

الاستعداد لإمكانية حدوث جائحة في المستقبل



جائحة كوفيد-19 التي أودت بحياة ما يقرب من ضعف عدد من مات في الولايات المتحدة من جائحة الأنفلونزا التي حدثت عام 1918 - والتي كانت أسوأ تفشي للأمراض المعدية في السجل التاريخي للبلاد قبل جائحة كوفيد - 19 - قدمت العديد من الدروس بشأن الاستعدادات للجوائح والاستجابة لها(1). أولاً، أدت جائحة كوفيد-19 إلى تقدم غير عادي في علم وهندسة تطوير اللقاحات(2)، مما أدى إلى توافر لقاحات آمنة وفعالة وإثبات قدرة المجتمع الطبي على التصدي بسرعة والتعامل مع التحديات الكبيرة استجابةً لاحتياجات الصحة العامة الملحة. ومن عجب المفارقات أن الدرس الثاني الذي قدمته الجائحة يدور حول الحالة الهشة التي تعيشها شركات اللقاحات الوطنية والعالمية، بما في ذلك القضايا المرتبطة بنقل وتوزيع اللقاح (3) وقبوله [قبول اللقاح يشمل قبول الأشخاص الملقحين أو لديهم رغبة في تلقي اللقاح أو ينتظرون تلقي اللقاح(4)]. الدرس الثالث هو أن الشركات التي تضم مؤسسات خاصة

وحكومية وأكاديمية كانت لها أهمية شديدة في تسهيل التطوير السريع للجيل الأول من لقاحات كوفيد-19. بناءً على هذه الدروس في فترة جائحة كوفيد-19، تسعى هيئة البحث والتطوير الطبي الحيوي المتقدم (BARDA) إلى دعم تطوير جيل جديد من اللقاحات المحسنة.

مشروع الجيل الثاني NextGen هو عبارة عن مبادرة بميزانية تبلغ 5 مليارات دولار ترعاها إدارة الصحة والخدمات الإنسانية تهدف إلى تطوير الإجراءات الطبية من الجيل القادم لمكافحة كوفيد-19. وستدعم هذه المبادرة تجارب المرحلة 2B مزدوجة التعمية (5) والمستخدم للمقارنة النشطة والخاضعة للرقابة لتقييم سلامة وفعالية واستمناع (توليد المناعة) (6) اللقاحات التجريبية مقارنة باللقاحات المعتمدة في المجموعات السكانية المتنوعة من الناحية العرقية والاثنية [الثقافية] (7) ونتوقع أن يتم ملاءمة منصات اللقاحات [المتمة المستخدمة لتطوير اللقاحات الفيروسية] (8) لتكون لقاحات لأمراض معدية أخرى، وبالتالي الإستعداد للاستجابة السريعة لجوائح أخرى تهدد الأمن الصحي في المستقبل.

الهدف الأولي للمرحلة 2B من التجارب السريرية المقترحة هي تحسين فعالية اللقاح بنسبة تزيد عن 30% وتستمر فترة 12 شهرًا مقارنة باللقاحات المعتمدة حاليًا. وستعتمد الفعالية على الوقاية من أعراض كوفيد-19؛ بالإضافة إلى ذلك، سيجري المشاركون فحصًا ذاتيًا (يقومون به بأنفسهم) وبشكل أسبوعي مستخدمين مسحات أنفية لأخذ عينة من الأنف لتسجيل البيانات عن الإصابة بالعدوى غير المصحوبة بأعراض كهدف ثانوي. على الرغم من أن اللقاحات المتوفرة حاليًا في الولايات المتحدة تعتمد على المستضد الشوكي (antigen spike) والتي تؤخذ عن طريق الحقن العضلي (9)، فإن اللقاحات المرشحة للجيل القادم ستعتمد على منصات تطوير لقاحات أكثر تنوعًا تحتوي على جينات شوكية (genes spike) بالإضافة إلى مناطق الجينوم الفيروسي الأكثر حفظًا، مثل القفيصة النووية nucleocapsid المشفرة للجينات أو الغشاء أو البروتينات غير البنيوية الأخرى.

قد تتضمن المنصات الجديدة لقاحات نواقل فيروسية vectors مؤشبة recombinant تستخدم نواقل vectors غير كفؤة أو كفؤة للتكاثر وتحتوي على جينات تشفر البروتينات البنيوية وغير البنيوية لـ فيروس كوفيد-2. لقاحات الجيل الثاني من الحمض النووي الريبوزي المرسل التي تتزايد كميتها ذاتيًا بمجرد دخولها الخلية (10) [يطلق عليها samRNA] تعد أحد أشكال تكنولوجيا اللقاحات الناشئة بسرعة والتي ستُقيّم كخيار آخر. تقوم لقاحات الـ نأوية دهنية جسيمات في حقنه يمكن الذي المعين (6) المستمنع بتسلسل replicase متنسخ إنزيم بتشفير SamRNA

لاستثارة استجابة مناعية مكتسبة (11) دقيقة. المزايا المحتملة لهذه المنصة تنطوي على إعطاء جرعة الحمض النووي الريبي لعدد أكثر من الناس(12) (مما قد يؤدي إلى تأثير عكسي أقل للقاح (13) - من التأثير العكسي وزيادة ،(14) استدامة أكثر مناعية واستجابة ، (والألم والحرارة الحقن موضع وانتفاخ احمرار reactogenicity استقرار وثبات اللقاح في درجات حرارة الثلجة.

نظير الوقاية المناعية (CoP) هو الاستجابة المناعية الخلطية (15) والمناعة الخلوية المكتسبة المعينة التي تضيف الوقاية ضد العدوى أو الوقاية من الإصابة بالعدوى مرة أخرى من جراء الإصابة بفيروس معين. دراسات المرحلة 2B ستقوم بتقييم الـ CoPs القادم لـ لقاحات كوفيد-19. بالنسبة للعديد من الفيروسات، بما فيها الفيروسات التاجية، تقييم الـ CoP يُعد عملية صعبة لأن عناصر متعددة من الاستجابة المناعية تعمل بشكل تآزري لتعطيل نشاط الفيروس(15)، بما فيها الأجسام المضادة المعدل (16) وغير المعدلة (مثل الأجسام المضادة الملتصقة أو المترسبة أو المثبتة المتممة). دور هذه العناصر في الوقاية من فيروس كوفيد-19 (2-CoV-SARS) ربما يختلف بناءً على الموقع التشريحي (على سبيل المثال، الدورة الدموية أو الأنسجة، أو سطح الغشاء المخاطي التنفسي). والهدف النهائي قيد النظر (على سبيل المثال، العدوى غير المصحوبة بأعراض، أو العدوى المصحوبة بأعراض، أو المرض الحاد).

بالرغم من أن اعتماد الـ CoP لا يزال يمثل تحديًا، إلا أن نتائج تجارب اللقاحات السابقة على الترخيص ساعدت في معرفة العلاقة بين مستوى الأجسام المضادة المعدلة وفعالية اللقاح (16). معرفة الـ CoP من شأنه أن يكون له فوائد عديدة. الـ CoP الثابت قد يساعد في إجراء دراسات التجسير المناعي [وهو ما يعد كبديل لتجارب الفعالية التقليدية التي تقارن الاستجابة المناعية أو النظر الوقائي لـ اللقاح المرشح بفاعلية اللقاح المرخص (المعتمد). وهي تجربة لإثبات أن اللقاح المرشح واللقاح المعتمد ينتجان نفس الاستجابات المناعية(18)] من منصات اللقاحات الجديدة التي هي أسرع وأقل تكلفة في التنفيذ من تجارب الفعالية الكبيرة التي تجرى باستخدام العلاج الوهمي على المجموعة الضابطة (19)، ويمكن أن تسهل عملية تقييم الوقاية المناعية للقاح في المجموعات السكانية التي لم تُدرج في تجارب الفعالية، مثل الأطفال. معرفة الـ CoP سيسمح أيضًا بتقييم مدة المناعة بعد الإصابة بالسلالات الناشئة أو التطعيم ضدها والمساعدة في معرفة متى تكون هناك حاجة إلى معززات اللقاح.

أول متحور أوميكرون (20) ظهر في نوفمبر 2021، وصُنّف على أنه متحور مثير للمخاوف بناءً على ما يقرب من 30 استبدالاً للأحماض الأمينية substitutions acid-amino [استبدال الأحماض الأمينية يعني استبدال واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية لـ بأحماض أمينية د(21)] (بما في ذلك 15 في البروتين الشوكي) (22) مقارنةً بسلالة الفيروس الأصلية. الأجسام المضادة الناتجة عن العدوى أثناء موجات متحورات ألفا وبيتا وغاما ودلتا السابقة أو عن طريق التطعيم أظهرت انخفاضاً في النشاط المعدل (16) ضد متحور أوميكرون، مما مكن أوميكرون من التغلب على متحور دلتا على المستوى العالمي في غضون أسابيع. بالرغم من انخفاض القدرة على التكاثُر في خلايا سبيل الجهاز التنفسي السفلي(23) مقارنةً بسلالات الفيروس السابقة، تسبب متحور أوميكرون في البداية في زيادة كبيرة في معدلات الإصابة.

تطورت متحورات أوميكرون اللاحقة مع ازدياد تدريجي في قدرته على تفادي الأجسام المضادة المعدلة الموجودة ومع زيادة القوة الإجمالية للارتباط بمستقبلات الإنزيم 2 المحول للأنجيوتنسين [وهو هرمون بيتيد يتسبب في تضيق الأوعية الدموية (24)] (ACE2)، مما أدى إلى زيادة انتشار العدوى. ومع ذلك، ارتبطت هذه السلالات (بما في ذلك متحور 1.JN، سليل المتحور 2.86.BA الفرعي لـ متحور أوميكرون) بانخفاض عبء المرض الحاد [عبء المرض هو مجموع المراضة والوفيات، بحسب التعريف (25)]. ربما ساهمت المناعة غير الخلطية في الحد من حدة المرض عما أُبلغ عنه في الموجات السابقة من العدوى. بقاء الأشخاص المصابين بـ 19-Covid على قيد الحياة والذين لم يطوروا أجساماً مضادة معدلة (مثل المرضى الذين يعانون من نقص الخلايا البائية الناجم عن العلاج) يشير أيضاً إلى أهمية المناعة الخلوية (26).

تشير هذه الملاحظات إلى أن خلايا الذاكرة التائية (27) التي تتعرف بسرعة وبدقة على مستضد معين تكون أقل تأثراً من الأجسام المضادة وذلك بتفادي التحورات في البروتين الشوكي(22) لسلالة مختلفة. يبدو أن خلايا الذاكرة التائية تحتفظ بالقدرة على التعرف على المزيد من الحواتم الببتيدية [وهي الجانب السطحي للمستضد] (26) المحفوظة بدرجة عالية داخل وخارج مجال ربط مستقبلات البروتين الشوكي [جزء رئيس من الفيروس يقع في مجال "شوكته" ويسمح له بالالتحام بمستقبلات الجسم للدخول إلى الخلايا والتسبب في الإصابة بالعدوى(29)] وكذلك على البروتينات البنيوية وغير البنيوية(30) المشفرة بالفيروسات الأخرى. قد يفسر هذا الاكتشاف سبب ارتباط السلالات المتحورة ضعيفة الحساسية للأجسام المضادة المعدلة الموجودة مسبقاً بمرض أقل حدة، ويؤكد على الحاجة إلى فحوصات محسنة لقياس الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا التائية.

سبيل الجهاز التنفسي العلوي هو أول موضع تماس وبوابة دخول لفيروسات الجهاز التنفسي المستنشقة، كالفيروسات التاجية (طهارة تجويف الأنف غنية بمستقبلات الـ ACE2)، حيث تستثار الاستجابات المناعية الفطرية(31) والمكتسبة. تتمتع اللقاحات التي تؤخذ عن طريق الحقن العضلي المتوفر حالياً بقدرة محدودة على

إثارة استجابات مناعية مخاطية قوية (32) . في المجموعات السكانية المكتملة جراحات التطعيم، العدوى بالمتحورات التي تستمر في الانتشار يمكنها أن تولد ضغطًا انتقائيًا للسلاسل المتحورة مع زيادة احتمال تفادي الجهاز المناعي. القدرة على الحد من انتشار المرض في المجتمع باستخدام لقاح مخاطي يحفز الاستجابة المناعية الموضوعية للغشاء المخاطي التنفسي والاستجابة المناعية الجهازية أمر مرغوب فيه جدًا .

الطرق البديلة لإدخال الدواء عن طريق البشرة (رقيقة الحمض النووي الدقيقة (33)، أو عن طريق الفم (أقراص)، أو عن طريق الأنف (رذاذ أو قطرات)، أو طريق الاستنشاق (هباء). توفر لقاح بدون الحقن بالإبر قد يحد من التردد في أخذ اللقاح ويزيد من قبوله. وبغض النظر عن الأسلوب، فإن إدارة اللقاح المبسطة من شأنها أن تقلل الأعباء المفروضة على العاملين في مجال الرعاية الصحية، وبالتالي زيادة القدرة على الاستفادة من اللقاح ومن الاستجابات المناعية ضد جائحة مستقبلية، وخاصة إذا أصبحت برامج التطعيم الشامل ضرورية. سيتم تقييم جرعة فريدة معززة بأقراص اللقاح المغلفة معويًا [لحمايتها من حموضة المعدة) الفموية والثابتة في درجة الحرارة واللقاحات الأنفية من خلال تقييم استجابات الغلوبولين المناعي هـ (34) IgA الخاصة بمستضد معين في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي.

بنفس القدر من الأهمية، كإثبات الفعالية المحسنة في التجارب السريرية للمرحلة 2B، فإن المراقبة الدقيقة لسلامة المشاركين. سيتم جمع بيانات السلامة وتحليلها بشكل ممنهج. على الرغم من خاصية السلامة المثبتة لـ لقاحات كوفيد-19 الحالية، قد تحدث ردود فعل (أعراض) سلبية بعد أي تطعيم، وهناك برامج قائمة لتسجيل ردود الفعل السلبية بالنسبة للمنتجات المرخصة (35) . وفي تجارب NextGen، سيتم تقييم احتمال وقوع ردود فعل سلبية ضارة على ما يقرب من 10 آلاف مشارك بشكل عشوائي بنسبة 1:1 من اللقاح التجريبي أو اللقاح المرخص. التقييم التفصيلي لردود الفعل السلبية المحلية والممنهجة معلومات مهمة، بما فيها حدوث مضاعفات مثل التهاب عضلة القلب (36) أو التهاب التامور (كيس ليفي محيط بالقلب) (37) .

التحدي الذي يفوق التحمل الذي يواجهه مصنعو اللقاحات في الحاجة إلى الحفاظ على القدرة على الاستعداد للاستجابة لحالات الإصابة أو القدرة على توفير المتطلبات غير العادية أو المتخصصة جدًا للمرضى؛ يجب أن يكون المصنعون قادرين على إنتاج مئات الملايين من جرعات اللقاح ضمن الهدف الزمني الفيدرالي المقترح وهو 100 يوم بعد ظهور الجائحة. ومع انحسار الجائحة وخلال فترات ما بين الجوائح، سينخفض الطلب على اللقاحات بشكل كبير وسيواجه المصنعون تحديات تتعلق بالحفاظ على سلاسل التوريد والمواد الأساسية (الإنزيمات والدهون والمخازن المؤقتة والنيوكليوتيدات) والقدرة على تجهيز الحقن بالكامل. الطلب الحالي على لقاحات كوفيد-19 أقل مما كان عليه في 2021، لكن عمليات التصنيع التي تعمل على مستوى أقل مما كان في فترة "الجائحة" لا تزال تتطلب التحقق من عملية التصنيع من قبل إدارة الغذاء والدواء الفدرالية، وستكون هناك حاجة أيضًا إلى التحقق التنظيمي

لمزيد من التطوير السريريّ للفاح، والذي قد يشمل دراسات اتساق الأداء التحليلي ومتابعة برامج الفعالية للمرحلة الثالثة. إن نتائج دراسات المرحلة 2B المخطط لها، إذا كانت واعدة، يجب أن تحد بشكل معتبر من المخاطر المرتبطة بإجراء دراسات المرحلة الثالثة وتبعث على الاستثمار الخاص في مثل هذه التجارب، مما قد يؤدي إلى التنمية التجارية.