



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง รูปแบบของวัคซีนโควิด19 ตอนที่ 1 (COVID-19 vaccine platforms part 1)

รหัส 1003-1-000-006-07-2564

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 13 กรกฎาคม 2564

วันที่หมดอายุ 12 กรกฎาคม 2565

ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภก.สมจริง รุ่งแจ้ง
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบถึงชนิดของวัคซีนโควิด19
2. เพื่อทราบถึงส่วนประกอบสำคัญของวัคซีน
3. เพื่อทราบถึงข้อแตกต่างของชนิดวัคซีนโควิด19

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการระบาดของไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้เกิดโรคโควิด19 ซึ่งเป็นโรคอุบัติใหม่ก่อให้เกิดความรุนแรงถึงชีวิตต่อประชากรทั่วโลกจำนวนหลายล้านคน และส่งผลกระทบต่อโลกอีกหลายด้าน “วัคซีน” จึงเป็นวิธีการป้องกันหนึ่งที่สำคัญ สามารถลดความรุนแรงของโรคโควิด19 ลงได้ และเชื่อว่าจะทำให้มนุษย์สามารถกลับมาใช้ชีวิตตามปกติได้ วัคซีนโควิด19 จึงถูกพัฒนาอย่างมากมาย หลายชนิด บางชนิดได้รับการอนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน และเริ่มฉีดให้กับประชาชนแล้ว บางชนิดกำลังศึกษาในระยะคลินิก และอีกหลายชนิดอยู่ในการศึกษา ระยะก่อนคลินิก

บทความเรื่องนี้แบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนแรกนี้จะกล่าวถึงชนิดของวัคซีนโควิด19 ได้แก่ วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated vaccine) วัคซีนชนิดเชื้อตาย (killed vaccine หรือ inactivated vaccine) วัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีน (protein subunit vaccine) และวัคซีนชนิดอนุภาคที่เหมือนไวรัส (viral-like particle vaccine) ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดที่คุ้นเคยกันดี เข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ ความปลอดภัยจากวัคซีนเป็นอย่างดี อีกทั้งชนิดชิ้นส่วนโปรตีน เป็นชนิดที่มีการพัฒนามากที่สุด ปัจจุบันวัคซีนโควิด19 ชนิดเชื้อตายได้เริ่มฉีดให้กับประชาชนคนไทยแล้ว

คำสำคัญ

วัคซีน, โควิด 19, วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์อ่อนฤทธิ์, วัคซีนชนิดเชื้อตาย, วัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีน, วัคซีนชนิดอนุภาคที่เหมือนไวรัส, SARS-CoV-2, Corona 2019, live-attenuated vaccine, inactivated vaccine, killed vaccine, protein subunit vaccine, virus-like particle vaccine

บทนำ

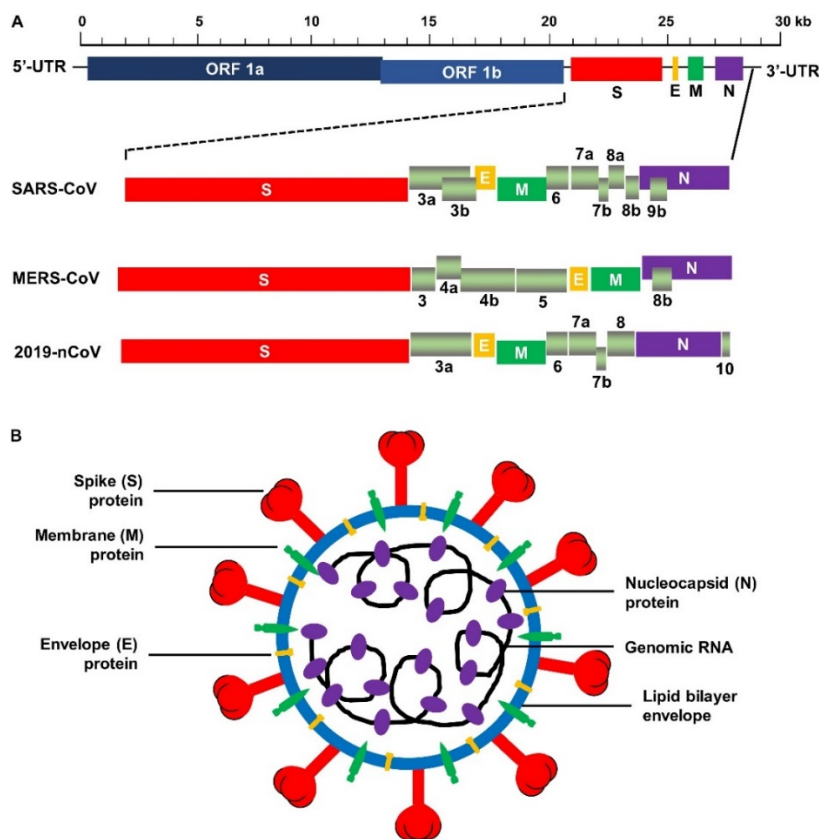
เนื่องจากการระบาดของไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ทำให้เกิดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือโรคโควิด 19 (COVID-19) กระจายเป็นวงกว้างในทุกทวีป (pandemic) มีผู้ติดเชื้อไวรัสตั้งแต่เริ่มระบาดเป็นจำนวนมาก ร้อยกว่าล้านคน มีผู้เสียชีวิตจากโควิด 19 แล้วมากกว่าล้านคน สำหรับประเทศไทยมีแนวทางการรักษาในปัจจุบันตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ของกรมการแพทย์ฉบับปรับปรุง วันที่ 17 เมษายน 2564 แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม nucleoside/nucleotide analogues (favipiravir, remdesivir) ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง แม้จะมีหรือไม่มีอาการปอดบวม (pneumonia) ร่วมด้วย แต่ถ้าหากมีอาการรุนแรงปอดบวม และมีภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) แล้ว อาจให้ยาในกลุ่ม protease inhibitor (lopinavir/ritonavir) และยาในกลุ่ม corticosteroid (เช่น dexamethasone) ร่วมด้วย

นอกจากนี้ในการป้องกันการติดต่อนั้น หลายประเทศใช้วิธี “lock down” ปิดการเดินทางเข้าออก ระหว่างเมือง ระหว่างประเทศเพื่อลดการแพร่กระจายของเชื้อและลดการสัมผัสเชื้อ ซึ่งอาจจะส่งผลให้เกิดปัญหาอื่น ๆ ตามมา เช่น ปัญหาทางด้านเศรษฐกิจ สังคม การขนส่ง เป็นต้น หลายประเทศจึงพยายามพัฒนาวิธีป้องกันการติดเชื้อไวรัส หนึ่งในวิธีที่จะป้องกันได้ดีก็คือ “วัคซีน” ซึ่งมีวัคซีนป้องกันโรคโควิด19 หลายชนิด หลายบริษัท ได้รับการอนุมัติให้ใช้กรณีฉุกเฉินแล้วในหลายประเทศ เช่น Moderna COVID-19 vaccine (mRNA-1273) และ Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2 หรือ Tozinameran หรือ Comirnaty) ในสหรัฐอเมริกา Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) ในประเทศอังกฤษ ซึ่งนับว่าเป็นวัคซีนชนิดใหม่ที่ยังไม่เคยใช้มาก่อน นอกจากนี้ยังมีวัคซีนอีกหลากหลายรูปแบบที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน และอีกหลายรูปแบบที่ยังอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยทั้งในระยะก่อนคลินิก และระยะคลินิก และที่สำคัญจำนวนคนที่ได้รับวัคซีนทั่วโลกมีมากกว่าจำนวนคนที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แล้ว และแนวโน้มจะมากขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งเป็นการระดมฉีดวัคซีน (mass vaccination) เพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกันหมู่ หรือ herd immunity นั่นเอง

ไวรัสโคโรนา 2019

ไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) เป็นไวรัสกลุ่มเดียวกับ Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ที่เคยระบาดใน พ.ศ. 2545 และ Middle East Respiratory syndrome (MERS) ⁽¹⁾ ที่เคยระบาดใน พ.ศ. 2555 โดยอยู่ใน family *Coronaviridae*, subfamily *Coronavirinae*, order *Nidovirales* โดยมีรูปร่างดังแสดงในรูปที่ 1 ไวรัสมีเปลือกหุ้มสารพันธุกรรมชนิด RNA สายเดี่ยว (single strand RNA) ซึ่งเป็นสาย positive-sense RNA (+ssRNA) หรือสายที่สามารถแปลรหัสพันธุกรรม (translation) ออกมาเป็นโปรตีนได้นั่นเอง มีความยาวประมาณ 30 กิโลเบสไว้ภายใน ซึ่งสาย RNA นี้มี 6 open reading frames (ORF)⁽¹⁾ โดยเกินกว่าครึ่งจะเป็น ORF1a/b ซึ่งเมื่อแปลรหัสพันธุกรรมจะได้ non-structural proteins 1-16 (nsp1-16) ส่วนใหญ่จะเป็นเอนไซม์ protease และเอนไซม์ที่จำเป็นในการเพิ่ม

จำนวนของไวรัส (replication) และที่ปลายด้าน 3' จะมีโปรตีนจำเป็นหลัก ๆ อีก 4 ชนิด ได้แก่ spike (S), membrane (M), envelope (E) และ nucleocapsid (N) ซึ่งไวรัสทั้ง 3 ชนิด (SARS, MERS, SARS-CoV-2) จะมีลักษณะที่แตกต่างกันตรงตำแหน่งบริเวณระหว่าง 4 โปรตีนหลักนี้ เช่น 3a/b⁽²⁾

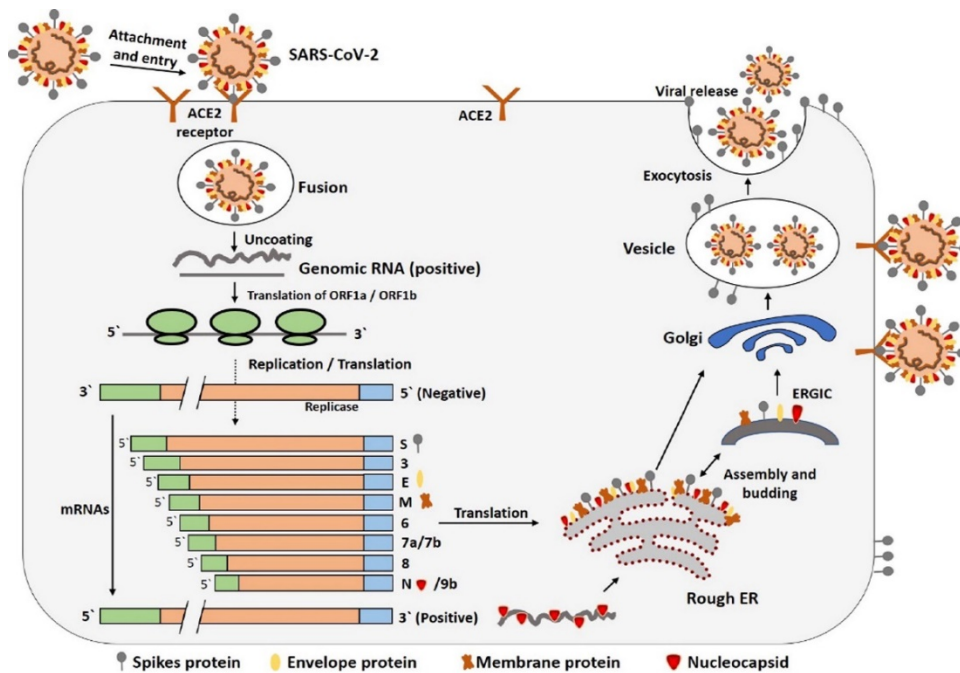


รูปที่ 1 โครงสร้างของไวรัส SARS-CoV2 [ที่มา⁽³⁾]

ไวรัส SARS-CoV-2 ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (coronavirus disease 2019) หรือที่รู้จักกันว่าโรคโควิด 19 (COVID-19) โดยอาการของคนส่วนใหญ่จะไม่รุนแรง โดยมีอาการไข้ ไอ บางคนอาจจะไม่มีไข้ ก่อนเข้ารับการรักษา และบางคนอาจมีอาการทางระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย เช่น อาการท้องเสีย ทั้งนี้ส่วนใหญ่จะหายได้เอง แต่บางคนอาจจะเกิดการติดเชื้อในทางเดินหายใจ และกลายเป็นปอดบวม หรือปอดอักเสบรุนแรงได้ (severe pneumonia) ถ้าไม่ได้รับการรักษาทันที่ หรือการมีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วยก็ทำให้มีโอกาสเสียชีวิตได้⁽⁴⁾

SARS-CoV-2 จะใช้ส่วน S protein จับกับตัวรับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)⁽⁵⁾ ที่ผิวของเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) แล้วเกิดกระบวนการเอนโดไซโทซิส (endocytosis) โดยรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์ผ่านเข้าไปยังเซลล์เจ้าบ้านเกิดเป็นเอนโดโซม (endosome) หลังจากนั้นกลายเป็นไลโซโซม (lysosome) เพื่อนำสารพันธุกรรมของไวรัสเข้าสู่ภายในของเซลล์เจ้าบ้าน สายพันธุกรรมอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (+ssRNA) จะเกิดกระบวนการแปลรหัสพันธุกรรม (translation) ได้เป็นโปรตีนสายยาว (polyprotein) แล้วถูกตัดด้วยเอนไซม์

โปรตีเอส (protease) เพื่อได้เป็นโปรตีนที่จำเป็นในการเพิ่มจำนวนไวรัส (โดยเฉพาะในกระบวนการการจำลองแบบ หรือ replication เช่น เอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase; RdRp) และไวรัสจะเริ่มกระบวนการเพิ่มจำนวนโดยเริ่มจากการเพิ่มจำนวนสาย RNA ให้มากขึ้น ทำให้เกิดกระบวนการแปลรหัสพันธุกรรมเพื่อให้ได้เป็นโปรตีนที่จำเป็นในการจำลองไวรัสตัวใหม่ และเกิดการปลดปล่อยไวรัสตัวใหม่ออกจากเซลล์เจ้าบ้าน เพื่อไปยังเซลล์เจ้าบ้านใหม่ต่อไป (ดังแสดงในรูปที่ 2)⁽⁶⁾



รูปที่ 2 วงจร (life cycle) ของ SARS-CoV-2 ในเซลล์เจ้าบ้าน [ตีมา⁽⁶⁾]

การรักษาโรคโควิด 19 นั้น เนื่องจากเป็นโรคอุบัติใหม่ (emerging disease) จึงยังไม่มียาที่ใช้รักษา โดยเฉพาะ แต่เนื่องจากทราบถึงวงจรชีวิต (life cycle) ของไวรัส SARS-CoV-2 และจากการศึกษาการรักษาไวรัสในอดีต ทั้ง SARS-CoV, MERS-CoV, HIV และอีโบล่า (Ebola) จึงมีการนำยาต้านไวรัส (antiviral agents) เช่น กลุ่ม protease inhibitors กลุ่ม nucleoside/nucleotide analogues หรือยากกลุ่มอื่น ๆ ที่คาดว่าจะมีผลในการรักษาการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ ยาต้านการอักเสบ เป็นต้น ยาบางตัวสามารถรักษาอาการได้ดี และคาดว่าจะใช้รักษาโรคโควิด 19 ได้ และปัจจุบันแม้ยาบางตัวจะได้รับการรับรองให้ใช้ในบางประเทศแล้ว เช่น remdesivir ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; US-FDA) และองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency; EMA) สำหรับประเทศไทยแนวทางการรักษาตามกรมการแพทย์ ได้แนะนำให้ใช้ favipiravir เป็นต้น และปัจจุบันยาหลายตัวมีการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 แล้ว⁽⁷⁾

สำหรับการป้องกันนั้นนอกจากแนะนำให้ใส่หน้ากากอนามัย หรือหน้ากากผ้า ล้างมือด้วยสบู่ และน้ำเป็นประจํา หรือถูมือด้วยเจลแอลกอฮอล์ เป็นต้นแล้ว หลายประเทศเริ่มทยอยฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 รวมถึงประเทศไทยได้เริ่มฉีดวัคซีนให้กับบุคลากรทางการแพทย์ และผู้มีความเสี่ยงสูงแล้ว

วัคซีนโควิด 19

“วัคซีน” เป็นชีววัตถุชนิดหนึ่งที่ใช้สำหรับสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน เพื่อป้องกันการเกิดโรค โดยการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันด้วยวิธีนี้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูง และมีความคุ้มค่ามากที่สุด (cost effectiveness) ⁽⁸⁾

เดิมวัคซีนสามารถแบ่งชนิดออกได้เป็น 2 ชนิดหลัก ๆ ตามเชื้อก่อโรค คือวัคซีนจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial vaccines) และวัคซีนจากเชื้อไวรัส (viral vaccines) และสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามการมีชีวิตของเชื้อโรค คือ

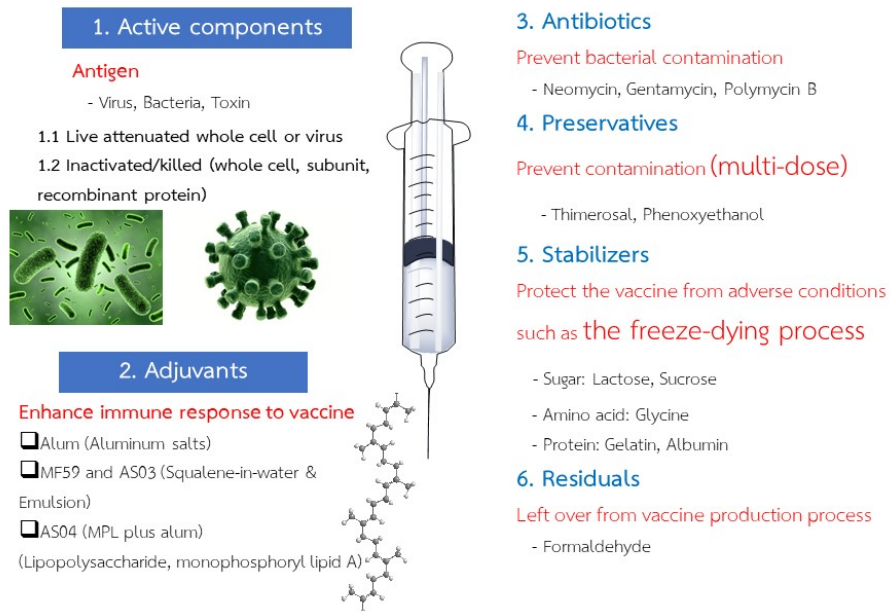
1. **วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์** (live attenuated whole cell or virus) ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีส่วนประกอบเป็นเชื้อที่ยังมีชีวิตอยู่แต่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ลง เช่น วัคซีนโปลิโอชนิดกิน (oral polio vaccine, OPV) วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดหยอดจมูก (influenza; intranasal)
2. **วัคซีนเชื้อตาย** (inactivated or killed) ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีส่วนประกอบเป็นเชื้อที่ไม่มีชีวิตแล้ว โดยอาจจะใช้ชิ้นส่วนทั้งหมดของเชื้อ หรือแค่บางชิ้นส่วน (subunit) ซึ่งอาจจะเป็นส่วนของโปรตีน (ส่วนใหญ่) พอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharides) หรือพิษ (toxin) โดยวิธีที่ได้มาของเชื้อจะโดยการเลี้ยงเชื้อ หรือการใช้เทคนิควิธีโปรตีนสายผสม (recombinant protein) ก็ได้ วัคซีนเชื้อตาย เช่น วัคซีนไข้หวัดใหญ่ (influenza vaccine) ชนิดฉีด

เมื่อเปรียบเทียบชนิดของเชื้อแล้วพบว่า เชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ทั้งตัวที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลงจะมีความแรง (potency) หรือประสิทธิภาพ (efficacy) ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าชนิดเชื้อตาย ซึ่งชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์อาจให้ในปริมาณ และจำนวนครั้งก็น้อยกว่าชนิดเชื้อตาย แต่ข้อเสียของวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์จะต้องระวังในคนที่ภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น หญิงตั้งครรภ์ หรือคนที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressants) เพราะเชื้อที่อ่อนฤทธิ์ลงอาจก่อโรคได้ในคนกลุ่มนี้ แต่สำหรับเชื้อตายซึ่งมีความปลอดภัยมากกว่า ก็จะมีข้อจำกัดในด้านปริมาณของเชื้อและระยะเวลาที่ใช้กระตุ้นอาจมากกว่าชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ แต่ข้อดีของวัคซีนทั้ง 2 ชนิดที่เหมือนกันเป็นวัคซีนชนิดที่ใช้กันมานานแล้ว จึงเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ การทำงานของวัคซีน รวมทั้งความปลอดภัยจากการใช้วัคซีน นอกจากตัวเชื้อจะเปรียบเสมือนตัวยาสําคัญแล้ว ในวัคซีนยังมีส่วนประกอบอื่น ๆ อีก เพื่อให้ตัวเชื้อคงตัวสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ เพิ่มการทำงานของตัววัคซีน หรือแม้แต่ป้องกันการปนเปื้อนจากเชื้ออื่นในขั้นตอนการผลิต หรือจากการเปิดใช้ซ้ำเป็นต้น ซึ่งจะได้กล่าวดังต่อไปนี้

วัคซีนประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ ดังนี้ ดังแสดงในรูปที่ 3 ⁽⁹⁾

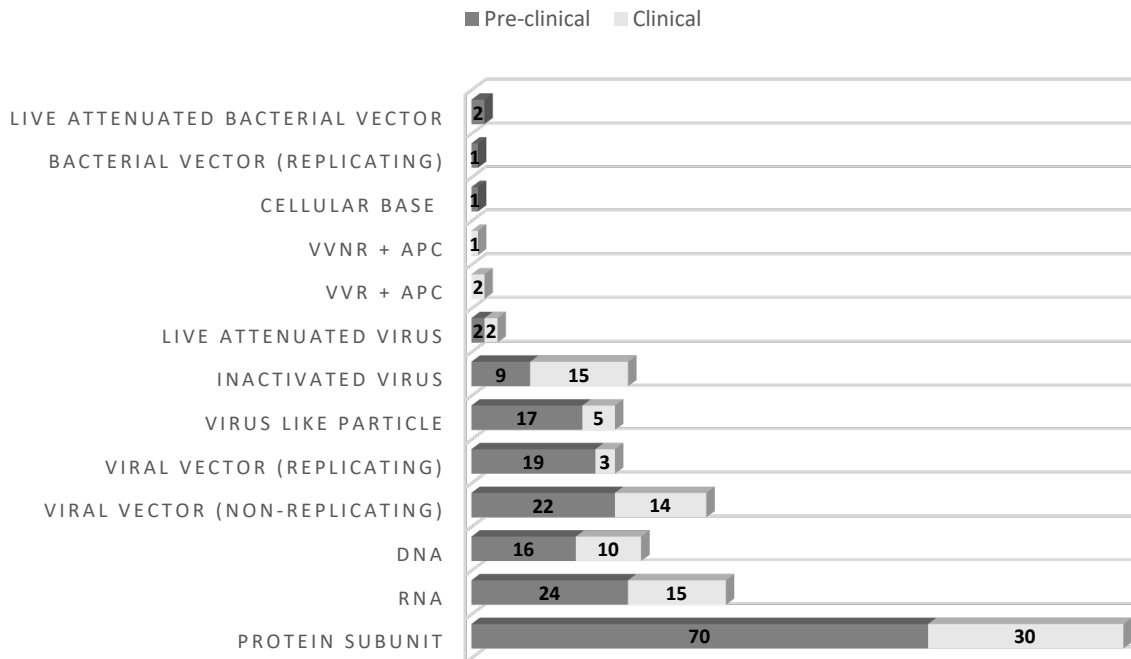
1. แอนติเจน (antigen) หรือ สารก่อภูมิคุ้มกัน (immunogen) เช่น เชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส ชิ้นส่วนชนิดโปรตีน เป็นต้น
2. สารเสริมการออกฤทธิ์ (adjuvant) เพื่อช่วยกระตุ้นการทำงานของวัคซีน ที่นิยมใช้ในสูตรตำรับ และ US-FDA อนุมัติให้ใช้ได้เช่น เกลืออลูมิเนียม (aluminum salts) อิมัลชัน (emulsion) ชนิดสควาลีน อิมัลชัน (squalene emulsion) เป็นต้น
3. สารกันเสีย (preservative) ซึ่งแบ่งได้เป็น
 - a. สารเพิ่มความคงตัว (stabilizer) วัคซีนส่วนใหญ่เป็นโปรตีน เพราะฉะนั้นจำเป็นต้องเติมสารเพิ่มความคงตัว เพื่อให้โปรตีนยังคงสภาพสามารถออกฤทธิ์ได้ เช่น เกลือ (salts) กรดอะมิโน น้ำตาล (sugar) โปรตีน เป็นต้น เพื่อสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี
 - b. ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial) วัคซีนบางชนิดจะอยู่ในรูปของ multi-dose vials (หรือ 1 ขวดแบ่งใช้ได้หลายครั้ง) จึงจำเป็นต้องใส่ยาต้านจุลชีพลงไปเพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพอื่นที่จะมาปนเปื้อน เช่น thimerosal, benzethonium chloride, phenol และ 2-phenoxyethanol เป็นต้น
4. ส่วนประกอบอื่น ๆ หรือส่วนประกอบที่ตกค้างจากขั้นตอนการผลิต เช่น น้ำกระสายยา สารทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ หรือหมดฤทธิ์ลง ยาต้านจุลชีพ ชิ้นส่วนของสิ่งมีชีวิต เป็นต้น โดยอาจแบ่งได้เป็น
 - a. สารทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ (inactivation residuals) เช่น formaldehyde เป็นต้น
 - b. ส่วนประกอบที่หลงเหลือจากการเลี้ยงเซลล์ (residual cell culture materials) โดยส่วนใหญ่จะเป็นยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เช่น ยา streptomycin, polymyxin B, neomycin, gentamicin และนอกจากนี้อาจจะเป็นโปรตีนจากเศษชิ้นส่วน หรือจากอาหารเลี้ยงเซลล์ เช่น albumin เป็นต้น

Vaccine Components



รูปที่ 3 ส่วนประกอบของวัคซีน

วัคซีนสำหรับป้องกันโรคโควิด 19 ที่กำลังพัฒนา



รูปที่ 4 ชนิดของวัคซีน และจำนวนของวัคซีนโควิด 19 ที่กำลังพัฒนาในการทดลองระยะพรีคลินิก และระยะคลินิก (ดัดแปลงจาก <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> วันที่ 7 พฤษภาคม 2564)

สำหรับวัคซีนป้องกันโควิด 19 นั้น นอกจากวัคซีนชนิดเดิมทั้งเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ และเชื้อตายแล้ว ข้อมูลล่าสุดจากเว็บไซต์ (website) ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) เมื่อวันที่ 7 พฤษภาคม พ.ศ.2564 พบว่ามีวัคซีนที่กำลังพัฒนาในระยะก่อนคลินิก (pre-clinical trial) จำนวน 183 วัคซีน และมีวัคซีนที่เข้าสู่การศึกษาทางคลินิก (clinical trials) แล้วจำนวน 97 วัคซีน (ดังแสดงในรูปที่ 4) วัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีน หรือ protein subunit เป็นชนิดที่มีการพัฒนามากที่สุด รองลงมาเป็นวัคซีนชนิดกรดนิวคลีอิก โดยแบ่งเป็นชนิดวัคซีน RNA จำนวน 39 วัคซีน, ชนิดวัคซีน DNA จำนวน 26 วัคซีน และชนิดวัคซีน viral vector โดยแบ่งเป็นชนิดวัคซีน non-replicating viral vector จำนวน 36 วัคซีน, ชนิดวัคซีน replicating viral vector จำนวน 22 วัคซีน นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาวัคซีนอีกหลายชนิด หลายรูปแบบ เช่น viral-like particle (VLP), bacterial vector เป็นต้น⁽¹⁰⁾

เมื่อพิจารณาถึงตำแหน่งของไวรัสที่ถูกนำมาพัฒนาเป็นวัคซีนส่วนใหญ่จะนำบริเวณ Spike (S) protein หรือเฉพาะบริเวณ Receptor Binding Domain (RBD) เนื่องจากเป็นบริเวณที่ใช้จับกับ ACE2 และจากการศึกษาการพัฒนาวัคซีนชนิด subunit สำหรับป้องกัน SARS-CoV และ MERS-CoV พบว่าบริเวณที่น่าจะมีผลกระทบภูมิคุ้มกันได้ดีนั้นคือบริเวณ S1 และ S2 ของ S protein และ N protein⁽³⁾

นอกจากชนิดของวัคซีน หรือ สารก่อภูมิคุ้มกัน แล้วสารเสริมการออกฤทธิ์ หรือ สารเสริมการออกฤทธิ์ ก็มีการใช้ร่วมกับ สารก่อภูมิคุ้มกัน ที่หลากหลาย ทั้งชนิดที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในวัคซีนได้แล้ว เช่น Alum, AS03, MF59 และ CpG1018 เป็นต้น และ สารเสริมการออกฤทธิ์ ชนิดใหม่ เช่น Matrix-M™ วิธีการนำส่ง หรือ การพาวัคซีนเข้าสู่เซลล์นั้น (delivery system) มีหลายวิธี เช่น viral vector [ทั้ง non-replicating viral vector เช่น adenovirus, lentivirus และ replicating viral vector เช่น Modified Vaccinia Ankara (MVA) เป็นต้น] การใช้วิธีทางเคมี เช่น การกักเก็บสารพันธุกรรม (nucleic acid) ไว้ภายใน lipid nanoparticle (LNP) การใช้วิธีทางฟิสิกส์ เช่นการใช้ไฟฟ้ากระตุ้นให้เกิดรูที่เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) หรือ วิธี electroporation

ในบทความนี้ได้รวบรวม และสรุปชนิดของวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ที่อนุมัติให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน และกำลังวิจัยและพัฒนาทั้งในระยะก่อนคลินิก และระยะคลินิก โดยเริ่มจากวัคซีนชนิดดั้งเดิม (conventional vaccines) ก่อน ได้แก่ วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ วัคซีนชนิดเชื้อตาย (ทั้งชนิดทั้งตัว และชิ้นส่วนโปรตีน)

1. **วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์** (live-attenuated vaccine) ที่ทำการศึกษาในระยะคลินิกมี 2 วัคซีน คือ วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ **COVI-VAC** พัฒนาโดยบริษัท Codagenix, Inc. และ Serum Institute of India Pvt.Ltd. โดยมีวิธีบริหารวัคซีนโดยการพ่นจมูก (intranasal) ซึ่งกำลังศึกษาอยู่ในระยะที่ 1 เพื่อศึกษาถึงขนาดของวัคซีน (dose) แบ่งเป็นขนาดสูง กลาง และต่ำ รวมถึงจำนวนครั้งในการให้วัคซีนแบบครั้งเดียว หรือ 2 ครั้ง โดยให้ห่างกัน 28 วัน ด้วยวิธีฉีดพ่นเข้าจมูก (intranasal; IN) วัคซีนนี้วิจัยและพัฒนาโดยบริษัท Codagenix, Inc. ใช้เทคนิควิธีที่เรียกว่า Synthetic Attenuated Virus Engineering (SAVE)

ในการสังเคราะห์หรือสร้าง (construct) และเพิ่มจำนวนไวรัส ซึ่งสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และมีความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง อีกวัคซีนคือ **MV-014-212** ซึ่งพัฒนาโดย Meissa Vaccines, Inc. โดยใช้เทคนิควิธีที่เคยใช้ในการสังเคราะห์ Respiratory Syncytial Virus (RSV) เพื่อผลิตวัคซีน RSV ซึ่งเรียกเทคนิควิธีนี้ว่า AttenuBlock⁽¹¹⁾ โดยให้ RSV ที่สังเคราะห์ขึ้นมีส่วนของ S protein ของไวรัสโคโรนา 2019 กำลังศึกษาในระยะที่ 1 โดยศึกษาการบริหารด้วยการฉีดพ่นเข้าจมูก แบบครั้งเดียวกับ 2 ครั้ง ห่างกัน 35 วัน ศึกษาในประชากร 2 ช่วงอายุ ได้แก่ประชากรในช่วงอายุ 18-55 ปี กับ 56-69 ปี นอกจากนี้ยังมีวัคซีนของอีก 2 บริษัท ที่อยู่ในช่วงก่อนคลินิกโดยเป็น codon deoptimized live attenuated vaccine ได้แก่วัคซีนที่พัฒนาโดย มหาวิทยาลัย Mehmet Ali Aydinlar ร่วมมือกับ Acibadem Labmed Health Services AS ประเทศตุรกี และ วัคซีนที่พัฒนาโดย Indian Immunology Ltd. ประเทศอินเดีย ร่วมมือกับ มหาวิทยาลัย Griffith ประเทศออสเตรเลีย ซึ่งวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์นี้คาดหวังว่าจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี และสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้นานในร่างกายหลังจากได้รับวัคซีนเนื่องจากมีลักษณะใกล้เคียงกับไวรัสโคโรนา 2019 มากที่สุด รวมทั้งเป็นชนิดวัคซีนที่มีใช้มานานจึงเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นได้เป็นอย่างดี

2. **วัคซีนชนิดเชื้อตาย (killed or inactivated vaccine)** มีวัคซีนที่ทำการศึกษาทางคลินิก 15 วัคซีนส่วนใหญ่บริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ intramuscular injection (IM) ให้ 2 ครั้ง หลังจากฉีดครั้งแรก 1 เข็ม แล้วเข็มที่ 2 ซึ่งเป็นเข็มกระตุ้น หรือ booster อาจจะฉีดหลังจากนั้นอีก 14 วัน (2 สัปดาห์) หรือ 21 วัน (3 สัปดาห์) หรือ 28 วัน (4 สัปดาห์) มีบางวัคซีนที่บางประเทศอนุมัติ (approved) ให้ใช้ได้แล้ว ซึ่งได้แก่ **Covaxin** ของบริษัท Bharat Biotech ในประเทศอินเดีย ผลิตจากไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์ NIV-2020-770 (ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์ตรงตำแหน่ง S protein กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 614 เปลี่ยนจาก aspartic acid เป็น glycine) ทำให้หมดฤทธิ์ หรือ inactivate ด้วย β -propiolactone มี aluminum hydroxide เจล (Algel) ที่ดูดซับสารเคมีกลุ่ม imidazoquinoline (IMDG) ซึ่งเป็น toll-like receptor (TLR) 7/8 agonist ไว้เป็นสารเสริมการออกฤทธิ์ จะกระตุ้น T-helper 1 โดยผ่านการทำงานของ toll-like receptor (TLR) 7/8 ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม ฉีดเข็มแรกกับเข็มที่ 2 ห่างกัน 14 วัน⁽¹²⁻¹⁶⁾ (อนุญาตให้ใช้ในกรณีฉุกเฉิน หรือ Emergency Use Authorization; EUA) **BBIBP-CorV** ของบริษัท Sinopharm ประเทศจีน ซึ่งร่วมมือกับ Beijing Institute of Biological ผลิตจากไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์ HB02^(17, 18) โดยได้รับการอนุมัติให้ใช้ในหลายประเทศนอกจากประเทศจีน เช่น จอร์แดน อิรัก อียิปต์ และปากีสถาน เป็นต้น นอกจากนี้บริษัท Sinopharm ก็มีวัคซีนเชื้อตายอีกชนิดหนึ่งด้วยเช่นกัน โดยร่วมมือกับ Wuhan Institute of Biological ผลิตจากไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์ WIV04⁽¹⁹⁾ โดยวัคซีนเชื้อตายทั้ง 2 ชนิดของ Sinopharm นั้นจะฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม คือเริ่มฉีดเข็มแรก กับเข็มที่ 2 ห่างกัน 21 วัน **CoronaVac** (หรือ PiCoVacc) ของบริษัท Sinovac

ในประเทศจีน ผลิตจากไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์ CN2⁽²⁰⁾ ซึ่งนอกจากประเทศจีนแล้ว ก็มีประเทศอื่น ๆ อีกที่อนุญาตให้ใช้วัคซีนชนิดนี้ เช่น บราซิล ชิลี อินโดนีเซีย และตุรกี บริหารวัคซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม คือเริ่มฉีดเข็มแรก กับเข็มที่ 2 ห่างกัน 14-28 วัน รวมทั้งประเทศไทย ก็ได้รับอนุมัติให้ใช้วัคซีนของ Sinovac ด้วยเช่นกัน (เมื่อวันที่ 22 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2564) โดยวัคซีนเชื้อตายทั้ง 3 วัคซีนจากบริษัทในประเทศจีนนี้เป็นวัคซีนที่เลี้ยง และเพิ่มจำนวนไวรัสโดยเลี้ยงไวรัสในเซลล์ (cell-based) ทำให้วัคซีนหมดฤทธิ์ด้วย β -propiolactone และใช้ aluminum hydroxide (alum) เป็นสารเสริมการออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน

วัคซีนเชื้อตายอีก 2 วัคซีนที่กำลังศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ได้แก่ วัคซีน *QazCovid-in* ของ Research Institute of Biological Safety Problems Rep of Kazakhstan ในประเทศคาซัคสถาน และวัคซีนเชื้อตาย ของ Chinese Academy of Medical Sciences และ Institute of Medical Biology ในประเทศจีน ทั้ง 2 วัคซีน แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม เช่นเดียวกับวัคซีนเชื้อตายชนิดอื่น ๆ ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น นอกจากนี้ยังมีวัคซีนชนิดเชื้อตายอื่น ๆ ที่กำลังศึกษาอยู่ในระยะคลินิก เช่น วัคซีน *VLA2001* ซึ่งพัฒนาโดยบริษัท Valneva และ National Institute of Health Research, United Kingdom โดยเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย ตัวแรกในยุโรป ใช้ สารเสริมการออกฤทธิ์ 2 ชนิด คือ alum และ CpG1018 เช่นเดียวกับวัคซีนเชื้อตายที่พัฒนาโดย The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBITAK) ก็ใช้ alum และ CpG oligonucleotide (ODN) เป็นสารเสริมการออกฤทธิ์ แต่บริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) วัคซีน *EUROCOV-VAC* ซึ่งพัฒนาโดยมหาวิทยาลัย Erciyes ประเทศตุรกีเช่นเดียวกัน และมีวัคซีนเชื้อตายที่กำลังพัฒนาโดยบริษัทหรือหน่วยงานอื่น ๆ อีก เช่น Shifa Pharmed Industrial Co. ประเทศอิหร่าน, Organization of Defensive Innovation and Research ประเทศอิหร่าน, Kocak Farma ประเทศตุรกี, KM Biologic Co., Ltd. ประเทศญี่ปุ่น

สำหรับประเทศไทย มหาวิทยาลัยมหิดล โดยความร่วมมือขององค์การเภสัชกรรม และ Icahn School of Medicine at Mount Sinai สหรัฐอเมริกา ได้พัฒนาวัคซีน *NDV-HXP-S* ซึ่งใช้ Newcastle disease virus (-ssRNA) เป็น viral vector เป็นไวรัสใน family *Paramyxoviridae* ก่อโรคในสัตว์ปีก (avian) ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตัวนี้มาก่อน (pre-existing immunity) ในคน และมีต้นทุนในการผลิตต่ำ เพราะสามารถผลิตได้ในไข่ไก่⁽²¹⁾ โดยตัวไวรัสจะมีลักษณะของ S protein ที่อยู่ในรูปแบบที่มี proline 6 ตำแหน่ง หรือ Hexapro ซึ่งจะช่วยให้ S protein อยู่ในลักษณะที่เป็น prefusion ที่คงตัวมากขึ้น (จับกับตัวรับ ACE2 ได้ดี หรืออีกนัยหนึ่งก็คือสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี) โดยมีการเปลี่ยนกรดอะมิโนเป็น proline เพิ่มอีก 4 ตำแหน่ง (F817P, A892P, A899P, A942P) จาก S-2P (K986P, V987P) ซึ่งวัคซีน mRNA นิยมพัฒนาโดยให้ S protein อยู่ในลักษณะนี้ (จะกล่าวถึงใน

รายละเอียดต่อไป)⁽²²⁾ วัคซีนนี้ศึกษาถึงการใช้หรือไม่ใช้ CpG1018 ซึ่งเป็นสารเสริมการออกฤทธิ์ร่วมด้วย และศึกษาถึงขนาดต่าง ๆ ของวัคซีนซึ่งจะบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม ห่างกัน 28 วัน

นอกจากตัวเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์แล้ว เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน วัคซีนชนิดนี้จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้น้อยกว่าวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ดังนั้นสารเสริมการออกฤทธิ์จึงเป็นส่วนสำคัญที่จะช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และเนื่องจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ถูกทำให้หมดฤทธิ์ก่อโรคไม่ได้แล้ว วัคซีนชนิดนี้จึงมีความปลอดภัยที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (ซึ่งอาจจะสามารถก่อโรคได้ในคนที่ภูมิคุ้มกันต่ำ)

3. **วัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีน (protein subunit vaccine)** วัคซีนชนิดนี้เป็นชนิดที่ต่างจาก 2 ชนิดที่ได้กล่าวมาแล้ว เพราะเป็นเพียงแค่ชิ้นส่วนของไวรัสโคโรนา 2019 เท่านั้น ไม่ได้นำมาทั้งตัวหรือนำทุกส่วนของไวรัสมาใช้เป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน โดยชิ้นส่วนโปรตีนที่ใช้มักเป็นส่วนที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี ซึ่งการได้มาของโปรตีนนั้นอาจจะได้มาจากตัวเชื้อที่ตายแล้วโดยตรง หรือใช้เทคโนโลยีชีวภาพ หรือเทคนิควิธีอื่น ๆ วัคซีนชนิดนี้มีการวิจัยและพัฒนาเป็นจำนวนมากที่สุด วัคซีน *EpiVacCorona* ของ Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector” ในประเทศรัสเซีย เป็นวัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีนชนิดแรกที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในรัสเซียได้ (เป็นวัคซีนตัวที่ 2 ต่อจาก *Sputnik V*) โดยอนุญาตให้ใช้เมื่อวันที่ 19 มกราคม 2564 ที่ผ่านมา *EpiVacCorona* เป็นวัคซีนที่สังเคราะห์ peptide antigens ซึ่งเป็น multi-epitope (มีชิ้นส่วนโปรตีนหลายส่วนที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้) และมี aluminium hydroxide (alum) เป็นสารเสริมการออกฤทธิ์ หลังจากทราบผลของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 และกำลังจะศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

เมื่อพิจารณาถึงสารก่อภูมิคุ้มกัน หรือส่วนที่ใช้กระตุ้นภูมิคุ้มกันจากวัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีนนั้น สามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิดได้แก่ (ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1)⁽²³⁾

- 3.1 ส่วนที่เป็น S-protein ทั้งหมด (full-length S protein) เช่น *NVX-CoV2373* ของบริษัท Novavax *COVAX-19* ของบริษัท Vaxine Pty.Ltd. เป็นต้น
- 3.2 ส่วนที่เป็นส่วนที่ใช้จับกับรีเซพเตอร์ หรือ Receptor Binding Domain (RBD) เช่น *AdimrSC-2f* ของบริษัท Adimmune *FINLAY-FR_1/2* ของ Instituto Finlay de Vacunas Cuba *KBP-201* ของ Kentucky Bioprocessing, Inc. เป็นต้น
- 3.3 ส่วนโปรตีนหลายส่วนที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ (multi-epitope) เช่น *EpiVacCorona* ของ Vektor Laboratories, Russia *CoVax-1* ของ University Hospital Tuebingen เป็นต้น

ตารางที่ 1 ตัวอย่างวัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีน แยกตามชนิดของ สารก่อภูมิคุ้มกัน เทคโนโลยีในการผลิต และ สารเสริมการออกฤทธิ์

วัคซีน	ผู้พัฒนา	เทคโนโลยีในการผลิต	สารเสริมการออกฤทธิ์	การทดลองทางคลินิก
Full-length S protein				
<i>NVX-CoV2373</i>	Novavax	เซลล์แมลง	Matrix M	Phase 3
<i>S-protein</i>	Sanofi Pasteur/GSK	เซลล์แมลง	AS03	Phase 1/2
<i>SCB-2019 trimer</i>	Clover Biopharmaceuticals Inc. / GSK / Dynavax	Chinese hamster Ovary cells (CHO cells)	Alum + CpG1018 or AS03	Phase 2/3
<i>S-2P (MVC-COV1901)</i>	Medigen Vaccine Biologics Corporation / NIAID / Dynavax	CHO cells	Alum + CpG1018	Phase 2
<i>Covax-19</i>	Vaxine Pty Ltd./Medytox	เซลล์แมลง	AdvaxCpG55.2	Phase 1
<i>Nanocovax</i>	Nanogen Pharmaceutical Biotechnology	CHO cells	Alum	Phase 1/2
<i>S-268019</i>	Shionogi	เซลล์แมลง		Phase 1/2
<i>Razi Cov Pars</i>	Razi Vaccine and Serum Research Institute			Phase 1
<i>SpFN</i>	Walter Reed Army Instituted Research		Army Liposome Formulation containing QS21 (ALFQ)	Phase 1
<i>EuCorVac-19</i>	EuBiologics Co., Ltd.			Phase 1/2
RBD-based vaccines				
<i>AdmirSC-2f</i>	Adimmune	Baculovirus/Sf9	Alum	Phase 1
<i>SARS-CoV-2-RBDN1C1 (BECOV2)</i>	Biological E/BCM	ยีสต์	Alum + CpG	Phase 1/2
<i>FINLAY-FR-1/2</i>	Instituto Finaly de Vacunas, Cuba			Phase 2
<i>KBP-201</i>	Kentucky Bioprocessing, Inc.	พืช		Phase 1/2
<i>RBD Dimer</i>	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	CHO cells	Aluminum preparation	Phase 3
<i>RBD</i>	West China Hospital, Sichuan University P	Baculovirus/Sf9	Alum	Phase 2
<i>Mambisa (CIGB-669)</i>	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)		Hepatitis B virus Nucleocapsid	Phase 1/2
<i>Abdala (CIGB-66)</i>	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)		Aluminum hydroxide	Phase 1/2
<i>SARS-CoV-2-RBD-Fc fusion part</i>	University Medical Center Groningen / Akston Bioscience Inc.			Phase 1/2
<i>GBP510</i>	SK Bioscience Co., Ltd.		AS03 (aluminum hydroxide)	Phase 1/2
<i>MF59 adjuvanted SARS-CoV2-Sclamp</i>	The University of Queensland	CHO cells	MF59	Phase 1
<i>NBP2001</i>	SK Bioscience Co., Ltd.		Alum	Phase 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างวัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีน แยกตามชนิดของ สารก่อภูมิคุ้มกัน เทคโนโลยีในการผลิต และ สารเสริมการออกฤทธิ์ (ต่อ)

วัคซีน	ผู้พัฒนา	เทคโนโลยีในการผลิต	สารเสริมการออกฤทธิ์	การทดลองทางคลินิก
Multi-epitope vaccines				
<i>Multitope Peptide-based Vaccine (MPV) (UB-612)</i>	COVAXX / United Biomedical Inc.	Peptides	CpG and Alum (AdjuPhos®)	Phase 2/3
<i>EpiVacCorona</i>	Vektor Laboratories, Russia	Chemical synthesis	Alum	Phase 3
<i>CoVac-1</i>	University Hospital Tuebingen	Peptide	Montanide ISA51	Phase 1
<i>COVAC1 + COVAC2</i>	Vaccine and Infectious Disease Organization (VIDO) / Seppic and the Vaccine Formulation Institute (VFI)	Cell line	Squalene in water emulsion (SWE adjuvant)	Phase 1/2
<i>ReCOV</i>	Jiangsu Rec-Biotechnology	CHO cell	BFA03	Phase 1

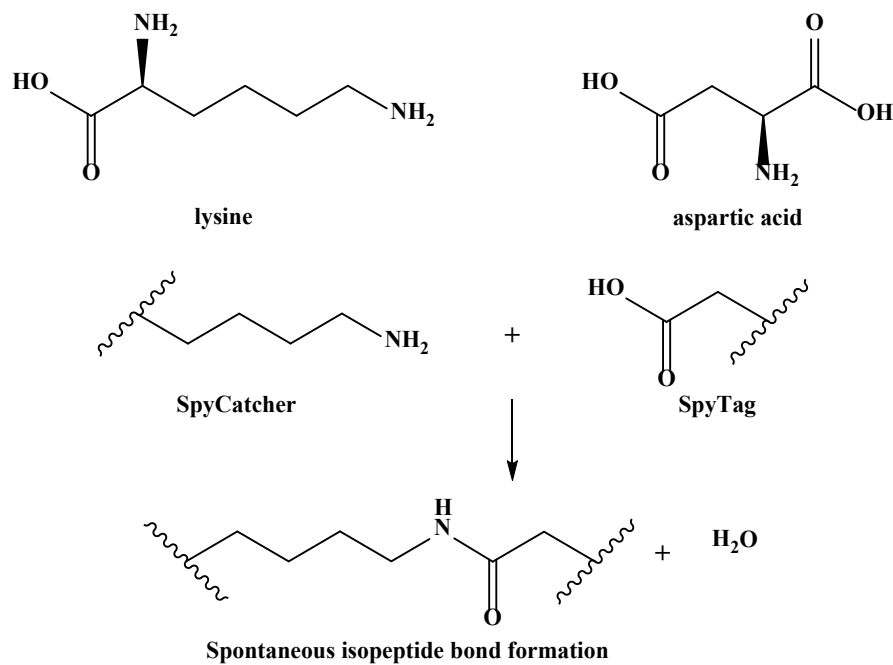
เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดเชื้อตาย การใช้ สารเสริมการออกฤทธิ์ เป็นสิ่งจำเป็น เพื่อช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้กับ ชิ้นส่วนโปรตีนที่ใช้เป็น สารก่อภูมิคุ้มกัน ซึ่ง สารเสริมการออกฤทธิ์ ที่นิยมใช้ยังคงเป็น alum และรองลงมาเป็น cytidine monophosphate guanosine oligonucleotide (CpG ODN) นอกจากนี้ มี สารเสริมการออกฤทธิ์ ชนิดใหม่ ๆ ที่ยังไม่ได้รับรองให้ใช้ในวัคซีนมาก่อน เช่น Matrix-M™ (มีส่วนประกอบของ saponin) และ MontanideISA51 (เป็น อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน หรือ W/O emulsion ซึ่งมี squalene เป็นส่วนไขมัน และมีอิมัลซิไฟเออร์ คือ mannide monooleate) ซึ่งมีกลไกที่ช่วยในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแตกต่างกัน

การผลิตวัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีนหรือรีคอมบิแนนท์โปรตีน (recombinant protein) สามารถใช้วิธีการที่แตกต่างกัน มีตั้งแต่การสังเคราะห์ทางเคมี การใช้เซลล์แบคทีเรีย ยีสต์ เซลล์แมลง เซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และพืช เป็นเซลล์เจ้าบ้านในการผลิตโปรตีน

การบริหารวัคซีน ก็มีวิธีการบริหารที่หลากหลาย แต่วิธีหลักก็ยังคงเป็นการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่มีบางชนิดให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) เช่น *IMP CoVac1* ที่พัฒนาโดย University Hospital Tuebingen ซึ่งเป็น SARS-CoV-2 HLA-DR peptides (ใช้ peptide หลายตำแหน่ง แบบ multi-epitope) ส่วน *Membisa* (CIGB669) ของ Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB) ซึ่งเป็นชิ้นส่วนของโปรตีนในส่วน RBD ของไวรัสโคโรนา 2019 และ nucleocapsid (N) ของไวรัสตับอักเสบบี (AgnHB) พัฒนาให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันบริเวณเยื่อเมือก (mucosal immunity) จึงแนะนำให้ฉีดพ่นเข้าจมูก (intranasal; IN) เช่นเดียวกันวัคซีนชนิดเชื้อตาย วัคซีนชนิดชิ้นส่วนโปรตีนจะมีความปลอดภัย

มากกว่าวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ แต่มีข้อจำกัดในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จึงจำเป็นต้องใช้ สารเสริมการออกฤทธิ์ เพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน หรือประสิทธิภาพของวัคซีนนั่นเอง

4. **วัคซีนชนิดอนุภาคที่เหมือนไวรัส** หรือ viral-like particle (VLP) เป็นวัคซีนชนิดที่มีลักษณะภายนอกหรือโครงสร้างคล้ายไวรัสโคโรนา 2019 โดยเฉพาะส่วนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ (เช่น S protein) แต่ไม่มีสารพันธุกรรมภายในตัวไวรัส (ซึ่งทำให้ไม่สามารถก่ออันตราย หรือเพิ่มจำนวนไวรัสในร่างกายมนุษย์ได้) ปัจจุบันวัคซีนที่ใช้เทคโนโลยีนี้ในการผลิตหรือมี สารก่อภูมิคุ้มกัน ชนิดนี้ เช่น วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B) และวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก จาก human papillomavirus (HPV) สำหรับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ที่กำลังศึกษาวิจัยอยู่ในระยะคลินิก วัคซีนแรกคือ **RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP** เป็นการนำ RBD ของไวรัสโคโรนา 2019 ไปติดกับ VLP ที่มี surface antigen ของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg VLP) โดยที่ ฝั้วของ HBsAg VLP จะมีโปรตีนที่ เรียกว่า SpyCatcher ที่ปลายด้าน N มีกรดอะมิโนไลซีน (lysine; Lys) หรือเรียกว่า SpyCatcher::HBsAg VLP โดยส่วนของ RBD จะติดอยู่กับ SpyTag (RBD::SpyTag) ที่ปลายด้าน C มีกรดอะมิโนกรดแอสปาร์ติก (aspartic; Asp) ซึ่งจะเกิดพันธะไอโซเปปไทด์ (isopeptide bond) ดังแสดงในรูปที่ 5 ซึ่งบริษัท SpyBiotech เรียกวิธีนี้ว่า “กาวพิเศษ” หรือ “superglue” หรือ เทคโนโลยี SpyTag/SpyCatcher^(24, 25) ซึ่งกำลังศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 1/2 โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 28 วัน



รูปที่ 5 การเกิดพันธะระหว่าง SpyCatcher และ SpyTag ซึ่งเป็นพันธะไอโซเปปไทด์ระหว่าง Lys และ Asp

นอกจากนี้ยังมีวัคซีนชนิด VLP ที่อยู่ในช่วงพัฒนาได้แก่ *Coronavirus Like Particle COVID19 (CoVLP)* เป็นวัคซีนที่พัฒนาโดยบริษัท Medicago Inc. โดยสังเคราะห์ VLP ในพืชตระกูลยาสูบ *Nicotiana benthamiana* และใช้ สารเสริมการออกฤทธิ์ จากบริษัท GSK เป็น pandemic สารเสริมการออกฤทธิ์ หรือ AS03 ซึ่งเป็น oil in water emulsion ที่ประกอบด้วย squalene, α -tocopherol และ polysorbate 80^(26, 27) กำลังศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2/3 บริหารวัคซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 21 วัน *VBI-2902a* ที่พัฒนาโดย VBI เป็น enveloped virus-like particle (eVLP) โดยจะมีส่วนตรงกลาง⁽²⁸⁾ เป็นโปรตีน Gag และหุ้มด้วยไขมัน 2 ชั้น (lipid bilayer) ซึ่งตัดแปลงส่วน S glycoprotein ของไวรัส SARS-CoV-2 ให้อยู่ด้านนอก⁽²⁹⁾ และใช้ aluminum phosphate เป็น สารเสริมการออกฤทธิ์ กำลังศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 บริหารวัคซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 28 วัน *SARS-CoV-2 VLP* ที่พัฒนาโดย The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBITAK) มีการใช้ alum และ CpG ODN ชนิด K3 (ลำดับเบส 5'-ATC GAC TCT CGA GCG TTC TC-3') เป็น สารเสริมการออกฤทธิ์ ร่วมกับ นอกจากนี้ยังมีวัคซีนที่พัฒนาอยู่ในระยะก่อนคลินิกอีกเกือบ 20 วัคซีน เช่นเดียวกับวัคซีนเชื้อตาย และชิ้นส่วนโปรตีน วัคซีนชนิด VLP มีความปลอดภัยมากกว่าวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ แต่ความสามารถหรือประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจะน้อยกว่าวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ จึงจำเป็นต้องใช้ สารเสริมการออกฤทธิ์ หรือวิธีการในการเพิ่มการกระตุ้นภูมิคุ้มกันร่วมด้วย

สรุป

วัคซีนทั้ง 4 ชนิดที่กล่าวมาข้างต้น เป็นวัคซีนชนิดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน และมีลักษณะเหมือนตัวไวรัส (ยกเว้นชนิดชิ้นส่วนโปรตีน) สำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์กลไกการทำงานมีลักษณะเหมือนการติดเชื้อจากไวรัสโคโรนา 2019 ในธรรมชาติ โดยกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งแบบสารน้ำ (humoral immunity) และฟิงเซลล์ (cellular immunity) อาจให้เพียงครั้งเดียวก็สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้มากพอ แต่สำหรับชนิดอื่น ๆ (ชนิดเชื้อตาย ชนิดชิ้นส่วนโปรตีน และชนิดอนุภาคที่เหมือนไวรัส) จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้น้อยกว่า จึงจำเป็นต้องใช้ สารเสริมการออกฤทธิ์ เพื่อช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกัน สารเสริมการออกฤทธิ์ ที่นิยมใช้ในวัคซีนโควิด 19 เช่น Alum, AS03 และ CpG ODN

จากความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีชีวภาพ การตรวจสอบสารพันธุกรรม หรือการหาลำดับเบสในสายพันธุกรรมของไวรัส SARS-CoV-2 สามารถทำได้อย่างรวดเร็ว และถูกต้อง ทำให้ทราบว่าตำแหน่งใดในสายพันธุกรรมเมื่อถอดรหัสและแปลรหัสเป็นโปรตีนแล้ว เป็นโปรตีนอะไร และทำหน้าที่อะไร รวมทั้งทราบว่าโปรตีนใดที่สามารถช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ อย่างไรก็ตามวัคซีนแบบดั้งเดิม ยังมีข้อจำกัดในกระบวนการผลิตที่ต้องใช้เวลา และมีความซับซ้อนยุ่งยาก จึงทำให้เกิดแนวคิดในการพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่ ๆ โดยนำสารพันธุกรรมมาใช้เป็น สารก่อภูมิคุ้มกัน เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะได้อีกกล่าวถึงต่อไปในบทความ part 2

เอกสารอ้างอิง

1. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-82.
2. Chen L, Zhong L. Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2. *Genes Dis*. 2020;7(4):542-50.
3. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol*. 2020;11:298.
4. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
5. Wallace M, Evans B, Woods S, Mogg R, Zhang L, Finnefrock AC, et al. Tolerability of two sequential electroporation treatments using MedPulser DNA delivery system (DDS) in healthy adults. *Mol Ther*. 2009;17(5):922-8.
6. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-8.
7. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173644.
8. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, Biggerstaff M, Stoecker C, Harris AM, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine*. 2019;37(2):226-34.
9. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *NPJ vaccines*. 2020;5(1):11.
10. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-6.
11. Stobart CC, Rostad CA, Ke Z, Dillard RS, Hampton CM, Strauss JD, et al. A live RSV vaccine with engineered thermostability is immunogenic in cotton rats despite high attenuation. *Nat Commun*. 2016;7:13916.
12. Mohandas S, Yadav PD, Shete-Aich A, Abraham P, Vadrevu KM, Sapkal G, et al. Immunogenicity and protective efficacy of BBV152, whole virion inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidates in the Syrian hamster model. *iScience*. 2021;24(2):102054.

13. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):637-46.
14. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):950-961.
15. Ganapathi L, Van Haren S, Dowling DJ, Bergelson I, Shukla NM, Malladi SS, et al. The Imidazoquinoline Toll-Like Receptor-7/8 Agonist Hybrid-2 Potently Induces Cytokine Production by Human Newborn and Adult Leukocytes. *PloS one.* 2015;10(8):e0134640.
16. Shukla NM, Malladi SS, Mutz CA, Balakrishna R, David SA. Structure-activity relationships in human toll-like receptor 7-active imidazoquinoline analogues. *J Med Chem.* 2010;53(11):4450-65.
17. 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;182(3):713-21.e9.
18. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51.
19. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *Jama.* 2020;324(10):951-60.
20. 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;369(6499):77-81.
21. Sun W, Leist SR, McCroskery S, Liu Y, Slamanig S, Oliva J, et al. Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as a live virus vaccine candidate. *EBioMedicine.* 2020;62:103132.
22. Hsieh CL, Goldsmith JA, Schaub JM, DiVenere AM, Kuo HC, Javanmardi K, et al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science (New York, NY).* 2020;369(6510):1501-5.

23. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:71-82.
24. Tan TK, Rijal P, Rahikainen R, Keeble AH, Schimanski L, Hussain S, et al. A COVID-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses. *Nat Comm.* 2021;12(1):542.
25. Rahikainen R, Rijal P, Tan TK, Wu HJ, Andersson AC, Barrett JR, et al. Overcoming Symmetry Mismatch in Vaccine Nanoassembly through Spontaneous Amidation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2021;60(1):321-30.
26. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):237.
27. Roy S, Ghani K, de Campos-Lima PO, Caruso M. A stable platform for the production of virus-like particles pseudotyped with the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) spike protein. *Virus Res.* 2021;295:198305.
28. Fluckiger A-C, Ontsouka B, Bozic J, Diress A, Ahmed T, Berthoud T, et al. An enveloped virus-like particle vaccine expressing a stabilized prefusion form of the SARS-CoV-2 spike protein elicits potent immunity after a single dose. *bioRxiv : the preprint server for biology.* 2021:2021.04.28.441832.
29. Kirchmeier M, Fluckiger AC, Soare C, Bozic J, Ontsouka B, Ahmed T, et al. Enveloped virus-like particle expression of human cytomegalovirus glycoprotein B antigen induces antibodies with potent and broad neutralizing activity. *Clinical and vaccine immunology : CVI.* 2014;21(2):174-80.