوان مثال، واکسن های DNA، RNA خودتقویت شونده، پروتئین نوترکیب با کمکی	احتمالاً مؤثر، مقیاس پذیر جهانی، ارزان و در نتیجه برای پوشش جهانی سودمند است	داده های کم در پروتکل های تقویت هترولوگ در مقیاس بزرگ تا به امروز
پلتفرم های نسل اول اصلاح شده برای اتصال های خاص گونه نگران کننده	احتمالاً در برابر یک گونه نگران کننده معین بسیار مؤثر است. ساده، ایمن، تثبیت شده	امواج گونه نگران کننده به طور قابل توجهی سریعتر از واکسن های جدید قابل اصلاح و آزمایش هستند، غیر قابل پیش بینی بودن فنوتیپ محافظ به دلیل علائم قبلی، موج خاص و فاقد اثبات برای آینده است
پلتفرم های نسل اول اصلاح شده برای درج های اسپایک گونه نگران کننده چند ظرفیتی	احتمالاً در برابر چندین گونه نگران کننده بسیار مؤثر است، پتانسیلی برای ارتباط جهانی؛ ساده و ایمن، ایجاد کرده است	غیر قابل پیش بینی بودن فنوتیپ محافظ به دلیل علائم قبلی. فاقد اثبات آینده است
تقویت با ایمنی ویروسی گسترده تر: پروتئین های کمکی چند ظرفیتی	فناوری های در دسترس: پتانسیل افزایش یافته برای جلوگیری از جهش های فرار ایمنی	فقدان شواهد قوی تا به امروز برای محافظت بیشتر از طریق ایمونوژن های غیر اسپایک، فقدان داده در پروتکل های هترولوگ تا به امروز
تقویت با ایمنی ویروسی گسترده تر: ویروس کامل غیر فعال	قابل دسترسی به داده های بسیار قبلی و زیرساخت خط تولید و ایمنی، پتانسیل ایمونوژن-آگنوستیک برای آماده کردن بیشتر ایمونوم ویروسی، سازگاری با اصلاح برای گونه های نگران کننده پیشرو	در برخی موارد، ویروس غیرفعال کامل ایمنی زایی کمتری داشته است. آنطور که در عفونت دیده می شود، بیان پایدار پروتئوم کامل را نشان نمی دهد
تقویت با ویروس ضعیف شده زنده حامل اسپایک چند ظرفیتی برای دوام مادام العمر، به عنوان مثال، پلت فرم YF17	سابقه خوب قبلی پلت فرم YF17D	تقریباً امتحان نشده؛ نگرانی های ایمنی بیشتر
ایمن سازی متوالی با اسپایک های SARS-CoV برای پوشش پان-کرونا ویروس	پتانسیل برای محافظت کامل در برابر پان-کرونا ویروس در آینده	نیاز به توسعه بیشتر دارد، بالقوه برای اثرات پیش بینی نشده علائم ایمنی
ایمن سازی با نانوذرات RBD کمکی برای پوشش پان-کرونا ویروس	پتانسیل برای محافظت کامل در برابر پان-کرونا ویروس در آینده	به توسعه بیشتر نیاز دارد. بالقوه برای اثرات پیش بینی نشده علائم ایمنی

مؤثر به سرعت شکل گرفتند، در مقیاس مناسب تولید شدند، آزمایش شدند، مجوز گرفتند و به بازار آمدند و تأثیر بسیار خوبی داشتند. حتی برخی از پیش‌بینی‌های بدبینانه درباره اثر پذیری واکسن با درک قوی بسیاری از کشورها بی‌اثر شدند. اکنون برای رسیدگی به مجهولات بعدی به داده‌های قوی نیاز داریم، که شامل: هشدار اولیه مناسب برای گونه‌های نگران‌کننده در حال ظهور، بهینه‌سازی استراتژی آینده واکسن از نظر طراحی، تعداد دوزها، فاصله دوزها از هم، رویکردها برای دستیابی به ایمنی ایمن و بادوام، واکسن در کودکان و بزرگسالان و توصیف استراتژی‌های بهینه برای ایجاد ایمنی متقابل محافظت‌متفاوت، صرف نظر از سابقه عفونت قبلی است.

در حالی که به نظر می‌رسد که قرار است بار سنگین برای ورود به دنیای پس از همه‌گیری، با فشار به سمت حفاظت جهانی و ناشی از واکسن همراه با تغییرات رفتاری ادامه یابد، همچنین کمک‌های فزاینده‌ای به مدیریت بیماری از طریق پیشرفت در آزمایش‌های مرحله‌ای مراقبت و داروهای ضد ویروسی مانند مولنوپیراویر مرک و پکسلووید فایزر وجود خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

در مواجهه با فاجعه جهانی این بیماری همه‌گیر، بسیاری از تلاش‌ها در زمینه واکسن به خوبی پیش رفته‌اند. واکسن‌های

منابع

- Dai L, Gao G.F. (2021). Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 73–82.
- Tregoning J.S, Flight K.E, Higham S.L, Wang Z, Pierce B.F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 626–636
- Khoury D.S, et al. (2020). Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 727–738.
- Sadarangani M, Marchant A, Kollmann T.R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 475–484.
- Wee CL, Corum J, Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. (2021). *The New York Times.* www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html.
- Kim J.H, Marks F, Clemens J.D. (2021). Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat. Med.* 27, 205–211.
- Krause P.R, Fleming TR, R Peto R, Longini IM, et al. (2021). Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet* 398, 1377–1380.
- Gebre M.S, Brito LA, Tostanoski LH, DK Edwards DK. et al. (2021). Novel approaches for vaccine development. *Cell* 184, 1589–1603.
- Pavord S, M Scully M, BJ Hunt BJ, W Lester W, et al. (2021). Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 385, 1680–1689 (2021).
- Hippisley-Cox, Patone M, XW Mei XW, D Saatci D, S Dixon S. et al. (2021). Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 374, n1931.
- Huynh A, Kelton J.G, Arnold D.M, Daka M, Nazy I. (2021). Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 596, 565–569.
- Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S. (2021). Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 10.1038/s41591-021-01630-0 .
- Scott J, A Richterman A, M Cevik M. (2021). Covid-19 vaccination: evidence of waning immunity is overstated. *BMJ* 374, n2320.
- Dolgin E. (2021). COVID vaccine immunity is waning-how much does that matter. *Nature* 597, 606–607.
- Poland G.A, Ovsyannikova I.G, Kennedy R.B. Detection of SARS-CoV-2 peptide-specific antibodies in Syrian hamster serum by ELISA. (2022). *Vaccine* 39, 4239–4241.
- Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, V Harris V. (2021). What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect. Dis.* 21, e26–e35.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, W Liu W. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 24, 490–502.
- King A, The coronavirus could end up mild like a common cold. (2021). *New Sci.* 249, 12–13.

19. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, M Bakker. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. (2020). *Nat. Med.* 26, 1691–1693.
20. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD. (2021). Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 372, 1418–1423.
21. Manistry C, AD Otter AD, TA Treibel TA, McKnight A. (2021). Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 397, 1057–1058.
22. Altmann D.M, Boyton R.J, Beale R. (2021). Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* 371, 1103–1104 (2021).
23. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguven V, T Byrne. (2021). Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* 398, 385–387.
24. Reynolds CJ, JM Gibbons JM, C Pade C, KM Lin KM. (2022). Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 variants. *Science* 375, 183–192.
25. Levin EG, Y Lustig Y, C Cohen C, R Fluss R. (2021). Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 month. *N. Engl. J. Med.* 385, e84.
26. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M. (2021). Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 398, 2093–2100.
27. Liu X, RH Shaw RH, ASV Stuart ASV, M Greenland M, PK Aley PK. (2021). Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 398, 856–869.
28. Flaxman X, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J. (2021). Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* 398, 981–990.
29. Timsit A. (2021). How many vaccines go to waste? *Quartz* . <https://qz.com/2013918/some-countries-are-wasting-more-covid-19-vaccines-than-others/>.
30. Singh AK, Phatak SR, Singh R, Bhattacharjee K. (2021). Antibody response after first and second-dose of ChAdOx1-nCOV (Covishield™) and BBV-152 (Covaxin™) among health care workers in India: The final results of cross-sectional coronavirus vaccine-induced antibody titre (COVAT) study. *Vaccine* 39, 6492–6509.
31. Momin T, Kansagra K, Patel H, S Sharma S, Sharma B. (2021). Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. *EclinicalMedicine* 38, 101020.
32. “Texas Children’s Hospital and Baylor College of Medicine COVID-19 Vaccine Technology Secures Emergency Use Authorization in India” (2021); www.texaschildrens.org/texaschildren%E2%80%99s-hospital-and-baylor-college-medicinecovid-19-vaccine-technology-secures-emergency.
33. Openshaw P.J.M. (2022). Using correlates to accelerate vaccinology. *Science* 375, 22–23.
34. Burton D.R, Walker L.M. (2020). Rational Vaccine Design in the Time of COVID-19. *Cell Host Microbe* 27, 695–698.
35. Saunders KO, Lee E, Parks R, Martinez DR, Li D. (2021). Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature* 594, 553–559.
36. Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma LZ, Hill A, Nunna N. (2021). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nat. Med.* 27, 2025–2031.
37. Aydillo T, Rombauts A, Stadlbauer D, Aslam S. (2021). Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat. Commun.* 12, 3781 (2021).
38. Wheatley AK, Fox A, HX Tan HX, JA Juno JA. (2021). Immune imprinting and SARS-CoV-2 vaccine design. *Trends Immunol.* 42, 956–959.
39. Faulkner N, Ng KW, Wu MY, Harvey R, Margaritis M. (2021). Reduced antibody cross-reactivity following infection with B. 1.1. 7 than with parental SARS-CoV-2 strains. *eLife* 10, e69317.