

อนาคตของวัคซีนโควิด 19 กับ ประเทศไทย

The Future of COVID-19 Vaccines and Thailand

เพ็ญศิริ ภูสิงหา^a สุรเชษฐ์ เบญจธรรมรักษ์^a ปานน้ำทิพย์ พิทักษ์จจะกุล^{a, b} ยง ภูววรรณ^c
พงศราม งามสุต^{a, b*}

*Pensiri Phoosingha, Surachet Benjathammarak, Pannamthip Phithaksatjakul, Yong Phoowarawan and
Pongrama Rammasoot*

a ศูนย์ความเป็นเลิศการวิจัยแอนติบอดี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

b ภาควิชาเวชศาสตร์สังคมและสิ่งแวดล้อม คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

c ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* Address corresponding to พงศราม งามสุต ภาควิชาเวชศาสตร์สังคมและสิ่งแวดล้อม คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

420/6 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร 02-3549100-13 ต่อ 2042 E-mail pongrama.rama@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

การระบาดของโรค COVID-19 เริ่มช่วงปลายปี พ.ศ. 2562 ที่เมือง Wuhan ประเทศจีน จนถึงปัจจุบัน (กุมภาพันธ์ 2564) ไวรัส SARS-CoV-2 ได้แพร่ไปยัง 186 ประเทศทั่วโลก และก่อให้เกิดการติดเชื้อแก่ประชากร 103 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตถึง 2.2 ล้านคน มาตรการการกำหนดระยะห่าง และลดการเคลื่อนที่ของประชากรในประเทศ กลับเป็นการทำให้ประชากรขาดภูมิคุ้มกันต่อไวรัส SARS-CoV-2 และจะแสดงอาการป่วยได้ง่ายเมื่อติดเชื้อ ผู้สูงอายุและผู้ที่มีโรคเรื้อรังจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตถ้าติดเชื้อ ต้องมีการฉีดวัคซีนให้ครอบคลุมเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันกลุ่ม (Herd immunity) ให้ได้อย่างน้อย 60% ของประชากร จึงจะยุติการระบาดของโรคได้ ประชากรโลกส่วนใหญ่กำลังรอที่จะได้ฉีดวัคซีน COVID-19 ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ซึ่งวัคซีน COVID-19 ที่มีประสิทธิภาพ ควรสามารถกระตุ้นการสร้าง ทั้งแอนติบอดียับยั้งไวรัส SARS-CoV-2 และ T cells ในปริมาณที่มากพอที่ป้องกันโรคได้ดี ถึงแม้ว่าวัคซีนที่ให้ทางระบบทางเดินหายใจ จะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยตรงที่ระบบทางเดินหายใจ ซึ่งจะมีประสิทธิภาพดีในการกำจัด SARS-CoV-2 ในช่วงแรกของการติดเชื้อ ซึ่งเหมาะสมมากกับการใช้กับกลุ่มเสี่ยง แต่วิธีการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจยังด้อยกว่าวัคซีนชนิดฉีดในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ รวมทั้งอุปกรณ์การให้วัคซีนก็ยังไม่เหมาะที่จะนำไปใช้ในประเทศที่ยากจน ดังนั้นวัคซีนที่ใช้การฉีดจึงยังคงเหมาะสมที่สุด มีการเร่งรีบในการพัฒนาวัคซีน COVID-19 ภายในไม่ถึง 1 ปี มีมากกว่า 13 ชนิด เข้าสู่ระยะที่ 3 การศึกษาในมนุษย์ และมี 4 ชนิดที่สรุปผลเบื้องต้นแล้ว ชนิดของวัคซีนที่มีการศึกษามีรวม 10 ชนิด แต่ขณะนี้ที่มีการผ่านระยะ 3 และยอมให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินแล้วมี 4 ชนิด คือ 1. ชนิดเชื้อตาย (Inactivated Vaccine) มีวัคซีนของจีน Sinovac, Sinopharm และกำลังจะมีของอินเดียอีก 1 ชนิด 2. ใช้ไวรัสเป็นตัวนำ (Virus Vector) เข้าสู่เซลล์ให้สร้างแอนติเจน กระตุ้นสร้างภูมิคุ้มกัน ได้แก่ วัคซีน Oxford-AstraZeneca ของอังกฤษ, Sputnik V ของรัสเซีย, Cansino ของจีน 3. วัคซีน mRNA ใช้ mRNA ห่อด้วยไขมันนำเข้าสู่เซลล์ ได้แก่ วัคซีนของ Moderna, Pfizer 4. วัคซีนชนิดโปรตีนบางส่วน (Subunit Vaccine) ใช้ให้สิ่งมีชีวิตระดับเซลล์ในการสร้างโปรตีน นำโปรตีนมาประกอบกับสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ได้แก่ วัคซีน Novavax ของอเมริกา และยังมีของจีนอีกบริษัทหนึ่งที่อ้อยขณะนี้ที่ผ่านการศึกษาวัคซีน ทุกชนิดป้องกันความรุนแรงของโรคได้ การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการสรุปผลเบื้องต้น โดยเป้าหมายกลุ่มผู้ได้รับวัคซีนจริงและทดลองมีผู้ป่วยติดเชื้อหรือมีอาการ 90-100 คน แต่ตามเป้าหมายจะสิ้นสุดการศึกษาต้องผู้ป่วยที่ 160 คน ผลการรายงานเบื้องต้น จึงเป็นการศึกษาประสิทธิภาพระยะสั้น หลังให้วัคซีนไม่เกิน 3 เดือน การศึกษาเหล่านี้ไม่ได้บอกประสิทธิภาพในการป้องกันระยะยาวเช่น 6 เดือนถึง 1 ปี การป้องกันโรคนานขึ้น ประสิทธิภาพอาจน้อยลง หรือเท่าเดิมหรือ

มากกว่า ปัจจุบันยังต้องติดตาม เช่นเดียวกับอาการข้างเคียงวัคซีนจำเป็นต้องติดตามผลข้างเคียงระยะยาวเช่นเดียวกัน การให้ประชากรมีภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อ หรือได้รับวัคซีนอย่างน้อย 60% จำเป็นต้องใช้เวลาเป็นปีหรือหลายปี การยุติการระบาดจะต้องใช้เวลาเป็นปีหรือหลายปี มาตรการการป้องกัน การดำรงชีวิตในวิถีชีวิตใหม่ยังคงต้องดำเนินต่อไปอย่างมีระเบียบวินัย ความอดทน เห็นกับส่วนรวมหรือสังคม รวมทั้งการแบ่งปัน ยังมีความจำเป็นต้องดำเนินต่อไป ดังนั้นจึงต้องสวมหน้ากากอนามัย ล้างมือ และกำหนดระยะห่างของบุคคลและสังคมต่อไป

คำสำคัญ: วัคซีน, โควิด-19

Abstract

The COVID-19 outbreak began in late 2019 in Wuhan, China. As of February 2021, the SARS-CoV-2 virus has spread to 186 countries worldwide, infecting 103 million people and killing 2.2 million people. Social distancing measures and reducing the movement of people within the country have caused the population to lose immunity to the SARS-CoV-2 virus, and they will easily become sick when infected. The elderly and people with chronic diseases are at high risk of death if infected. Vaccination must be widespread to create herd immunity of at least 60% of the population to end the epidemic. Most of the world's population is waiting for a safe and effective COVID-19 vaccine. An effective COVID-19 vaccine should be able to stimulate the production of both antibodies to inhibit the SARS-CoV-2 virus and T cells in sufficient quantities to protect against the disease. Although vaccines administered in the respiratory tract can stimulate immunity directly in the respiratory tract, they are effective in eliminating SARS-CoV-2 during the early stages of infection, which is very suitable for use in high-risk groups. However, the method of administering respiratory vaccines is still inferior to injectable vaccines in terms of safety and efficacy, and the vaccination device is not yet suitable for use in poor countries. Therefore, the injection vaccine is still the most suitable. The development of COVID-19 vaccines is being rushed. In less than 1 year, more than 13 types have entered phase 3 of human studies, and 4 types have preliminary results. There are about 10 types of vaccines being studied, but currently, 4 have passed phase 3 and are approved for emergency use: 1. Inactivated vaccine: There are vaccines from China Sinovac, Sinopharm, and there will be another Indian vaccine soon. 2. Using a virus as a carrier (Virus Vector) to enter cells to create antigens and stimulate immunity, including the Oxford-AstraZeneca vaccine from England, Sputnik V from Russia, and Cansino from China. 3. mRNA vaccines use mRNA wrapped in fat to import into cells, including the Moderna and Pfizer vaccines. 4. Subunit vaccines use cellular organisms to create proteins. Proteins are combined with immune stimulants, such as the American Novavax vaccine and another Chinese company in Anhui. Currently, all vaccines have been studied to prevent the severity of the disease. Previous studies are preliminary results. The target group of people who received real and fake vaccines is 90-100 infected or symptomatic patients. However, the goal is to end the study with 160 patients. The preliminary report is a short-term efficacy study. No more than 3 months after vaccination, these studies do not indicate long-term efficacy, such as 6 months to 1 year. The longer the disease prevention lasts, the less effective it may be, or the same or more. Currently, it still needs to be monitored. Similarly, vaccine side effects also need to be monitored in

the long term. It takes a year or several years for the population to have immunity from infection or receive a vaccine. It will take a year or several years to end the outbreak. Preventive measures and living in the new way of life must continue with discipline, patience, and consideration for the community or society, as well as sharing. Therefore, it is still necessary to continue wearing masks, washing hands, and setting a distance between individuals and society.

Keywords: Vaccine, COVID-19

บทนำ

การระบาดของโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) เริ่มรายงานครั้งแรกช่วงปลายปี พ.ศ. 2562 ที่เมือง Wuhan ประเทศจีน จนถึงปัจจุบัน (กุมภาพันธ์ 2564) ได้แพร่ไปยัง 186 ประเทศทั่วโลก ส่งผลให้กิจกรรมต่างๆ ของมนุษย์โลกต้องหยุดไปหมด ไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจชนิดรุนแรงเฉียบพลัน (SAR-COV-2) ได้ก่อให้เกิดการติดเชื้อแก่ประชากร 103 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตถึง 2.2 ล้านคน (2 ก.พ. 2564) ถึงแม้ว่าจะมีมาตรการการควบคุมการระบาดโดยกำหนดระยะห่างของประชากร (social distancing) และลดการเคลื่อนที่ของประชากรในประเทศส่วนใหญ่ แต่กลับเป็นการทำให้ประชากรขาดภูมิคุ้มกันต่อไวรัส SAR-COV-2 และจะแสดงอาการป่วยได้ง่ายเมื่อติดเชื้อ บุคลากรทางการแพทย์ ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีโรคเรื้อรังอยู่แล้วจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิต ถ้าติดเชื้อ SAR-COV-2 ซึ่งอาจกล่าวได้ว่า โลกคงไม่สามารถกลับไปเป็นเหมือน ยุคก่อนการระบาดของ COVID-19 ได้ จนกว่าจะมีการฉีดวัคซีนให้ครอบคลุมเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันกลุ่ม (Herd immunity) ให้ได้อย่างน้อย 60% ของประชากร จึงจะยุติการระบาดของโรคได้

จากการที่ COVID-19 ยังคงเป็นโรคใหม่ ความรู้เรื่องการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติจึงยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด และยังไม่ชัดเจนว่าการใช้วัคซีนชนิดไหนจึงจะให้ผลดีที่สุด ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาวัคซีนหลายๆ ชนิด และทดสอบคู่ขนานกันไป ซึ่งเห็นได้ชัดว่า ตั้งแต่มีการระบาดของ COVID-19 นักวิจัยทั่วโลกได้แข่งขันกันพัฒนาวัคซีนกว่า 166 ตัว ซึ่งกำลังอยู่ในช่วงทดสอบทางคลินิก เพื่อให้มีวัคซีนใช้ได้ทัน และหยุดการระบาดของโรค ทำให้มีการลดระยะเวลาในการพัฒนาวัคซีนและทดสอบทางคลินิกที่จากเดิมใช้เวลา 10-15 ปี เหลือเพียง 1-2 ปี อย่างไรก็ตาม ยังคงขาดความเข้าใจที่ชัดเจนว่า วัคซีนชนิดไหนที่จะมีความปลอดภัย และให้ภูมิคุ้มกันต่อ SAR-COV-2 ได้ดีที่สุด รวมทั้งการที่ จะทดสอบชี้ชัดว่าวัคซีนชนิดไหนจะให้ผลดีที่สุดในช่วงไม่กี่ปีข้างหน้า

บทความนี้จะบรรยายถึงแนวทางในการออกแบบวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 และวิเคราะห์วัคซีน COVID-19 ชนิดต่างๆ ที่มีอยู่ โดยเรียบเรียงจากบทความทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง และข้อมูลเรื่อง โควิด-19 ที่ท่านศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยง ภู่วรวรรณ เขียนลงใน Facebook ของท่าน

ภูมิคุ้มกันจากการกระตุ้นด้วยวัคซีน

ความรู้ความเข้าใจที่มีอยู่ เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันต่อ SAR-COV-2 ยังไม่ค่อยชัดเจนนัก ซึ่งภูมิคุ้มกันที่ได้จากวัคซีน น่าจะแตกต่างจากภูมิคุ้มกันที่ได้จากการติดเชื้อไวรัส ดังนั้นการเพิ่มความเข้าใจเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันที่ได้จากการติดเชื้อ จึงเป็นข้อมูลที่สำคัญในการการออกแบบวัคซีนและยารักษาโรค COVID-19 ในระยะต่างๆ ทั้งที่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic) แสดงอาการไม่รุนแรง (Mild) และอาการรุนแรง (Severe) ทั้งการติดเชื้อในระยะแรก และระยะท้ายๆ รวมทั้งต้องเข้าใจว่าทำไมผู้ติดเชื้อที่สูงอายุจึงมีอาการป่วยที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยเด็ก ซึ่งประมาณการณ์ว่า 40 - 75% ของอาการป่วยของผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อจะเป็นอย่างอ่อนหรือไม่แสดงอาการ ⁽¹⁾ และผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการก็สามารถแพร่ไวรัสได้เป็นเวลานานกว่าผู้ที่แสดง

อาการป่วยแล้ว⁽²⁾ รวมทั้งผู้ป่วยอย่างอ่อนและไม่แสดงอาการป่วยมักจะมีการสร้างภูมิคุ้มกันชนิด antibody mediated immunity ในระดับต่ำๆ ซึ่งน่าจะมีความสำคัญกับการเข้าในการสร้างภูมิคุ้มกันกลุ่ม (herd-immunity)

ตำแหน่งแรกของการติดเชื้อ SAR-COV-2 คือระบบทางเดินหายใจ^(3, 4) โดยไวรัส SARS-COV2 จะใช้ส่วนโปรตีนปลายแหลม (spike protein; S) ส่วน receptor – binding domain (RBD) มาจับกับตัวจับ (receptor) angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ที่อยู่บนผนังเซลล์ปอด (bronchial alveolar epithelial cell) ซึ่งไวรัสจะกระตุ้นให้เซลล์ ในร่างกายมนุษย์ที่ติดเชื้อสร้างสาร serine protease และ trans membrane protease serine 2 (TMPRSS2) เพื่อช่วยเพิ่มการติดเชื้อมากขึ้น^(5, 6) โดยพบว่าจากการศึกษาด้วยวิธี Single – cell RNA sequencing พบว่าเซลล์ที่มีตัวจับ ACE2 และเซลล์อื่นๆ เช่น ปอด หัวใจ ตับ สมอง และไต ที่ติดเชื้อ SAR COV-2 จะพบสารเหล่านี้^(3, 4, 7)

ภูมิคุ้มกันชนิด Innate immune responses

พบว่าภูมิคุ้มกันต่อไวรัส SARS-COV-2 จะคล้ายคลึงกับภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัส SAR-COV หรือ Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) ซึ่งก่อให้เกิดโรคระบาดในปี ค.ศ. 2002 – 2004 ในประเทศจีน และปี ค.ศ. 2012 ในประเทศซาอุดีอาระเบีย (ตามลำดับ)⁽⁸⁻¹⁰⁾ โดยไวรัสทั้ง 3 ชนิดจะกดการทำงานของ innate immune system โดยเฉพาะ dendritic cells^(11, 12) และต่อต้านการทำงานของระบบ antiviral type I และ type III interferon responses⁽¹³⁾ ซึ่งความสามารถของไวรัส SAR – COV – 2 ในการยับยั้งการทำงานของ Innate immune response สามารถอธิบายได้จากการที่มีระยะก่อนแสดงอาการป่วยหลังติดเชื้อ SARS-COV-2 ที่นานกว่า คือ 2-12 วัน เมื่อเทียบกับ 1-4 วัน ของ Incubation period ของไวรัสไข้หวัดใหญ่

ดังนั้นการเพิ่มจำนวนไวรัส SAR-COV2 อย่างไม่สามารถควบคุมได้ในช่วงแรกของการติดเชื้อ จะเป็นผลมาจาก ร่างกายผู้ติดเชื้อถูกยับยั้งระบบ Innate immune และเพิ่มความผิดปกติของกลไกการอักเสบของเซลล์ (Inflammatory response)⁽¹⁴⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง จะพบว่าการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น monocytes และ neutrophils ในกระแสเลือด^(15, 16) และพบเม็ดเลือดขาว CD14+ CD16+ monocyte-derived macrophages ในทางเดินหายใจ⁽¹⁷⁾ และยังพบการเพิ่มจำนวนของ inflammatory cytokines และ chemokine อีกด้วย การที่ไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อไวรัส SAR-COV-2 ในระยะแรกของการติดเชื้อ จะส่งผลให้มีการเพิ่มปริมาณไวรัส ในทางเดินหายใจเป็นจำนวนมาก และก่อให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบและพยาธิสภาพของระบบภูมิคุ้มกัน จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากอาการ acute respiratory distress syndrome ซึ่งเป็นเหตุผลที่ผู้ติดเชื้อ SAR-COV-2 ที่สูงอายุ และป่วยด้วยโรคเรื้อรังอื่น ๆ รวมด้วย มักจะมีอาการป่วยที่รุนแรงมาก เนื่องจากมีเซลล์เดิมที่เป็น Immuno senescence ที่ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบที่รุนแรงขึ้นตามมาได้

การตอบสนองของแอนติบอดี

แอนติบอดีชนิด IgM และ IgG จะสามารถตรวจพบได้ในผู้ติดเชื้อภายใน 1 - 2 อาทิตย์หลังแสดงอาการป่วย ถึงแม้ว่ายังคงไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ของแอนติบอดีที่สามารถยับยั้งไวรัส (neutralizing antibodies) antigen – specific T cells กับอาการป่วยและความรุนแรงของโรคได้ชัดเจน แต่พบว่าการเพิ่มขึ้นของแอนติบอดียับยั้งไวรัสในระดับสูงในผู้ป่วยระยะฟื้นไข้ (convalescent)⁽¹⁸⁾ และจะสัมพันธ์กับระดับของ T cell responses โดยเฉพาะระดับ CD4+ T cells⁽¹⁹⁾ ซึ่งเป็นข้อมูลที่สนับสนุนถึงผลดีต่อการนำ plasma ของผู้ป่วยระยะฟื้นไข้ มาใช้รักษาโรค COVID-19⁽²⁰⁾ จากการศึกษาเรื่องนี้ พบว่าปริมาณของ neutralizing antibodies ที่ผู้ป่วยสร้างขึ้นจะสอดคล้องกับความรุนแรงของโรค⁽²¹⁾ โดยตำแหน่งที่ Neutralizing antibodies เข้ายับยั้ง Corona virus คือ โปรตีน S ซึ่งประกอบไปด้วย S1 และ S2 domain S1 จะอยู่ที่ผิววนอกซึ่งประกอบด้วย RBD ที่จับกับตัวจับ ACE2 ของเซลล์ปอด ส่วน S2 จะอยู่ด้านในและมีหน้าที่ในการเชื่อมรวมไวรัสกับผนังเซลล์ที่

ติดเชื้อ (membrane fusion) โปรตีน S ของ SAR-COV และ SAR-COV-2 จะมีความเหมือนกัน 88% ซึ่งทั้งคู่จับกับ ACE2 ได้พอดี มี Affinity สูงมาก โดยแอนติบอดีทั้งชนิด monoclonal และ polyclonal antibodies ที่จับและยับยั้งโปรตีน S ของไวรัส SAR-COV สามารถ cross-neutralize กับไวรัส SAR-COV-2 ได้ด้วย^(15, 16) แอนติบอดีที่จับกับ RBD ของ S1 จะสามารถ block ไวรัสในการจับกับ ACE2 และแอนติบอดีที่จับกับตำแหน่งอื่นบน S1 และ S2 จะสามารถยับยั้ง การเปลี่ยนรูปร่างของโปรตีน S และขัดขวางการเกิด membrane fusion ได้ตามลำดับ⁽¹⁷⁾

ในช่วงที่มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ SAR-COV-2 จะมีการสร้างแอนติบอดีในระดับสูงมากต่อ nucleoprotein (N) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบมากในไวรัส⁽²²⁻²⁴⁾ ถึงแม้ว่าแอนติบอดีต่อโปรตีน N จะไม่สามารถยับยั้งไวรัสได้ แต่ก็มีรายงานว่ามันสามารถยับยั้ง corona virus ของหนู ซึ่งเป็นชนิด hepatitis virus ซึ่งเป็นแอนติบอดีชนิด IgG2a ที่ทำปฏิกิริยาการป้องกันการติดเชื้อโดยวิธี Fc-mediated effector function ที่ไม่ใช้การยับยั้งไวรัสแบบ direct virus neutralization^(25, 26) และมีรายงานว่า จะพบแอนติบอดีชนิด IgA เฉพาะต่อโปรตีน S ก่อนการพบ IgM ทำให้ IgA เหมาะกับการใช้เป็นแอนติบอดีสำหรับตรวจวินิจฉัยโรค^(27, 28)

นักวิจัยยังคงไม่ทราบแน่ชัดถึงระยะเวลาของการตอบสนองของแอนติบอดีชนิดต่างๆ ต่อการติดเชื้อ SAR-COV-2 อย่างไรก็ดี ตามจากการศึกษาระยะยาวกับการติดเชื้อ SAR-COV พบว่าแอนติบอดีที่ยับยั้งโรคได้ จะมีไต่อะลอลงจนหมดภายใน 1-2 ปี หลังจากติดเชื้อ^(29, 30) จนถึงปัจจุบัน ยังคงไม่ทราบแน่ชัดว่าแอนติบอดีที่ยับยั้งไวรัส SAR-COV-2 ได้ควรจะมียาใดที่กระตุ้นการตอบสนอง ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจำเป็นมากสำหรับการพัฒนาวัคซีนป้องกัน COVID-19 ที่มีประสิทธิภาพต่อไป

T Cell – mediated Immunity

ในขณะที่วัคซีนที่มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งไวรัส เช่น วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนป้องกันไข้หวัดส่วนใหญ่จะป้องกันโรคจากการใช้แอนติบอดีเป็นหลัก แต่สำหรับการป้องกันโรค SAR-COV-2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ต้องใช้ทั้งภูมิคุ้มกันแบบ antibody-mediated และ T Cell – Mediated^(9, 31) โดยเป็นที่ทราบกันดีว่า CD4+ T Cell จะมีบทบาทสำคัญในการสร้างแอนติบอดี และ CD8+ T Cell จะมีบทบาทสำคัญต่อการกระตุ้น host defense⁽³²⁾ โดยเฉพาะถ้าการป้องกันโรคโดย neutralizing antibody ไม่สมบูรณ์ cytotoxic CD8+ T Cell จะมีความสำคัญมากในการกำจัดไวรัสออกจากร่างกาย⁽³³⁾ จากงานวิจัยกับกลุ่มผู้ป่วยจาก COVID-19 จะพบว่า CD4+ T Cell ที่เฉพาะต่อโปรตีน S ในกระแสเลือด 100% และมี CD8+ T Cell ที่เฉพาะต่อโปรตีน S เพียง 70% ซึ่งผลจากการศึกษาในระยะ pre-clinic พบว่า T-Cell จะมีบทบาทสำคัญในการป้องกันโรคจาก SAR-COV⁽³⁴⁾

ในช่วง 2 – 12 วัน ที่ผู้ติดเชื้อ SAR-COV-2 ยังไม่แสดงอาการป่วย ไวรัสจะไม่เพียงแค่การทำงานของระบบ innate immune เท่านั้น แต่ยังรบกวนการกระตุ้นการสร้าง T Cells โดยเฉพาะ CD8+ T Cells^(11, 12) ซึ่งพบลักษณะดังกล่าวจากผู้ติดเชื้อ SARs และ MERs ผู้ที่หายป่วยจาก COVID-19 มักจะมีทั้ง neutralizing antibodies และ T Cells ในปริมาณที่สูง โดยผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการไม่รุนแรงจะมี memory CD8+ T Cells ในทางเดินหายใจมากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ โดยมีการรายงานว่า การกระตุ้นการสร้าง memory T Cell (T_{RM} Cells) ในปอดผู้ติดเชื้อจะขึ้นกับช่องทางการให้วัคซีน ถ้าในวัคซีนผ่านทางเดินหายใจ (Respiratory mucosal) จะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง T_{RM} Cells ในปอดได้ระดับสูงมากกว่าการใช้วัคซีนแบบฉีด (parenteral)⁽³⁵⁻³⁷⁾ ซึ่งพบจากการทดลองวัคซีน respiratory mucosal สามารถกระตุ้นการสร้าง T_{RM} Cell ที่สามารถป้องกันการติดเชื้อ SARS – COV ได้ดี⁽³⁸⁾

วัคซีนสามารถกระตุ้นการสร้าง T helper cell (TH Cell) phenotype ที่ช่วยในการป้องกันโรคได้ โดยในผู้ป่วย SARs ที่มีอาการรุนแรงน้อยจะมีการกระตุ้นการสร้าง TH 1 Cell อย่างรวดเร็ว ขณะที่การสร้าง TH2 Cell จะเกี่ยวข้องกับการเคยติดเชื้อไวรัสในปอด หลังจากการได้รับวัคซีน Inactivated SAR-COV viral^(39, 40) ดังนั้น วัคซีน COVID-19 ที่จะกระตุ้นการสร้าง T_{RM} Cells ต้องมี TH1 Cell – like phenotype

จากหลักฐานข้อมูลที่มีอยู่ สามารถใช้เป็นแนวทางว่า ในการวัดภูมิคุ้มกันที่ได้จากวัคซีนในผู้สูงอายุ นั้น ภูมิคุ้มกันชนิด T cell mediate จะสอดคล้องกับการป้องกันโรคจากวัคซีนได้ดีกว่า ระดับ Titters ของแอนติบอดี⁽⁴¹⁾ แสดงให้เห็นว่าการออกแบบวัคซีน COVID-19 ควรให้มีการกระตุ้นการสร้าง T – Cell ด้วย^(9, 31)

ภูมิคุ้มกันชนิด pre – existing cross – reactive

นักวิจัยพบว่า ใน 35 % ของผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อ SAR-COV-2 จะมี CD4+ T Cells ที่จดจำโปรตีน S ของ SAR-COV-2 ได้ และ ใน 40%– 60% ของผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อ จะมี CD4+ T Cell ที่ reactive กับโปรตีนอื่น ของ SAR-COV-2 ที่ไม่ใช่โปรตีน S^(19, 42) แสดงว่า CD4+ T Cell ที่จำเพาะกับ SAR-COV-2 สามารถ cross – reactivity กับ CD4+ ที่จำเพาะกับ common cold coronaviruses ของมนุษย์ รวมทั้ง SARS-COV และ beta coronaviruses ในสัตว์ด้วย⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ พบว่ามี coronavirus 4 สายพันธุ์ คือ 229 E, NL63, OC43 และ HKU1 เป็น 15% ของไวรัสที่ก่อโรคหวัดในมนุษย์⁽¹⁷⁾ ซึ่งอาจมีการติดเชื้อทุกๆ 2-3 ปี ซึ่งผู้ป่วยไข้หวัดจาก coronavirus เหล่านี้จะมีภูมิคุ้มกันชนิด pre-existing cross reactive กับ SARS-COV-2 antigens ได้ ดังนั้นนอกจากจะต้องทำความเข้าใจกับความสัมพันธ์ระหว่างภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ต่อ coronaviruses ที่อาจ cross react กับ SARS-COV-2 แล้วยังมีความสำคัญมากที่จะต้องพิจารณาถึงความสามารถของวัคซีน COVID-19 ในการสร้างภูมิคุ้มกันชนิด cross – reactive กับ coronaviruses อื่นๆ

ขณะที่ CD4+ T Cell จากผู้ป่วย COVID-19 จดจำโปรตีน S1 และ S2 ของ SAR-COV-2 ได้เท่าๆ กัน แต่ CD4+ T Cell จากผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อจดจำเฉพาะ S2 subunit⁽⁵⁶⁾ CD4+ T Cell จากผู้ป่วย COVID-19 จะ Cross react อย่างมากกับ S2 subunit จากผู้ป่วยด้วย coronavirus สายพันธุ์ OC43 และ 229E มากกว่า 90% ของผู้ใหญ่สุขภาพดี จะมี IgG antibodies ที่เฉพาะกับ coronavirus ทั้ง 4 ชนิดที่ก่อให้เกิดไข้หวัด⁽⁹⁾

โดยการตอบสนองของแอนติบอดีต่อ coronavirus จะลดลงอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่เดือน หลังการติดเชื้อเช่นเดียวกับการติดเชื้อ SARS-COV และ SARS-COV-2 ดังนั้นการควบคุมการติดเชื้อ coronavirus ซ้ำ น่าจะมีการพิจารณาสำหรับการรักษาต่อไปเกี่ยวกับ antibody dependent enhancement

Cross reactive T Cells จะมีความเฉพาะกับทั้งโปรตีน structural และ non structural ของ corona virus^(58, 61) ซึ่งวัคซีน COVID-19 ชนิด protein subunit และ recombinant viral vectored จะสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกัน cross – reactive T Cell ได้ ซึ่งวัคซีนเหล่านี้ถูกพัฒนามาจากโปรตีน S เท่านั้น ซึ่งจะมีความแตกต่างจากการฉีดกระตุ้นด้วยวัคซีนแบบ multivalent เช่น Inactivated SAR-COV-2 virus ดังนั้น จึงควรมีการพิจารณาเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันที่มีอยู่แล้ว ที่เป็นภูมิคุ้มกันแบบ cross reactive ของผู้ที่รับการฉีดวัคซีน COVID-19 เพื่อประโยชน์และความปลอดภัยของผู้รับวัคซีน

Antibody – dependent enhancement จากการติดเชื้อ

อุปสรรคอย่างหนึ่งของการพัฒนาวัคซีน COVID-19 คือความเสี่ยงที่ระดับไคเตอร์ของ neutralizing antibodies ที่สร้างขึ้นอยู่ในระดับต่ำ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดปฏิกิริยา antibody dependent enhancement (ADE) ที่ทำให้การติดเชื้อไวรัสเพิ่มมากขึ้น แบบเดียวกับ ADE ที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อ Dengue virus ซ้ำจากเชื้อต่างสายพันธุ์ โดยแอนติบอดีที่ไม่สามารถยับยั้งไวรัส หรือ ยับยั้งไวรัสได้แต่มีความเข้มข้นต่ำ จะไปจับกับไวรัสแล้วนำไวรัสมาเพิ่มการติดเชื้อ โดยจับกับ macrophage ผ่านทางตัวจับ FC γ receptor ถึงแม้ว่า macrophage จะไม่ใช่เซลล์เป้าหมายของการติดเชื้อ SAR-COV-2 แต่ก็มีรายงานอาการป่วยจาก ADE ในสัตว์ทดลอง เช่น หนู และ ลิง ที่ได้รับการฉีดกระตุ้นด้วยโปรตีน S ของ corona virus ที่สร้างแอนติบอดีไปเพิ่มการติดเชื้อในปอด⁽⁴⁶⁾

เนื่องจากกลไกการเกิด ADE จากการติดเชื้อ SARS-COV-2 ยังคงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงควรมีการศึกษวิจัยต่อไปว่า neutralizing antibodies ที่สร้างขึ้นจะสามารถก่อให้เกิด ADE ได้หรือไม่ โดยควรศึกษาว่า ความเข้มข้นระดับใดของ neutralizing antibody จะสามารถยับยั้งไวรัสได้ในระดับที่ป้องกันโรคได้ เพื่อให้แน่ใจได้ว่าวัคซีน COVID-19 ที่สร้างขึ้นจะสามารถกระตุ้นการสร้าง neutralizing antibody ในระดับดังกล่าวได้ รวมทั้งศึกษากลไกการเกิด ADE ของ SAR-COV-2 ว่าเกิดจากแอนติบอดีชนิดใด ความเข้มข้นเท่าไร⁽⁴⁷⁾ ซึ่งวัคซีน COVID-19 ที่ดีจะต้องกระตุ้นการสร้างทั้ง neutralizing antibody ในขนาดที่ป้องกันโรคได้ และสร้างภูมิคุ้มกันแบบ T-cell-mediate ด้วย จึงจะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด ADE ได้

การออกแบบวัคซีน

การออกแบบวัคซีนต้องพิจารณาถึงการเลือก Antigen รูปแบบของวัคซีน ช่องทางการให้วัคซีน รวมทั้งจำนวนและขนาดของการให้วัคซีน การเลือกรูปแบบของวัคซีนจะเป็นตัวกำหนดความแข็งแรงของภูมิคุ้มกันที่สร้างจากแอนติเจนของไวรัสว่าเพียงพอหรือไม่ จำเป็นต้องมีการเพิ่มสาร Adjuvant ชนิดใดหรือไม่จึงจะให้ภูมิคุ้มกันพอที่จะป้องกันโรคได้ รวมทั้งการเลือกช่องทางการฉีดและจำนวนครั้งของการฉีดกระตุ้นซ้ำ เพื่อเพิ่มภูมิคุ้มกันให้สามารถป้องกันโรคได้ในระยะเวลานานเพียงพอ และยังต้องพิจารณาถึงรูปแบบวัคซีนว่าจะเป็นชนิด Live attenuated viral vaccines หรือ respiratory mucosal ซึ่งต้องมีการทดสอบความปลอดภัยอย่างละเอียด

การคัดเลือก SAR-COV-2 antigens

จากการที่นักวิจัยพบว่าในบรรดา structural protein ของ SAR-COV ที่ประกอบด้วย S, N, matrix (M) และ Envelope (E) นั้น พบว่าโปรตีน S เท่านั้นที่สร้างแอนติบอดีที่ยับยั้งไวรัสและป้องกันการติดเชื้อได้ดีที่สุด⁽⁴⁸⁾ ดังนั้น วัคซีน SAR-COV-2 ส่วนใหญ่จึงพัฒนาขึ้นมาจากส่วนของโปรตีน S โดยจำกัดอยู่แค่ S1 domain หรือส่วน Receptor binding domain (RBD) ซึ่งที่ผ่านมา เคยมีงานวิจัยการผลิตแอนติบอดีที่ไม่สามารถยับยั้งไวรัสได้ จากส่วนของโปรตีน S และส่วนอื่น เช่น E และ M ซึ่งพบว่าแอนติบอดีที่ไม่ยับยั้งและยับยั้งไวรัสได้อย่างอ่อน อาจมีผลในการก่อให้เกิด ADE ซึ่งการนำเอาโปรตีนส่วน Structural (N) และ/หรือ Non-structural มาเป็นแอนติเจนในวัคซีนด้วย อาจจะช่วยสร้างภูมิคุ้มกันที่สมดุลทั้งแบบ humoral และ T – cell mediated

โดยวัคซีนต้องมี 2 ส่วน คือ แอนติเจนจากเชื้อโรคเป้าหมาย และ Infection signal ซึ่งเป็นส่วนที่กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันใน host ซึ่งวัคซีนเชื้อเป็น จะมีทั้ง 2 ส่วน ในขณะที่ Non-viral vaccine จะมีส่วน antigen แต่ต้องเพิ่มสาร Adjuvants เป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และยังต้องมีการฉีดวัคซีนหลายครั้งเพื่อกระตุ้นให้ได้ระดับภูมิคุ้มกันมากเพียงพอ ในขณะที่วัคซีนเชื้อเป็นจะฉีดเพียงครั้งเดียวก็ได้ภูมิคุ้มกันมากพอ และวัคซีนเชื้อตายบางครั้งก็ต้องผสมสาร Adjuvants และต้องมีการฉีดซ้ำเพื่อให้ได้ระดับภูมิคุ้มกันสูงที่สุด⁽⁴⁹⁾

ช่องทางการให้วัคซีนและสูตรของวัคซีน (Vaccination routes และ regimens)

นอกจากต้องมีการคัดเลือกสารแอนติเจนและรูปแบบของวัคซีนอย่างพิถีพิถันแล้ว การพิจารณาเรื่องช่องทางการให้วัคซีนเป็นส่วนสำคัญที่ต้องพิจารณา โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับเชื้อไวรัส SAR-COV-2 ที่ต้องใช้วัคซีนที่ให้ภูมิคุ้มกันทั้ง neutralizing antibody, innate และ adaptive cellular Immunity⁽⁵⁰⁾

ช่วงแรกที่เหมาะสมที่สุดในการควบคุมและกำจัดไวรัส SARS-COV-2 คือช่วงหลังจากที่ได้รับเชื้อแล้วยังไม่แสดงอาการ (asymptomatic) หรือก่อนแสดงอาการ (Presymptomatic) (ประมาณ 2-12 วัน หลังได้รับเชื้อ) ซึ่งเป็นช่วงที่ต้องเตรียมระบบภูมิคุ้มกันในทางเดินหายใจให้พร้อมที่สุดก่อนที่ไวรัสจะเข้ามา^(9,10,31) ซึ่งช่องทางการให้วัคซีนจะมีบทบาทที่สำคัญมากในขั้นตอนนี้ การฉีดวัคซีนเข้าหลอดเลือดหรือเข้าทางกล้ามเนื้อจะสามารถกระตุ้นการสร้าง Ig G antibodies ที่

สามารถป้องกันโรคที่จะพบได้ในผนังชั้นในของทางเดินหายใจ แต่การฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อจะไม่สามารถกระตุ้นการสร้าง mucosal IgA antibodies หรือเซลล์ T_{RM} ในปอดได้^(36, 51) ซึ่งการให้วัคซีนผ่านทางเดินหายใจ (respiratory mucosal route) จะสามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ T_{RM} ในผนังชั้นในของทางเดินหายใจ และยังสร้างภูมิคุ้มกันจาก macrophage – mediated trained อีกด้วย^(36, 38, 50-55) ซึ่งวัคซีนแบบ Inactivated virus, protein subunit และ nucleic acid จะไม่สามารถให้ผ่านทางเดินหายใจได้ เนื่องจาก ต้องผสม Adjuvants ที่จะไม่ปลอดภัยกับทางเดินหายใจ และยังต้องให้วัคซีนซ้ำเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันอีกด้วย ซึ่งวัคซีนชนิด recombinant viral vector โดยเฉพาะที่ใช้ human serotype 5 adenovirus (Ad5) หรือ chimpanzee – derived adenovirus (ChAd) จะมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูงกว่ามากในการใช้เป็นวัคซีนให้ผ่านทางเดินหายใจ (respiratory mucosal vaccination)⁽⁷⁹⁾ วัคซีนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้อ่อน เช่น วัคซีน Inactivated virus, protein subunits, nucleic acids หรือ viral vector เช่น Ad26 จะต้องมีการฉีดซ้ำเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และสำหรับวัคซีน COVID-19 ที่ยังคงไม่ทราบแน่ชัดว่า วัคซีนแบบใดจะให้ผลป้องกันโรคกับประชากรกลุ่มใหญ่ได้ดีที่สุด ป้องกันโรคได้นานเพียงใด ซึ่งแนวโน้มน่าจะเป็นแนวทางการใช้วัคซีนแบบ homologous หรือ heterologous prime-boost ที่ให้ผลในการป้องกันโรคนานกว่าแบบอื่น

วัคซีนทดลองสำหรับโรคโควิด-19

วัคซีนทดลอง หรือ แคนดิเดตวัคซีน (candidate vaccine) ถือเป็นวัคซีนที่ถูกเสนอเข้าทำการทดสอบว่ามีความปลอดภัย สามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสได้อย่างจำเพาะ ซึ่งในกระบวนการพัฒนาวัคซีนนั้นต้องผ่านการทดลองใน 2 ขั้นตอน คือ การทดลองก่อนการทดสอบในมนุษย์ (preclinical stage) และการทดลองในมนุษย์ (clinical stage) โดยข้อมูลจากสมาพันธ์ผู้ผลิตและวิจัยเภสัชภัณฑ์แห่งสหรัฐอเมริกา (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America – PhRMA) ระบุว่า ในกระบวนการค้นคว้าและพัฒนาใหม่ จนถึงขั้นที่สามารถให้ออกสู่ตลาดได้นั้น จะใช้เวลาโดยเฉลี่ย 10-15 ปี และการผลิตวัคซีนก็เช่นกันจะต้องมีขั้นตอนการทดสอบเพื่อให้มั่นใจได้ว่ามีความปลอดภัยและมีประสิทธิผลที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันมาป้องกันการติดเชื้อ จึงใช้เวลามากถึง 10 ปีเลยทีเดียว แต่ในปัจจุบันการแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและขยายเป็นวงกว้างทั่วโลก ทำให้การพัฒนาวัคซีนโควิด-19 ถือเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องเร่งรัดขั้นตอนและค้นคว้าทดลองแข่งกับเวลาเพื่อให้ได้วัคซีนมาใช้นั่นเอง

จากการรายงานขององค์การอนามัยโลก เกี่ยวกับข้อมูลวัคซีนที่มีความเป็นไปได้ในการรักษาโรคโควิด-19 ผ่านทางบทความบนเว็บไซต์ เรื่อง “Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines” กล่าวว่า ในปัจจุบันมีวัคซีนทดลองที่อยู่ในกระบวนการของขั้นตอนการทดลองก่อนการทดสอบในมนุษย์ (preclinical testing) ซึ่งได้ทำการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง จำนวน 139 วัคซีน และวัคซีนที่อยู่ในกระบวนการการทดลองในมนุษย์ (clinical trials) จำนวน 27 วัคซีน โดยส่วนมากพบเป็นประเภท viral-vector และ mRNA วัคซีนเหล่านี้ได้เริ่มทดลองโดยฉีดเข้าทดสอบกับกลุ่มตัวอย่างประชากร ในประเทศ จีน อังกฤษ และสหรัฐอเมริกา เมื่อช่วงกลางเดือน มีนาคม ปี 2020 ที่ผ่านมา

จากความแตกต่างขององค์ประกอบในวัคซีนและความแตกต่างกันในกรรมวิธีการผลิต ทำให้สามารถจำแนกวัคซีนออกเป็นประเภทต่างๆ ทั้งหมด 6 ประเภท ประกอบด้วย

- ประเภทที่ 1 คือ วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live attenuated virus vaccines)
- ประเภทที่ 2 คือ วัคซีนลูกผสมโดยใช้ไวรัสเป็นพาหะ (recombinant viral-vectored vaccines)
- ประเภทที่ 3 คือ วัคซีนเชื้อตาย (inactivated viral vaccines)
- ประเภทที่ 4 คือ วัคซีนซึ่งมีโปรตีนเป็นพื้นฐาน (protein subunit vaccines)
- ประเภทที่ 5 คือ วัคซีนอนุภาคเหมือนไวรัส (virus-like particles (VLPs) vaccines)

ประเภทที่ 6 คือ วัคซีนกรดนิวคลีอิก (nucleic acid-based vaccines) ประกอบด้วย วัคซีนชนิดดีเอ็นเอ (DNA vaccine) และวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA vaccine)

โดยวัคซีนทั้ง 6 ประเภทที่กล่าวมาข้างต้น มีความแตกต่างกันในเรื่องของคุณสมบัติภายใน รวมถึงปริมาณและจำนวนครั้งของการฉีดเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ⁽⁴⁹⁾ ดังนั้นการพิจารณาถึงข้อดี ข้อด้อยของวัคซีนแต่ละประเภทจึงมีความสำคัญและควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับโรคอีกด้วย

การพัฒนาวัคซีนโควิด-19

1. วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์

วัคซีนชนิดนี้ผลิตขึ้นโดยใช้เชื้อโรคมารับอ่อนฤทธิ์ลงจนไม่สามารถทำให้เกิดโรคได้ แต่ยังมี ความสามารถเพียงพอที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเมื่อให้เข้าไปในร่างกายแล้วยังไม่แสดงปฏิกิริยาทันที วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ที่ประสบความสำเร็จและถูกนำมาใช้ก็มีให้เห็นไม่น้อย จึงขอยกตัวอย่างวัคซีนในกลุ่มนี้ เช่น วัคซีนอีสุกอีใส วัคซีนโปลิโอชนิดรับประทาน วัคซีนป้องกันรวมหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม และวัคซีนสำหรับเชื้อวัณโรค (bacillus Calmette–Guerin (BCG)) เป็นต้น ในปัจจุบันสามารถออกแบบ ให้เกิดกลายพันธุ์หรือกำจัดยีนก่อโรคออกไปจากไวรัสได้ ส่งผลให้ความสามารถในการก่อโรคลดลงและไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในเซลล์เจ้าบ้าน (host cells) สำหรับการพัฒนาวัคซีนต่อโควิด-19 ได้มีการศึกษากับไวรัสโคโรนาที่ก่อโรคในสัตว์หลายสายพันธุ์ ซึ่งในการศึกษานี้ได้ใช้กลยุทธ์การกำจัดยีนที่มีความรุนแรงหรือยีนก่อโรค (virulence gene) ของไวรัสโคโรนาบริเวณยีนที่ผลิตโปรตีนอี (structural E protein) ออกไป ทำให้เชื้อที่มีชีวิตอยู่อ่อนฤทธิ์ลง ก่อให้เกิดสายพันธุ์วัคซีนของไวรัสโคโรนาที่มีประสิทธิภาพตามที่คาดไว้ แต่อย่างไรก็ตามยังพบการรายงานการเปลี่ยนแปลงของพีโนไทป์หรือการแสดงออกของยีน ⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾ โดยวิธีนี้เป็นการส่งเสริมกลไกที่ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถหลบซ่อนตัวเองจากเซลล์เจ้าบ้านได้

ดังเช่นการศึกษาในสัตว์ทดลองที่พบว่า เซลล์เจ้าบ้านสามารถรับรู้ถึงการติดเชื้อไวรัสโคโรนาและมีการกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมากมายเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัส (antiviral response) เนื่องจากเชื้อไวรัสได้ถูกกำจัดยีนบริเวณ 2'-O-methylase ออกจากจีโนม ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถหลบหลีกการตรวจจับอาร์เอ็นเอของตนจากโปรตีนของเซลล์เจ้าบ้านที่ชื่อ IFIH1 และ IFIT1 นั่นเอง ⁽⁶⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงเทคโนโลยีการเปลี่ยนแปลงโคดอนของเชื้อไวรัสเพื่อทำให้เชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ลง เรียกว่า codon deoptimization โดยวิธีนี้จะเป็นการปรับเปลี่ยนลำดับเบสในบางบริเวณของกรดนิวคลีอิกของเชื้อไวรัส เพื่อให้กระบวนการสังเคราะห์โปรตีนในระหว่างการติดเชื้อไวรัสมีความช้าลง ขณะนี้การพัฒนาวัคซีนโดยใช้วิธีเปลี่ยนแปลงโคดอนของเชื้อไวรัสอยู่ในขั้นตอนของการทดสอบทางคลินิก โดยมหาวิทยาลัย Mehmet Ali Aydinlar ประเทศตุรกี, Codagenix และ Serum Institute of India และ Indian Immunologicals - Griffith University อย่างไรก็ตามเทคโนโลยีที่ได้กล่าวมาข้างต้น จำเป็นต้องมีการทดสอบเพื่อให้แน่ใจว่าจะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงในเชิงพันธุกรรมและกลายเป็นเชื้อก่อโรคได้

2. วัคซีนชนิดไวรัสเวกเตอร์

การนำยีนของไวรัสโดยเฉพาะส่วนแอนติเจนที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้านทานใส่เข้าไวรัสอีกชนิดหนึ่งที่ไม่ก่อโรค ในมนุษย์โดยกระบวนการทางพันธุวิศวกรรม วัคซีนนี้เมื่อนำมาฉีดเข้าสู่ร่างกายของผู้รับ เวกเตอร์ที่มียีนของเชื้อก่อโรคจะเข้าสู่เซลล์ของผู้รับ ทำให้ยีนเกิดการแสดงออกและผลิตโปรตีนของเชื้อก่อโรคภายในเซลล์ของร่างกาย ซึ่งเป็นกลไกที่มีลักษณะใกล้เคียงกับการติดเชื้อโดยธรรมชาติ จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้รับสามารถตรวจพบโปรตีนเชื้อก่อโรคได้งายขึ้นและเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ ข้อดีของวัคซีนชนิดนี้คือ ผลิตจำนวนมากได้ง่ายเพราะทำจากโรงงานเป็น DNA จะมีความคงทนกว่า จึงสามารถเก็บได้ในอุณหภูมิ 2-8 องศา ราคาจะถูกเพราะทำได้จำนวนมาก วัคซีนนี้เป็นชนิดใหม่ เช่นเดียวกัน ผลระยะยาวจึงยังไม่ทราบและจะต้องคำนึงอีกประการหนึ่งคือขั้นตอนที่ผ่านนิวเคลียสของเซลล์ เราไม่ทราบว่า

มีการรวมตัว Integrate กับ DNA ของมนุษย์หรือไม่ หวังว่าคงไม่ ผลระยะยาวก็ต้องติดตามต่อไป วัคซีนชนิดลูกผสมที่ใช้ไวรัสเป็นพาหะหรือที่เรียกว่าไวรัสเวกเตอร์ดังกล่าวได้ถูกนำมาผลิตและยอมรับให้ใช้ในมนุษย์แล้ว เช่น วัคซีนอีโบลา ซึ่งวิธีนี้ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางและเป็นที่ยอมรับสำหรับใช้ในโรคติดเชื้อและมะเร็งอีกด้วย เนื่องจากมีความปลอดภัยและสามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ T cell โดยไม่จำเป็นต้องฉีดตัวช่วยเสริมฤทธิ์ (adjuvant) เข้าไป ⁽⁶¹⁾ โดยปกติวัคซีนไวรัสเวกเตอร์ เช่น Ad5 และ chAd สามารถฉีดแค่เพียงครั้งเดียวก็เพียงพอที่จะใช้ป้องกันและมีความชอบต่อเซลล์เป้าหมายบริเวณเยื่อทางเดินหายใจ ซึ่งหมายความว่าสามารถให้วัคซีนผ่านทางระบบทางเดินหายใจได้ ⁽⁶²⁾ ดังนั้น การใช้ วัคซีนแบบที่ไวรัสเวกเตอร์จะเป็นแพลตฟอร์มที่พบมากเป็นอันดับสองสำหรับการพัฒนาวัคซีนโควิด-19 โดยในปัจจุบันมีวัคซีน 4 แบบที่อยู่ในการทดลองทางคลินิก และวัคซีนอีก 38 แบบที่อยู่ระหว่างการทดสอบทางพรีคลินิก ซึ่งองค์การ Operation Warp Speed ของรัฐบาลสหรัฐอเมริกาได้สนใจเลือก ChAdOx1 nCoV-19, Ad26-S และ VSV-S มาเพื่อเป็นวัคซีนต้านโควิด-19 ⁽⁶³⁾ การผลิตวัคซีนนี้จะพบได้บน 2 แพลตฟอร์ม ประกอบด้วย 1. แพลตฟอร์มแบบ non-replicating virus ซึ่งจะไม่ทำการเพิ่มจำนวนตัวเองในเซลล์ของผู้รับ โดยส่วนใหญ่จะขึ้นอยู่กับชนิดของไวรัสเวกเตอร์ Ad5 หรือ MVA และวัคซีนทดลองที่ได้จากแพลตฟอร์มนี้มีการแสดงออกของโปรตีน Spike (S) ของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (SARS-CoV-2) 2. แพลตฟอร์มแบบ replication-competent ไวรัสเวกเตอร์ โดยส่วนใหญ่จะขึ้นอยู่กับวัคซีนของเชื้อก่อโรคในมนุษย์สายพันธุ์อื่น ๆ เช่น วัคซีนโรคหัดและไขหวัดใหญ่ หรือเชื้อก่อโรคในทางสัตวแพทย์ เช่น vesicular stomatitis virus (VSV) อย่างไรก็ตามสิ่งสำคัญคือต้องพิจารณาว่ามนุษย์มีภูมิคุ้มกันต่อเวกเตอร์ที่ได้รับก่อนหน้านี้หรือไม่ (pre-existing immune) เพราะอาจส่งผลให้เมื่อทำการฉีดวัคซีนซ้ำอีกครั้งประสิทธิภาพของวัคซีนจะลดลง

ตัวอย่างของวัคซีนโควิด-19 ไวรัสเวกเตอร์ในปัจจุบัน วัคซีน Ad5-nCoV ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ได้รับการพัฒนาโดยบริษัท Chinese vaccine company CanSino Biologics ซึ่งออกแบบมาเพื่อกระตุ้นแอนติบอดีต่อโปรตีน S ของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ วัคซีนนี้ได้ทำการทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 เกี่ยวกับปริมาณการผลิตเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าปริมาณของวัคซีนที่น้อยที่สุดในการทดสอบทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโปรตีน S ในปริมาณเพียง 50% ของผู้รับวัคซีนเท่านั้นและปริมาณของวัคซีนที่สูงที่สุดในการทดสอบสร้างความเป็นพิษที่ไม่สามารถยอมรับได้ โดยการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 พบว่าแม้ว่าวัคซีนจะกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของทั้งแอนติบอดีและ T cells แต่ประสิทธิภาพของวัคซีนจะลดลงเนื่องจากผู้รับมีภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ก่อนต่อไวรัสเวกเตอร์ Ad5 โดยเฉพาะในอาสาสมัครผู้สูงอายุ ^(64, 65) การรายงานนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่เคยมีมาของวัคซีน Ad5-Ebola ในการทดลองระยะที่ 2 ที่พบการลดลงของระดับแอนติบอดีอย่างรวดเร็วเช่นเดียวกัน ⁽⁶⁶⁾

วัคซีนโควิด-19 สำหรับมนุษย์ที่ใช้ไวรัสเวกเตอร์ adenovirus อีกชนิดหนึ่ง ชื่อ Ad26-S ที่ได้รับการพัฒนาโดยบริษัท Johnson & Johnson พบว่ามีความชุกของระดับภูมิคุ้มกันต่อโรค (seroprevalence) อยู่ 40% ในมนุษย์ ทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพจึงจำเป็นต้องได้รับการฉีดวัคซีนสายพันธุ์เดียวกับสายพันธุ์ที่มีการระบาดของโรคหรือต่างสายพันธุ์ซ้ำดังที่ได้แสดงไว้ในการศึกษาวัคซีน Ad26-HIV และ Ad26-Ebola อย่างไรก็ตามมีการรายงานถึงวัคซีนโควิด-19 ชื่อ Ad26.COVS.2 ว่าการฉีดวัคซีนโควิด-19 นี้ เข้าทางหลอดเลือดดำสามารถสร้างการป้องกันโรคได้ในตัวอย่างทดลองที่เป็น non-human primate model ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

มหาวิทยาลัย Oxford ประเทศอังกฤษ เผยว่าการทดลองวัคซีนต้านโควิด-19 ที่ทำร่วมกับบริษัท AstraZeneca ภายใต้ชื่อ ChAdOx1 nCoV-19 (หรือที่รู้จักกันในชื่อ AZD-1222) มีผลเป็นที่น่าพอใจเนื่องจากสามารถสร้างภูมิคุ้มกันในร่างกายของกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัคร และสามารถสร้างเซลล์ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่ง ที่จัดการกับเซลล์ติดเชื้อได้ อีกทั้งผลข้างเคียงอยู่ในระดับที่ไม่รุนแรงยอมรับได้ การพัฒนาวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 ได้ศึกษาตามการพัฒนาวัคซีน ChAdOx1-MER และวัคซีน ChAdOx1-TB ที่ได้ทำการศึกษาในมนุษย์ก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตามแม้ว่าการฉีดวัคซีน ChAdOx1

nCoV-19 เข้ากล้ำจะช่วยลดปริมาณไวรัส SARS-CoV-2 ในปอดและป้องกันโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อในปอด แต่ไม่ได้ลดปริมาณไวรัสในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ทั้งนี้จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 ที่มีการรายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของวัคซีนและประสิทธิภาพในการเหนี่ยวนำการสร้างแอนติบอดีและการตอบสนองต่อ T cells หลังการฉีดวัคซีนเข้าทางหลอดเลือดเพียงครั้งเดียว^(71, 72) แต่ยังไม่แน่ชัดว่า T cells ที่ตอบสนองนี้จัดอยู่ในกลุ่มของเซลล์ชนิดใดระหว่าง CD4+ และ CD8+ ส่วนวัคซีน VSV-S เป็นวัคซีนโควิด-19 ที่สามารถจำลองแบบได้ภายใต้การพัฒนาโดยบริษัท Merck รวมถึงบริษัทในเครืออื่นๆ วัคซีนของเมอร์คสร้างขึ้นจากไบออนูตของวัคซีน VSV-Ebola ที่มีประสิทธิภาพสูงซึ่งกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีและภูมิคุ้มกันระดับเซลล์ต่อไกลโคโปรตีนที่พื้นผิวของไวรัสอีโบล่า VSV เป็นไวรัสในกลุ่มของสัตว์ (veterinary virus) ที่มนุษย์ไม่เคยมีภูมิคุ้มกันมาก่อน ซึ่งความสามารถในการโคลนนิ่งของเวกเตอร์ VSV มีจำกัดที่ขนาด 4 กิโลเบส (kb) และความเหมาะสมสำหรับการให้วัคซีนผ่านระบบทางเดินหายใจยังไม่มีรายงานที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม การศึกษาในหนูและแฮมสเตอร์ พบว่า การฉีดวัคซีนทางหลอดเลือดดำด้วยเวกเตอร์ VSV ที่มีการแสดงออกของโปรตีน S ของเชื้อไวรัสโคโรนา นั้น จะช่วยป้องกันโรค จากเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ สำหรับวัคซีนไวรัสเวกเตอร์ตัวอื่นๆ คือ MVA ก็ได้รับความสนใจและศึกษาค้นคว้าอย่างกว้างขวางถึงความสามารถที่ช่วยเสริมในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยเวกเตอร์ MVA มีความสามารถในการโคลนนิ่งได้ทีขนาด 30 kb แต่ไม่สามารถกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันที่แข็งแรงได้ จึงมักใช้ MVA เป็นวัคซีนบูสเตอร์หรือกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการฉีดซ้ำ เพื่อให้ได้ผลเช่นเดียวกับการทดสอบทางคลินิกของวัคซีน MVA-MERSS นั้นเอง

3. วัคซีนชนิดเชื้อตาย

วัคซีนชนิดนี้ผลิตขึ้นโดยใช้เชื้อโรคหรือไวรัสทั้งตัวที่ตายแล้ว ซึ่งวัคซีนเชื้อตายได้ถูกนำมาใช้แล้วในมนุษย์สำหรับป้องกันโรคโปลิโอ ไวรัสตับอักเสบบีและไขหวัดใหญ่ สำหรับการพัฒนาวัคซีนชนิดเชื้อตายเพื่อใช้สำหรับโควิด-19 นั้น จะต้องนำเชื้อก่อโรคโควิด-19 มาเพาะเชื้อเป็นจำนวนมากแล้วมาทำลายฤทธิ์ให้ตาย โดยความปลอดภัยของวัคซีนเชื้อตายนี้มีอยู่สูง เพราะไวรัสที่นำมาพัฒนาวัคซีนไม่สามารถก่อโรคได้และวัคซีนชนิดนี้สามารถให้ได้แม้กระทั่งคนที่ภูมิคุ้มกันต่ำเพราะเป็นเชื้อตายที่ไม่ก่อโรค ข้อดีของวัคซีนชนิดนี้คือ วิธีการทำเป็นวิธีที่เราคุ้นเคยมาแต่โบราณในเรื่องความปลอดภัย เป็นเชื้อตายสามารถให้ในคนที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ ภูมิคุ้มกันต่ำ เชื้อไม่ไปเพิ่มจำนวน การกระตุ้นภูมิคุ้มกันจะต่ำกว่าวัคซีนที่กล่าวมาข้างต้น ข้อเสียของวัคซีนชนิดนี้คือการผลิตจำนวนมากจะทำได้ยาก เพราะไวรัสชนิดนี้เป็นไวรัสก่อโรคจะต้องเพาะเลี้ยงในห้องชีววิทยาระดับสูง ต้นทุนในการผลิตจะมีต้นทุนสูง เราจะเห็นว่าวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีไม่สามารถลดราคาให้ถูกลงได้ ในทำนองเดียวกันการผลิตจำนวนมากของวัคซีนโควิด-19 ชนิดเชื้อตายก็จะมีขีดจำกัด

ปัจจุบันมีการทดลองทางคลินิกในระยะเริ่มต้น 5 การทดลอง ทั้งนี้เพื่อประเมินว่าเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ถูกทำลายฤทธิ์ไป โดยวัคซีนทดลองชนิดเชื้อตายจำนวน 9 แบบกำลังอยู่ในช่วงการพัฒนาทางด้านพรีคลินิก PiCoVacc ซึ่งเป็นวัคซีน SARS-CoV-2 ที่พัฒนาโดย Sinovac Biotech Ltd ในประเทศจีนได้มีการเผยแพร่ผลการตรวจทางพรีคลินิกจากการทดสอบในลิงแสม ว่าช่วยปกป้องการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในลิงแสมด้วยการลด titers ของไวรัสและสร้างภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อโปรตีน S และนิวคลีโอแคปซิดของเชื้อไวรัสได้ดี⁽⁷³⁾ วัคซีน BBIBP-CorV ของบริษัท Sino pharm ที่ได้ทำการศึกษาที่ประเทศสหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ (UAE) มีประสิทธิภาพในการป้องกันถึง 86% เป็นตัวเลขที่น่าพอใจเป็นอย่างยิ่งมีการใช้ในประเทศจีนและได้รับการขึ้นทะเบียนใน UAE แล้ว ผลการทดสอบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ไม่ใช่มนุษย์ พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคถึง 86% ซึ่งถือว่าเป็นตัวเลขที่น่าพอใจ⁽⁷⁴⁾ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าวัคซีนชนิดเชื้อตายจะมีความปลอดภัยสูงแต่ก็ใช่ว่าการฉีดหรือการให้วัคซีนชนิดนี้เพียงครั้งเดียวจะทำให้ป้องกันโรคได้ ทำให้จำเป็นต้องมีการฉีดวัคซีนซ้ำเพื่อเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันโรคติดเชื้อไวรัส จากเหตุผลนี้จึงเป็นความไม่สะดวกต่อการให้วัคซีนและส่งผ่านสู่ระบบทางเดินหายใจ ถึงกระนั้นการป้องกันที่ทำได้โดยการสร้างภูมิคุ้มกันจากให้วัคซีน PiCoVacc หรือ BBIBP-CorV ทาง

กล้ามเนื้อ แต่แล้วพบว่า การขนส่งภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีที่สร้างขึ้นนั้นให้เข้าสู่ระบบและส่งไปที่ปอด อาจใช้เวลาถึง 4 สัปดาห์หลังการฉีดวัคซีน

4. วัคซีนชนิดโปรตีนพื้นฐาน

การใส่โปรตีนแอนติเจนเข้าไปเพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกัน โดยปัจจุบันมีวัคซีนโปรตีนพื้นฐานสำหรับโควิด-19 ทั้งหมด 7 แบบที่มีการศึกษาและทดลองทางคลินิก และวัคซีนอีกจำนวน 50 แบบที่อยู่ระหว่างการพัฒนาพรีคลินิก วัคซีนซบยูนิตของโปรตีนนี้จะกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ CD4 + และตอบสนองทางด้านแอนติบอดีเป็นหลัก ดังนั้นวัคซีนเหล่านี้ส่วนใหญ่จึงมีบริเวณของโปรตีน SARS-CoV-2 S แบบเต็มความยาวหรืออาจจะแค่บางส่วนของมัน โดยมีเป้าหมายในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดี เช่นเดียวกับวัคซีนต่อโรค SARS และ MERS ที่เคยแพร่ระบาดในอดีต⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾ วัคซีนซบยูนิตของโปรตีน สามารถออกแบบเพื่อนำการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการทำให้เกิด neutralizing epitopes ซึ่งจะช่วยให้หลีกเลี่ยงการผลิตแอนติบอดีชนิด non-neutralizing ที่อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะ antibody-dependent enhancement (ADE) คือ กระตุ้นให้เชื้อไวรัสจับกับแอนติบอดีแบบไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้เชื้อสามารถเข้าสู่เซลล์ของเจ้าบ้านได้มากขึ้น และเพิ่มจำนวนได้มากขึ้น⁽⁷⁸⁾ ซึ่งทำให้วัคซีนซบยูนิตของโปรตีนมีความแตกต่างจากวัคซีนชนิดกรดนิวคลีอิกหรือวัคซีนชนิดไวรัสเวกเตอร์ โปรตีนหรือเปปไทด์เพียงอย่างเดียวจะมีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ต่ำ ดังนั้นจึงต้องการทั้ง adjuvant (สารเสริมให้กระตุ้นภูมิคุ้มกัน) เพื่อกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ภูมิคุ้มกันและการให้วัคซีนซ้ำอีกเช่นเดียวกับในกรณีของวัคซีนชนิดเชื้อตาย วัคซีนซบยูนิตของโปรตีนสำหรับโรคโควิด-19 มีการพัฒนาโดยบริษัท GlaxoSmithKline และ Novavax โดยทั้งคู่ได้ใช้ adjuvant AS03 และ adjuvant Matrix-M adjuvants ร่วมกับการทดลองวัคซีนชนิดนี้ ตามลำดับ

5. วัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส virus-like particles (VLPs)

อนุภาคคล้ายไวรัส หรือ virus-like particles (VLPs) เป็นอนุภาคที่สร้างขึ้นเองตามธรรมชาติซึ่งประกอบด้วยโปรตีนโครงสร้างของไวรัสหลายชนิดที่แสดงออกพร้อมกัน วัคซีนที่มีขายในปัจจุบันหลายชนิดก็อาศัยเทคนิคการพัฒนาวัคซีนชนิดอนุภาคคล้ายไวรัส เช่น วัคซีนต่อไวรัสตับอักเสบบี และวัคซีนฮิวแมนแพปพิโลมาไวรัส เป็นต้น ในกรณีของไวรัสโคโรนาซึ่งเป็นไวรัสที่มีเปลือกหุ้ม อนุภาคที่คล้ายไวรัสนี้จะถูกสร้างขึ้นจากโปรตีน S, M และ E ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างรอบนอกของไวรัสและสามารถแสดงออกพร้อมกันได้ในเซลล์ผู้ผลิตชนิดยูคาริโอต ส่งผลให้เกิดการแตกหน่ออนุภาคคล้ายไวรัสจากเซลล์ผู้ผลิต โดยอนุภาคที่ได้จะมีโครงสร้างเหมือนกันกับไวรัสต้นแบบเพียงแต่ไม่มีจีโนมของไวรัสจึงไม่สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ การปรากฏของโปรตีน S บนพื้นผิวของอนุภาคเปรียบคล้ายกับโปรตีน Spike ที่มีความสามารถจับกับตัวรับ ACE2 ที่แสดงอยู่บนผิวของเซลล์เจ้าบ้านและเข้าสู่เซลล์ได้ในลักษณะเดียวกับไวรัสต้นแบบ⁽⁷⁹⁾ เทคโนโลยี VLPs ได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี อีกทั้งการมีความเข้าใจถึงกระบวนการชีววิทยาและความปลอดภัยของอนุภาคคล้ายไวรัสโคโรนา (coronavirus VLPs) ทำให้การผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้ตามมาตรฐาน Good Manufacturing Practice (GMP) อีกด้วย ปัจจุบันมีวัคซีนโควิด-19 ที่ใช้ VLP มีเพียง 1 ตัวในการทดลองทางคลินิก และอีก 12 ตัวอยู่ระหว่างการพัฒนาทางพรีคลินิก ซึ่งอนุภาคเหล่านี้ผลิตขึ้นในสิ่งมีชีวิตจากเวกเตอร์ของไวรัส เช่น เวกเตอร์ MVA ที่มีการแสดงออกของส่วนประกอบของอนุภาค (เช่น แพลตฟอร์มที่พัฒนาโดยบริษัท GeoVax) แต่จะพบว่าโดยส่วนใหญ่แล้วการผลิตอนุภาคคล้ายไวรัสจะนิยมทำในหลอดทดลองจากเซลล์ผู้ผลิต นอกเหนือจากนั้น บริษัท Medicago ประเทศแคนาดาได้ทำการผลิตวัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส (SARS-CoV-2 VLP) จากพืชที่ได้รับการดัดแปลงพันธุกรรมและผลจากการศึกษาเหมือนจะชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการกระตุ้นแอนติบอดีในหนูได้

6. วัคซีนกรดนิวคลีอิก

วัคซีนกรดนิวคลีอิกชนิดพลาสมิดดีเอ็นเอ (recombinant plasmid DNA) ได้ถูกพัฒนาและนำมาใช้เป็นเวลานานหลายทศวรรษ ในขณะที่วัคซีนกรดนิวคลีอิกชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) ได้ปรากฏตัวขึ้นเมื่อไม่นานมานี้ ในฐานะแพลตฟอร์มที่มีแนวโน้มที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจากเชื้อไวรัส วัคซีนชนิด mRNA ถือเป็นสิ่งใหม่ในการพัฒนา เนื่องจากที่ผ่านมา ยังไม่มีวัคซีนที่ผลิตด้วยกระบวนการนี้เพื่อใช้ในมนุษย์มาก่อน วัคซีนในกลุ่มนี้จึงจะเป็นวัคซีนแรกที่ใช้ได้ในมนุษย์ ปัจจุบันมีวัคซีนโควิด-19 ที่พัฒนาโดยใช้ mRNA จำนวน 6 วัคซีนและวัคซีนโควิด-19 ที่เป็นชนิด DNA จำนวน 4 วัคซีนที่อยู่ในกระบวนการทดลองทางคลินิก นอกจากนี้วัคซีนจำนวน 27 ชนิด (mRNA จำนวน 16 และ DNA จำนวน 11 วัคซีน) ได้อยู่ระหว่างการพัฒนาทางพรีคลินิก อาร์เอ็นเอมีคุณสมบัติสลายตัวได้ง่าย ดังนั้นการนำเข้าสู่ร่างกายจำเป็นต้องถูกหุ้มด้วยอนุภาคไขมันขนาดเล็ก (lipid nanoparticle) สารประกอบของ mRNA ที่มีการสร้างแอนติเจนรวมกับตัวพาในรูปแบบของอนุภาคไขมันขนาดเล็ก สามารถส่งเข้าสู่ร่างกายไปยังไซโตพลาสซึมของเซลล์โฮสต์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อเข้าสู่กระบวนการสังเคราะห์โปรตีนและการปรับเปลี่ยนโครงสร้างหลังการสังเคราะห์โปรตีน เมื่อ mRNA เข้าสู่เซลล์ของมนุษย์จะสร้างโปรตีนตามรูปแบบที่กำหนดออกมาเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกัน วัคซีนดังกล่าวสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้สูงและมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคได้สูง แต่ต้องมีการให้วัคซีนซ้ำในผู้รับที่เคยได้รับไปครั้งแรก วัคซีนชนิด mRNA เป็นวัคซีนประเภทที่ไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อและสามารถสังเคราะห์ขึ้นได้ในหลอดทดลอง โดยคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์เหล่านี้ทำให้วัคซีน mRNA แตกต่างจากวัคซีนชนิดอื่นคือ วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ วัคซีนไวรัสเชื้อตาย วัคซีนไวรัสเวกเตอร์ และวัคซีนซึ่งมีโปรตีนเป็นพื้นฐาน ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและเรื่องของภูมิคุ้มกันต่อต้านจากการที่เคยได้รับไวรัสเวกเตอร์มาก่อนหน้า ส่งผลให้วัคซีนชนิด mRNA สามารถผลิตได้อย่างรวดเร็ว ง่าย และราคาไม่แพง อย่างไรก็ตามในกระบวนการขนส่งเพื่อนำวัคซีนไปใช้ ควรคำนึงถึงการคงสภาพของวัคซีนไม่ให้เปลี่ยนแปลง โดยจำเป็นต้องอาศัยอุณหภูมิที่เย็นที่อยู่ในช่วง -20 ถึง -70 องศาเซลเซียสเลยทีเดียว^(80, 81) วัคซีน mRNA ที่ได้รับการกล่าวถึงคงหนีไม่พ้น วัคซีนที่ผลิตโดยบริษัท Moderna ชื่อ mRNA-1273 ซึ่งบริษัทนี้จัดเป็นบริษัททางด้านเทคโนโลยีชีวภาพที่มีชื่อเสียงในประเทศสหรัฐอเมริกา และมีประสบการณ์เกี่ยวกับการผลิตวัคซีน MERS ที่เคยโด่งดังมาก่อนนี้ โดยวัคซีนต่อโควิด-19 ที่ได้พัฒนาขึ้นนี้ใช้เทคนิคการพาสารพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์ในรูปแบบของอนุภาคไขมันขนาดเล็กและการเข้ารหัสโปรตีน S ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จัดได้ว่ามีความเสถียรเป็นอย่างมาก จากข้อมูลการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 1 ระบุถึงผลการทดสอบส่วนใหญ่ที่พบในผู้เข้าร่วมการทดลองว่าการฉีดวัคซีน mRNA-1273 เข้าทางเส้นเลือดเข้าเป็นจำนวนสองครั้งในปริมาณที่ต่ำและปริมาณปานกลาง สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโปรตีน S ของเชื้อไวรัสและเกิดการตอบสนองของเซลล์ CD4 + ในปริมาณที่มากเพียงพอที่ใช้ป้องกันโรคได้⁽⁸²⁾ ในปัจจุบันมีวัคซีนชนิด mRNA อีก 2 ตัวที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับวัคซีน mRNA-1273 ที่ผลิตโดยบริษัท Moderna นั่นก็คือวัคซีนที่ผลิตและพัฒนาจากบริษัท Pfizer และ BioNTech นั่นเอง โดยวัคซีนทั้ง 3 ตัวนี้ได้ถูกคัดเลือกเพื่อพัฒนาใช้ผ่านองค์การ US Operation Warp Speed แล้ว

นอกจากนี้วัคซีนกรดนิวคลีอิกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจมีลักษณะหลายประการคล้ายกับวัคซีนชนิด mRNA นั่นก็คือวัคซีนชนิด DNA ซึ่งมีความเหมือนในเรื่องความปลอดภัยในการใช้ ความสะดวกและง่ายต่อการผลิตรวมถึงสามารถรองรับการขยายตัวทางธุรกิจได้ มีกลุ่มวิจัยหลายกลุ่มที่สนใจศึกษาวัคซีนต่อโควิด-19 ชนิด DNA เนื่องจาก DNA เป็นสารพันธุกรรมที่มีความเสถียรและค่อนข้างคงทน สามารถเก็บรักษาได้ง่ายและผลิตได้รวดเร็วในปริมาณมากอีกด้วย อย่างไรก็ตามวัคซีนชนิด DNA นี้ จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ทันนัก ทำให้ต้องได้รับวัคซีนในจำนวนหลายครั้งและต้องเพิ่มยาเสริมเพื่อช่วยกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ภูมิคุ้มกัน ในปัจจุบันมีวัคซีนโควิด-19 ที่ใช้พลาสมิดดีเอ็นเอจำนวน 4 ตัวที่อยู่ในขั้นตอนการทดลองทางคลินิก และอีก 11 ตัวอยู่ระหว่างการพัฒนาทางพรีคลินิก ตัวอย่างของวัคซีนชนิด DNA ที่เรียกว่า INO-4800 มีคุณสมบัติในการแสดงออกของโปรตีน S ของเชื้อ SARS-CoV-2 หลังจากฉีดเข้าสู่ร่างกายเพื่อกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ได้ถูกพัฒนาโดยบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพของสหรัฐอเมริกา ชื่อ Inovio Pharmaceuticals โดยมีการศึกษาในขั้นตอนพรีคลินิกใน

สัตว์ทดลองคือหนูและหนูตะเภา พบว่าหลังจากที่หนูและหนูตะเภาได้รับวัคซีนตัวนี้แล้วจะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อโปรตีน S ของเชื้อ SARS-CoV-2 จากวัคซีนนี้ได้ และมีการทดสอบประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนซ้ำสองครั้งในตัวอย่างลิงแสมพบว่าการให้วัคซีนในลักษณะนี้สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้างภูมิคุ้มกันที่แข็งแรงและมากพอที่จะป้องกันโรคได้ (83, 84)

บทสรุป

ประชากรโลกส่วนใหญ่กำลังรอที่จะได้ฉีดวัคซีน COVID-19 ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ซึ่งวัคซีน COVID-19 ที่มีประสิทธิภาพ ควรสามารถกระตุ้นการสร้างทั้งแอนติบอดียับยั้งไวรัส SARS-CoV-2 และ T cells ในปริมาณที่มากพอที่ป้องกันโรคได้ดี ถึงแม้ว่าวัคซีนที่ให้ทางระบบทางเดินหายใจ (respiratory mucosal vaccine) จะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยตรงที่ระบบทางเดินหายใจ ซึ่งจะมีประสิทธิภาพดีที่สุดในการกำจัด SARS-CoV-2 ในช่วงแรกของการติดเชื้อ ซึ่งเหมาะสมมากกับการใช้กับกลุ่มเสี่ยง แต่วิธีการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจยังด้อยกว่าวัคซีนชนิดฉีดในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ รวมทั้งอุปกรณ์การให้วัคซีนก็ยังไม่เหมาะที่จะนำไปใช้ในประเทศที่ยากจน ดังนั้นวัคซีนที่ใช้การฉีดจึงยังคงเหมาะสมที่สุด มีการเร่งรีบในการพัฒนาวัคซีน COVID-19 ภายใต้มไม่ถึง 1 ปี มีมากกว่า 13 ชนิด เข้าสู่ระยะที่ 3 การศึกษาในมนุษย์ และมี 4 ชนิดที่สรุปผลเบื้องต้นแล้ว และจะใช้ในภาวะฉุกเฉินได้ภายในสิ้นปีนี้ ชนิดของวัคซีนที่มีการศึกษามีรวม 10 ชนิด แต่ขณะนี้ที่มีการผ่านระยะ 3 และยอมให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินแล้วมี 4 ชนิด คือ

1. ชนิดเชื้อตาย (Inactivated Vaccine) มีวัคซีนของจีน Sinovac, Sinopharm และกำลังจะมีของอินเดียอีก 1 ชนิด
2. ใช้ไวรัสเป็นตัวนำ (Virus Vector) เข้าสู่เซลล์ให้สร้างแอนติเจน กระตุ้นสร้างภูมิคุ้มกัน ได้แก่ วัคซีน Oxford-AstraZeneca ของอังกฤษ, Sputnik V ของรัสเซีย, Cansino ของจีน
3. วัคซีน mRNA ใช้ mRNA ห่อด้วยไขมันนำเข้าสู่เซลล์ ได้แก่ วัคซีนของ Moderna, Pfizer
4. วัคซีนชนิดโปรตีนบางส่วน (Subunit Vaccine) ใช้ให้สิ่งมีชีวิตระดับเซลล์ในการสร้างโปรตีน นำโปรตีนมาประกอบกับสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ได้แก่ วัคซีน Novavax ของอเมริกา และยังมีของจีนอีกบริษัทหนึ่งที่อยู่ออสเตรเลีย

ขณะนี้ที่ผ่านการศึกษา วัคซีนทุกชนิดป้องกันความรุนแรงของโรคได้ การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการสรุปผลเบื้องต้น โดยเป้าหมายกลุ่มผู้ได้รับวัคซีนจริงและทดลองมีผู้ป่วยติดเชื้อหรือมีอาการ 90-100 คน แต่ตามเป้าหมายจะสิ้นสุดการศึกษาต้องมีผู้ป่วยที่ 160 คน ผลการรายงานเบื้องต้นจึงเป็นการศึกษาประสิทธิภาพระยะสั้น หลังให้วัคซีนไม่เกิน 3 เดือน การศึกษาเหล่านี้ไม่ได้บอกประสิทธิภาพในการป้องกันระยะยาวเช่น 6 เดือนถึง 1 ปี การป้องกันโรคนานขึ้น ประสิทธิภาพอาจน้อยลงหรือเท่าเดิมหรือมากกว่า ปัจจุบันยังต้องติดตาม เช่นเดียวกับอาการข้างเคียงวัคซีนจำเป็นต้องติดตามผลข้างเคียงระยะยาว การให้ประชากรมีภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อ หรือได้รับวัคซีนอย่างน้อย 60% จำเป็นต้องใช้เวลาเป็นปีหรือหลายปี การยุติการระบาดจะต้องใช้เวลาเป็นปีหรือหลายปี มาตรการการป้องกัน การดำรงชีวิตในวิถีวิถีใหม่ยังคงต้องดำเนินต่อไปอย่างมีระเบียบวินัย ความอดทน เห็นกับส่วนรวมหรือสังคม รวมทั้งการแบ่งปันยังมีความจำเป็นต้องดำเนินต่อไป

ท่านศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยง ภู่วรวรรณ ได้สรุปไว้เมื่อวันที่ 27 มกราคม พ.ศ. 2564 ไว้อย่างน่าสนใจว่า “โควิด-19 1 ปี ผ่านไป เรายังมารอจนถึงครึ่งทางแล้ว เราน่าจะผ่านจุดสูงสุดและกำลังวิ่งในครึ่งทางหลัง ใน 1 ปีที่ผ่านมา” สรุปได้ว่า

1. โควิด-19 เป็นโรคระบาดที่รุนแรงและกว้างขวางทั่วโลกในรอบ 100 ปี นับจากไข้หวัดใหญ่สเปน
2. โรคได้ระบาดอย่างกว้างขวางทั่วโลก เป็นการระบาดใหญ่ทั่วโลก พบในทุกประเทศเริ่มจากอิตาลี
3. ทางตะวันตกระบาดมากกว่าทางตะวันออก ทั้งนี้เพราะทางตะวันออกน่าจะกลัวตายมากกว่าทางตะวันตก มีการปฏิบัติตนอย่างเคร่งครัด
4. ไม่ว่าจะปิดประเทศหรือไม่ปิดประเทศ เศรษฐกิจตกต่ำกันถ้วนหน้า การเดินทางระหว่างกันและกันลดลง

5. ความรุนแรงของโรคจะพบในผู้สูงอายุและมีปัจจัยเสี่ยงในเด็กความรุนแรงน้อยกว่าผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ
6. อัตราตายโดยเฉลี่ยประมาณ 2% หรือน้อยกว่า หลังจากทั่วโลกมีรายงาน 103 ล้านคน เชื่อว่ามีผู้ป่วยอาการน้อยหรือไม่มีอาการตกสำรวจจำนวนมาก มีผู้เสียชีวิต 2.2 ล้านคน
7. ประมาณหนึ่งในสาม การติดเชื้อเป็นแบบไม่มีอาการจึงยากต่อการควบคุมโรค
8. วิถีชีวิตใหม่ (New Normal) ได้มีแนวทางปฏิบัติจนคุ้นเคย ใส่หน้ากากอนามัย ล้างมือ กำหนดระยะห่าง
9. ผลของวิถีชีวิตใหม่ (New Normal) ทำให้โรกระบบทางเดินหายใจลดลงอย่างมาก
10. เราเริ่มเห็นแสงในการควบคุมหลังจากการพัฒนาวัคซีนและนำไปใช้ได้จริง โดยเริ่มตั้งแต่กลางเดือนธันวาคมจนปัจจุบัน มีการฉีดวัคซีนแล้วกว่า 60 ล้านโดส
11. ประเทศอิสราเอลเป็นประเทศที่ฉีดวัคซีนของไฟเซอร์ต่อจำนวนประชากรมากที่สุด (1 ใน 3 ของประเทศ) สหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ฉีดวัคซีนไปแล้ว 1 ใน 4 ของประชากรใช้วัคซีนเชื้อตายของจีน Sinopham
12. ประสิทธิภาพการป้องกันโรคในอิสราเอลเริ่มเห็นผลในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี ที่ได้รับวัคซีนมีอาการป่วยที่ต้องเข้าโรงพยาบาลน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนถึงร้อยละ 60
13. แสดงว่าวัคซีนลดการป่วยที่รุนแรง อย่างน้อยไม่ต้องเข้าโรงพยาบาลและลดการเสียชีวิต และเชื่อว่าวัคซีนโควิด-19 ทุกชนิดที่ใช้อยู่ในขณะนี้ก็เช่นเดียวกันสามารถลดความรุนแรงของโรคได้
14. การลดการระบาดโควิด-19 ได้ ประชากรอย่างน้อยร้อยละ 60 ต้องมีภูมิคุ้มกันกลุ่ม (Herd Immunity) ภูมิคุ้มกันกลุ่มคิดจากสมการ $1-1/R_0$, R_0 คืออำนาจการกระจายโรคที่มีการคำนวณไว้แล้ว อยู่ระหว่าง 2-3 ภูมิคุ้มกันกลุ่มจึงเท่ากับ $1-1/3$
15. เด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปี ขณะนี้ยังไม่ให้วัคซีนเพราะยังไม่มีการศึกษาในเด็กกลุ่มดังกล่าว และการติดเชื้อในเด็กมีอาการน้อย
16. สตรีตั้งครรภ์ วัคซีนโควิด-19 เป็นวัคซีนใหม่ยังไม่แนะนำให้ เว้นเสียแต่ถ้ามีการระบาดมากหรือสตรีนั้นมีความเสี่ยงสูง ก็ให้ชั่งน้ำหนักเปรียบเทียบผลได้และผลเสีย และให้ข้อมูลให้ผู้รับวัคซีนตัดสินใจ
17. การให้วัคซีนโควิด-19 พร้อมวัคซีนอื่นโดยหลักการน่าจะให้ได้ แต่วัคซีนนี้เป็นวัคซีนใหม่ เมื่อเกิดการแทรกซ้อนจะไม่ทราบว่าเป็นจากวัคซีนอะไร จึงแนะนำให้วัคซีนนี้ห่างจากวัคซีนอื่นอย่างน้อย 14 วัน
18. วัคซีนโควิด-19 จะให้ 2 ครั้ง ยกเว้นในอนาคตอาจมีวัคซีนให้เพียงครั้งเดียวหรือ 3 ครั้ง ชนิดของวัคซีนที่ให้ควรเป็นวัคซีนยี่ห้อเดียวกันทั้ง 2 เข็ม ไม่ควรสลับยี่ห้อของวัคซีนจนกว่าจะได้มีการศึกษาแล้ว
19. ถ้าป่วยเป็นโรคโควิด-19 แล้วฉีดวัคซีนได้หรือไม่ ผู้ที่เป็นโควิด-19 แล้วยังมีข้อมูลยังไม่มากพอและพบว่าผู้ที่มีอาการน้อย ภูมิคุ้มกันต่ำ และตรวจไม่ได้หลัง 6 เดือน ถ้าจะให้วัคซีนจะต้องให้หายป่วยและพ้นการกักตัวแล้ว ส่วนมากหลังหายจากโรคโควิด-19 ใน 3 เดือนแรก โอกาสจะเป็นโรคที่เป็นแล้วเป็นอีกเกิดขึ้นได้น้อยมาก การให้วัคซีนในผู้ที่เคยเป็นโรครมาแล้ว ผู้ที่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ การให้วัคซีนในกลุ่มนี้ไม่ได้มีปัญหาหรือข้อห้าม และไม่มีคำแนะนำที่จะต้องตรวจภูมิคุ้มกันก่อนฉีดแต่อย่างใด และการให้วัคซีนในผู้ที่เคยเป็นโรครมาแล้วไม่มีอันตรายเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด
20. เมื่อให้วัคซีนแล้วมีโอกาสติดเชื้อหรือเป็นโรคได้หรือไม่ ตอบได้เลยว่าไม่มีวัคซีนไหนที่ป้องกันได้ 100% เมื่อฉีดวัคซีนแล้วจึงมีโอกาสติดเชื้อและอาจป่วยได้ หลักฐานปัจจุบันเชื่อว่าวัคซีนทำให้อาการป่วยน้อยลง
21. ฉีดวัคซีนแล้วคงจะต้องปรับทัศนคติแบบวิถีชีวิตใหม่จนกว่าประชากรส่วนใหญ่หรือเกือบทั้งหมดมีภูมิคุ้มกันและไม่มีการระบาดของโรค ดังนั้นจึงยังต้องสวมหน้ากากอนามัย ล้างมือ และกำหนดระยะห่างของบุคคลและสังคมต่อไป

“โควิด-19 วัคซีน มีการถกกันมากจะลงชื่อวัคซีนดีไหม หนทางที่จะลดการระบาดของโรคโควิด-19 หนึ่งไม่พ้นที่จะต้องให้วัคซีน โรคทุกโรคที่ป้องกันได้ควรป้องกัน ในทำนองเดียวกันไวรัสโควิด-19 ไม่สามารถที่จะกำจัดให้หมดไปได้ การป้องกันตนเองและผู้อื่นนอกจากวิถีชีวิตใหม่แล้ว ยังจำเป็นที่จะต้องให้วัคซีน ในขณะที่วัคซีนมีไม่เพียงพอในทุกประเทศกว่าจะเพียงพอจะถึงปีหน้า วัคซีนที่จะนำมาใช้ทุกตัวได้ผ่านการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนใน

ประชากรหมู่มาหมาแล้ว ในเมื่อขณะนี้วัคซีนไม่เพียงพอจึงต้องมีการจัดลำดับความสำคัญในการให้วัคซีนบุคลากรทางการแพทย์เพื่อรักษาระบบสาธารณสุขของประเทศไว้ต่อสู้กับการระบาดของโรคจึงมีความจำเป็นสูงสุด แล้วจึงมาเป็นกลุ่มเสี่ยงหรือผู้สูงอายุที่จะมีโอกาสเกิดความรุนแรงของโรค วัคซีนที่จะมามีเพียงน้อยนิดในเดือนหน้าและคงต้องรอจนกว่าจะได้วัคซีนจำนวนมากเข้ามา การลงชื่อวันนี้ก็คงยังไม่ได้ฉีดในเร็ววันนี้ การนำวัคซีนเข้ามาใช้ได้ค้ำใจแล้วว่ามีความปลอดภัยมากกว่าการเกิดอันตรายหรืออาการข้างเคียงของวัคซีนมากมาย นอกจากช่วยป้องกันตัวเราแล้วยังช่วยป้องกันผู้อื่นหรือบุคคลใกล้ชิดเราด้วย”

เอกสารอ้างอิง

1. Van Vinh Chau N, Lam VT, Dung NT, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, et al. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;87-2679:(10)71
2. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature medicine*. 2020;4-1200:(8)26
3. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*. 2020;7-681:(5)26
4. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to -2019nCoV infection. *Frontiers of medicine*. 2020;92-185:(2)14
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;80-271:(2)181e.8
6. Sallenave JM, Guillot L. Innate Immune Signaling and Proteolytic Pathways in the Resolution or Exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: Key Therapeutic Targets? *Frontiers in immunology*. 2020;11:1229
7. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*. 2020;2-590:(6)383
8. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2016;34-523:(8)14
9. Sariol A, Perlman S. Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections. *Immunity*. 2020;63-248:(2)53
10. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2020;9-11:38
11. Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X, et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*. 2020;77-864:(4)53e.5
12. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI insight*. 2020;(17)5
13. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;45-1036:(5)181e.9

14. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews Immunology*. 2020;62-355:(6)20
15. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. :2020nwaa.041
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395
17. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature medicine*. 2020;4-842:(6)26
18. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2 Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;7-971:(6)52e.3
19. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;501-1489:(7)181e.15
20. 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;9-1582:(16)323
21. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Steel KJA, Hemmings O, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. .2020:2020.07.09.20148429
22. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;74-565:(5)20
23. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*. 2020;:(6)58
24. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*. 2020;8-845:(6)26
25. Lecomte J, Cainelli-Gebara V, Mercier G, Mansour S, Talbot PJ, Lussier G, et al. Protection from mouse hepatitis virus type 3-induced acute disease by an anti-nucleoprotein monoclonal antibody. *Brief report. Archives of virology*. 1987;30-123:(2-1)97
26. Nakanaga K, Yamanouchi K, Fujiwara K. Protective effect of monoclonal antibodies on lethal mouse hepatitis virus infection in mice. *Journal of virology*. 1986;71-168:(1)59
27. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;6-507:164
28. Yu H-Q, Sun B-Q, Fang Z-F, Zhao J-C, Liu X-Y, Li Y-M, et al. Distinct features of SARS-CoV-2 specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;2001526:(2)56
29. Cao WC, Liu W, Zhang PH, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *The New England journal of medicine*. 2007;3-1162:(11)357

30. Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerging infectious diseases*. 2007;4-1562:(10)13
31. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID- :19 immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews Immunology*. 2020;74-363:(6)20
32. Chen K, Kolls JK T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annual review of immunology*. 2013;33-31:605
33. Arunachalam PS, Charles TP, Joag V, Bollimpelli VS, Scott MKD, Wimmers F, et al. T cell-inducing vaccine durably prevents mucosal SHV infection even with lower neutralizing antibody titers. *Nature medicine*. 2020;40-932:(6)26
34. Zhao J, Zhao J, Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *Journal of virology*. 2010;25-9318:(18)84
35. Haddadi S, Vaseghi-Shanjani M, Yao Y, Afkhami S, D'Agostino MR, Zganiacz A, et al. Mucosal-Pull Induction of Lung-Resident Memory CD 8T Cells in Parenteral TB Vaccine-Primed Hosts Requires Cognate Antigens and CD 4T Cells. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2075
36. Jeyanathan M, Yao Y, Afkhami S, Smaill F, Xing Z. New Tuberculosis Vaccine Strategies: Taking Aim at Un-Natural Immunity. *Trends in immunology*. 2018;33-419:(5)39
37. Turner DL, Bickham KL, Thome JJ, Kim CY, D'Ovidio F, Wherry EJ, et al. Lung niches for the generation and maintenance of tissue-resident memory T cells. *Mucosal immunology*. 2014;10-501:(3)7
38. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, Channappanavar R, Fett C, Meyerholz DK, et al. Airway Memory CD (+)4T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. *Immunity*. 2016;91-1379:(6)44
39. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *Journal of virology*. 2011;15-12201:(23)85
40. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PloS one*. 2012;(4)7e.35421
41. Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Current opinion in immunology*. 2014;42-29:38
42. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV--2 reactive T cells in healthy donors and patients with COVID- .19 *Nature*. 2020;4-270:(7833)587
43. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID- 19 Coronavirus (SARS-CoV- 2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020;(3)12
44. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV--2 specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;62-457:(7821)584
45. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science (New York, NY)*. 2020;94-89:(6512)370
46. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight*. 2019;(4)4

47. Diamond MS, Pierson TC. The Challenges of Vaccine Development against a New Virus during a Pandemic. *Cell host & microbe*. 2020;703-699:(5)27
48. Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, Lamirande EW, Murphy BR, Subbarao K, et al. Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;9-9804:(26)101
49. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1963
50. Moreno-Fierros L, García-Silva I, Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? Expert opinion on biological therapy. 2020;6-831:(8)20
51. Belyakov IM, Ahlers JD. What role does the route of immunization play in the generation of protective immunity against mucosal pathogens? *Journal of immunology (Baltimore, Md : 2009)*. 1950;92-6883:(11)183
52. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;77-969:(5)181
53. Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: Tissue resident memory T cells in mice and humans. *Science immunology*. 2019;(34)4
54. Xing Z, Afkhami S, Bavananthasivam J, Fritz DK, D'Agostino MR, Vaseghi-Shanjani M, et al. Innate immune memory of tissue-resident macrophages and trained innate immunity: Re-vamping vaccine concept and strategies. *Journal of leukocyte biology*. 2020;34-825:(3)108
55. Yao Y, Jeyanathan M, Haddadi S, Barra NG, Vaseghi-Shanjani M, Damjanovic D, et al. Induction of Autonomous Memory Alveolar Macrophages Requires T Cell Help and Is Critical to Trained Immunity. *Cell*. 2018;50-1634:(6)175e.17
56. Almazán F, DeDiego ML, Sola I, Zuñiga S, Nieto-Torres JL, Marquez-Jurado S, et al. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *mBio*. 2013;(5)4e.13-00650
57. Hou Y, Meulia T, Gao X, Saif LJ, Wang Q. Deletion of both the Tyrosine-Based Endocytosis Signal and the Endoplasmic Reticulum Retrieval Signal in the Cytoplasmic Tail of Spike Protein Attenuates Porcine Epidemic Diarrhea Virus in Pigs. *Journal of virology*. 2019;(2)93e.18-01758
58. Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Castaño-Rodríguez C, Fernandez-Delgado R, et al. Identification of the Mechanisms Causing Reversion to Virulence in an Attenuated SARS-CoV for the Design of a Genetically Stable Vaccine. *PLoS Pathog*. 2015;(10)11e.1005215
59. Netland J, DeDiego ML, Zhao J, Fett C, Álvarez E, Nieto-Torres JL, et al. Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. *Virology*. 2010;8-120:(1)399
60. Menachery VD, Yount BL, Jr., Josset L, Gralinski LE, Scobey T, Agnihothram S, et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity. *Journal of virology*. 2014;64-4251:(8)88

61. Draper SJ, Heeney JL. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nature reviews Microbiology*. 2010;.73-62:(1)8
62. Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016;.3:16030
63. Cohen J. Narrow path charted for editing genes of human embryos. *Science (New York, NY)*. 2020;.1283(6509)369
64. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;.54-1845:(10240)395
65. Abou-Alfa GK, Pandya SS, Zhu AX. Ivosidenib for advanced IDH-1 mutant cholangiocarcinoma - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2020;.8(21e.371
66. Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, Liang Q, Li YH, Russell JB, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;.8-621(10069)389
67. Zhang S, Huang W, Zhou X, Zhao Q, Wang Q, Jia B. Seroprevalence of neutralizing antibodies to human adenoviruses type-5 and type-26 and chimpanzee adenovirus type-68 in healthy Chinese adults. *J Med Virol*. 2013;.84-1077:(6)85
68. Baden LR, Walsh SR, Seaman MS, Tucker RP, Krause KH, Patel A, et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (PCAVD). *J Infect Dis*. 2013;.7-240(2)207
69. Anywine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, et al. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad.26ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12 Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis*. 2019;.56-46:(1)220
70. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2020;.8-583:(7830)586
71. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belj-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;.82-578:(7830)586
72. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belj-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 2/1, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;.78-467:(10249)396
73. 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;.21-713:(3)182e.9
74. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (New York, NY)*. 2020;.81-77:(6499)369
75. Mou H, Raj VS, van Kuppeveld FJ, Rottier PJ, Haagmans BL, Bosch BJ. The receptor binding domain of the new Middle East respiratory syndrome coronavirus maps to a 231-residue region in the spike protein that efficiently elicits neutralizing antibodies. *Journal of virology*. 2013;.83-9379:(16)87

76. Guo Y, Sun S, Wang K, Zhang S, Zhu W, Chen Z. Elicitation of immunity in mice after immunization with the S2 subunit of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *DNA Cell Biol.* 2005;5-510:(8)24
77. Zhou Y, Jiang S, Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2018;86-677:(8)17
78. Oscherwitz J. The promise and challenge of epitope-focused vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;6-2113:(8)12
79. Naskalska A, Dabrowska A, Nowak P, Szczepanski A, Jasik K, Milewska A, et al. Novel coronavirus-like particles targeting cells lining the respiratory tract. *PloS one.* 2018;:(9)13e.0203489
80. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;79-261:(4)17
81. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurnathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *NPJ Vaccines.* 2020;5:11
82. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2020;-919:(10)383 .30
83. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020;2601:(1)11
84. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science (New York, NY).* 2020;806:(6505)369

