

## واکسن‌ها

## واکسن و بهداشت جهانی: معرفی یک مدل پایدار در توسعه و نحوه انتقال واکسن‌ها

شکیبا درویشعلیپور\*

سمنان، دانشگاه سمنان، گروه زیست شناسی

## چکیده

بیشتر واکسن‌ها به دلیل سوددهی کم و یا عدم سوددهی در کشورهای تحت توسعه و کمتر توسعه یافته تولید نمی شوند. معرفی یک مدل جدید پایدار برای سرمایه گذاری در توسعه واکسن بر علیه بیماری‌هایی مانند سل، ایدز، مالاریا، ابولا و همچنین بیماری ناشی از پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو، به همکاری نزدیک بین بخش‌های دولتی و خصوصی نیاز دارد.

واژه‌گاه کلیدی: واکسن، بهداشت جهانی، طرح ایمنی زایی

\* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: darvishalipour@semnan.ac.ir

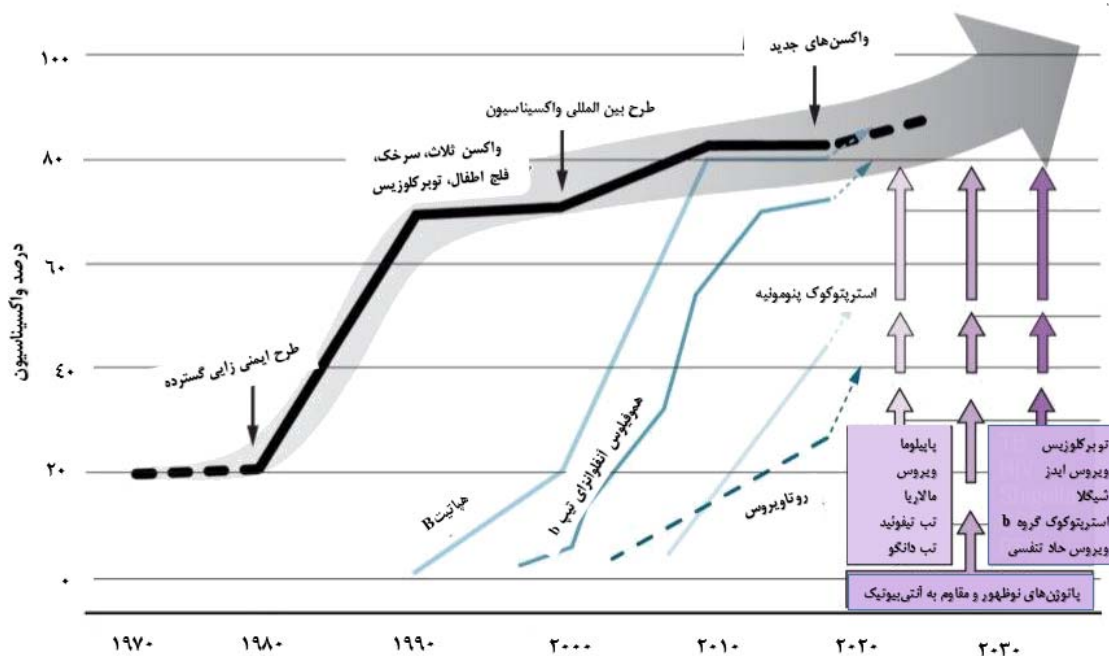
## مقدمه

موسسه "بیل و ملیندا گیتس" و دولت‌های مختلف پشتیبانی مالی می شوند (۲). سال ۲۰۰۷، طرح ایمنی‌زایی تعهداتی مرتبط با قراردادهای قانونی تصویب کرد که پیش از تولید، بازار مرتبط با واکسن‌ها را تضمین کند (۳).

انجام تعهدات مرتبط با بازار واکسن در طرح ایمنی‌زایی گسترده سبب تسریع در پوشش‌دهی واکسن پنوموکوک و روتاوایروس، در کشورهای کم درآمد شد (شکل ۱). بنابراین، طرح ایمنی‌زایی استفاده از واکسن‌های پایه را در بیشتر کشورهایی که قادر به تهیه واکسن نبودند، پیشنهاد کرد. سرعت انجام واکسیناسیون جهانی برای واکسن‌های پیشنهاد شده در این طرح، به ۸۵٪ رسید. علاوه بر این، طرح ایمنی‌زایی گسترده در سال ۲۰۱۷ واکسیناسیون در برابر ویروس هپاتیت B (HBV)، هموفیلوس آنفلوانزا نوع b (Hib)، پنوموکوک و روتاوایروس را معرفی کرد، سرعت انجام واکسیناسیون جهانی این واکسن‌ها به ترتیب به ۸۴، ۷۲، ۴۴ و ۲۸ درصد رسید (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/aimn-sazi-pوشش). از سال ۲۰۱۷ سرعت انجام ایمنی‌زایی افزایش چشمگیر نشان داد (شکل ۱). ولی بسیاری از واکسن‌های جدید در زمان طولانی‌تری به مرحله پوشش‌دهی به افراد می رسند.

واکسن‌ها مهم‌ترین تضمین کننده سلامت عمومی، در دسترس هستند و همراه با مصرف آنتی بیوتیک‌ها و سیستم تصفیه آب با حذف بسیاری از بیماری‌هایی که در طول تاریخ میلیون‌ها نفر را کشته اند، امید به زندگی را در کشورهای توسعه یافته و تحت توسعه افزایش داده‌اند. واکسیناسیون در دهه ۱۹۵۰ در بیشتر کشورهای توسعه یافته انجام گرفت، ولی استفاده از آن در کشورهای در حال توسعه به تاخیر افتاد. در سال ۱۹۷۴ سازمان جهانی بهداشت (WHO) طرح گسترده ایمنی‌زایی (EPI)<sup>۱</sup> را انجام داد. برنامه‌های بعدی سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۸۴ پیشنهاد انجام واکسیناسیون جهانی علیه بیماری‌های دیفتی، کزاز و سیاه سرفه DPT: واکسن سه گانه، فلج اطفال، سرخک و سل بود (۱). در اواخر دهه ۱۹۸۰ با انجام طرح ایمنی‌زایی گسترده، سرعت انجام واکسیناسیون کودکان در دنیا از حدود ۲۰ به ۷۰٪ (شکل ۱) افزایش یافت. در دهه ۱۹۹۰، واکسیناسیون در کشورهای در حال توسعه متوقف شد. کاهش سرعت در پوشش‌دهی واکسیناسیون، مشکلات مرتبط با معرفی واکسن‌های جدید همراه با لزوم برنامه‌ریزی برای توسعه فاز نهایی آنها سبب معرفی طرح بین المللی ایمنی‌زایی در جهان شد (به اختصار GAVI، طرح ایمنی‌زایی؛ www.gavi.org/about/mission/history) که به صورت بین‌المللی از

<sup>۱</sup> Expanded Programme on Immunization



شکل ۱- تاریخچه و پیش‌بینی میزان پوشش واکسیناسیون.

نمودار گسترش جهانی واکسیناسیون در ۵۰ سال گذشته را همراه با طرح ایمنی‌زایی سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۸۴ برای واکسن سه‌گانه DPT، فلج اطفال، سرخک، سل BCG نشان می‌دهد. در سال ۲۰۰۰، در طرح بین‌المللی ایمنی‌زایی، تسریع و گسترش جهانی واکسیناسیون علیه ویروس هپاتیت B (HBV)، هموفیلوس آنفلوآنزای نوع b (Hib)، پنوموکوک و روتاویروس تصویب گردید. واکسن‌های دارای مجوز برای محافظت در برابر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)، مالاریا، تب حصبه و دنگ وجود دارد، اما واکسیناسیون گسترده در برابر این بیماری‌ها در کشورهای کمتر توسعه‌یافته هنوز انجام نشده است. واکسن‌های علیه بیماری سل، ایدز، شینگلا، استرپتوکوک گروه B (GBS)، ویروس حاد تنفسی (RSV)، پاتوژن‌های مقاوم به عوامل ضد میکروبی (AMR) و بیماری‌های عفونی در حال ظهور (EIDs) به احتمال زیاد در حدود ۳ تا ۱۰ سال آینده به فاز پایانی توسعه در کارآزمایی بالینی می‌رسند. احتمال ایجاد اپیدمی و پاندمی حدود ۳۰ پاتوژن در حال ظهور مختلف است که هنوز واکسن آنها معرفی نشده است (۴).

است. این فرایند تقریباً به سه مرحله تقسیم می‌شود: معرفی، توسعه زود هنگام و توسعه نهایی (شکل ۲).

بعد از تایید برنامه‌های ایمنی‌زایی ملی وابسته به نیاز بازار، واکسن وارد مرحله تجاری می‌شود که در حین این فرایند تولید، بسته‌بندی و ذخیره می‌شوند.

با معرفی واکسن به آزمایشگاه فرضیاتی مطرح، آزمایش و اثبات می‌شوند که نشان‌دهنده فرمولاسیون تهیه واکسن از نظر تئوری علمی صحیح است. این موارد به همکاری بین پژوهشگران، شرکت‌های زیست‌فناوری و صنعت و حدود ۱۰ درصد از کل بودجه توسعه واکسن نیاز دارد. در طی ۴۰ سال گذشته، با ورود فناوری‌های مهندسی آنتی‌ژن و ادجوانت، و ترکیب آنها در فرمولاسیون، تعداد واکسن‌های جدید افزایش یافت. با کمک فناوری‌های جدید، تولید

هدف اصلی، تغییر اولویت برای واکسیناسیون علیه بیماری سل، مالاریا، ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، ویروس حاد تنفسی (RSV)، تب حصبه، شینگلا، سایر بیماری‌های اسهال، و تهدید بیماری‌های عفونی مانند ابولا، آنفلوآنزای همه‌گیر و بیماری‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو است، این مقاله، مشکلات فعلی در زمینه تولید واکسن را بررسی کرده و مراحل احتمالی برای تسهیل در انجام واکسیناسیون جهانی در کشورهای در حال توسعه بررسی می‌گردد.

### مشکلات فاز نهایی توسعه واکسن

توسعه واکسن جدید معمولاً به ۱۵ تا ۲۰ سال زمان نیاز دارد و هزینه آن در حدود یک میلیارد دلار آمریکا (۵)

نظهور (EIDs) ایجاد شد تا در حین اپیدمی بیماری، واکسن آن در دسترس باشد. علاوه بر این، کارآزمایی بالینی در مراحل اولیه توسعه واکسن هنوز با مشکلاتی مواجهه است، نتایج آزمایشات بالینی واکسن، در معرفی واکسن مهم است (شکل ۲). این مشکلات برای تعدادی واکسن طراحی شده با کارآیی بالا، مانند دانگو، شیگلا، مالاریا، سل، آنفلوانزا، ایدز، باکتریهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک، عفونت‌های نوظهور، عفونت‌های مزمن و سرطان وجود دارد. بعد از گذر از فاز اولیه توسعه، یک مشکل جدید مرحله نهایی توسعه واکسن "دره مرگ" است. فاز نهایی حدود ۷۰٪ از کل بودجه عمرانی را برای کارگری نیاز دارد (۵). در طی این مرحله، واکسن کاندید منطبق با قوانین کیفیت مطلوب تولیدکننده (GMP) و تسهیلاتی که منطبق با اهداف تخصصی برای تولید نهایی ارابه می‌شود، تولید می‌شود. سپس نتایج آزمایش مرحله ۳ کارآزمایی بالینی برای تأیید به سازمان‌های نظارتی ارائه می‌گردد.

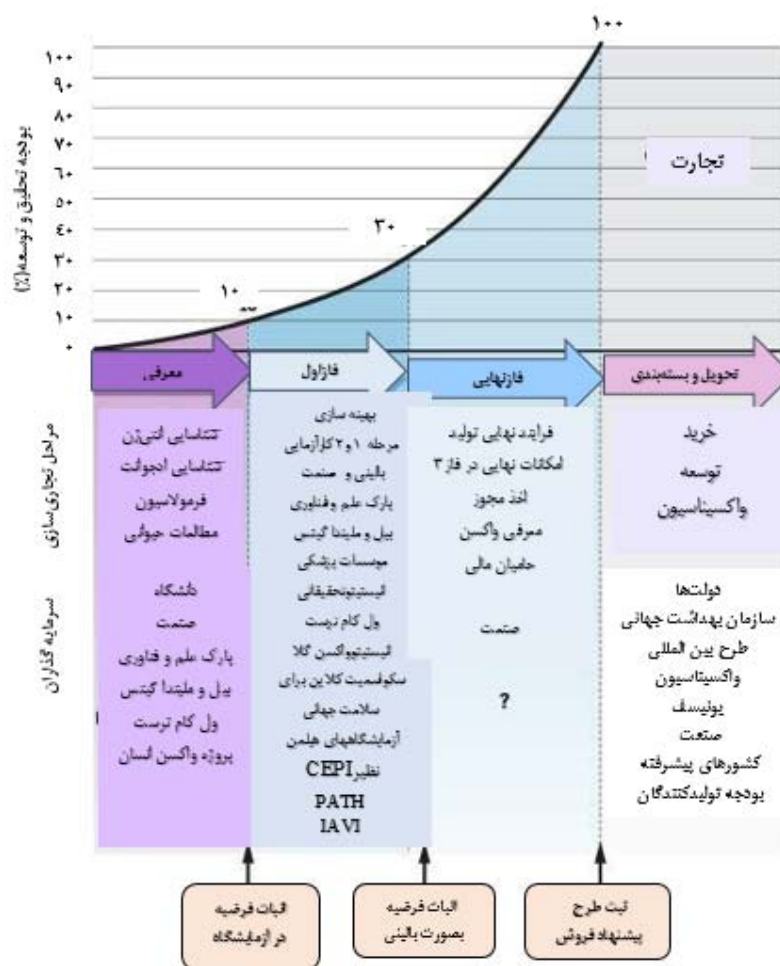
پس از تأیید واکسن، قبل از استفاده از آن به طور رسمی، برای انجام تعهدات مرتبط با بازاریابی نیاز به نظارت دقیق بر عملکرد واکسن‌ها در ایجاد ایمنی است. دستیابی به هر معیار، به تخصص فنی، تعهدات بزرگ مالی و زمان نیاز دارد. به طور کلی، تولید منطبق با قوانین و مقررات تولیدکننده برای دستیابی به کیفیت مطلوب GMP به تعداد کمی از شرکتهای بزرگ دارویی وابسته است. این روش قدیمی در بازار تولید واکسن مؤثر است، بیشتر واکسن‌ها برای یک بازار دوگانه به کار می‌رود، به عبارتی بازار واکسن در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه مورد هدف است.

در چنین شرایطی، با انجام تعهد مرتبط با مقررات تولید واکسن، کارخانه‌های تولیدکننده، از بازارهای پردرآمد در کشورهای پیشرفته سود بیشتری به دست می‌آورند، سپس همان واکسن با قیمت پایین‌تر در کشورهای در حال توسعه فروخته می‌شود. این مدل پیچیده در بازار فروش سبب می‌شود تا کمپانی‌های تولید دارو، در تولید چندین واکسن که فاقد بازار دوگانه هستند، از جمله واکسن علیه ویروس ابولا، زیکا و بیماریهای بومی که به طور عمده کم و زیاد در کشورهای کمتر توسعه یافته وجود دارند، مانند مالاریا و سل، نتوانند بازاریابی کنند.

واکسنهای کنجوجه، مانند واکسن‌های پنوموکوک و مننگوکوک، واکسن‌های ویروس نوترکیب هیپاتیت B، پاپیلوما ویروس انسانی و کشف آنتی‌ژن‌های جدید مننگوکوک B با تکنیک واکسن‌شناسی معکوس، طراحی آنتی‌ژن ساختاری ویروس حاد تنفسی RSV با تکنیک مهندسی آنتی‌ژن و DNA واکسن وکتور ویروسی علیه پاتوژن‌های نوظهور و یا نانوذرات مهندسی شده با وزیکول‌های غشایی خارجی باکتریایی، تسهیل شده است (۶). بعد از مرحله اول معرفی واکسن، فاز اولیه توسعه قرار دارد (شکل ۲). این مرحله معمولاً به ۲۰٪ از کل بودجه واکسن نیاز دارد. بعد از موفقیت آزمایشات بالینی، با بهینه‌سازی کلیه اجزای واکسن فرآیند تولید در مقیاس بالا انجام گیرد. در ابتدا آزمایش‌های مرتبط با سمیت‌شناسی بر روی واکسن کاندید انجام می‌گیرد، در فاز اولیه، آزمایشات بالینی بر روی انسان انجام می‌شود، واکسن باید در افراد مورد آزمایش ایمنی ایجاد کند. و در ادامه، فاز ۱ (و گاهی اوقات مراحل ۲b و ۲a) مطالعات بالینی انجام گیرد. پانزده سال پیش، انجام مراحل اولیه توسعه واکسن، محدود به شرکت‌های صنعتی و بیوتکنولوژی ساکن در آن منطقه بود. این مرحله احتمالاً مشکل اصلی در تولید واکسن است و با نام "دره مرگ" لقب گرفت. در طول یک دهه گذشته، برای تحقیقات مربوط به توسعه واکسن‌های جدید، همکاری بیشتر شرکت‌های دولتی و خصوصی همچون موسسه "بیل و ملیندا گیتس"، "ولکام ترست"، "کمیسون اروپا" و "وزارت بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده آمریکا" و موسسات دیگر نیاز است. علاوه بر آن، موسساتی جدیدی که در این همکاری نقش دارند؛ شامل: انستیتو "واکسن گلاکسی اسمیت کلاین (GSK)" در سلامت، آزمایشگاه "هیلمن" ([www.hillemanlabs.org](http://www.hillemanlabs.org)) و سازمان "سلامت جهانی PATH" (برنامه فنآور سلامت [path.org](http://path.org)). سازمان‌های جدیدی که برای رسیدن به این هدف تاسیس شده‌اند؛ مانند موسسه تحقیقات پزشکی "بیل و ملیندا گیتس" ([www.gatesmri.org](http://www.gatesmri.org)). انستیتوهای که برای ازین بردن بیماری‌های نوظهور است؛ از جمله "برنامه بین‌المللی واکسن ایدز" IVI "موسسه بین‌المللی واکسن"، "انستیتوی جنر" ([www.jenner.ac.uk/home](http://www.jenner.ac.uk/home))، و "پروژه واکسن انسانی" ([www.humanvaccinesproject.org](http://www.humanvaccinesproject.org))، اخیراً "واحد" آمادگی اپیدمی (CEPI) "برای تسهیل تسریع توسعه واکسن در برابر اپیدمی بیماریهای عفونی

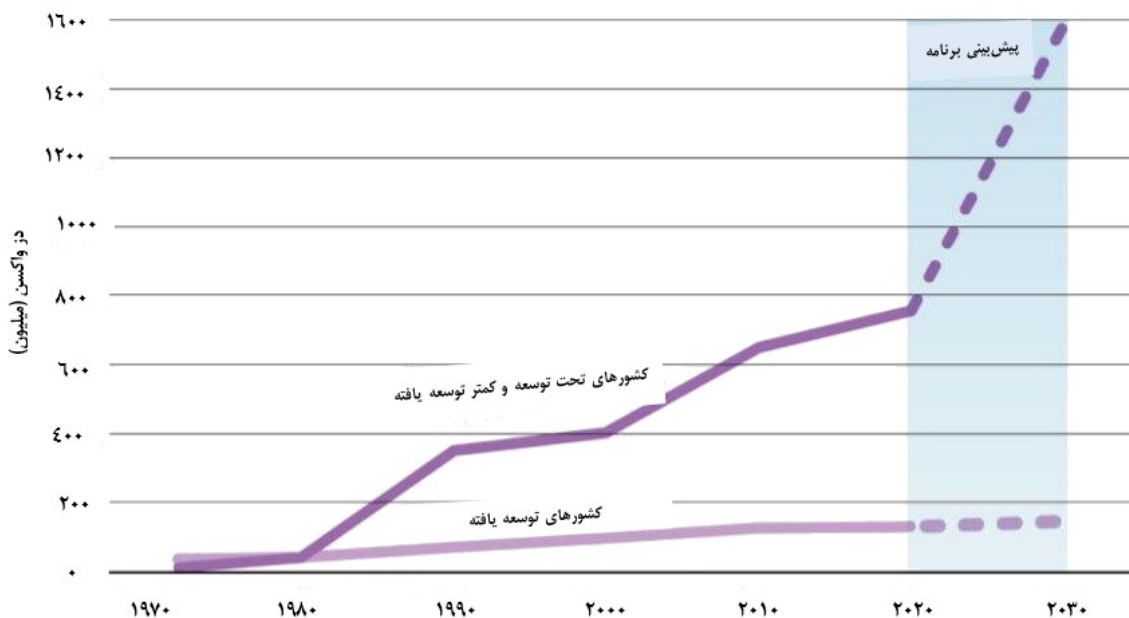
همچنین تعداد دوز مورد انتظار از هم اکنون تا سال ۲۰۳۰ نشان داده شده است. نمودار نشان می دهد که دوز بالایی از واکسن مورد نیاز است - درآمد کشورها تقریباً ثابت باقی خواهند ماند، معرفی واکسن های جدید به کشورهای درحال توسعه و کمتر توسعه یافته، همراستا با رشد جمعیت، برای دسترسی به میزان دوز بیشتر واکسن، افزایش ۱۰ برابری دارد.

بارمالی تولید چنین واکسن هایی سبب شد که مرحله نهایی تولید برای شرکت های بزرگ تولیدکننده دارو، پایدار نباشد. در ژانویه سال ۲۰۱۸، سه شرکت از چهار تولید کننده بزرگ واکسن اعلام کردند که بدون بازگشت سرمایه سرمایه گذاران، نباید انتظار تولید واکسن داشته باشند (۷). برای نشان دادن این مشکل جدید، در شکل ۳ تعداد دوزهای واکسن در سطح جهان از سال ۱۹۷۰ تا به امروز و



شکل ۲- مراحل تولید و تحویل واکسن

قبل از تجاری سازی واکسن، تولید واکسن شامل سه مرحله است: معرفی واکسن، فاز اول توسعه و فاز نهایی توسعه. حدود ۱۰٪ از بودجه تحقیق و توسعه به آزمایش بر روی مدل های حیوانی اختصاص دارد. فاز توسعه اولیه حدود ۲۰٪ از بودجه تحقیق و توسعه را نیاز دارد؛ شامل معرفی فرمول نهایی واکسن، مطالعه بر روی سمیت واکسن و فازهای ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی برای مطالعه ایمنی در انسان است. مرحله آخر توسعه، که به ۷۰٪ بودجه تحقیق و توسعه نیاز دارد، شامل کلیه فعالیتهای مورد نیاز برای تولید واکسن در مقیاس تجاری و آزمایشات مرتبط با مرحله ۳ کارآزمایی بالینی است (۸، ۹). در زیر نمودار سه مرحله از فرایند تولید واکسن، روند تجاری سازی و ذینفعان درگیر در هر مرحله نشان داده شده است. CEPI، کمپین برای آمادگی در اپیدمی، PATH، برنامه ای فناوری در بهداشت؛ IAVI، برنامه بین المللی واکسن ایدز؛ IVI، موسسات بین المللی واکسن. GSK، گلاکسی اسمیت کلاین؛ یونیسف، صندوق کودکان سازمان ملل.



شکل ۳- نحوه پوشش دهی دوزهای واکسن در طی زمان در جهان.

نمودار میزان انتقال دوز واکسن از سال ۱۹۷۰ تا ۲۰۳۰ درگذشته، جاری و موارد پیش بینی شده را برای کشورهای کم درآمد، متوسط و کشورهای پیشرفته نشان می دهد. داده ها در شکل ۱ افزایش میزان واکسیناسیون تا سال ۲۰۲۰ را براساس تعداد تولد سالانه برای هر منطقه از جهان نشان داده است (۱۰). میزان مورد نیاز دوزهای واکسن تا سال ۲۰۳۰ محاسبه شده است، با فرض این که هنوز در کشورهای کم درآمد و متوسط واکسن های "شکل ۱" معرفی نشده است ولی تا سال ۲۰۳۰ این واکسنها در این کشورها استفاده می شوند. پیش بینی براساس رشد جمعیت مورد انتظار، انجام گرفت. واکسن های چند ظرفیتی که برعلیه بیماری های متعدد ایمنی ایجادکنند، به عنوان یکی از واکسنها در نظر گرفته شده اند.

پس از انجام مطالعات بالینی در سال ۱۹۹۱ واکسن کنجووگه بر علیه مننگوکوک گروههای سرمی A و C برای بزرگسالان (۱۱) و سپس کودکان (۱۲) معرفی شد. "دیوید سالیسبوری" (رئیس طرح ملی ایمنی زایی در انگلیس) برای تهیه واکسن کنجووگه مننگوکوک، با محققانی از شرکت "کایرون"، "واکسین آمریکای شمالی"، "ویت" و "سانوفی پاستور" مذاکره کرد. سالیسبوری متعهد شد که به محض معرفی واکسن و صدورمجوزآن، روند توسعه در مراحل بالینی را برای واکسن کنجووگه مننگوکوک گروه سرمی C تسریع کند. برای دسترسی به حجم بالای واکسن، مراحل ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی برای ایجاد ایمنی بر علیه این باکتری با همکاری دولت انگلستان، آغاز شد. نتایج حاصل از آزمایشات بالینی به سازمانهای نظارتی و کمیته "مشاوره سیاست ملی" ارائه شد. با حمایت و پیگیری دولت انگلستان برنامه انجام واکسیناسیون پیشرفت کرد (۱۳). جدول زمانی، تولید واکسن، صدورمجوز را قبل از سال ۲۰۰۲ پیش بینی می کرد ولی با حمایت "سالیسبوری"،

با این حجم بالای تقاضا، در مدل فعلی ۶۵ درصد از درآمد فروش جهانی فقط از بازار ایالات متحده آمریکا حاصل می شود و در کشورهای کم درآمد و متوسط دیگر پوشش دهی واکسن امکان پذیر نیست. در ادامه، برای ارائه راه حل این مشکل، تاریخچه چندین واکسن بررسی میگردد که در فازنهایی توسعه با چالش هایی روبرو شده اند، خلاصه مطالب و روش های عملی برای پیشرفت در توسعه بهداشت جهانی جامعه ترسیم می شود.

### سود دهی کم بازار

#### واکسن مننگوکوک C در انگلستان

میزان ابتلا به بیماری مننژیت در انگلستان بسیار زیاد، از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر دو مورد است. در دهه ۱۹۹۰، این مورد به ۳۰۰۰ نفر در سال در سراسر کشور افزایش یافت که نیمی از افراد توسط مننگوکوک گروه سرمی B و نیمی دیگر توسط پاتوژن مننگوکوک گروه سرمی C آلوده می شوند.

از سنگال از مسیر آفریقای مرکزی تا اتیوپی در شرق امتداد دارد. تا این اواخر، نایسریا منتزیتیس گروه سرمی A ۸۰٪ موارد بیماری را به خود اختصاص داد، انتشار آندمی بیماری هر سال است و همه‌گیری آن هر ۷ تا ۱۴ سال یک بار اتفاق می‌افتد. در اپیدمی انفجاری سال ۱۹۹۷ ۱۸۸۰۰۰ مورد ابتلا گزارش شد. سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۰، با گسترش پویش واکسن مننگوکوک C در انگلستان، تولید واکسن کنجوجه را برای جمعیت "کمربند منزیت" پیشنهاد داد. ولی تولیدکنندگان واکسن کنجوجه برای تولید در آفریقا به دلیل عدم سوددهی، هیچ برنامه‌ای نداشتند. در سال ۲۰۰۱، موسسه "بیل و ملیندا گیتس" ۱۰۰ میلیون دلار بودجه برای توسعه واکسن در یک دوره زمانی ۱۰ ساله با هدف از بین بردن اپیدمی منزیت در آفریقا، پیشنهاد داد. در سال ۲۰۰۲ طرح واکسیناسیون منزیت موسسه "بیل و ملیندا گیتس"، به دلیل اولویت کم برای تولید توسط تولیدکنندگان و دسترسی به بودجه در یک دوره زمانی طولانی، تصویب شد. "مارک لا نیرو فورس" برای مدیریت این طرح منصوب شد (۱۷). مهمترین دلیل موفقیت این برنامه همکاری با مقامات بهداشت عمومی آفریقا بود که از سال ۲۰۰۱ آغاز شد.

نکته اصلی برای استفاده وسیع از واکسن، تامین هزینه واکسن است. اگر هزینه واکسن بیش از ۵۰ دلار به ازای هر دوز باشد، انجام واکسیناسیون غیرممکن خواهد بود. انستیتو سرم هند پذیرفت که شرایط مالی و انتقال فناوری را آغاز و به دنبال آن تولید واکسن را انجام دهد. به دلیل عدم تجربه کافی، تولید واکسن از فاز ابتدایی آغاز شد. در سال ۲۰۰۵ مرحله ۱ آزمایشات بالینی در هند و در ادامه مرحله ۲ کارآزمایی بالینی در مالی و گامبیا از سال ۲۰۰۶ انجام گرفت. تولید تجاری و مرحله ۳ کارآزمایی بالینی در سال ۲۰۰۷ آغاز شد. واکسن کنجوجه شده با پلی ساکارید A توکسین کزاز با نام "MenAfriVac (PsA-TT)" نامگذاری گردید. در سال ۲۰۰۹ در هند مجوز گرفت و شرایط پیش فروش آن در سال ۲۰۱۰ (۱۸ و ۱۹) از طرف سازمان جهانی بهداشت اعلام شد. پنج سال بعد از شروع آزمایشات بالینی در دسامبر ۲۰۱۰ واکسن PsA-TT، بیش از ۲۰ میلیون دوز با هزینه ۴۰ دلار به ازای هر دوز در بورکینا فاسو، مالی و نیجر معرفی شد و سال بعد، منزیت

قبل از اتمام سال ۱۹۹۹ اولین مجوز واکسن دریافت گردید. همه ساکنان کشور انگلستان از ۲ ماهگی تا ۱۸ سالگی واکسینه شدند و یک سال بعد، موارد آلودگی مننگوکوک C در انگلستان بیش از ۹۰٪ کاهش یافت (۱۴).

### واکسن مننگوکوک B (MeNZB) در نیوزلند

در اوایل دهه ۱۹۹۰ در نیوزلند همه‌گیری بیماری مننگوکوک گروه سرمی B با میزان بروز بیماری بالاتر از ۱۴ نفره ازای ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت و بیش از ۱۲۰ مورد در ۱۰۰۰۰۰ کودک مائوری زیر ۱ سال آغاز شد. برای رسیدگی به این وضعیت اضطراری بهداشت، دولت نیوزلند تیم بزرگی از متخصصان مننگوکوک، از جمله "کارشناسان سازمان جهانی بهداشت" و "مراکز کنترل - پیشگیری از بیماریهای ایالات متحده امریکا" را سازماندهی کرد. ساخت واکسن در برابر سویه ایجاد کننده بیماری از نظر فنی دشوار نبود. در شرایط مشابه، کوبا و نروژ با موفقیت واکسنی متشکل از وزیکولهای غشایی خارجی باکتریایی از سویه اپیدمی معرفی کردند. ولی تولید واکسن فقط برای ۴ میلیون نفر جمعیت هدف در نیوزیلند، از نظر تجاری مطلوب نیست و توسعه واکسن سود تجاری ندارد. بنابراین، دولت نیوزلند برای تهیه و اجرای واکسیناسیون مننگوکوک گروه سرمی B، ۲۰۰ میلیون دلار اختصاص داده و فراخوان داد. از چهار گروهی که پروپوزال خود را ارائه داده اند، شرکت "بیوتکنولوژی کایرون" و "انستیتوی ملی بهداشت عمومی نروژ" به صورت مشترک در این فراخوان با دولت نیوزلند همکاری کردند. تیمی به سرپرستی "جین اوهاالان" برای هماهنگی با توسعه و اجرای انجام واکسیناسیون تشکیل شد. در سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ فازهای ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی درایمنی‌زایی واکسن انجام گرفت. برای تصویب به عنوان "مجوز موقت" تیم نظارتی با همکاری متخصصان سازمان جهانی بهداشت تشکیل شد. سال ۲۰۰۴، مجوزتولید واکسن آماده و صادر شد. تقریباً کل جمعیت نیوزیلند از ۲ ماه تا ۲۰ سالگی با سه دوز ایمن شدند. یک سال بعد، اپیدمی مننگوکوک گروه سرمی B در نیوزلند از بین رفت (۱۵ و ۱۶).

### واکسن کنجوجه مننگوکوک در آفریقا

بیش از ۹۰٪ مبتلایان بیماری منزیت در دنیا ساکن آفریقا هستند، به اصطلاح "کمربند منزیت آفریقایی"، در غرب

آغاز شد. ولی تا سال ۲۰۱۴ اکثر تحقیقات در فاز مطالعه حیوانی متوقف گردید، به دلیل عدم گستردگی بازار فروش واکسن و مشکل در صدور مجوز به دلیل عدم شواهد مبنی بر وجود ایمنی در انسان، زیرا به سبب درصد بالای کشندگی، ایمنی در حین اپیدمی بیماری ایجاد می‌شود. بعد از رویداد اپیدمی سال ۲۰۱۴، تولید بسیاری از واکسن‌های ابولا در طی ۴ سال گذشته همراه با ۴۶ کارآزمایی بالینی (۲۲، ۲۳) تسهیل شد. با وجود چندین کاندید واکسن، هنوز واکسن مجاز با مجوز سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA) و مجوز برای پیش فروش سازمان جهانی بهداشت در دسترس نیست. واکسن کاندید "rVSV-ZEBOV" توسط موسسه "بهداشت عمومی کانادا" تهیه و مجوز آن به شرکت "ژنتیک نیولینک" اعطا شد. شرکت "مرک" در ماه نوامبر سال ۲۰۱۴ حق تجارت جهانی را برای این کاندید واکسن خریداری کرد. این تنها کاندید واکسنی است که مراحل ۱، ۲ و ۳ آزمایش بالینی را گذرانده و برای استفاده در هنگام اپیدمی بیماری در جمهوری دموکراتیک کنگو ۲۰۱۸ توسط سازمان جهانی بهداشت توصیه شده است. نتایج آزمایش این کاندید واکسن در فاز ۲ یا ۳ آزمایشات بالینی بر علیه ویروس ابولا در لیبیریا را، بر روی ۲۸۰۰۰ نفر، و بعد از معرفی در سیرالئون در آزمایشات بالینی فاز ۲ یا ۳ بر روی ۶۰۰۰ نفر (۲۴) موفق بود. در واکسیناسیون بیش از ۴۰۰۰ نفر برای مرحله ۲ و ۳ آزمایش بالینی، ۱۰۰٪ اثربخشی را نشان داد (۲۵). تنها این کاندید واکسن نتایج کارآمدی از مرحله ۳ کارآزمایی بالینی را داراست. این واکسن پس از گذراندن مرحله ۳ آزمایشات بالینی در مرحله صدور مجوز است. "شرکت مرک" امسال از موسسه "غذا و دارو آمریکا" مجوز درخواست کرده است.

کمپانی جانسون و جانسون، Ad26 از واکسن ZEBOV را معرفی کردند. وکتور آدنوویروس Ad26 حاوی ژن های کدکننده گلیکوپروتئین چند سویه از ویروس ابولا است. واکسن چند ظرفیتی ابولا ویروس "Bavarian Nordic's MVA-BN" در ژوئیه ۲۰۱۵ وارد فاز کارآزمایی بالینی شد. در اکتبر ۲۰۱۵، تست ایمنی‌زایی آزمایش های مرحله ۲ و ۳ کارآزمایی بالینی در سیرالئون آغاز شد. در حال حاضر نتایج آزمایش فاز ۳ کارآزمایی بالینی برای تست ایمنی‌زایی واکسن چندظرفیتی؛ جمع‌آوری شده است (۲۶).

ناشی از نایسریا منژیتیدیس گروه سرمی A از کشورهای که در برنامه واکسیناسیون شرکت داشتند، حذف شد (۱۹).

## واکسن ابولا

در سال ۱۹۷۶، اولین بار پس از شیوع بیماری ناشی از ویروس ابولا در نزدیکی رودخانه ابولا در سودان و جمهوری دموکراتیک کنگو (DRC) توسط محققین، عامل بیماری شناسایی شد، نام بیماری از آن منطقه گرفته شده است. در نواحی فقیرنشین با کمبود امکانات و فقر سیستم های بهداشتی، میزان مرگ و میر ناشی از ویروس ابولا ۹۰٪ است. در سال ۲۰۱۴ در گینه، سیرالئون و لیبیریا اپیدمی بیماری اتفاق افتاد، بیماری در بین کارکنان بهداشت و درمان، افراد ضعیف و بیمار درصد مرگ و میر بالایی ایجاد کرد. علت اپیدمی سال ۲۰۱۴ سویه "زایر ویروس ابولا" بود، فرض بر این است که این سوش جزء یکی از ۵ سویه شناخته شده از نوع کشنده ویروس ابولا است. بیش از ۲۸،۶۰۰ مورد ابتلا بیماری و ۱۱۳۲۵ مرگ و میر در این اپیدمی گزارش شد، این آمار، بدون در نظر گرفتن مواردی از ابتلا بیماری که به دلیل نظارت ضعیف بهداشت و ترس گزارش نشد، بدترین نوع اپیدمی بوده است که اتفاق افتاد (۲۰). سال ۲۰۱۴ اپیدمی این بیماری در مالی، نیجریه، سنگال، اسپانیا، ایتالیا، انگلستان و ایالات متحده آمریکا گسترش یافت. با شیوع مجدد بیماری در تابستان سال ۲۰۱۸ در جمهوری دموکراتیک کنگو، فوریت و رسیدگی به بیماری ناشی از ویروس ابولا اهمیت یافت. در ماه مه ۲۰۱۹، در جمهوری دموکراتیک کنگو ۱۸۷۷ مورد ابتلا بیماری و ۱۲۴۸ مرگ گزارش شده است. بیش از ۱۰۳،۸۰۰ تماس با افراد آلوده شناسایی شد و ۱۲۱ هزار و ۱۴۷ نفر واکسن نوترکیب ابولا "rVSV-ZEBOV" (ویروس استوماتیت و زیکولار یک نوع هرپس ویروس که در سطح خود گلیکوپروتئین EBOV از ویروس ابولا را بیان می‌کند) را دریافت کرده اند که شامل ۳۳،۰۴۶ بیمار، ۸۷۸۸۶ در تماس با فرد بیمار، ۳۱۰۱۶ نفر مراقبین سلامت و ۳۴،۵۲۲ کودکان دارای دامنه سنی بین ۱ تا ۱۷ سال هستند (۲۱). جلوگیری از شیوع بیماری به دلیل تحرک جمعیت در ارتباط با ناآرامی های مدنی و یک سیستم بهداشتی ضعیف که ناشی از بی کفایتی ارائه دهندگان خدمات بهداشتی، دشوار است. پس از کشف پاتوژن ویروسی در سال ۱۹۸۰، تحقیقات در مورد واکسنهای ابولا

مشابه، می تواند مورد توجه باشد. طرح بین المللی واکسیناسیون، ذخیره ۳۰۰،۰۰۰ واحد واکسن را پیشنهاد داد، در بازار فروش بخش خصوصی واکسن سود کمی پیش بینی شده است. بازه پایین تر از انتظار (و بالقوه منفی) برای فروش واکسن ابولا در حال حاضر شرکتهای تولید کننده را از تلاش برای عبور از دره مرگ باز می دارد.

#### فاز نهایی در توسعه واکسن

همانطور که گفته شد، در فرایند تولید واکسن (شکل ۲)، در معرفی و انجام مراحل اولیه توسعه در سه فاز از آزمایشات بالینی، پیشرفت هایی انجام گرفت. اگرچه سرمایه گذاری در این دو مرحله باید با سرعت بیشتری ادامه یابد، انتظار میرود به زودی چند واکسن جدید علیه مالاریا، سل، شینگلا و سالمونلای غیر تیفوئید نیز به مرحله آزمایشات بالینی برسد، دولت ها، "طرح بین المللی واکسن و ایمنی زایی" و "یونیسف" به تهیه واکسن های موجود در بازار ادامه می دهند (شکل ۱)، و انتظار میرود تا سهامداران بتوانند واکسن هایی را در آینده تهیه کنند. نکته حائز اهمیت این است که مرحله ای فاز نهایی توسعه واکسن، مورد توجه بخش دولتی قرار نمی گیرد. بنابراین، ضروری است که این مشکل برطرف گردد، همچنان که با نتایج موفق و امیدوار کننده در فاز ۲ واکسن جدید سل (۲۸)، این واکسن در مرحله فاز نهایی توسعه قرار گرفت. برای دریافت بودجه و پیشرفت طرح ایمنی زایی گزینه های مختلفی وجود دارد.

یک احتمال دریافت بودجه از موسسه "بیل و ملیندا گیتس" و "ول کام تراست"، است که به صورت گسترده مستقیماً تأمین هزینه را در مقیاس بالا در فاز نهایی توسعه انجام می دهند. دومین احتمال موسساتی مانند "سازمان بین المللی واکسن ایدز"، "برنامه فناوری بهداشت"، "برنامه بین المللی واکسن ایدز"، "کمپین بین المللی آمادگی اپیدمی" که جمع آوری سرمایه را انجام دهند. سومین احتمال دریافت بودجه از طرح بین المللی ایمنی زایی برای فاز نهایی تولید واکسن از دولت هایی است که قصد دارند، آن واکسن را در آینده خریداری کنند. چهارمین احتمال، تشکیل یک نهاد جدید است - سازمانی که بتواند از دولت و سرمایه گذاران به طور یکسان درآمد کسب کند، و بودجه آن کاملاً اختصاص به فاز نهایی توسعه و تولید مداوم واکسن هایی است که مورد حمایت بازار

واکسن کاندید که توسط "گلاکسی اسمیت کلاین GSK" پیشنهاد شد، مرکز تحقیقات واکسن در موسسه ملی "آرژوی و بیماریهای عفونی آمریکا (NIAID)" با همکاری موسسه "تحقیقات پزشکی بیماریهای عفونی ارتش ایالات متحده آمریکا" و با کمک "اکاریوس"، یک شرکت بیوتکنولوژی که در سال ۲۰۱۳ توسط "گلاکسی اسمیت کلاین" تاسیس شد، برای توسعه این واکسن در نظر گرفته شد. مرحله ۱ کارآزمایی های بالینی در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۱۴ انجام گرفت، واکسن ابولا "NIAID / GSK" ایمن است و سبب ایجاد پاسخ ایمنی در گیرندگان واکسن می شود. در فوریه ۲۰۱۵ فاز ۲ کارآزمایی بالینی واکسن در لیبریا با ۱۵۰۰ شرکت کننده (PRIVIAL) آغاز گردید. این کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی طراحی شده است، دارونما را به عنوان کنترل، در نظر می گیرد. در ابتدا پیشرفت مرحله ۳ این طرح برای ۲۸،۰۰۰ داوطلب در نظر گرفته شد، اما کاهش موارد جدید ابتلا به ابولا، انجام چنین مطالعه ای را در حجم بالا غیرممکن ساخت. نتایج فاز ۲ آزمایش بالینی در فوریه ۲۰۱۶ نشان داد که واکسن به خوبی پاسخ ایمنی و تحمل پذیری یا تولرانس ایجاد می کند (۲۷). با توجه به تلاش محققین در معرفی واکسن، روسیه و چین نیز برای ابولا، واکسن معرفی کردند، اما این واکسن ها مرحله ۳ آزمایشات بالینی را هنوز پشت سر نگذاشته اند و اطلاعات خوبی در این مورد دسترس نیست و توسط "سازمان جهانی بهداشت" و موسسه "غذا و دارو آمریکا" تایید نشده اند. واکسن چینی دارای مجوز از کشور چین است و در صورت نیاز برای کارگران چینی ساکن در آفریقا، تولید می شود. این واکسن فقط بر اساس اطلاعات ایمونولوژی و نه بر اساس نتایج آزمایشات کارآزمایی بالینی مجوز استفاده را دریافت کرد. دریافت مجوز هر دو واکسن به در دسترس بودن نتایج مرحله ۳ آزمایش بالینی وابسته است.

اولین مرحله دره مرگ، اثبات آزمایشات بالینی فاز ۲a است، که برای همه کاندیدهای واکسن ابولا، آزمایش شده اند ولی آزمایشات بالینی فاز ۲b یا ۳ که مرحله آخر تولید واکسن ابولا "دومین دره مرگ" است، متوقف شد. بانک جهانی تخمین زد که شیوع بیماری ابولا در سال ۲۰۱۶-۲۰۱۴، ۲، گینه، لیبریا و سیرالئون ۲/۸ میلیارد دلار هزینه داشت. بنابراین جلوگیری از اپیدمی بعدی با گستردگی



تا واکسن را تجاری سازی کنند، در این روش سوددهی، منطقی است. این مدل میتواند برای طرفین پایدار باشد. تولیدکنندگان بزرگ دارو برای آزمایش و ریسک بکارگیری فناوری های جدید، محصولات جدید IP و روش نظارتی جدید، پشتوانه مالی را به دست آورده و احتمالاً از این فرصت برای سودآوری جهانی استفاده می کنند. در این حالت، سرمایه گذاران و دولت ها در پروژه های اختصاصی توسعه واکسن با دسترسی بهتر به ابزارهایی برای حمایت از سلامت اجتماعی و رفاه اقتصادی جمعیت، موفق عمل میکنند. در نهایت، تولید کنندگان با دسترسی به فناوریهای جدید تخصصی در زمینه تولید واکسن در کشورهای در حال توسعه، می توانند میزان سوددهی خود را افزایش دهند.

از ویژگی های دیگر واکسن های موفق وجود توافق نامه مقدماتی در تعهد بخش دولتی برای سفارش تولید و خرید است. تجربیات واکسن های مشابه در انگلستان و نروژ نشان داد که در مورد MenAfriVac و واکسن منننگوکوک B نیوزلند، واکسن منننگوکوک توانایی از بین بردن کامل بیماری را دارد. این موفقیت ها سبب شد، سازمان جهانی بهداشت و دولت نیوزلند متعهد به تهیه واکسن جدید شوند. درآمد بالا در بازار فروش واکسن پنوموکوک در طرح ایمنی زایی بین المللی، سرمایه گذاران کشورهای پیشرفته را برای تولید در کشورهای کم درآمد و متوسط ترغیب کرد. بدون شک هدف اصلی تهیه واکسن، تعهد اولیه "دولت" یا "یونیسف" در طرح بین المللی ایمنی زایی، تشویق تولیدکنندگان برای سرمایه گذاری در مرحله نهایی تولید واکسن است. در مورد واکسن /بول، تعهد طرح بین المللی ایمنی زایی، تولید و ذخیره ۳۰۰۰۰۰ واحد واکسن است، پیشرفت فزاینده توسعه واکسن برای انبارداری محصول، توسط دولت در کشورهای کمتر توسعه یافته، سازمانهای بین المللی یا سایر حمایت کننده های مالی به تعهدات بیشتری نیاز دارد. موفقیت در تولید واکسن /بول به سازمان های نظارتی وابسته است و به صورت مقدماتی، تصویب قوانین - مقررات، برای جلوگیری ازدوگانگی در هماهنگی برای انجام تولید لازم است. "سازمان غذا و دارو" و آژانس های "دارویی اروپا" استانداردهای جهانی را تنظیم کردند که باید در سطح بین المللی اجرایی شوند، اما ارزیابی ها باید به صورت محلی انجام گردد. بنابراین،

تجاری نیست. ترکیبی از این چهار پیشنهاد ممکن است عملی ترین راه پیشرو باشد. ولی در راه حل نهایی، نکاتی وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد.

بررسی ها نشان داد، پروژه هایی از واکسن که موفق بوده - اند، دارای نقاط مشترکی هستند. اول، همکاری طولانی بین سرمایه داران و توسعه دهندگان واکسن است، تا کمک های مالی تحقیقاتی از ابتدا تا انتهای پروژه انجام دهد، بدون اینکه بروی میزان سوددهی محصول نهایی پروژه بررسی گردد. به عنوان مثال، تعهد دولت انگلستان مبنی بر پرداخت هزینه مرتبط با آزمایشات بالینی و خرید واکسن برای کشور که با صدور مجوز تولید واکسن منننگوکوک C در انگلستان، تلاش های موفقیت آمیزی انجام گرفت. در مورد واکسن منننگوکوک B نیوزلند، دولت متعهد شد، حدود ۲۰۰ میلیون دلار برای توسعه و اجرای واکسن هزینه کند و تیمی برای هماهنگی با تولیدکنندگان واکسن در طول مدت پروژه سازماندهی کند. واکسن "MenAfriVac" با بودجه معادل ۱۰۰ میلیون دلار، و توافق نامه با کشورهای آفریقایی برای تعهد ۱۰ سال تهیه واکسن، به ازای هر دوز ۰/۵ دلار آمریکا معرفی گردید.

دوم؛ نقش دولت در توسعه واکسن است. "دیوید سالیسبوری" و "جین اوهالاه" به ترتیب در تسریع پیشرفت فاز بالینی واکسن در انگلستان و نیوزیلند و "مارک لا نیرو" نیز در ساخت واکسن MenAfriVac نقش مهمی داشت.

دلیل سوم توسعه واکسن و عرضه آن برای طرفین پایدار باشد. پایداری به این معنی که دو طرف باید انتظار بازگشت سوددهی معقول داشته باشند و به صورت مکرر سرمایه گذاری ها را انجام دهند. مشارکت بین تولیدکننده های دارودر فاز اولیه توسعه، همراستا با سایر همکاران بالینی، در ارائه فناوری های جدید، دانش تجربی (IP)، دانش اولیه ساخت، دستیابی به کیفیت مطلوب محصول GMP برای دریافت نتایج مطلوب در آزمایشات بالینی باید فراهم گردد. پس از اتمام مراحل کارآزمایی بالینی، اگر هر دو بازار دارو وجود داشته باشد، مراحل آخر توسعه واکسن را تولیدکننده های دارو می توانند برعهده گیرند. اگر اینگونه نباشد، فناوری و فروش - مرحله آخر توسعه و هزینه های توسعه و بازاریابی - احتمالاً به یک سازمان جدید تولیدکننده دارو، در کشورهای در حال توسعه، منتقل شود،

دیگر راه‌حل مشابه برای واکسن باکتریایی استفاده از وزیکول‌های آنتی‌ژن‌های غشایی خارجی باکتری گرم منفی (GMMAs) است (۳۰). باکتری‌های گرم منفی وزیکول‌های غشایی متشکل از لیپیدهای غشایی خارجی، پروتئین‌ها و ترکیبات پری پلاسمی را به محیط خارج رها می‌کنند، اما این وزیکول‌ها به طور طبیعی برای استفاده در واکسن‌ها بازده بسیار کمی دارند. وزیکول آنتی‌ژن‌های غشایی در باکتری‌های گرم منفی تولید و با سم زدایی وزیکول‌های غشایی خارجی، این واکسن‌ها در حجم بسیار زیاد تولید می‌شوند (۳۱). میلیون‌ها دز واکسن چند منظوره، با کمک فناوری‌های جدید مانند واکسن‌های سنتتیک (۳۲) و واکسن RNA (۳۳ و ۳۴) با کم کردن هزینه، ممکن است سرعت تولید واکسن را به طور کامل تغییر دهند.

در نهایت، پس از تولید واکسن، با استفاده از فناوری‌های جدید پرکردن و بسته بندی آسانتر، به صورت محلی استقرار می‌یابد. در حقیقت، وجود ماشین‌های خودکار سبب شد، کشورهایی تحت توسعه و کمتر توسعه یافته تولید مداوم واکسن را داشته باشند. علاوه بر تولید محصول، ویال‌های واکسن باید قبل از استفاده در شرایط استریل پر شوند. این فرایند نیاز به امکانات زیاد و گران قیمت دارد که در مورد بیماری‌های عادی مورد استفاده قرار می‌گیرند (به عنوان مثال، همه گیر آنفولانزای ۲۰۰۹). فناوری سبب شد که ماشین‌های رباتیک کوچک برای پرکردن، بسته بندی و تحویل در کشورهای کم درآمد و متوسط مستقر شوند. موفقیت در فاز اولیه توسعه واکسن‌های جدید، سبب بروز مشکلات غیر منتظره در فاز نهایی توسعه، در نتیجه عدم تخصیص ظرفیت و منابع برای عرضه کاندیدهای واکسن در مرحله ورود به بازار است. اگر این مشکلات برطرف گردد، در آینده واکسن‌های جدید برای بهبود سلامت افراد استفاده می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

از G. Cori برای طراحی نمودار و E. Algur، C. Mallia و D. Cadarette برای انجام تحقیقات و ویراستاری تشکر می‌شود.

**مشارکین پروژه:** R.R. یک کارمند تمام وقت شرکت "گلاکسی اسمیت کلاین" است و در زمینه تحقیق و توسعه واکسن منننگوکوک و آنفولانزای همه‌گیر فعالیت دارد. S.B.

با تصویب قوانین انجمن واکسن آفریقا، هماهنگی در عملکرد سازمان نظارتی در کشورهای در حال توسعه، باید مورد حمایت قرار گیرند. تخصص و نظارت بر معرفی واکسن‌های جدید، در جایی که سرمایه‌گذاری لازم است در حال حاضر وجود ندارد. پیشرفت علم با تعریف مارکرهای ایمنی و ایجاد حفاظت ایمنی، کاهش زمان کارآزمایی‌های بالینی، زمان صدور مجوز و هزینه دریافت مجوز را تسهیل کرد. برای موفقیت‌آمیز بودن برنامه‌های واکسیناسیون، با توجه فواید واکسیناسیون اعتماد مردم به انجام واکسیناسیون باید افزایش یابد. اختصاص بودجه‌های جداگانه در انجام واکسیناسیون موفق مانند منننگوکوک B در نیوزلند و منننگوکوک C در انگلستان، برای نشان دادن اهمیت واکسیناسیون در سلامت عمومی ضروری است. تعداد سرمایه‌گذاران خصوصی برای چنین کمپین واکسیناسیونی بسیار نادر است، با توجه به اینکه حفظ اعتماد مردم، برای انجام واکسیناسیون مهم است. بنابراین باید در انحصار بخش دولتی باشد، زیرا مداخله بخش خصوصی این اعتماد را کاهش می‌دهد.

در نهایت، با کاهش در هزینه‌های مرحله آخر توسعه و هزینه‌های ساخت واکسن، سرمایه‌گذاری بر روی فناوری‌های جدید می‌تواند در حل بسیاری از مشکلات کمک کند. برخی از فناوری‌های پیشرفته، مانند استفاده از وکتورهای ویروسی DNA (۲۹)، ممکن است نیاز به سرمایه‌گذاری در تولید را کاهش دهد. به عنوان مثال، یک وکتور ویروسی یا واکسن می‌تواند در انتقال ژن‌های سنتتیک بر علیه چندین باکتری بیماری‌زا استفاده شود. بنابراین یک واحد تولید کارخانه برای تولید واکسن در برابر عوامل بیماری‌زا مختلف استفاده شود. علاوه بر کاهش قابل توجه هزینه تولید، چنین سرمایه‌گذاری می‌تواند با کاهش بار نظارتی سودآوری داشته باشد، زیرا ایمنی‌زایی واکسن DNA (وکتور ویروسی) با یک بارتزریق به دست می‌آید. به عنوان مثال، اگر یک وکتور ویروسی دارای یک واحد تولید مصوب برای واکسن ابولا است، با توجه به نتایج مطالعات ایمنی بدست آمده از این واکسن DNA، میتوان از همان وکتور ویروسی در بیماری‌های دیگری مانند سندرم تنفسی آسیای شرقی استفاده کرد، فاز تولید واکسن ابولا تأیید شده است.

نویسندگان را پرداخت کردند. موسسه "بیل و ملیندا گیتس" و "دانشکده بهداشت عمومی هاروارد TH چان" برای نوشتن این مقاله حمایت مالی کردند.

این مقاله ترجمه ای است از:

**Vaccine, Rino Rappuoli, Steven Black, David E. Bloom, Sci. Transl. Med. 11, June 2019.**

مشاور مالی برای "گلاکسی اسمیت کلاین"، "کمپین آمادگی اپیدمی" و "SutroVax" است و ناظر بر نتایج Takeda است. D.E.B. از موسسه ملی و سازمان جهانی بهداشت حمایت مالی دریافت کرد. "مرک"، "پیفیزیر"، "گلاکسی اسمیت کلاین"، "سانوفی پاستور"، "ام اس دی"، و "علم زندگی گیلاد" هزینه مالی و حق تالیف

## منابع

- Keja K, Chan C, Hayden G, Henderson RH. Expanded programme on immunization. World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales. 1988;41(2):59-63.
- Nossal GJ. The Global Alliance for Vaccines and Immunization—a millennial challenge. nature immunology. 2000;1(1):5-8.
- Barder O, Kremer M, Williams H. Advance market commitments: a policy to stimulate investment in vaccines for neglected diseases. The Economists' Voice. 2006;3.(۳)
- Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. New England Journal of Medicine. 2012;366(5):454-61.
- Kaslow DC, Black S, Bloom DE, Datla M, Salisbury D, Rappuoli R. Vaccine candidates for poor nations are going to waste. Nature Publishing Group; 2018.
- Baker SJ, Payne DJ, Rappuoli R, De Gregorio E. Technologies to address antimicrobial resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018;115(51):12887-95.
- Branswell H. Who will answer the call in the next outbreak? Drug makers feel burned by string of vaccine pleas. Stat. 2018.
- Light DW, Andrus JK, Warburton RN. Estimated research and development costs of rotavirus vaccines. Vaccine. 2009;27(47):6627-33.
- Gouglas D, Le TT, Henderson K, Kaloudis A, Danielsen T, Hammersland NC, et al. Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. The Lancet Global Health. 2018;6(12):e1386-e96.
- Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E. World population growth. Our World in Data. 2013.
- Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase I clinical testing of a conjugate vaccine against *Meningococcus* A and C. Vaccine. 1992;10(10):691-8.
- Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partridge S, Chang S-J, Chiu C-Y, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups a/c *Neisseria meningitidis* oligosaccharide—protein conjugate vaccine in young children: A randomized controlled trial. Jama. 1996;275(19):1499-503.
- Dobson F. Perils of launching a new vaccination campaign. Bmj. 2014;348:g2449.
- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. *Meningococcal* C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. Vaccine. 2009;27:B20-B9.
- Tyson J, Norman EJR. Fighting a Fearful Disease: Controlling New Zealand's *Meningococcal* B Epidemic: Institute of Policy Studies; 2007.
- Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley M, Næss L, Aaberge I, et al. Vaccines against *Meningococcal* serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. Human vaccines & immunotherapeutics. 2013;9(6):1241-53.
- LaForce FM, Konde K, Viviani S, Préziosi M-P. The meningitis vaccine project. Vaccine. 2007;25:A97-A100.
- Idoko OT, Diallo A, Sow SO, Hodgson A, Akinsola A, Diarra B, et al. Community perspectives associated with the African PsA-TT (MenAfriVac) vaccine trials. Clinical Infectious Diseases. 2015;61(suppl\_5):S416-S21.
- Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, Cooper LV, Bita A, Tevi-Benissan C, et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17(8):867-72.
- Control CfD, Prevention. 2014-2016 Ebola outbreak in west Africa. Centers Dis Control Prev. 2016.
- Organization WH. Ebola situation reports: Democratic Republic of the Congo. 2019.
- Wang Y, Li J, Hu Y, Liang Q, Wei M, Zhu F. Ebola vaccines in clinical trial: the promising candidates. Human vaccines & immunotherapeutics. 2017;13(1):153-68.
- WHO, Pan African Clinical Trial Registry (PACTR).
- NIH, Ebola Vaccines.
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing *Ebola* virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). The Lancet. 2017;389(10068):505-18.
- Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, et al. Randomized clinical trial examining safety and immunogenicity of heterologous prime-boost Ebola vaccines, Ad26. ZEBOV and MVA-BN-Filo: 12-month data from Uganda and Tanzania. J Infect Dis. 2019.
- De Santis O, Audran R, Pothin E, Warpelin-Decrausaz L, Vallotton L, Wuerzner G, et al. Safety and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus-vectored Ebola vaccine in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 1/2a

- study. The Lancet infectious diseases. 2016;16(3):311-20.
- 28- Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, Wilkinson RJ, Muyoyeta M, Van Brakel E, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(17):1621-34.
- 29- Lauer KB, Borrow R, Blanchard TJ. Multivalent and multipathogen viral vector vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(1):e00298-16.
- 30- Micoli F, Rondini S, Alfini R, Lanzilao L, Necchi F, Negrea A, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of equivalent outer membrane vesicle and glycoconjugate vaccines against nontyphoidal *Salmonella*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(41):10428-33.
- 31- Scorza FB, Colucci AM, Maggiore L, Sanzone S, Rossi O, Ferlenghi I, et al. High yield production process for *Shigella* outer membrane particles. *PLoS one*. 2012;7.(6)
- 32- Dormitzer PR, Suphaphiphat P, Gibson DG, Wentworth DE, Stockwell TB, Algire MA, et al. Synthetic generation of influenza vaccine viruses for rapid response to pandemics. *Science translational medicine*. 2013;5(185):185ra68-ra68.
- 33- Hekele A, Bertholet S, Archer J, Gibson DG, Palladino G, Brito LA, et al. Rapidly produced SAM@ vaccine against H7N9 *Influenza* is immunogenic in mice. *Emerging microbes & infections*. 2013;2(1):1-7.
- 34- Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert review of vaccines*. 2017;16(9):871-81.

## Vaccine

Translated by: Darvishalipour Sh.

Faculty of Biotechnology, Semnan University, Semnan, I.R. of Iran

### Abstract

Most vaccines for diseases in low- and middle-income countries fail to be developed because of weak or absent market incentives. Conquering diseases such as tuberculosis, HIV, malaria, and Ebola, as well as illnesses caused by multidrug-resistant pathogens, requires considerable investment and a new sustainable model of vaccine development involving close collaborations between public and private sectors.

[www.SID.ir](http://www.SID.ir)

**Key words:** World health, vaccine, Immunogenicity