

การวิจัยทางจุลชีววิทยา (ตอนที่ 35): การกลายพันธุ์ของไวรัส SARS-CoV-2 มีผลต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคได้อย่างไร

โดย ศศ.นพ.ชาญวิทย์ ศรีพุทธรัตน์

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล



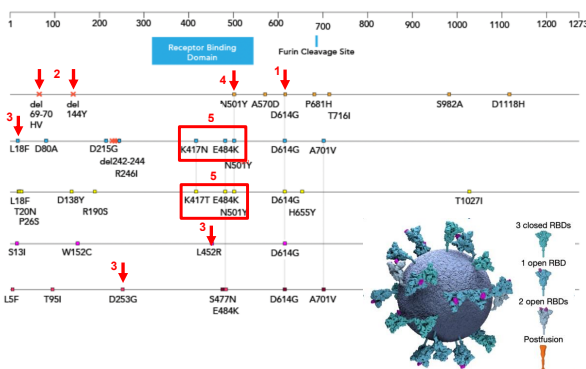
“การกลายพันธุ์ของไวรัส SARS-CoV-2 ไปจากสายพันธุ์ที่ใช้เป็นต้นแบบในการผลิตวัคซีนอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีนได้ ไม่มีใครทำนายได้ว่า การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในเวลา 1 ปีที่ผ่านมา จะมีวันใดที่จะเกิดไวรัสพันธุ์ใหม่ที่หลุดรอดจากผลของการป้องกันจากวัคซีนได้”

ไวรัส SARS-CoV-2 เป็น RNA virus ที่มีความผิดพลาดในการเพิ่มจำนวน RNA ราว 1-2 nucleotides ต่อเดือน กลายพันธุ์ช้ากว่าไวรัสไข้หวัดใหญ่ 2 เท่า และช้ากว่า HIV 4 เท่า เพราะมี ExoN exonuclease ช่วยแก้ไขความผิดพลาดในการสร้างสาย RNA โดยที่ขนาดของสาย RNA ทั้งเส้นยาวประมาณ 29,903 bp. แต่ส่วนที่สำคัญต่อการจับกับ ACE-2 receptor คือ Spike (S) protein ที่มีความยาว 1,273 amino acids และเป็นเป้าหมายของวัคซีนที่จะกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันมาทักกลางฤทธิ์ของโปรตีนตัวนี้ ป้องกันไม่ให้ S protein ไปจับกับ ACE-2 receptor เพื่อเข้าเซลล์ของคนในการก่อโรค การกลายพันธุ์ที่ S protein เกิดขึ้นตลอดเวลา แต่ไวรัสที่กลายพันธุ์แล้วเกิดอันตรายมากขึ้นในปัจจุบันมีอยู่ราว 5 สายพันธุ์ (ณ วันที่ 13 มีนาคม พ.ศ. 2564 ขณะที่เขียนบทความนี้ มีรายงานสายพันธุ์ P3 จากประเทศฟิลิปปินส์ แต่ยังไม่มีการยืนยันเพิ่มเติม) รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งการกลายพันธุ์ของไวรัส 5 สายพันธุ์ที่เป็นปัญหา (Variants of concern)¹ และรูปไวรัสที่มี S protein ที่เปลี่ยนแปลงรูปร่างไปตามการทำงานของ receptor-binding domain (RBD) ขณะเข้าจับกับเซลล์ (closed and open forms ของ RBD)²

การกลายพันธุ์ของ SARS-CoV-2 มีคุณสมบัติที่สำคัญต้องติดตามในขณะนี้คือ การมีผลต่อการติดเชื้อที่เร็วขึ้น มีการก่อโรครุนแรงขึ้น มีการหลบหลีก neutralizing antibody ได้ดีขึ้น หรือหลบหลีกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น (immune escape) และตำแหน่งกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องมีดังนี้

1. การกลายพันธุ์ที่ตรวจพบได้ในช่วงแรก ๆ และเรียกว่าสายพันธุ์ “G” นี้เพิ่มจำนวนในเยื่ออุทกทางเดินหายใจได้เร็วขึ้นและกลายเป็นสายพันธุ์ที่ระบาดทั่วโลก ต่างจากสายพันธุ์อื่นที่ระบาดในระยะแรก
2. B.1.1.7 คือสายพันธุ์อังกฤษ มี infectivity เพิ่มขึ้น 2 เท่าจากการมี deletion ที่ตำแหน่ง 69-70 และ deletion ที่ตำแหน่ง 144Y ทำให้การจับของ neutralizing antibody ลดลง
3. D253G ในสายพันธุ์ New York และ L18F ในสายพันธุ์บราซิล และ R246I และ E484K ของสายพันธุ์ South Africa ทำให้ monoclonal antibody จับได้ลดลงและลดการทำงานของ neutralizing antibody และ L452R ในสายพันธุ์ California ก็ลดประสิทธิภาพของ neutralizing antibody
4. N501Y เป็นการกลายพันธุ์ที่ทำให้ RBD จับกับ ACE-2 receptor ได้ดีขึ้น และหลบการจับของแอนติบอดีได้ดี มีผลให้เกิด immune escape ได้
5. K417N หรือ K417T และ E484K มีส่วนร่วมกัน ทำให้การจับของ neutralizing antibody มีฤทธิ์ลดลง

โดยสรุปในมุมมองของวัคซีนที่ประเทศไทยนำมาใช้ในขณะนี้คือวัคซีนจาก Sinovac มี Spike protein ที่มาจากเชื้อตัวจริงและ AstraZeneca ใช้ Adenovirus นำส่งยีนที่จะสร้าง Spike protein ทั้งขึ้นเข้าไปในเซลล์ ทำให้การสร้างแอนติบอดีของผู้รับวัคซีนน่าจะสร้างแอนติบอดีได้หลายแบบ และจับกับ Spike protein ได้หลายตำแหน่ง การกลายพันธุ์บางตำแหน่งของไวรัสยังไม่แน่ว่าจะสามารถหลบเลี่ยงฤทธิ์ของแอนติบอดีได้ทั้งหมด ขณะนี้จึงยังไม่ต้องกังวลเรื่องการเกิด vaccine-escaped variants จนกว่าจะเกิดสายพันธุ์ใหม่ในอนาคตที่น่ากลัวกว่านี้



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งของการกลายพันธุ์ในเชื้อ 5 สายพันธุ์ คือสายพันธุ์อังกฤษ (B.1.1.7), South Africa (B.1.351), Brazil/Japan (P1), California (CAL20.C), และ New York (B.1.526) ตำแหน่งกล่องสีฟ้าเป็นบริเวณที่จับกับ ACE-2 receptor^{1,2}

เอกสารอ้างอิง

1. SARS-CoV-2 Variants vs. Vaccines. <https://asm.org/Articles/2021/February/SARS-CoV-2-Variants-vs-Vaccines> (จาก Website ของ American Society for Microbiology เข้าถึงเมื่อวันที่ 15 มีนาคม 2564)
2. Ke, Z., Oton, J., Qu, K. et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. Nature 588, 498–502 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2665-2>.