

واکسیناسیون کووید-۱۹: راه پیش رو

حاتم احمدی* و امیرحسین میرآقاپور

تهران، دانشگاه فرهنگیان، گروه علوم پایه

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

چکیده

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

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

مقدمه

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

ایمنی واکسن

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

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

چه چیزی به عنوان رابطه آینده ما با SARS-CoV-2 در نظر گرفته شده است و برای به دست آوردن چه چیزی به استراتژی‌های واکسن خود نیاز داریم؟ (۱۶) کشورهایی که پوشش واکسیناسیون بالایی دارند اغلب اینگونه در نظر گرفته می‌شوند که ارتباط قطعی عفونت COVID-19 تا بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر را شکسته‌اند و آینده‌ای را پیشنهاد می‌کنند که در آن به «زندگی با ویروس» رضایت می‌دهیم. در زمانی که تقریباً تمام عفونت‌های کنونی به گونه اومیکرون نسبت داده می‌شود، بریتانیا ممکن است درگیر ۱۵ میلیون ابتلای سالانه و بیش از ۵۰۰۰۰ مرگ و میر و ایالات متحده درگیر حدود ۲۶ میلیون ابتلای سالانه و ۴۰۰۰۰۰ مرگ و میر در سال باشد. این آمار قبلاً در علم پزشکی مدرن قابل پیش‌بینی نبوده و باعث می‌شود که مقررات مراقبت‌های بهداشتی به طور جدی مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند. با این حال، حذف SARS-CoV-2 به طور فزاینده‌ای غیرقابل دفاع به نظر می‌رسد. یک سناریوی جایگزین این است که جهش‌های تکاملی ویروسی، ما را به یک رابطه بومی با یک پاتوژن خوش‌خیم‌تر و شبیه سرماخوردگی می‌برد. شواهدی برای چنین پیش‌بینی‌های گاهی از تجزیه و تحلیل تکاملی چهار کرومویروس اصلی سرماخوردگی در انسان شامل HKU1، NL63، 229E، OC43 و استنباط می‌شود. با این حال، مقیاس زمانی برای این پیش‌بینی ممکن است از سال‌ها تا دهه‌ها یا حتی قرن‌ها متغیر باشد (۱۷، ۱۸).

ملاحظات ایمنولوژیکی واکسن‌های SARS-CoV-2 فعلی

برای بیشتر واکسن‌های با استفاده گسترده، فرض اولیه این بود که پاشنه آشیل انتقال ویروس SARS-CoV-2 برهمکنش بین دمین اتصال گیرنده (RBD) پروتئین اسپایک و آنزیم ۲ تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE2) انسانی است و اینکه ایمنوژنی که سطوح بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (nAbs) را علیه اپی‌توپ‌ها در این رابطه ایجاد می‌کند مؤثر خواهد بود. این منجر به طیف گسترده‌ای از رویکردها برای بیان اسپایک تثبیت شده یا نشده برای ارائه ایمنی شد. پلتفرم‌های واکسن از نوع mRNA (Pfizer, Moderna) و آدنوویروس (AstraZeneca, Gamaleya, Johnson &

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

کاهش و تقویت

با ورود به سال سوم همه‌گیری در سال ۲۰۲۲، شرایط مشارکت برای واکسن‌شناسی SARS-CoV-2 از توسعه اضطراری واکسن‌های نسل اول ویروس تنفسی که اغلب باعث ذات‌الریه کشنده می‌شود فراتر رفته است. هدف این است که برخی از سؤالات و گزینه‌های مورد بحث را بررسی کنیم. یکی از نگرانی‌های عمده کاهش به ظاهر سریع ایمنی مؤثر در برابر عفونت (اما نه در برابر بیماری شدید یا کشنده) است (۷، ۱۳، ۱۴). آیا با آینده‌ای از تقویت‌کننده‌های مکرر روبرو هستیم؟ آیا استراتژی ادامه دادن به توالی اسپایک اجزادی، مکرراً در هر زمان معین در دسرسازترین جهش‌ها [یعنی انواع نگران‌کننده (VOCs)] دوباره کالیبره می‌شوند و واکسن‌های چند ظرفیتی تولید خواهند شد؟ یا اینکه توسعه واکسن‌هایی با محافظت متقابل گسترده‌تر اولویت‌بندی می‌شود و آیا این واکسن‌ها به طور گسترده‌تری به اسپایک یا ایمنی ویروسی بستگی دارند؟ (۱۵، ۱۶).

¹ Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis

² variants of concern

³ receptor-binding domain

⁴ angiotensin-converting enzyme 2

⁵ neutralizing antibodies

ایالات متحده، تقویت کننده های غیرمشابه (هترولوگ) ۲ ماه پس از واکسن جانسون اند جانسون و ۶ ماه پس از واکسن های mRNA تایید می شوند. دانستن اینکه یک فرد واکسینه شده است، احتمال بستری شدن در بیمارستان و مرگ را کاهش می دهد و افرادی که دو یا سه دوز واکسینه شده می توانند آلوده شوند (گاهی بدون علامت) و عفونت SARS-CoV-2 را منتقل کنند (۲۷). اکثر کشورها تا به امروز واکسن های mRNA را برای برنامه های تقویت کننده ترجیح داده اند. با توجه به هزینه و مسائل مربوط به زنجیره تامین این واکسن ها، این رویکرد احتمالاً دسترسی گسترده تر به تقویت کننده ها را محدود می کند. استفاده از AZ/ChAdOx1 به عنوان تقویت کننده دوز سوم، ۳۸ هفته پس از دوز دوم با ایمنی قوی همراه است (۲۸). یعنی سطوح آنتی بادی خنثی کننده در هر یک از گروه های تقویت شده هترولوگ، توسط آدنوویروس یا mRNA با محافظت بالایی در برابر عفونت نشانه دار با یک گونه نگران کننده در گردش همراه است.

تقویت یا تسهیم

به طور قاطع ثابت شده است که عفونت دلتا یا اومیکرون را می توان به طور قابل توجهی با تزریق دوز سوم تقویت کننده کاهش داد (۲۶). با این حال، این موضوع از طریق سازمان جهانی بهداشت تاکید شده که ذخیره دوزهای واکسن برای تقویت بیشتر، در شرایطی که بسیاری از نقاط جهان در خطر هستند و هنوز به اولین دوز واکسن دسترسی پیدا نکرده اند، غیرضروری و غیراخلاقی است (۷). به دست آوردن تخمین های دقیق از هدر رفت واکسن دشوار است، اما تخمین ها بین ۲۰ تا ۵۰ درصد کل موجودی ها، از جمله باقیمانده واکسن دور ریخته شده در ویال ها، مسائل نگهداری و حمل و نقل، یا عدم استفاده از واکسن ها در تاریخ انقضاء متغیر است (۲۹). توزیع عادلانه واکسن به طور جدایی ناپذیری با استراتژی های کنترل ویروس در آینده و نفوذ جهانی و ظهور گونه های نگران کننده جدید مرتبط است. سیاست گذاران باید متقاعد شوند که اشتراک عادلانه واکسن یک عمل نوع دوستی نیست، بلکه برای محدود کردن ظهور گونه های نگران کننده بیشتر ضروری است و جدول زمانی همه گیری جهانی را کوتاه می کند. دولت ایالات متحده اخیراً تعهد واکسن های کوواکس^۱ خود را به ۱ میلیارد دوز افزایش داده است، و این سؤال را برانگیخته است که آیا

که در آزمایشات بالینی تایید شده اند، تحت آزمایش های تجربی در محیط های جغرافیایی و بیماری های مختلف قرار گرفته اند. با توجه به اینکه اکثر برنامه های واکسیناسیون اروپا و آمریکای شمالی از اواخر سال ۲۰۲۰ یا اوایل سال ۲۰۲۱ شروع شده اند، تا اواخر سال ۲۰۲۱ جمع آوری داده ها در مورد دوام واکسن و عفونت های پیشرونده طول کشید، فرضیات پایه در شروع همه گیری این بود که ایمنی سلول های B در برابر عفونت زنده احتمالاً دوام ضعیفی را در مقایسه با حساسیت فصلی مکرر به کرونا ویروس های انسانی سرماخوردگی نشان می دهد (۱۹).

یک سال بعد، می توان شروع به ارزیابی داده های واقعی از بزرگترین آزمایش تاریخ در حافظه ایمونولوژیک انسان کرد. سه گروه برای مقایسه وجود دارد: افراد آلوده، واکسینه شده، و هر دو واکسینه شده و آلوده (اصطلاحاً ایمنی ترکیبی) (۲۰،۲۱). تصور می شود که پاسخ دهنده های ضعیف نسبت به عفونت مجدد حساس تر هستند و پاسخ دهندگان قوی، قبل از اینکه دوباره در معرض حساسیت قرار گیرند، فضای محافظتی بیشتری دارند (۲۲). سطح آنتی بادی بعد از واکسیناسیون با واکسن از نوع mRNA معمولاً بیشتر از سطح آن در افراد بعد از ابتلا به عفونت ویروسی است، در حالی که سطح آنتی بادی بعد از واکسن های آدنوویروسی تقریباً معادل با عفونت ویروسی است. سطح آنتی بادی سرم به سرعت در ماه های پس از واکسیناسیون کاهش می یابد و کیفیت و کمیت پاسخ در افراد آلوده و سپس واکسینه شده افزایش قابل توجهی دارد (۲۰،۲۱). در گروه های آلوده یا واکسینه شده، کاهش آنتی بادی سریع تر از آنچه پیش بینی شده بود اتفاق افتاد، همان طور که در سنجش های اتصال آنتی بادی یا سنجش های خنثی سازی عملکردی از حدود ۴ تا ۵ ماه آشکار است (۲۳،۲۴). با توجه به اینکه سلول های حافظه T و B آماده هستند یا خیر، از داده های مربوط به موارد پیشرفت، بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میرها، از ۵ ماه یا بیشتر پس از دوز دوم واکسن، در راستای کاهش غلظت آنتی بادی های خنثی کننده، عفونت های پیشرو به طور قابل توجهی شایع تر شدند (۲۵). با این وجود، بار بیماری ناشی از عفونت های دلتا و سپس اومیکرون و عفونت های مجدد آنقدر سنگین بوده است که بسیاری از کشورها تزریق دوز تقویت کننده سوم واکسن را اجباری کرده اند (۲۶). در

¹ COVAX

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

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

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

استراتژی‌های واکسن

آینده در مواجهه با گونه‌های نگران‌کننده در حال ظهور

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

¹ CORBEVAX
² Wuhan Hu-1

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

اگرچه مدل‌سازی ساختاری این فرضیه را می‌دهد که جهش‌های اضافی حتی فنوتیپ‌های مخرب‌تری نسبت به دلتا و اومیکرون ایجاد می‌کنند و ممکن است در واقع ظاهر شوند، قبلاً این مورد استدلال شده که رقابت تسلیحاتی در نهایت وارد یک بازی پایانی می‌شود که بر اساس نقطه‌ای که در آن سودمند و مصون است، جهش‌های اجتنابی (یا انتقالی) با جهش‌هایی که تناسب ویروسی را مختل می‌کنند، جبران می‌شوند (۳۱). بسته به اراده برای کنترل حجم پرونده جهانی جاری، آن بازی پایانی باید قابل تحمل باشد.

با این وجود، ایمونولوژی در مورد بهترین روش ایجاد محافظت قوی در برابر توالی‌های اسپایک گونه نگران‌کننده فعلی و آینده، بی‌اهمیت نیست. با توجه به مجموعه‌های ایمنی SARS-CoV-2، اکنون دنیایی از افراد با تاریخچه‌های متنوع داریم که در مجموعه‌های گیرنده سلول B و سلول T خاص جمعیت حافظه آنها منعکس شده است. داده‌ها نشان می‌دهد که مجموعه‌های مختلفی، با پیامدهای مرتبط برای کیفیت و کمیت متغیر خنثی‌سازی گونه نگران‌کننده فعلی یا آینده ظاهر می‌شوند (۲۴، ۳۸، ۳۹). به عنوان مثال، تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای از الگوهای خنثی‌سازی افتراقی گونه نگران‌کننده در واکسن‌ها نشان می‌دهد که تفاوت‌های بارزی بین افرادی که قبلاً با ویروس اجدادی یا آلفا عفونت داشته‌اند، وجود دارد (۲۴). در مواجهه با این سناریوهای متنوع، پرسش این است که آیا باید به توسعه تقویت‌کننده‌های حامل توالی اولیه ووهان‌هو-۱ ادامه داد یا بر واکنش‌پذیری نسبت به گونه‌های نگران‌کننده غالب منطقه‌ای تمرکز کرد؟ تکرار این که توالی‌های گونه نگران‌کننده را در واکسن‌های چند ظرفیتی ترکیب می‌کند جذابیت دارد. ضمناً در هر استراتژی کاهش گونه نگران‌کننده این تصور وجود دارد که رویکردهای واکسن باید به طور خاص به برنامه‌های قوی، شبکه‌ای و بین‌المللی هشدار اولیه پویا افق ژنومی با گونه‌های نگران‌کننده پیشرو مرتبط باشد.

ارزیابی مقایسه‌ای این گزینه‌های بسیار متنوع با پیامدهای متنوع آنها وجود دارد.

کدام مسیرهای موثر ایمنی؟

از آنجایی که هر کدام از گونه‌های نگران‌کننده از گونه آلفا در اوایل سال ۲۰۲۱ پدیدار شدند، رقابت برای مشخص کردن میزان جهش در اپی‌توپ‌های هدفمند، فضای محافظ ایجاد شده توسط واکسن را فرسایشی می‌کند. اومیکرون در زمانی ظاهر شد که ۶ ماه سلطه جهانی توسط دلتا، بسیاری را به این باور رسانده بود که ممکن است گونه به اوج رسیده باشد. این احتمال وجود دارد که جهش‌های کمکی در اومیکرون در یک فرد دچار نقص ایمنی ایجاد شده باشد، چشم‌انداز دلهره‌آورتری را برای ظهور گونه‌های نگران‌کننده بیشتر ارائه می‌دهد. واکسن‌ها، به‌ویژه واکسن‌های mRNA در ابتدا چنان سطوح آنتی‌بادی خنثی‌کننده بالایی را در بیشتر افراد ایجاد می‌کنند که حتی خنثی‌سازی کاهش‌یافته، به ویژه در برابر گونه‌های نگران‌کننده دلتا و اومیکرون، می‌تواند حاشیه‌ای از ایمنی به جای بگذارد (۳۱). با این حال، با کاهش نسبتاً سریع آنتی‌بادی، بسیاری از افراد دارای مقادیر سرمی آنتی‌بادی خنثی‌کننده IC50 (نیمه حداکثر غلظت مهار برای خنثی‌سازی ویروس) هستند که کمتر از تصور همبستگی محافظت است. بنابراین توجه بر تقویت در برابر عفونت‌های پیشرفته در برابر گونه‌های نگران‌کننده آینده متمرکز است. از میان تمام سؤالات، یکی از مهم‌ترین آنها این است که ما در رقابت تسلیحاتی مداوم علیه جهش‌های جدید SARS-CoV-2 که از نظر فنوتیپی مهم هستند و گونه‌های نگران‌کننده را تولید می‌کنند، چقدر فاصله داریم؟ دوره گسترش جهانی از پایان سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۱ از گونه نگران‌کننده آلفا، گونه‌های دلتا و اومیکرون تولید کرد که دو مورد آخر از نظر مسیر فرار موفق واکسن، بازی را تغییر دادند. ظهور توالی‌های جهش‌یافته دیگر تابع تعداد نسخه‌های ویروسی است. یعنی تعداد آلوده‌شده در هر زمان معین (به‌ویژه تعداد افراد مبتلا به بیماری مزمن با نقص ایمنی)، در حالی که جهش‌های اضافی همیشه در حال تغییر توالی هستند، دلتا به عنوان سویه غالب در اکثر مناطق در محل باقی مانده بود، سپس به دلیل تغییرات اضافی و انتقال

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

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

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

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

نتیجه‌گیری

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

منابع

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

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