

บทความพิเศษ

การพัฒนาวัคซีนต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)

Development of vaccines for coronavirus disease (COVID-19)

ณัฐชนิตา เพ็ญชัยภูมิ¹ และ กัลยา เกิดแก้วงาม²

¹ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 3 จังหวัดชลบุรี สภากาชาดไทย ²ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

บทนำ

การพัฒนาวัคซีนต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา ให้ทันต่อการกลายพันธุ์ของเชื้อเป็นสิ่งที่มีความสำคัญ เนื่องจากวัคซีนเป็นเครื่องมือป้องกันที่ดีที่สุด ที่ใช้ในการควบคุมการระบาด หลักการของวัคซีนลอกเลียนแบบจากการติดเชื้อโรคระบาดตามธรรมชาติ เมื่อประชากรในโลกติดเชื้อโรคประมาณร้อยละ 70 แล้วจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) โรคจะหยุดระบาดได้เอง ตัวอย่างเช่น การระบาดของโรคไขหวัดใหญ่สเปนเมื่อร้อยละ 70 ผ่านมาเมื่อมีผู้ติดเชื้อจำนวนมากจนประชากรส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันแล้วโรคก็หยุดระบาด แต่จะมีจำนวนผู้เสียชีวิตสูงมาก จึงเกิดสมมุติฐานว่าการฉีดวัคซีนให้ครอบคลุมประชากรร้อยละ 70 จะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันหมู่โรคหยุดระบาดได้เองแต่จะทำให้มีผู้เสียชีวิตน้อยกว่ามาก การพัฒนาวัคซีนต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา โดยนักวิจัยทั่วโลกเป็นไปอย่างรวดเร็วมากกว่าวัคซีนต่อโรคอื่นๆ ที่เคยมีมาในประวัติศาสตร์ การพัฒนาวัคซีนที่มีคุณภาพดีและปลอดภัยมีหลายขั้นตอน ปกติแล้วใช้เวลา 5-15 ปีเป็นอย่างน้อย ตัวอย่างเช่นวัคซีนต่อโรคคางทูมใช้เวลาพัฒนา 5 ปี¹ ถือว่าใช้เวลาน้อยมากแล้ว แต่การพัฒนาวัคซีนต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ใช้เวลาเพียง 12-24 เดือน รวดเร็วยิ่งกว่าที่เคยมีมาก่อน การที่จะพัฒนาวัคซีนต่อโรคใดๆ ต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับองค์ประกอบของเชื้อโรคนั้นๆ อีกทั้งมีความรู้ภูมิคุ้มกันของมนุษย์ตอบสนองต่อการติดเชื้อโรคนั้นๆ อย่างไรจึงจะสามารถผลิตวัคซีนได้สำเร็จอีกทั้งการทดลองวัคซีนในอาสาสมัครจำนวนมากก็เป็นสิ่งสำคัญ แต่ในกรณีของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 นี้ องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้อนุมัติให้มีการใช้วัคซีนเป็นกรณีพิเศษเพื่อยุติการระบาดดังนั้นจึงเป็นการใช้งานวัคซีนและทดสอบวัคซีนไปพร้อมกัน¹

เชื้อไวรัสโคโรนา

เชื้อไวรัสโคโรนาที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อทางเดินหายใจในมนุษย์มีหลายชนิด โดยเมื่อติดเชื้อแล้วจะมีตั้งแต่อาการน้อยไปจนถึงมีอาการรุนแรงถึงชีวิต ปัจจุบันพบเชื้อไวรัสโคโรนา จำนวน 7 ชนิดที่ก่อโรคทางเดินหายใจในมนุษย์ พบ 4 ชนิดที่ก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจไม่รุนแรง ได้แก่ เชื้อไวรัสโคโรนา 229E (HCoV-229E) เชื้อไวรัส

โคโรนา OC43 (HCoV-OC43) เชื้อไวรัสโคโรนา NL63 (HCoV-NL63) และเชื้อไวรัสโคโรนา KU1 (HCoV-HKU1) ส่วนอีก 3 ชนิดก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจรุนแรงถึงเสียชีวิต ได้แก่ เชื้อไวรัสโคโรนา SARS (SARS-CoV) เชื้อไวรัสโคโรนา MERS (MERS-CoV) และเชื้อไวรัสโคโรนา SARS-2 (SARS-CoV-2)² เชื้อไวรัสโคโรนา SARS พบครั้งแรกเมื่อกลางปี ค.ศ. 2002 ในมณฑลกวางตุ้ง ประเทศจีน ระบาดระหว่างปี ค.ศ. 2002-2004 ใน 29 ประเทศ มีผู้ติดเชื้อ SARS ทั้งหมด 8,098 ราย เสียชีวิตเนื่องจาก SARS 774 ราย อัตราการตายประมาณร้อยละ 10 หลังจากนั้นเชื้อ SARS ได้หายสาบสูญไปเอง² ในปี ค.ศ. 2012 ได้ปรากฏเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดใหม่ คือ MERS-CoV ในประเทศซาอุดีอาระเบีย เกิดการระบาดใหญ่สองครั้ง ครั้งแรกปี ค.ศ. 2015 ในประเทศเกาหลีใต้ ครั้งที่สอง ปี ค.ศ. 2018 ในประเทศซาอุดีอาระเบีย ทุกวันนี้ยังคงมีรายงานพบผู้ป่วยโรค MERS อย่างประปรายจนถึงเดือนมกราคม ค.ศ. 2020 พบผู้ป่วยโรค MERS 2,519 ราย เสียชีวิตจากโรค MERS 866 ราย อัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 35 พบการระบาดใน 27 ประเทศ² ในเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2019 พบการระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดใหม่ ในมณฑลอูฮั่น ประเทศจีน องค์การอนามัยโลกตั้งชื่อไวรัสชนิดใหม่นี้ว่า SARS-CoV-2 และตั้งชื่อโรคว่า โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อาการของโรคนี้มีหลากหลายมาก ตั้งแต่ไม่มีอาการเลย มีอาการน้อยเหมือนเป็นไข้หวัดธรรมดา มีอาการรุนแรงเกิดการล้มเหลวของระบบทางเดินหายใจและเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อ SARS-CoV MERS-CoV และ SARS-CoV-2 แล้ว เชื้อ SARS-CoV-2 ติดต่อกันได้ง่ายกว่ามาก เนื่องจากผู้ไม่แสดงอาการสามารถแพร่เชื้อได้ จนถึงเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2020 มีผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ถึง 43 ล้านคน มีผู้เสียชีวิต 1.15 ล้านคน อัตราการตายประมาณร้อยละ 3 ระบาดใน 235 ประเทศและดินแดนทั่วโลก เป็นโรคระบาดที่มีความรุนแรงในรอบ 100 ปี การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ส่งผลกระทบต่อทั้งด้านเศรษฐกิจและสังคมทั่วโลก²

เชื้อไวรัสโคโรนา ที่มีชื่อเช่นนี้เพราะภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเป็นรูปคล้ายมงกุฎ อยู่ใน subfamily orthocoronaviridae family coronaviridae และ order nidovirales มี 4

genera ได้แก่ alpha, beta, delta และ gamma มีโครงสร้างเป็น RNA สายเดี่ยวหุ้มด้วยเปลือกที่เป็นโปรตีน มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 80-160 นาโนเมตร genome ของเชื้อมีขนาดประมาณ 30 กิโลเบส เป็น RNA สายเดี่ยว ที่เปลือกหุ้มจะมีโปรตีนที่เป็นหนามแหลมยื่นออกมาเรียกว่า spike เชื้อ SARS-CoV-2, SARS-CoV และ MERS-CoV เป็นไวรัสโคโรนาชนิด beta เชื้อ SARS-CoV-2 มีเปลือกหุ้มเป็น glycoprotein ได้แก่ spike protein (S), envelope protein (E), membrane glycoprotein (M) และ nucleocapsid protein (N) โปรตีน S จะเป็นตัวเชื่อมกับ angiotensin-converting enzyme 2 receptor (ACE2 receptor) บนเยื่อหุ้มเซลล์ของมนุษย์ เป็นช่องทางให้ RNA ของเชื้อเข้าสู่เซลล์ได้ซึ่งพบมากที่สุดที่เซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ โปรตีน S จึงเป็นโปรตีนหลักที่ใช้เป็นต้นแบบในการพัฒนาวัคซีนโดยวัคซีนจะกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของมนุษย์สร้างแอนติบอดีต่อโปรตีน S ได้ดีที่สุด² โปรตีน S ประกอบด้วย 2 subunits คือ S1 มีหน้าที่ควบคุมการจับกับ receptor บนเซลล์ผู้ถูกอาศัย S2 มีหน้าที่ควบคุมการเชื่อมต่อกับเยื่อหุ้มเซลล์ผู้ถูกอาศัย¹⁻³ SARS-CoV-2 ใช้เอนไซม์โปรติเอส (protease) 3 ชนิด ในการเข้าสู่เซลล์มนุษย์ ได้แก่ ฟูริน (furin) เป็น proprotein convertases ทำหน้าที่ช่วยแยก S1 subunit และ S2 subunit ออกจากกัน ทรานส์-เมมเบรน ซีรีน โปรติเอส 2 [transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2)] เป็น cell surface proteases ทำหน้าที่ช่วยเชื่อมเยื่อหุ้มเซลล์ไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ร่างกาย และคาเทปซินส์ (cathepsins) เป็น lysosomal protease ทำหน้าที่แยกไวรัสออกจากเยื่อหุ้มเซลล์ หลัง endocytosis ทำให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้อย่างสมบูรณ์ ขบวนการที่ไวรัสจะเข้าเซลล์มนุษย์ คือ โปรตีนหนาม receptor-binding domain (RBD) ที่อยู่บน S1 subunit จะจับกับ ACE2 receptor ที่อยู่บนเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจและปอด หลังจากนั้นโปรตีนหนามส่วน S1 subunit และ S2 subunit จะถูกเอนไซม์ฟูริน (furin) ตัดแยกออกจากกัน แล้ว Hadtad (7-peptide) repeat 1 (HR1) และ Hadtad (7-peptide) repeat 2 (HR2) ที่อยู่บน S2 subunit จะเคลื่อนเข้าหากัน พับรวมตัวกันเป็น six-helix bundle (6-HB) ทำให้เยื่อหุ้มไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์ถูกดึงเข้าหากันจนชิดกัน แล้วหลอมรวมกัน (direct membrane fusion) เรียกขบวนการนี้ว่า endocytosis ซึ่งเป็นการทำงานของเอนไซม์ทรานส์เมมเบรน โปรติเอส 2 (TMPRSS2) จากนั้นไวรัสจะแยกออกจากเยื่อหุ้มเซลล์โดยใช้เอนไซม์ cathepsin เป็นอันจบขบวนการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส จากนั้นไวรัสจะเพิ่มจำนวนในเซลล์แล้วแพร่กระจายไปสู่เซลล์อื่นๆ ต่อไป⁴

การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

เชื้อ SARS-CoV-2 จะเข้าสู่ร่างกายทางเซลล์เยื่อบุผิวของระบบทางเดินหายใจ เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน กลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันประกอบด้วย เซลล์เม็ดเลือดขาว แอนติบอดี และระบบ complement แบ่งได้ 3 วิธี วิธีที่ 1 Neutralization แอนติบอดีจับกับเชื้อ SARS-CoV-2 ทำให้เชื้อไม่สามารถจับกับ ACE2 receptor เป็นการป้องกันไม่ให้เชื้อเข้าสู่เซลล์ วิธีที่ 2 Opsonization แอนติบอดีจับกับเชื้อ SARS-CoV-2 แล้วกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิด macrophage เข้ามาจับกิน วิธีที่ 3 Antibody-dependent enhancement แอนติบอดีจับกับเซลล์ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 กระตุ้นให้เกิดขบวนการอักเสบ เกิด complement fixation กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิด monocyte และ macrophage เข้ามาร่วมกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อ ในผู้ป่วยบางรายเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันกระตุ้นให้มีการอักเสบที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ ทำให้โรคมีความรุนแรงขึ้นจนถึงขั้นอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ แอนติบอดีชนิด IgM และ IgG ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สามารถตรวจพบได้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังการติดเชื้อ และเริ่มลดลงหลังจากติดเชื้อไปแล้วประมาณ 8 สัปดาห์ บางรายงานพบว่าแอนติบอดีชนิด IgA มีปริมาณมากกว่าแอนติบอดีชนิด IgM แอนติบอดีสำคัญที่ทำลายเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นแอนติบอดีต่อโปรตีน spike และ nucleoprotein ดังนั้นโปรตีน spike จึงเป็นโปรตีนต้นแบบที่สำคัญในการออกแบบวัคซีน⁵

ชนิดของวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

วัคซีนต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ผลิตอยู่ในปัจจุบันมีทั้งหมด 6 ชนิด ได้แก่ วัคซีนเชื้อตาย (whole inactivated vaccines), DNA vaccines (viral vector-based), mRNA vaccines (messenger RNA vaccines) และ protein subunit vaccines

วัคซีนเชื้อตาย (whole inactivated vaccines) ใช้หลักการคือทำให้เชื้อไวรัสทั้งตัวตายลงไม่สามารถผลิตลูกหลานได้ ผู้พัฒนาวัคซีนชนิดนี้ คือ บริษัท Sinovac (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) และ Sinopharm (Beijing Bio-Institute of Biological Products; BBIBP-CorV) สาธารณรัฐประชาชนจีน วิธีการคือทำให้เชื้อเสียความสามารถในการผลิตลูกหลาน การเพาะเลี้ยงไวรัสทำให้ได้แอนติเจนของไวรัสจำนวนมาก จากนั้นนำแอนติเจนไวรัสที่เพาะเลี้ยงได้มาทำให้เข้มข้นและปราศจากสิ่งปนเปื้อน แล้วนำไป inactivated ด้วย formaldehyde และ beta-propiolactone ซึ่งสารเคมีทั้งสองชนิดใช้เป็นหลักในการผลิต human antiviral vaccines⁵ CoronaVac เป็นวัคซีนที่พัฒนาโดย

บริษัท Sinovac วัคซีนนี้กระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนหลายชนิดของไวรัส SARS-CoV-2 ไม่ได้เฉพาะเจาะจงแต่โปรตีน spike การทดสอบวัคซีนนี้ phase III โดยผู้รับวัคซีนเป็นบุคลากรทางการแพทย์ พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการนำมาใช้ บริษัทประกาศผลการทดลองวัคซีน phase III ว่ามีประสิทธิภาพร้อยละ 51⁶

วัคซีน DNA (viral vector-based) ใช้หลักการ คือ ส่งโปรตีน spike ของไวรัสโคโรนา 2019 เข้าไปในเซลล์ของมนุษย์โดยอาศัย DNA plasmid เป็น vector เมื่อชิ้นส่วนของ DNA เข้าไปใน nucleus ของเซลล์ จะเกิด DNA translocation แล้ว transcription เป็นแอนติเจนของไวรัส^{5,7} ซึ่งแอนติเจนของไวรัสนี้จะสามารถกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ทั้ง humoral และ cell-mediated ได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁷ ผู้ผลิตวัคซีน DNA คือ Oxford-AstraZeneca ชื่อ ChAdOxI nCoV-19 adenoviral vector vaccine โดยใส่ยีนส่วนโปรตีน spike ของเชื้อ SARS-CoV-2 เข้าไปใน adenoviral vector ของลิงชิมแปนซี แล้วทดลองฉีดเข้าไปในหนูทดลองและลิง rhesus macaques วัคซีน ChAdOxI nCoV-19 สามารถป้องกันลิง rhesus macaques จากอาการปอดบวมเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้ดี⁶ นอกจากนี้ยังมีห้องปฏิบัติการอื่นที่พัฒนาวัคซีน DNA ได้แก่ Inovio Pharmaceuticals/International Vaccine Institute ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งอยู่ที่ Plymouth Meeting Pennsylvania มีความเชี่ยวชาญในการผลิตยาและวัคซีน เคยผลิตวัคซีนสำหรับโรค MERS ชื่อ INO-4700 มาก่อน⁸ ได้ผลิตวัคซีนโคโรนา 2019 ชื่อ INO-4800 ทำการทดลองในประเทศเกาหลีใต้ โดยแบ่งการทดลองออกเป็น 2 parts คือ A และ B สำหรับ part A ทำการทดลองในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี 40 ราย อายุระหว่าง 19 ถึง 50 ปี เพื่อทดสอบความปลอดภัยของวัคซีนและการตอบสนองภูมิคุ้มกัน ส่วน part B ทำการทดลองในผู้สูงอายุ อายุระหว่าง 51 ถึง 64 ปี ถึงแม้ว่าผู้ร่วมทำการทดลองจะมีจำนวนน้อย ผลการทดลองพบว่า วัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อย¹ บริษัท AnGes และ ZydusCadila ใช้ DNA plasmid encoding โปรตีน S และ membrane ของเชื้อ SAR-CoV-2 วัคซีนของบริษัท AnGes ชื่อ AG0301-COVID19 เป็นวัคซีนที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ วัคซีนของบริษัท Zydus เป็นวัคซีนที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง⁹ Symvivo วัคซีนชื่อ bacTRL-Spike เป็นวัคซีนที่ให้ทางปาก โดยโปรตีนวัคซีนถูกหุ้มด้วย lyophilized gel capsule⁸ Genexine Consortium วัคซีนชื่อ GX-19 เป็นวัคซีนที่ฉีดเข้าผิวหนัง โดยใช้ PharmaJet's jet injector เป็นเข็มฉีดยาที่ฉีดเข้าไปในผิวหนังด้วยแรงดันสูง⁹ และ Osaka University/AnGes/Takara Bio วัคซีนชื่อ AG0301-COVID19⁸

วัคซีน mRNA (messenger RNA vaccines) mRNA เป็นโมเลกุล nucleic acid ที่มี genetic code กำหนดการเรียงลำดับของกรดอะมิโนให้เรียงต่อกันเป็นโปรตีนเฉพาะ หลักการของวัคซีนชนิดนี้ คือ การสร้าง mRNA ที่เป็น genetic code ของโปรตีน spike ขึ้นมาภายนอกเซลล์โดยใช้ปฏิกิริยาระหว่าง DNA plasmid template และ recombinant RNA polymerase ใส่ synthetic cap analog และ poly(A) tail เติมเข้าไปในโมเลกุล mRNA ที่สร้างไว้แล้วฉีดเข้าไปในร่างกายเพื่อเป็นต้นแบบ ให้เซลล์ในร่างกายสร้างโปรตีน spike ขึ้นมาภายในร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันจะเห็นว่าโปรตีน spike ที่สร้างขึ้นมานี้เป็นสิ่งแปลกปลอม ระบบภูมิคุ้มกันจะต่อต้านโปรตีน spike นี้ ทั้งแบบ humoral และ cellular immune response ทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีสำหรับทำลายเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้⁶ แต่การที่จะนำ mRNA เข้าสู่เซลล์ได้โดยเซลล์มนุษย์ไม่เห็นว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม แล้วทำลาย mRNA นั้นเสียก่อน จำเป็นต้องมีสิ่งห่อหุ้ม mRNA ไวซึ่งสารที่ห่อหุ้ม mRNA จะใช้ lipid nanoparticles (LNP) LNPs มีองค์ประกอบ คือ cationic หรือ ionisable lipids ทำหน้าที่เชื่อมต่อกับ mRNA, cholesterol ทำหน้าที่คงรูป nanoparticle, phospholipids ช่วยการปล่อย mRNA เข้าสู่เซลล์ และ PEGylated lipid ช่วยลดปฏิกิริยาที่ไม่จำเพาะเจาะจง ข้อดีของการใช้ LNP ไม่ใช่ไวรัสที่มีชีวิต มีความสามารถในการห่อหุ้ม mRNA และทำให้ mRNA ม้วนตัวแน่น ส่งเสริมให้เกิดการส่ง mRNA เข้าไปใน cytosol ของเซลล์ โดยเพิ่มความสามารถในการดูดซึมของเซลล์ อีกทั้งทำให้ mRNA มีความคงทนไม่เสื่อมสลายได้ง่าย และเป็นสารที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้กับมนุษย์นอกจากนี้ข้อดีของวัคซีน mRNA มีความปลอดภัยกว่าวัคซีน DNA เพราะไม่แทรกเข้าไปในจีโนมของมนุษย์ ผู้ผลิตวัคซีน mRNA มีสองบริษัทหลัก ได้แก่ BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer วัคซีนชื่อ BNT-162b2, BNT-162a1, BNT-162b1 และ BNT-162c2 และ Moderna วัคซีน mRNA-1273 นอกจากนี้ยังมีห้องปฏิบัติการอื่นที่พัฒนาวัคซีน mRNA ได้แก่ Arcturus/Duke-NUS วัคซีน ARCT-021, People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Science/Walvax Biotech วัคซีนชื่อ ARCoV, Imperial College London วัคซีนชื่อ SARS-CoV-2 และ saRNA LNP และ Curevac AG วัคซีนชื่อ CvnCoV⁸ สำหรับประเทศไทยมีการพัฒนาวัคซีน mRNA เช่นกัน มีชื่อว่า ChulaCov19 โดยศูนย์วิจัยวัคซีน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วัคซีน ChulaCov19 ใช้เทคโนโลยีการผลิตเช่นเดียวกับวัคซีน Pfizer-BioNTech และวัคซีน Moderna ทำการศึกษการใช้งานในมนุษย์ทั้งสิ้น 3 ระยะ ระยะที่ 1 จากกลุ่มอาสาสมัคร 100 คน หลักการผลิตวัคซีนชนิดนี้ คือ เป็นการสังเคราะห์รหัสคำสั่งพันธุกรรมโดยใช้ส่วนที่เป็นโปรตีน spike ของเชื้อไวรัสโค-

โรนา 2019 เมื่อฉีดวัคซีนเข้าสู่ร่างกาย เซลล์จะทำการสร้างโปรตีน spike ของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ขึ้น โปรตีน spike ที่สร้างขึ้นนี้จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อจดจำและตอบโต้เชื้อ SARS-CoV-2 mRNA (messenger Ribonucleic Acid) จะเป็นคำสั่งชั่วคราว เมื่อทำหน้าที่เรียบร้อยแล้ว จะสลายไปภายในไม่กี่วัน จึงไม่มีการสะสมในระยะยาวแต่อย่างใด คุณสมบัติพิเศษของวัคซีน ChulaCov19 สามารถเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ได้อย่างน้อย 3 เดือน และสามารถเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ได้อย่างน้อย 2 สัปดาห์ จึงสะดวกในการขนส่งและการใช้งานในต่างจังหวัด ความคืบหน้าในการผลิตวัคซีน ChulaCov19 จากการศึกษาการใช้หนูทดลองพบว่า วัคซีน ChulaCov19 มีผลลัพธ์เป็นที่น่าพอใจ เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 จะเริ่มทดลองใช้วัคซีน ChulaCov19 ในมนุษย์ วัคซีน ChulaCov19 รุ่นต่อไปกำลังถูกพัฒนาเพื่อป้องกันและลดความรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019⁹

วัคซีน protein subunit หลักการของวัคซีนชนิดนี้ คือ สร้างโปรตีน spike ของไวรัสด้วยการตรึงสัณฐานกรรมเฉพาะส่วนที่เป็นโปรตีน spike ใส่เข้าไปในสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นเพื่อให้สร้างโปรตีน spike ออกมาในปริมาณมาก แล้วทำให้ปราศจากสิ่งปนเปื้อนและผสมกับสาร adjuvants เพื่อให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี บริษัท Novavax เป็นผู้บุกเบิกการผลิตวัคซีนชนิดนี้ โดยใช้ full-length S protein (NVX-CoV2373) ผสมกับสาร adjuvant วัคซีนจะมีประสิทธิภาพหรือไม่ขึ้นอยู่กับสาร adjuvant ที่ใช้¹⁰ สำหรับประเทศไทยมีการพัฒนาวัคซีน protein subunit ชื่อว่า วัคซีนไบยาสูบ โดยคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การพัฒนาเทคนิคใช้ไบยาสูบผลิตโปรตีนของไวรัส โดยตัดรหัสพันธุกรรมของโปรตีนไวรัสใส่เข้าไปในต้นยาสูบทำให้ไบยาสูบสร้างโปรตีนไวรัสได้ เพื่อใช้เป็นยาโมโนโคลนัลแอนติบอดี (monoclonal antibody) เป็นเทคโนโลยีที่มีมากกว่า 15 ปี และเคยทำสำเร็จในการรักษาโรคอีโบลามาแล้วในอดีต เทคนิคการใช้พืชผลิตโปรตีนไวรัสใช้ในหลายประเทศ โดยไบยาสูบที่นำมาใช้นั้นเป็นสายพันธุ์ที่มีปริมาณนิโคตินระดับต่ำมาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาณุ ดร.สุธีรา เตชคุณวุฒิ และรองศาสตราจารย์ ดร.วรัญญู พูลเจริญ ผู้ก่อตั้งบริษัท ไบยา โฟโตฟาร์ม จำกัด สามารถพัฒนาวัคซีน โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และแอนติบอดีในการยับยั้งไวรัสจากไบยาสูบได้สำเร็จ วัคซีนไบยาได้ผ่านการทดสอบในหนูและลิง โดยการฉีด 2 เข็มห่างกัน 3 สัปดาห์ ผลการทดสอบปรากฏว่าลิงปลอดภัย และไม่เกิดผลข้างเคียงใดๆ ผลเลือดในลิงที่ใช้ทดลองมีค่าเอนไซม์ตับปกติ อีกทั้งจำนวนเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวอยู่ในเกณฑ์ปกติ นอกจากนี้เมื่อนำเปปไทด์ไปกระตุ้นเซลล์ของลิงพบว่า มีการกระตุ้น T cell

ได้ดี ซึ่งนับว่าการทดลองดังกล่าวประสบผลสำเร็จเป็นที่น่าพอใจ กระบวนการผลิตวัคซีนที่ใช้พืชสามารถผลิตได้แต่ละครั้งจำนวนมาก โดยสามารถผลิตได้ประมาณ 10,000 โดสต่อเดือนและสามารถยกระดับการผลิตเป็นระดับอุตสาหกรรมได้ทันที¹⁰

ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ประสิทธิภาพของวัคซีน หมายถึงความสามารถของวัคซีนในการควบคุมการติดเชื้อไม่ให้แสดงอาการหรือแสดงอาการน้อยแต่ไม่สามารถป้องกันไม่ให้ติดเชื้อ โดยภาพรวมแล้ววัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทุกชนิด มีประสิทธิภาพสูงกับสายพันธุ์ดั้งเดิม แต่เมื่อมีการกลายพันธุ์ของเชื้อ วัคซีนทุกชนิดจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคต่ำลงจึงต้องมีการพัฒนาวัคซีนใหม่ตลอดเวลาเพื่อให้ทันกับการกลายพันธุ์ของเชื้อ ประสิทธิภาพของวัคซีนเชื้อตาย Sinovac คือ ป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบมีอาการ ร้อยละ 51 ถึง 84 ป้องกันอาการรุนแรงได้ร้อยละ 100¹¹ ส่วนวัคซีน Sinopharm มีประสิทธิภาพโดยรวม ร้อยละ 79 ป้องกันอาการรุนแรงได้ ร้อยละ 100¹¹ วัคซีนทั้งสองชนิดนี้เป็นวัคซีนเชื้อตายเหมือนกันแต่มีประสิทธิภาพต่างกันอาจจะเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ทดสอบวัคซีนเป็นคนละกลุ่มกัน ประสิทธิภาพของวัคซีนชนิด viral vector-based Oxford-AstraZeneca คือ ป้องกันการติดเชื้อ ไวรัสโคโรนา 2019 ได้ร้อยละ 70 ถึง 80 ในกลุ่มอายุ 18 ถึง 64 ปี และป้องกันได้ร้อยละ 85 ในกลุ่มอายุมากกว่า 65 ปี ประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อทุกรูปแบบร้อยละ 55 ลดการติดเชื้อที่ต้องนอนโรงพยาบาล ร้อยละ 80 ถึง 94 ป้องกันความรุนแรงของโรคและการเสียชีวิตร้อยละ 100 ในทุกกลุ่มอายุ¹¹ วัคซีน mRNA (AZD1222) มีประสิทธิภาพโดยรวมเมื่อฉีดวัคซีนครบ สามารถป้องกันการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตได้ร้อยละ 87 ถึง 94 ต่อเชื้อสายพันธุ์ดั้งเดิม ส่วนเชื้อกลายพันธุ์สายพันธุ์ Alpha มีประสิทธิภาพร้อยละ 89 ถึง 95 เชื้อกลายพันธุ์สายพันธุ์ Beta/Gamma มีประสิทธิภาพร้อยละ 95 เชื้อกลายพันธุ์สายพันธุ์ Alpha/Delta มีประสิทธิภาพร้อยละ 96 เชื้อกลายพันธุ์สายพันธุ์ Delta มีประสิทธิภาพร้อยละ 80 ถึง 95 วัคซีน CoronaVac มีประสิทธิภาพป้องกันการนอนโรงพยาบาล ร้อยละ 87.5 ป้องกันการเสียชีวิต ร้อยละ 86.3 หลังจากรับวัคซีนครบ วัคซีน Ad26.COV1.S มีประสิทธิภาพต่อสายพันธุ์ Delta ร้อยละ 60 ถึง 85 ถึงแม้ว่าประสิทธิภาพของวัคซีน mRNA และ CoronaVAC จะลดลงเมื่อติดเชื้อสายพันธุ์ Delta แต่ยังสามารถป้องกันการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิต ได้ดีเมื่อติดเชื้อกลายพันธุ์ทุกสายพันธุ์เมื่อฉีดวัคซีนครบ¹²

อาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีน

อาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีน Sinovac คือ ปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีด อาการอื่น ๆ เช่น อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ หรือมีไข้ วัคซีน Sinopharm มีอาการไม่พึงประสงค์ คือ ปวดบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และมีไข้ วัคซีน Oxford-AstraZeneca มีอาการไม่พึงประสงค์ คือ เจ็บ ปวด บริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ มีไข้ หนาวสั่น วัคซีนทุกชนิดอาการมักไม่รุนแรงและหายได้เอง ภายใน 1 ถึง 2 วัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล รายงานผลข้างเคียงการฉีดวัคซีน โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ให้แก่บุคลากร จำนวน 13,596 ราย เป็นคนที่ได้รับวัคซีน Sinovac จำนวน 12,797 ราย ได้รับวัคซีน Astra-Zeneca จำนวน 799 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์หลังฉีดวัคซีน ภายใน 30 นาที ร้อยละ 2.7 ได้แก่ บวมแดงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 1.38 ซาตามร่างกาย ร้อยละ 0.36 ปวดศีรษะ ร้อยละ 0.31 ปวดกล้ามเนื้อ ร้อยละ 0.16 ผื่นตามร่างกาย ร้อยละ 0.14 อาการอื่นๆ ร้อยละ 0.35 หลังจากฉีดวัคซีนไปแล้ว 30 นาที พบอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 23.1 ได้แก่ ปวดกล้ามเนื้อ ร้อยละ 4.84 คลื่นไส้ 4.16 ปวดบวมแดงบริเวณที่ฉีด 3.97 ปวดศีรษะ ร้อยละ 3.36 อ่อนเพลีย ร้อยละ 2.83 มีไข้ ร้อยละ 1.57 และอื่นๆ ร้อยละ 2.37 ส่วนผลข้างเคียงที่พบได้ยาก พบร้อยละ 0.01 ถึง 0.1 ได้แก่ เปลือกตาบวม เยื่อบุตาแดง เลือดคั่งในดวงตา เลือดกำเดาไหล ได้กลิ่นน้อยลง อาการระอิก ท้องผูก ท้องโตกว่าปกติ กล้ามเนื้อกระตุก ร้อนวูบวาบ วัคซีนชนิด viral vector-based อาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่บ่อยคือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบน้อยกว่า 1 ใน 10 คน การเกิดลิ่มเลือดอุดตันร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำเกิดขึ้นน้อยกว่า 1 ใน 100,000 คน จากการรวบรวมข้อมูล Embolic and thrombotic events ของ EU drug safety database (EudraVigilance) เมื่อวันที่ 12 มีนาคม พ.ศ. 2564 ผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 293 ราย เป็นประชากรอังกฤษ 224 ราย มีผู้ได้รับผลข้างเคียงร้ายแรงถึงชีวิต 45 ราย ข้อมูล time-to-onset ตั้งแต่วันที่ 0-34 เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน 181 ราย พบผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 7 ราย ข้อมูลนี้ได้ตีพิมพ์ในเรื่อง Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination ในวารสาร New England Journal of Medicine ในประเทศเดนมาร์กและนอร์เวย์ มีการติดตามผลหลังฉีดวัคซีน AstraZeneca ไปแล้ว 28 วัน พบว่ามีอัตราการเกิด thromboembolism 11 คน จาก

100,000 คนที่ได้รับวัคซีน และ cerebral venous thrombosis อัตราส่วน 1 คนใน 40,000 คนที่ได้รับวัคซีน¹¹

สรุป

การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยังต้องดำเนินการวิจัยและพัฒนาต่อไป เพื่อให้ทันกับการกลายพันธุ์ของเชื้อ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขในหลายประเทศจะยกเลิกมาตรการป้องกันและกักกันจะลดความสำคัญของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ให้เป็นโรคประจำถิ่น แต่อาจจะมีการระบาดเกิดขึ้นตามฤดูกาลได้ จำเป็นต้องฉีดวัคซีนให้ประชาชนเป็นประจำทุกปี

เอกสารอ้างอิง

- Sharma O, Sultan AA, Ding H and Trigg CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:585354. doi: 10.3389/fimmu.2020.585354.
- Li Y, Chi W, Su J, Ferrall L, Hung C, Wu T. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27:104. doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2.
- Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: a recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol.* 2021;5:892:173751. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173751.
- Tantiprasawasins S, Tantiprasawasins P. SARS-CoV-2 variants: the effectiveness of vaccines and therapies, update. *CHJ.* 2021;46:135-58.
- Strizova Z, Smetanova J, Bartunkava J, Milota T. Principles and challenges in anti-COVID-19 vaccine development. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:339-49.
- Kwok HF. Review of COVID-19 vaccine clinical trials-a puzzle with missing pieces. *Int J Biol Sci.* 2021;17:1461-8.
- Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: perspective and challenges. *Life Sci.* 2021;267:118919. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118919.
- Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;169:137-51.
- Rakruntham K. ChulaCov19 vaccine. Available from: <https://chulalongkornhospital.go.th/kcmh/line/%E0%B8%A7%E0%B8%B1%E0%B8%84%E0%B8%8B%E0%B8%B5%E0%B8%99-chula-co-v19/?fbclid=IwAR3qoBc1LH9wfiq0ACQuKcfkqtP6NQnt722gNpNpuS8RrDn0zMYayDZWssc>.
- Hemajutha T. Medicines and vaccines of COVID-19 from tobacco leaf. Available from: <https://chulalongkornhospital.go.th/kcmh/line/%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B9%81%E0%B8%A5%E0%B8%B0%E0%B8%A7%E0%B8%B1%E0%B8%84%E0%B8%8B%E0%B8%B5%E0%B8%99%E0%B8%88%E0%B8%B2%E0%B8%81%E0%B9%83%E0%B8%9A%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B8%AA%E0%B8%B9%E0%B8%9A-%E0%B8%81/>

11. Faculty of Pharmacy, Silpakorn University. Essential knowledge of COVID-19 vaccines. Available from: https://www.rama.mahidol.ac.th/library/sites/default/files/public/img/books/2021/PDF/%E0%B8%A3%E0%B8%A7%E0%B8%A1%E0%B9%80%E0%B8%A5%E0%B9%88%E0%B8%A1%E0%B8%89%E0%B8%9A%E0%B8%B1%E0%B8%9A%E0%B8%AA%E0%B8%A1%E0%B8%9A%E0%B8%B9%E0%B8%A3%E0%B8%93%E0%B9%8C_Covid-1d%20Vaccines_23_06_2021.pdf.
12. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:202-21.