SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг бүтээгдэж буй вакцинуудын ерөнхий тойм (Орчуулгын тойм өгүүлэл)

Yetian Dong[1,2], Tong Dai[3], Yujun Wei[4], Long Zhang[2], Min Zheng[1] and Fangfang Zhou[3]

[1]The State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; [2]Life Sciences Institute and Innovation Center for Cell Signaling Network, Hangzhou 310058, China; [3]Institutes of Biology and Medical Science, Soochow University, Suzhou 215123, China and [4]Anhui Anlong Gene Technology Co., Ltd, Hefei 230041, China

Т.Хонгорзул, Ч.Гансүх, Б.Өлзийсайхан, Б.Энх-Амар, С.Цогтсайхан

АШУҮИС, БАС, Дархлаа судлалын тэнхим
khongorzul.t@mnums.edu.mn

Товч утга.

Амьсгалын цочмог халтай хамшинжийн коронавирус 2 (SARS-CoV-2) нь маш өндөр эмгэг төрүүлэх чанартай бөгөөд албан ёсоор коронавируст өвчин-19 (COVID-19) гэж нэрлээд байгаа дэлхий нийтийн цар тахлын үүсгэгч шинэ вирус юм. SARS-CoV-2-ийн эсрэг үр дүнтэй, аюулгүй эм, вакцин бүтээхээр ихээхэн чармайлт гарган ажиллаж байна. Идэвхигүйжүүлсэн вакцин, нуклейн хүчлийн вакцин, векторийн вакцин зэрэг вакцинуудын эмнэлзүйн судалгаа хэдийн эхэлчихээд байгаа юм. Энд бид SARS-CoV-2 вакцины туршилтын болон эмнэл зүйн судалгааны явцад гарган авсан үр дүнг тоймлон өгүүлсэн ба вакцин бүтээхэд анхаарах шаардлагатай аюулгүй байдлын зарим асуудлыг онцлон авч үзлээ. Бид мөн амьсгалын цочмог халтай хамшинжийн коронавирус (SARS-CoV) ба Дундад дорнодын амьсгалын хамшинжийн коронавирус (MERS-CoV) зэрэг бусад халдварт вирусийн эсрэг вакцин бүтээхэд ашигласан хэд хэдэн стратегийг нэгтгэн дүгнэв. Энэ нь SARS-CoV-2-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнтэй чиглэл боловсруулахад дэмтэй юм.

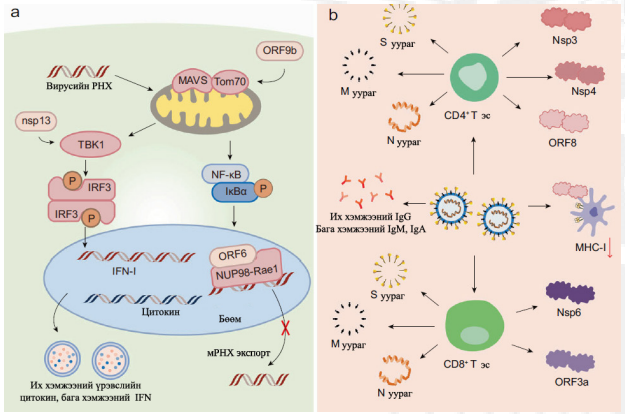
УДИРТГАЛ

Амьсгалын цочмог халтай хамшинжийн коронавирус 2 (SARS-CoV-2)-аар үүсгэгдсэн коронавируст өвчин (COVID-19) нь нийгмийн эрүүл мэндийн ноцтой асуудал болоод байна.[1–3] SARS-CoV-2 нь *Coronaviridae* бүлийн *Betacoronavirus*-ийн төрөлд харъяалагддаг, ихэвчлэн халуурах, хуурай ханиалгах, булчин сулрах, ядрах зэрэг амьсгалын замын шинж тэмдгээр илэрдэг.[4–6] Вирусийг илүү сайн ойлгохын тулд олон судалгаа хийж, COVID-19 цааш тархахаас сэргийлэх, үр дүнтэй, аюулгүй эм, вакцин бүтээх стратеги боловсруулаад байна.[7] Жишээлбэл, дэгээ уураг (S уураг), үндсэн протеаз (Mpro) ба РНХ-хамааралт РНХ полимераз (RdRp) зэрэг вирусийн уургийн бүтцийг тодорхойлж, SARS-CoV-2-ийн эсрэг эм гарган авах мэдээлэлтэй болсон.[8–10] Мөн SARS-CoV-2-аар өдөөгдсөн дархлааны урвалыг тодорхой болгосон нь эмчилгээний аргууд төгөлдөрших явцыг хурдасгаж байна. Гол нь COVID-19-ийг эмчлэх хоорондоо ялгаатай жижиг молекул бүхий эм, вакциныг бүтээгээд байна. Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ)-ын мэдээлснээр 2020 оны 9 сарын 17-ны өдрийн байдлаар COVID-19-ийн 36 төрлийн вакцин эмнэлзүйн үнэлгээний шатанд, 146 төрлийн вакцин эмнэлзүйн үнэлгээний өмнөх шатанд байгаа аж. Вакциныг SARS-CoV-2 халдвараас сэргийлэх төдийгүй эмчлэхэд хэрэглэх боломжтой гэж үзээд бид SARS-CoV-2-ийн эмчилгээнд хэрэглэхээр бүтээж байгаа

вакцины сүүлийн үеийн дэвшлийн тухай ч тойм өгүүлэлдээ танилцуулж байна. Түүнчлэн, вакцин бүтээх явцад судлаачдад тулгарч болох аюулгүй байдлын асуудлыг нэгтгэн дүгнэв. Энэхүү тойм өгүүлэл нь COVID-19-ийг эмчлэх аргыг хөгжүүлэхэд дэмжлэг үзүүлнэ хэмээн итгэж бид бусад эмгэгтөрөгчийн эсрэг вакцин бүтээхэд ашигласан, вакцины аюулгүй байдал ба үр нөлөөг сайжруулах зарим үр дүнтэй стратегийг ч бас тодорхойлж бичлээ.

SARS-CoV-2 вакцины бай антиген

SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-Co-2 зэргийг оролцуулаад коронавирусууд нь эсийн цитоплазмд репликацид ордог, бүтцийн дөрвөн уурагтай (S уураг, бүрхүүлийн E уураг, мембраны M уураг, нуклеокапсидийн N уураг), эерэг утгат, дан утаслагт РНХ агуулсан вирус юм.[11] Ерөнхийдөө S уураг нь өвчний явцад дархлааны хариу урвалыг өрнөхөд шийдвэрлэх үүрэгтэй.[12] SARS-CoV-2 нь SARS-CoV-ийн адил S уургийнхаа тусламжтайгаар ангиотензин хувиргагч энзим 2 (ACE2) рецептороор нь дамжин эзэн биеийн эс рүү нэвтэрдэг.[13–15]



Зураг 1. SARS-CoV-2-оор өдөөгдсөн дархлааны хариу урвал

a. Төрөлхийн дархлааны хариу урвал. SARS-CoV-2 халдварын үед IFN-I ба IFN-III интерферoны түвшин буурч, үрэвслийн урьдал цитокины түвшин нэмэгддэг. SARS-CoV-2-ийн бүтцийн бус уураг 13 нь TBK1-тэй холбогдож, интерферoны нийлэгжилтийг саатуулна. ORF6 уураг нь мРНХ экспортын хүчин зүйл NUP98-Rae1-тэй харилцан үйлчилнэ. ORF9b нь Tom70-тай холбогдож MAVS-тай харилцан үйлчилдэг. **b**. Олдмол дархлааны хариу урвал. $CD4^+$ Т эсийн хариу урвал нь вирусийн S, M, N уургийн эсрэг голчлон, бүтцийн бус уураг 3, 4, ORF8 зэрэг уургийн эсрэг хэсэгчлэн өрнөнө. $CD8^+$ Т эс нь SARS-CoV-2-ийн M, N, S, бүтцийн бус уураг 6 болон ORF3a зэргийг танина. ORF8 нь олон төрлийн эсийн MHC-I молекулын илрэлийг бууруулна. SARS-CoV-2-ийн эсрэг голчлон S уураг өвөрмөц IgG, RBD өвөрмөц IgG үүсдэг ба харин IgM, IgA бага нийлэгждэг.

Тример бүтэцтэй S уураг нь S1 ба S2 гэсэн хоёр дэд нэгжтэй, тэдгээр нь рецептортой холбогдож, эсийн мембранд нэвтрэхийг нөхцөлдүүлдэг. S1 дэд нэгж нь рецептор холбогч домен (RBD) гэж нэрлэгддэг хэрчим агуулдаг ба тэр нь ACE2 рецептортой холбогдох чадвартай.[16,17] S уураг ACE2 рецептортой холбогдсоноор орон зайн бүрдмэл өөрчлөлтийг эхлүүлэх ба S уураг нэвтрэхийн өмнөх бүтцээс нэвтэрсний дараах бүтцэд шилжинэ. Нэвтэрсний дараах бүтцэд N-хэлхээт гликан нэмэгдэх ба энэ нь вирус эзний дархлааны хариу урвалаас зайлсхийх боломжийг үүсгэдэг гэж үзэж байна.[18] Өмнөх судалгааны дүн SARS-CoV-ийн S уургийн дарааллаар бүтээсэн вакцин нь туршилтын амьтанд болон эмнэлзүйн туршилтанд үр дүнтэй эсийн ба шингэний дархлааны урвалыг өдөөж байгааг харуулсан байдаг.[19–21] Үүнтэй төстөй байдлаар S генийг SARS-CoV-2 вакцины түлхүүр бай гэж үзэж байна.[22] Коронавирусийн S уураг, ялангуяа RBD нь саармагжуулагч эсрэгбие (NAbs) үүсгэх, Т эсийн дархлааны хариу урвалыг өдөөх чадвартай.[23–26] Амьтанд хийсэн судалгаа SARS-CoV-2-ийн RBD-д өвөрмөц IgG нь S уургаар өдөөгдсөн эсрэгбиеийн тэн хагас нь байгааг тогтоосон байна.[27] RBD-д өвөрмөц эсрэгбие ба Т эсийг SARS-CoV-2-ын халдвар аваад эдгэсэн хүмүүсийн ийлдэст илрүүлсэн байна.[28] Түүнчлэн, саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр нь RBD-ийн эсрэг IgG-ийн түвшингээс үнэн магадтай хамаарч байсан дээрүндэслэн RBD-д өвөрмөц IgG нь SARS-CoV-2-ын халдварыг саармагжуулах чадварыг орлож чадна гэж үзсэн байна.[26,28] Цаашилбал, мэрэгчдийг RBD-оор дархлаажуулахад эхнээсээ эсрэгбие-хамааралт хүчжүүлэлтийн гаж урвал үүсгэлгүйгээр саармагжуулагч эсрэгбиеийг сайн үүсгэж байжээ.[29] Тиймээс RBD нь SARS-CoV-2-ийн вакцины хувьд найдлага төрүүлж байгаа бай хэсэг бөгөөд RBD-д суурилсан SARS-CoV ба MERS-CoV-ийн эсрэг вакцин хэрэглэх үед хуримтлуулсан мэдлэгийг SARS-CoV-2-ийн RBD-д суурилсан вакцин бүтээхэд ашиглах боломжтой юм. S уургаас гадна N уураг, M уураг, бүтцийн бус уургууд (nsp), дагалдах уургууд зэрэг бусад уураг нь антиген байж болно. Чухамдаа, вирусийн уураг, тэдний эзэн биеийн хүчин зүйлстэй харилцан үйлчлэл нь эзний дархлааны хариу урвал тэнцвэргүй байхтай,

тухайлбал I ба III хэвшинжийн интерферон (IFNI ба III) бага, үрэвслийн цитокин их байхтай холбоотой юм (Зураг 1а).[30,31] Сүүлийн үеийн судалгааны дүн SARS-CoV-2-ийн nsp13 нь TBK1-д үйлчлэх замаар, nsp15 нь RNF41-д үйлчлэх замаар интерфероны дохио дамжуулах замд нөлөөлдөг болохыг тогтоожээ. Нээлттэй унших хүрээ 6 (ORF6) гэж нэрлэх уураг нь мРНХ-ийн экспортын хүчин зүйл NUP98-Rae1-тэй харилцан үйлчилдэг. ORF9b нь митохондрийн вирусийн эсрэг дохио (MAVS)-ны уурагтай гадна мембраны транслоказ 70 (Tom70)-аар дамжуулан дам харилцан үйлчлэнэ.[32]

Мөн ORF8 нь эсийн лизосомд оруулж задлах замаар олон төрлийн эсийн гадаргуу дах эдийн тохирооны их бүрдлийн I анги (MHC-I)-ийн молекулын илрэлийг бууруулснаар антиген илчлэхийг саатуулан вирусаар халдварласан эсийг эс хордуулагч Т эс (CTL) устгах үйлийг бусниулдаг байна.[33] Коронавирусийн N уураг нь дархлааны өвөрмөц CTL эсүүдийг идэвхижүүлдэг болохыг өмнөх судалгаа харуулсан.[34–37] Үүнээс гадна саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр нь N уурагт өвөрмөц Т эсийн тоотой шууд хамааралтай байгаагаас үүдэн саармагжуулагч эрэгбиеийн ялгарал нь вирусийн эсрэг Т эсийн идэвхижилтэй холбоотой гэж үзэж байна.[28,38] Өөр нэг судалгааны дүн М уургийн эсрэг ийлдэс нь SARS-CoV-ийн халдварыг саармагжуулах өндөр идэвхитэй байсан, иймээс М уураг нь уурагт суурилсан үр дүнтэй вакцин гарган авахад чухал хэмээн мэдээлсэн байна.[39] Саяхан Грифони нар $CD4^+$Т эсийн хариу урвал нь анхнаасаа вирусийн S, M, N уургийн эсрэг чиглэсэн байдаг ч nsp3, nsp4 ба ORF8-ын эсрэг хэсэгчлэн өрнөж байгааг тэмдэглэсэн байна (Зураг 1b).[40] $CD8^+$Т эсийн хариу урвалын хувьд SARS-CoV-2-ийн М ба S уургууд маш сайн танигддаг ба nsp6, ORF3a, N уургийн эсрэг мэдэгдэхүйц урвалж байдал ажиглагдаж байжээ (Зураг 1b).[40] Дээрхи үр дүн нь S уургаас гадна SARS-CoV-2-ийн эсрэг $CD8^+$Т эсийн хариу урвалыг өдөөж чадах хамгийн тохиромжтой вакцин бүтээхэд М уураг, nsp6, ORF3a ба/эсвэл N уураг зэргээс гаралтай I ангийн нэмэлт эпитопууд тустай байхаар байна. Гэвч тэднийг бай антиген болгон ашиглах боломжийг цаашид судлах шаардлагатай байгаа юм.

Уг өгүүлэл нь 2020 оны 10 сарын 13-ны өдөр Nature сэтгүүлийн бүрдэл сэтгүүл болох Signal Transduction and Targeted Therapy сэтгүүлд нийтлэгдсэн. Үүнээс хойш гарсан мэдээ мэдээллийг орчуулагчид өгүүлэлд нэмж оруулсан нь орчуулагчийн шигтгээ хэсгээр бичигдсэн. Хэвлэлийн тоймд иш татсан мэдээллийн эх сурвалжийг нэмж оруулаа.

Бүтээж буй SARS-CoV-2-ийн вакцин

Идэвхигүйжүүлсэн вакцин ба амьд сулруулсан вакцин

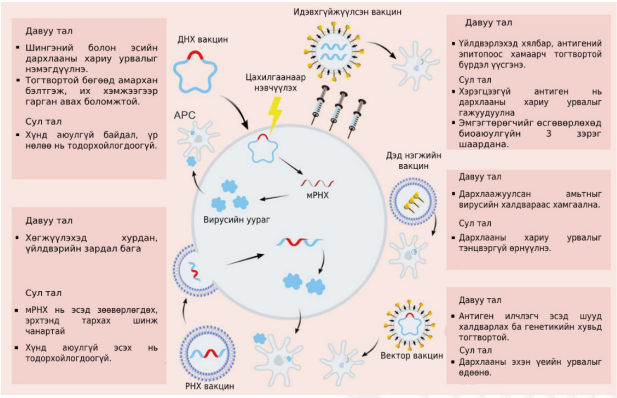
Цар тахлын үед COVID-19-ийн эсрэг вакциныг яаралтай бүтээх шаардлагатай уялдан идэвхгүйжүүлсэн вакцин, нуклейн хүчлийн вакцин, аденовируст суурилсан вакцин, рекомбинант дэд нэгжийн вакцин зэргийг оролцуулаад олон төрлийн вакциныг бүтээхээр ажиллаж байна (Зураг 2). Физик эсвэл химийн аргаар идэвхгүйжүүлсэн вирус нь халдвар үүсгэдэггүй бөгөөд дархлаа тогтолцоогоор танигддаг вирусийн олон төрлийн уурагтай, орон зайн хамааралт антигений эпитопуудыг тогтвортой илрүүлдэг, мөн их хэмжээгээр үйлдвэрлэх боломжтой зэргээрээ сонирхол татдаг.[41] Цэвэршүүлж идэвхигүйжүүлсэн вирусийг вакцин бүтээхэд ашигладаг уламжлалтай ба томуу зэрэг халдварт өвчнөөс сэргийлэхэд үр дүнтэй нь тогтоогдсон. SARS-CoV-2 эсрэг бүтээж буй идэвхгүйжүүлсэн вакцин болох BBIBP-CorV нь туршилтын амьтанд чадамжтай, аюулгүй болох нь тогтоогдсон учир цаашид эмнэлзүйн туршилтанд хамрагдахаар болсон.[42] Цэвэршүүлж, идэвхгүйжүүлэн бүтээж буй вакцин болох PiCoVacc-ийг үнэлсэн өөр нэг судалгааны дүн энэ вакцин хулгана, харх, макака бичинд цитокины мэдэгдэхүйц өөрчлөлт үүсгэлгүй, мөн макака бичинд эмгэг шинж илрүүлэлгүйгээр саармагжуулагч эсрэгбие үүсгэж байгааг харуулсан байна.[27] Синовакийн бүтээж байгаа хөнгөн цагааны гидроксид агуулсан идэвхгүйжүүлсэн SARS-CoV-2 вакцин эмнэлзүйн туршилтын 2 дугаар шатанд 6 мкг/0.5 мл эсвэл 3 мкг/0.5 мл тунгаар 2 удаа хэрэглэхэд эрүүл насанд хүрэгчдэд гаж нөлөөгүй, дархлаа тогтоосон дүн үзүүлээд эмнэлзүйн 3 дугаар шатанд шилжээд байна (Хүснэгт 1).[43]

Орчуулагчийн шигтгээ

> Сүүлийн үеийн мэдээгээр уг компаний Бразил улсад зохион байгуулж буй эмнэлзүйн туршилт нь хэд хэдэн судалгаанд оролцогчдод гаж нөлөө үзүүлсэн шалтгаанаар үргэлжлэхээ больжээ.

Ухан хотын Биологийн бүтээгдэхүүний хүрээлэн ба Синофармын хамтран бүтээж буй идэвхгүйжүүлсэн SARS-CoV-2 вакцины эмнэлзүйн 2 дугаар шатны туршилтын үр

дүнгээс харахад 0, 14 болон 0, 21 дэх хоногт тарьсан 2 удаагийн тун хэрэглэсэн оролцогчдод саармагжуулагч эсрэгбиеийн геометрийн дундаж титр нь 121 ба 247 байсан ба зөвхөн шилжмэл, зөнгөөрөө арилдаг гаж урвал ажиглагдаж байсан байна.[44]



Зураг 2. Олон төрлийн вакцины тойм, тэдгээрийн давуу болон сул тал

Орчуулагчийн шигтгээ

Уг вакцины эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилт дуусах дөхөж байгаа бөгөөд сүүлийн шалгалтыг хийж байна.

Амьд сулруулсан вакциныг нь цэцэг болон халдварт саа өвчинтэй тэмцэхэд амжилттай хэрэглэсэн юм.[45] Антиген болгож сулруулсан вирус ашигласан SARS-CoV-2-ийн амьд сулруулсан 3 вакцин эмнэлзүйн өмнөх туршилтын үе шатанд туршигдаж байна. Гэхдээ ийм вакцины омгууд зарим тохиолдолд хоруу чанартай болж болох юм. Вирусийг вакцин бүтээхэд ашиглаж болох ч саармагжуулагч эсрэгбие үүсгэдэггүй вирусийн эпитоп бүтцэд нь ордог буюу энэ нь солбилцсон хамгаалалт үүсгэж дархлааны хамгаалах урвалыг гажуудуулах боломжтой зэрэг нь анхаарал татаж байгаа учир цаашдын нарийн судалгаа шаардлагатай юм.

Нуклейн хүчлийн вакцин

Үүнд мРНХ-ийн вакцин болон ДНХ-ийн вакцин зэрэг нуклейн хүчилд суурилсан вакцин нь өргөн хэрэглэдэг вакцины төрөл юм. Эдгээр вакциныг хүний эс рүү оруулахад эсэд вирусийн уураг хуулагдан нийлэгждэг. Коронавирусийн уургуудаас S уургийг вакцин бүтээхэд түгээмэл хэрэглэж байна. мРНХ-ийн вакцин нь өндөр үр дүнтэй, хурдан бүтээж эдийн засгийн үр ашигтай үйлдвэрлэх боломжтой зэргээрээ уламжлалт вакцинаас илүүтэй найдлага төрүүлэхээр сонголт болоод байна.[46,47] Гэсэн хэдий ч мРНХ-ийн өөрийн физик химийн шинж чанар нь вакциныг эсэд нэвтрэн орох ба эрхтэнд тархахад нөлөөлөх боломжтой бөгөөд мРНХ-ийн вакциныг хүнд хэрэглэхэд аюулгүй, үр дүнтэй байх нь тодорхойгүй хэвээр байна. Pfizer ба BioNTech-ийн бүтээж буй S уургийн RBD-ийг онилсон РНХ-ийн вакцины (BNT162b1) 1 ба 2 дугаар үе шатны судалгаа вакцин хийсэн ихэнх хүнд хөнгөнөөс дунд зэргийн хэсгийн ба ерөнхий шинж тэмдэг илэрснийг, вакцинжуулалтын хоёр дахь тунгийн дараа COVID-19-өөр өвчилж эдгэрсэн хүмүүсийн ийлдэст байгаагаас өндөр агууламжтай эсрэгбие үүсгэж байгааг мэдээлжээ (Хүснэгт 1).[48]

Орчуулагчийн шигтгээ

2020 оны 12 сарын 2-ны байдлаар Pfizer ба BioNTech-ийн мРНХ вакцин эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилтыг дуусгасан бөгөөд анх Их Британид албан ёсоор хэрэглэхийг зөвшөөрчээ. Эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилтын тайлангаас харахад уг вакцин нь 95%-ийн хамгаалах чадвартай. Дархлаа тогтоход вакцины 2 удаагийн тун хийх шаардлагатай бөгөөд эхний тунг тариулсанаас хойш 12 дахь хоногт саармагжуулагч эсрэгбие үүсч эхлэнэ. Хоёр дахь тунг 21 дэх хоногт хийх бөгөөд 28 дахь хоногт дархлаа тогтсонд тооцно. Pfizer-ийн вакцины удаан хугацаанд
- 70°C-д, 5 хоног хүртэлх хугацаанд 2-8°C-д хадгалахад тогтвортой[49].

SARS-CoV-2-ийн S уургийн тогтворжуулсан, эрэмблэгдээгүй (prefusion буюу эсийн мембрантай холбогдож нэвтрэхийн өмнөх төлөвт байгаа) S уургийг кодлосон мРНХ-1273-ийг үнэлсэн эмнэлзүйн 1 дүгээр шатны туршилтын дүн, вакцины дараалсан 2 тун нь хүнд хэлбэрийн гаж нөлөө үзүүлээгүй, мөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн ба $CD4^+$ Th1 эсийг хамарсан урвалыг өдөөж байгаа тухай мэдээлжээ (Хүснэгт 1).[50]

Орчуулагчийн шигтгээ

Moderna компанийн бүтээж байгаа энэ вакцины эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилтанд 30,000 оролцогчийг хамруулсан бөгөөд 94,5%-ийн хамгаалах чадвартай байна. Хоорондоо 4 долоо хоногийн зайтай 2 удаагийн тун тариулна. Pfizer-ийн вакцинтай харьцуулахад хадгалах нөхцөл нь энгийн өөрөөр хэлбэл -20°C-д 6 сар тогтвортой байна[51].

Хятадын цэргийн судалгааны төвийн хөгжүүлж буй ARCoVмРНХ вакцин нь амьтны туршилтын шатыг амжилттай дуусгасан байна.

SARS-CoV-2-ийн S уургийн RBD-ийг кодлосон липидийн нано хэсгээр бүрэгдсэн мРНХ-ийн ARCoV хэмээх вакцин хоёр удаагийн тунгийн дараа хулгана болон сармагчин дээр SARS-CoV-2-ийн эсрэг хамгаалалтыг үүсгэж чадаж байсан. Үүнээс гадна, энэ вакциныг тасалгааны хэмд хадгалж болохоор байгаа нь тээвэрлэлт хийхэд илүү тохиромжтой нөхцөл юм. [52] ДНХ-ийн вакцин нь Т эсийн идэвхжлийг эрчимжүүлж, эсрэгбие үүсгэдэг, плазмидын ДНХ нь өндөр био нийцэлтэй, үйлдвэрлэлийн өртөг бага, хадгалах хугацаа удаан зэргээрээ эмчилгээний нэн өндөр нөөцтөй юм.[53] Гэхдээ ДНХ-ийн молекул нь хуулбарлагдахын тулд бөөмийн мембраныг нэвтрэх шаардлагатай байдаг, ерөнхийдөө дархан төрүүлэх чанар багатай зэрэг сул талтай. SARS-CoV-2-ийн S уургийн өөр өөр хэлбэрийг кодлосон ДНХ-ийн вакцинуудаар дархлаажуулсан резус макака бичинд эсийн ба шингэний дархлааны урвал өдөөгдөж, вакцинаар үүсгэгдсэн саармагжуулах эсрэгбиеийн титр нь хамгаалах чадвартай байсныг илрүүлжээ.[54] ДНХ-ийн вакцинаар II хэвшинжийн Т туслагч эс (Th2) бус I хэвшинжийн Т туслагч эс (Th1) өдөөгддөг ба резус макака бичинд эмнэлзүйн өвчин даамжрах шинж илрэхгүй байсныг тэмдэглэх нь зүйтэй. Гэсэн хэдий ч MERS-CoV–ийн ДНХ-ийн вакцин нийт судалгаанд оролцогчдын тал хувьд нь л саармагжуулагч эсрэгбие үүсгэсэн, үүссэн эсрэгбиеийн хэмжээ даган ажиглах үед мэдэгдэхүйц буурсан байгааг анхааруулсан судалгаа байна.[55] Иймд дараа дараагийн судалгаанд ДНХ-ийн вакцин нь урт хугацааны саармагжуулагч эсрэгбие үүсгэх идэвхитэй эсэх, саармагжуулдаггүй эсрэгбие үүсч хамгаалалтыг сулруулдаг, эсвэл хүнд хэлбэрийн өвчин үүсгэдэг эсэхэд анхаарвал зохино.

Векторийн вакцин

Векторийн вакциныг ерөнхийдөө адено эсвэл покс (рох) вирус зэрэг тээгч вирусд өөр вирусийн тохиромжтой генийг, голчлон коронавирусийн S генийг суулган инженерчлэх аргаар бүтээдэг. Векторийн вакцины үндсэн давуу тал нь иммуноген нь өвөрмөц дархлаа өрнөхөд зайлшгүй шаардагддаг төрөлхийн дархлааг өдөөдөг өөр вирусийн халдвартай хамт экспресслэгддэгт оршдог.[56] Гэсэн хэдий ч энэ стратегийн үед тээгч вирусийн эсрэг дархлааны хариу урвал давамгай өрнөж цөөн тооны коронавирусийн антиген эзний дархлаа тогтолцоонд илчлэгдсэнээс түүний эсрэг урвал хязгаарлагдсан байж бол ох юм. CanSino Biological Inc ба Бээжингийн Биотехнологийн Хүрээлэнгийн хамтран бүтээсэн SARS-CoV-2-той рекомбинант аденовирус 5 (Ad5) векторийн вакцины эмнэлзүйн туршилтын үр дүн 1 мл-д 5×10^{10} вирусийн биенцэртэй тун нь 1×10^{11} тунгаас илүү аюулгүй, түүнтэй харьцуулахуйц дархлааны урвал өдөөж байсан байна (Хүснэгт 1).[57] Гэсэн хэдий ч өмнө нь үүссэн Ad5-ын эсрэг дархлаа ба нас ахимаг байх нь саармагжуулагч эсрэгбиеийн урвалыг сулруулдаг, мөн өмнө халдвар авч байсан нь Т эсийн дархлаажуулалтын дараах урвалд нөлөөлдөг байж болох юм.[58] Тиймээс вакцины үр дүнтэй байдалд нөлөөлөх эдгээр асуудалд цаашдын судлалгааг чиглүүлэх шаардлагатай. Оросын холбооны улсын Н.Ф.Гамелейн нэрэмжит тархвар судлал, бичил амь судлалын эрдэм шинжилгээний үндэсний хүрээлэнгийн бүтээсэн SARS-CoV-2-ийн S генийг суулгасан 2 төрлийн рекомбинант аденовирусийн (rAd26+ rAd5) векторийн вакцины (Спутник 5) эмнэлзүйн 1 ба 2 дугаар шатны судалгааны дүнгээр rAd26 эсвэл rAd5 векторт өмнө нь үүсгэсэн байсан дархлааны урвал нь РХД-д өвөрмөц эсрэгбиеийн агууламжид нөлөөлөхгүй байгааг харуулсан байна (Хүснэгт 1). Тиймээс хам вакцинжуулалт нь вакцины векторын эсрэг үүссэн дархлааны урвалын сөрөг нөлөөг бууруулах сайн сонголт байж болох юм.[59]

Орчуулагчийн шигтгээ

> Вакцин бүтээгчдийн мэдээлсэнээр эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилтын дүнгээр уг вакцин нь 92%-ийн хамгаалах чадвартай болохыг гаргажээ.

Оксфордын их сургууль болон Астра Зенека компанийн хамтран бүтээж буй шимпанзе бичний адено вектор (ChAd) SARS-CoV-2-ийн кодонд оновчтой болгосон бүтэн урттай S уургийг кодлосон вакцины (ChAdOx1 nCoV-19) үр дүн, аюулгүй байдал ба дархан төрүүлэх чадварыг тодорхойлсон эмнэлзүйн 3 дугаар шатны судалгааг хийжээ. Эмнэлзүйн өмнөх шатны туршилтаар SARS-CoV-2 –ийн геномын РНХ судалгаанд хамрагдсан бүх бичний хамрын арчдаст илэрсэн ба вирусийн ачаалал ChAdOx1 nCoV-19-ээр дархлаажуулсан ба хяналтын амьтадад халдааснаас хойшхи бүх өдрүүдэд ялгаагүй боловч дархлаажуулсан амьтад уушгины үрэвсэл ба дархлаа-хүчжүүлэлтийн өвчин үүсэхгүй байгааг тогтоожээ.[60] Харин эмнэлзүйн 1 ба 2 дугаар шатны туршилтын явцад ChAdOx1 nCoV-19 нь аюулгүй, гаж нөлөөгүй, дархан төрүүлдэг болохыг тогтоосон байна. Түүгээр ч зогсохгүй өвдөх, халуурах, булчингаар янгинах зэрэг хэсгийн ба түгээмэл урвалууд парацетамол хэрэглэхэд намжиж байв (Хүснэгт 1).[61] Аюулгүй байдал нь вакцин бүтээхэд хамгийн их анхаарах асуудал учраас SARS-CoV-2 вакциныг туршихдаа аюулгүй байдлыг сайжруулахад илүү анхаарал хандуулах шаардлагатайг тэмдэглэх нь зүйтэй.

Хүснэгт 1. Эмнэлзүйн 3 дугаар шатны вакцин хөгжүүлэлтийн байдал

Вакцины төрөл	Вакцин	Хөгжүүлэгч	Эмнэлзүйн шат	Тунгийн тоо	Тунгийн давтамж	Эмнэлзүйн туршилтын үр дүн	Эх сурвалж
Идэвхгүйжүүлсэн вакцин	Хөнгөн цагааны гидроксидтой SARS-CoV-2-ийн идэвхгүйжүүлсэн вакцин	Синовак	3 шат	2	0, 14 дэх өдөр	2 шатанд вакцины 6μг/0.5мл эсвэл 3μг/0.5мл хоёр тун нь эрүүл насанд гаж нөлөөгүй, дархлаа тогтоосон. 3 μг тун нь 0, 14 хоногт 92.4%, 0, 28 хоногт 97.4% өвөрмөц эсрэгбие үүсгэж байсан.	43
	Идэвхгүйжүүлсэн	Уханий биологийн бүтээгдэхүүний хүрээлэн/Синофарм	3 шат	2	0, 14 эсвэл 0, 21 дэх өдөр	2-р шатны туршилтаар NAbs-ийн GMT-ууд 0, 14 болон 0, 21 өдрүүдэд тус тус 2 удаа вакцин хийлгэсэн оролцогчдод 14 хоногийн дараа 121 ба 247 саармагжуулагч эсрэгбие үүсч байсан. 0, 14 дэх өдөр вакцин тариулсан хүмүүсийн 6%-д, 0, 21 дэх өдөр вакцин тариулсан хүмүүсийн 19.0% -д 7 хоног гаж нөлөө илэрсэн.	44
	Идэвхгүйжүүлсэн	Бээжингийн биологийн бүтээгдэхүүний хүрээлэн/Синофарм	3 шат	2	0, 14 эсвэл 0, 21 дэх өдөр	Тодорхойгүй	тодорхой биш
РНХ вакцин	BNT162b1	Pfizer/Fosun Pharma/BioNTech	3 шат	2	0, 28 дэх өдөр	1/2 шатны судалгаагаар ихэнх оролцогчдод вакцины нөлөөгөөр хөнгөн, дунд зэргийн, хэсгийн болон ерөнхий шинж тэмдэг илэрч байсан, 10 ба 30 μг хоёр дох тунгийн дараа саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр 1.8-2.8 дахин нэмэгдсэн.	48
	мРНХ-1273	Moderna/NIAID	3 шат	2	0, 28 дэх өдөр	1-р шатны судалгаагаар вакцины 2 тун нь ноцтой гаж нөлөөгүй байсан бөгөөд вакцин нь саармагжуулагч эсрэгбие ба Th1-өөрчлөлттэй $CD4^+$ Т-эсийн хариу урвалыг үүсгэдэг гэж мэдээлсэн.	49
Репликацийн бус вектор вакцин	Аденовирус 5 төрлийн вектор	Бээжингийн биотехнологийн хүрээлэн/CanSino Biological Inc	3 шат	1	тодорхой биш	2-р шатны туршилтаас харахад 1 мл тутамд 5×10^{10} вирусийн хэсгийг агуулсан вакцин нь 1×10^{11} вирусийн хэсгийг агуулсан вакцинаас гаж нөлөө багатай байсан бөгөөд адил түвшинд дархлааны хариу урвалыг өдөөж байсан. Гэвч өмнө нь байсан Ad5-ийн дархлаа саармагжуулагч эсрэгбиеийн урвалыг бууруулж, Т эсийн дархлааны хариу урвалд нөлөөлж байсан.	55
	ChAdOx1 nCoV-19	Оксфордын их сургууль/AstraZeneca	3 шат	1	тодорхой биш	1/2 шатны туршилтаар нэг тунгийн дараа оролцогчдын 91%-д MNA80 саармагжуулагч эсрэгбие, оролцогчдын 100%-д PRNT50 саармагжуулагч эсрэгбие тодорхойлогдож байжээ. Өдөөх тунгийн дараа бүх оролцогчдод саармагжуулах үйл ажиллагаа явагдаж байсан. Өвдөлт, халуурал, булчин өвдөх зэрэг хэсгийн болон ерөнхий урвалыг парацетамолоор багасгах боломжтой.	59
	Аденод сууриласан (rAd26-S + rAd5-S)	Гамалегийн судалгааны хүрээлэн	3 шат	2	0, 21 дэх өдөр	1/2 шатны туршилтаас харахад rAd26-S ба rAd5-S вакциныг хуурайшуулсан болон хөлдөөсөн байдлаар зэрэг хэрэглэхэд 42 дах өдөр оролцогчдод 100% саармагжуулагч эсрэгбиеийг үүсгэж байсан. rAd26 ба rAd5 векторуудын эсрэг үүссэн байсан дархлааны хариу урвал нь РХД өвөрмөц эсрэгбиеийн титрт нөлөөлөхгүй байсан.	57
	Ad26COVS1	Жанссен эмийн компани	3 шат	2	0, 56 дах өдөр	Туршилтын амьтанд хийсэн туршилтаас харахад S антигенийг кодлосон Ad26 вектор агуулсан вакцины нэг удаагийн тун нь саармагжуулагч эсрэгбиеийн хариу урвалыг өдөөж бүрэн хамгаалж байсан. Иммуноген нь бүрэн урттай мембран холбоот S уураг, фурины задралын хэсгийн мутаци, пролиныг тогтворжулдаг хоёр мутаци зэрэг байгалийн үндсэн дараалыг агуулдаг.	60

Орчуулагчийн шигтгээ

Эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилтын урьдчилсан дүнгээс харвал уг вакцин нь 70-90% хамгаалах чадвартай. Вакцинжуулалт нь 1 сарын зайтай хоёр тун тарилгаас бүрдэнэ. Хэрвээ эхний тунг хагас хэмжээгээр удаах тунг бүтэн хэмжээгээр хийвэл 90% хамгаалах чадвартай, хоёр тунг хоёуланг нь бүтэн хэмжээгээр хийвэл 70% хамгаалах чадвартай гэж 3 дугаар шатны туршилтын мэдээнээс дүгнэж болохоор байна.

Janssen Pharmaceutical компанийн бүтээсэн AD26COVS1 вакцины эмнэлзүйн 3 дугаар шатны туршилт эхэлсэн бөгөөд түүний эмнэлзүйн өмнөх судалгаа эрэмблэгдээгүй, тогтворжуулсан S уургийг кодлосон Ad26 вектороор нэг удаа дархлаажуулахад саармагжуулагч эсрэгбиеийн чадамжтай урвал үүсч, дархлаажуулсан макака бичнүүдийг сайн хамгаалж байгааг харуулсан байна (Хүснэгт 1).[62]

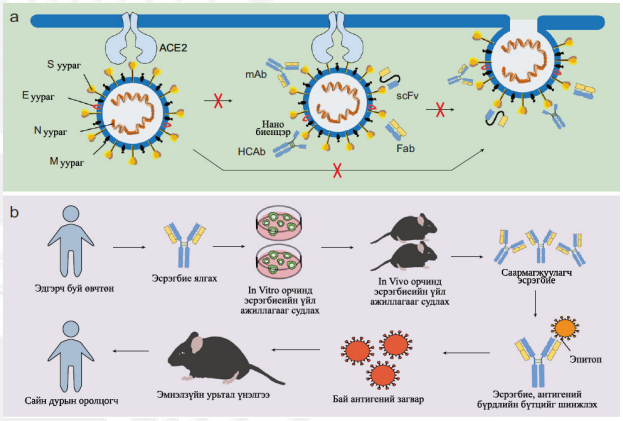
Дэд нэгжийн вакцин ба вирус төст биенцэрийн вакцин

Дэд нэгжийн вакцин нь түүнд байх вирусийн дан уургийг биед нь тарьснаар амьтан ба хүнийг вирусийн халдвараас хамгаалах үр дүнтэй. Гэхдээ вирусийн антигенийг иж бүрнээр төлөөлөх боломжгүй цөөхөн бүрдэл хэсгийг агуулдгаас түүний хамгаалах үр дүн хязгаарлагдмал байх, мөн зарим тохиолдолд тэнцвэргүй дархлааны урвал өдөөх боломжтой.[63] Yang нар SARS-CoV-2–ийн RBD-ийн 319-545 дахь үлдэгдлээс тогтсон бөгөөд бакуловирусийн экспрессийн системээр дамжуулан гарган авсан дэд нэгжийн вакциныг бүтээжээ. Вакцины эмнэлзүйн өмнөх туршилт бичийг SARS-CoV-2 халдвараас бага хоруу чанартай хамгаалж чадаж байгааг мэдээлсэн байна (Хүснэгт 2).[64] Вирус төст биенцэр (VLPs) нь вирусийн капсидын уургуудаас бүрдэх уурагт суурилсан вакцины нэг төрөл юм.[65] Вирус төст биенцэр нь давтагдсан бүтэцтэй тул дархлааны эрчимтэй урвалыг өдөөдөг ба удмын материалгүй тул бусад төрлийн вакцинаас илүү аюулгүй байдаг. Жинхэнэ вирустай төстэй вирус төст биенцэрийг бүтээх нь халдварын эсрэг үр дүнтэй вакцин боловсруулахад чухал алхам болно. Одоогийн байдлаар хэд хэдэн баг рекомбинант уурагт суурилсан вакцины инженерчлэл дээр ажиллаж байгаа ч эмнэлзүйн туршилтын үр дүн нь өнөөдрийг хүртэл нийтлэгдээгүй байна. Вакцин бүтээх нь олон өөр туршилтын загварыг хамарсан, итгэмжилсэн вакцин бүтээхэд их хугацаа зарцуулдаг, сунжирсан, өртөг өндөртэй үйл явц байдгийг үл харгалзан COVID-19 өвчнөөс сэргийлэх, эмчлэх вакциныг үргэлжлүүлэн бүтээх амин чухал шаардлага тавигдсаар байна.

SARS-COV-2-ийн эсрэг саармагжуулагч эсрэгбие

Саармагжуулагч эсрэгбие нь вирустхалдварыг хянахад шийдвэрлэх үүрэг гүйцэтгэдэг.[66] Хамгийн түгээмэл хэрэглэдэг эсрэгбиеийн тухай ойлголтод моноклон эсрэгбие (mAbs), нэг доментэй эсрэгбие, нэг гинжит хувьсамхай хэрчим (scFvs), үйл ажиллагааны антиген холбогч хэрчим (Fabs) зэрэг хамаарна (Зураг 3а). Вирусийн халдвар аваад эдгэрсэн хүмүүсээс (Зураг 4а) эсвэл дархлаажуулсан трансген туршилтын амьтнаас моноклон саармагжуулагч эсрэгбиеийг ялган авч болно (Зураг 4b). Саармагжуулагч эсрэгбие нь, ялангуяа SARS-CoV-2-ийн рецептор холбогч домен (RBD)-ийг онилсон эсрэгбие нь вирусийн халдварын эмчилгээний найдлага төрүүлсэн арга байж болох юм (Хүснэгт 3).[67,68] RBD-ийн хоорондоо өрсөлддөггүй гурван эпитопийг (тухайлан нэрлэвэл, RBD-A, RBD-B ба RBD-C) саяхнаас ялган тодорхойлсноос RBD-A-г хамгийн тохиромжтой бай гэж үзэж байна. RBD-A-г чиглэсэн саармагжуулагч эсрэгбие болох CC12.1 нь псевдовирусийг саармагжуулах чадвартайгаа харуулсан.[69] BD-368–2, B38, H4, B5, CB6, CV30 зэрэг саармагжуулагч эсрэгбие нь RBD-ийг холбож, RBD-ACE2-ын харилцан үйлчлэлийг саатуулж байсан.[70–76] 47D11 ба H2 саармагжуулагч эсрэгбие нь S уураг-рецепторын харилцан үйлчлэлийг саатуулахгүй байсан боловч SARS-CoV-2-ийн RBD эпитоптой холбогдох чадвартай байв.[71,77] Нэг судалгааны үр дүн ACE2-той өрсөлдөгч эсрэгбиеүүд нь ACE2-ын холбогдохыг хориглож, S1-ийн задралыг өдөөснөөр вирусийн халдварыг саатуулж байгааг, үүгээрээ эсрэгбиеийн авцаал чанар ба эсрэгбиеийн чадавхийн хооронд сул хамааралтай байгааг харуулсан байна.[68] Өөр нэгэн судалгааны үр дүн ийлдсийн RBD холбох чадвар ба вирус саармагжих нь хоорондоо хамааралтай байгааг мэдээлжээ.[69] Саармагжуулагч эсрэгбиеийн саармагжуулах идэвхид нөлөөлдөг хүчин зүйлсийг тодорхойлохын тулд нэмэлт судалгаа, шинжилгээ шаардлагатай байна. SARS-CoV ба SARS-CoV-2-ийн төстэй шинж чанарт үндэслэж SARS-CoV-2-той солбилцон үйлчилдэг SARS-CoV-ийн саармагжуулагч эсрэгбиеийг тодорхойлохоор судлаачид ажиллаж байна. SARS-CoV-ийн халдвар авч байсан хүнээс

ялгаж авсан S309, ADI-55689, ADI-56046 зэрэг эсрэгбиеүүд нь SARS-CoV-2-ийг солбилцон саармагжуулж байсан байна.[68,78] S уургийн доторх гликан агуулсан тогтмол эпитопийг онилсон S309 эсрэгбие нь эсрэгбие хамааралт эсийн эс хордуулалт (ADCC) ба эсрэгбие хамааралт эсийн залгилт (ADCP) зэрэг талсжсан хэрчим (Fc)-хамааралт эффектор механизмийн идэвхитэй болохоо харуулсан байна.[78] Түүнээс гадна цөөвтөр тооны саармагжуулагч эсрэгбие RBD-ний бус хэсгийг онилдог байна (хүснэгт 3). Жишээ нь CV1 болон түүний клоны хувилбар CV35 нь RBD-оос өөр эпитоптой холбогддог ба хоёулаа RBD-ний бүсэд чиглэсэн CV30-аас сул чадавхтай байжээ.[76] Цаашид хийх судалгаа нь эдгэрсэн хүмүүсээс ялгаж авсан чадавхтай саармагжуулагч эсрэгбиеийг тодорхойлоход төвлөрвөл зохино. Түүнчлэн, Хөрвүүлсэн вакцин судлалын 2.0 аргачлалыг (бичил биетний геномын мэдээлэлд суурилсан вакцин бүтээх аргачлал) ашиглан хийсэн бүтцийн шинжилгээний дүн дархан төрүүлэх хэрчмийн загвар ба вакцины стратегийн чиглэлд дэвшил гаргахуйц саармагжуулагч эсрэгбиеийн оновчтой эпитопийг нээн илрүүлж болохоор байгааг харуулсан (Зураг 3b).[79] Бөхтний (тэмээний) овгийн амьтад ердийн эсрэгбиеэс гадна нэг ерөнхий хувьсамхай доментой (нано биенцэр), гинж тус бүр нь хос тогтмол хэрчимтэй хоёр хүнд гинжээс тогтох хүнд гинжит эсрэгбие (HCAbs) ялгаруулдаг. Нано биенцэрийг вирусийн уургаар дархлаажуулсан тэмээнд, эсвэл хүнд тодорхойлсон дараалыг ашиглан бүтээж болохоор байгаа юм (Зураг 4c). Уламжлалт эсрэгбиетэй харьцуулахад нано биенцэр нь жижиг хэмжээтэй, илүү олон эпитоптой холбогдох чадвартай, үйлдвэрлэлийн зардал бага, прокариотын ялгаруулах тогтолцоо ашиглан их хэмжээгээр нийлэгжүүлэх боломжтой зэрэг хэд хэдэн хосгүй онцлог шинжтэй.[80] Мөн нано биенцэрийг ингаляцийн аргаар халдварын голомтод шууд хүргэж болох учир тухайлбал, амьсгалын замын өвчнийг ашиглахад үр дүнтэй байхаар байна.[81] Нано биенцэрийг тэмээнээс ялган авдаг нь хүнд дархан төрүүлж болох, Fc-хамааралт эффектор үйл байдаггүй зэрэг нь эмчилгээнд ашиглахад сул тал болж болох юм. Гэхдээ нано биенцэрийг хүнийжүүлэх, эсвэл бүхэлдээ хүний эсрэгбие бүтээх замаар төгөлдөржүүлэх боломжтой юм.[82] SARS-CoV-ийн RBD-ийг онилсон нэг доментэй эсрэгбие болох VHH-72 нь SARS-CoV-2-ийн RBD-тэй солбицон үйлчилж үүгээрээ RBD-рецептор холболтыг саатуулж байсан байна. Түүнчлэн хоёр валенттай VHH-72-Fc бүтэц нь SARS-CoV-2 S псевдовирусийг саармагжуулах идэвхитэй болохыг харуулсан байна.[83] SARS-CoV-2-ийн S1-ийг хөтөч антиген болгон ашиглаж эсрэгбиеийн сангаас тодорхойлсон бүрэн хүний шинжтэй нэг доментэй эсрэгбиеийн дүн шинжилгээгээр n3088 ба n3130 эсрэгбие нь тример дэгээ уургийн нүүрэн хэсэгт байрлах далд эпитопыг бай болгосноор SARS-CoV-2-ийг саармагжуулж байсныг тогтоосон ч тэдгээр нь SARS-CoV-2-ийн RBD-той холбогддог ACE2 рецептортой өрсөлдөхөөргүй байв.[84] Эдгээр хоёр төрлийн эсрэгбие нь хүний дараалаас хуулбарласан учир тэмээн төрөлтнөөс ялгасан, эсвэл хүнийжүүлсэн нано биенцэрээс сул дархан төрүүлэх шинжтэй байхаар найдлага төрүүлсэн сонголт болж болох юм.



Зураг 3. Коронавирусийн эсрэг саармагжуулагч эсрэгбие ба хөрвүүлсэн вакцин судлал 2.0-ийн схем.

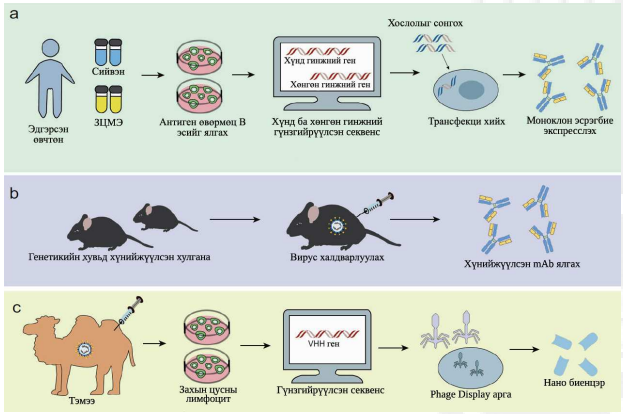
a. Моноклон эсрэгбие (mAbs), нэг доментэй эсрэгбие, scFvs, Fabs зэрэг саармагжуулагч эсрэгбие нь RBD бүхий вирусийн уургатай холбогддог. Саармагжуулагч эсрэгбие нь ихэвчлэн S1 болон S2 дэд нэгжийг бай болгон вирусийг рецептортой холбогдож, эсийн мембранаар нэвтрэхийг хориглодог. **b**. Хөрвүүлсэн вакцин судлал 2.0-ийн схем. Эдгэрч буй өвчтнөөс эсрэгбиеийг ялган авч in vitro болон in vivo орчинд үр нөлөөг судалдаг. Дараа нь саармагжуулагч эсрэгбиеийн антигентай холбогдсон бүрдлийг судалдаг. Эпитопийг тодорхойлж, иммуногенийг боловсруулсны дараа туршилтын амьтан болон хүн дээр туршиж үнэлнэ.

Дээр дурдсан эсрэгбиеэс гадна scFvs ба Fabs нь COVID-19-ийг эмчлэхэд найдвар төрүүлсээр байгаа бөгөөд SARS-CoV ба MERS-CoV-той тэмцэх үйлд үр дүнтэйгээ хэдий нь үзүүлчихээд байгаа юм. ScFv 80R нь S1 дэд нэгжтэй харилцан in vitro орчинд SARS-CoV-ийг үр дүнтэй

Хүснэгт 2. Эмнэлзүйн 1 болон 2 шатны вакцин хөгжүүлэлтийн байдал

Вакцины төрөл	Вакцин	Хөгжүүлэгч	Эмнэлзүйн шат	Тунгийн тоо	Тунгийн давтамж
Идэвхгүйжүүлсэн вакцин	Идэвхгүйжүүлсэн	Хятадын Анагаах Ухааны Академи, Анагаахын биологийн хүрээлэн	1/2 шат	2	0, 28 дах өдөр
	Идэвхгүйжүүлсэн	Бүгд найрамдах Казахстан улсын Биологийн аюулгүйн асуудлын судалгааны хүрээлэн	1/2 шат	2	0, 21 дэх өдөр
	Бүхэл вирион идэвхгүйжүүлсэн мРНХ	Bharat Biotech	2 шат	2	0, 14 дэх өдөр
		Curevac	2 шат	2	0, 28 дах өдөр
РНХ вакцин	мРНХ	Arcturus/Duke-NUS	1/2 шат	Тодорхой биш	Тодорхой биш
	LNP-nCoVsaRNA	Лондонгийн Эзэн хааны коллеж	1 шат	2	Тодорхой биш
	мРНХ	Ардын чөлөөлөх армийн цэргийн академи /Walvax Biotech	1 шат	2	0, 14 эсвэл 0, 28 дах өдөр
ДНХ вакцин	Нэвчүүлэлттэй ДНХ плазмид вакцин	Inovio Pharmaceuticals/ ОУ-ын вакцины хүрээлэн	1/2 шат	2	0, 28 дах өдөр
	ДНХ плазмид вакцин + Хучлүүр	Осакагийн Их Сургууль/ AnGes/ Takara Bio	1/2 шат	2	0, 14 дэх өдөр
	ДНХ плазмид вакцин	Cadila Healthcare Limited	1/2 шат	3	0, 28, 56 дах өдөр
	ДНХ вакцин (GX-19)	Genexine Consortium	1/2 шат	2	0, 28 дах өдөр
Репликацийн бус вирусийн вектор Репликацитай вирусийн вектор	Репликацигүй S кодлосон Симиан Аденовирус (GRAd)	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	1 шат	1	Тодорхой биш
	Улаан бурханы вектор суурилсан	Пастерийн хүрээлэн/Themis/Питцбургийн их сургууль, CVR/Merck Sharp & Dohme	1 шат	1 эсвэл 2	0, 28 дах өдөр
	Хамрын томуу суурилсан RBD	Бээжингийн Вантай биологийн үйлдвэр /Xiamen University	1 шат	1	Тодорхой биш
Уурлийн дэд нэгж	Матрикс М адъювантай бүтэн урттай рекомбинант SARS-CoV-2 гликопротейн нанопартикл вакцин	Novavax	2 шат	2	0, 21 дэх өдөр
	Хучлүүртэй рекомбинант уураг (РХД-димер)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Хятадын ШУ-ы Академи	2 шат	2 эсвэл 3	0, 28 эсвэл 0, 28, 56 дах өдөр
	RBD-д суурилсан	Kentucky Bioprocessing, Inc	1/2 шат	2	0, 21 дэх өдөр
	S уураг (бакуловирусийн бүтээгдэхүүн)	Sanofi Pasteur/GSK	1/2 шат	2	0, 21 дэх өдөр
	S уурлийн рекомбинант тример агуулсан вакцин	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	1 шат	2	0, 21 дэх өдөр
	Advax хучлүүртэй рекомбинант S уураг	Vaxine Pty Ltd/Medytox	1 шат	1	Тодорхой биш
	MF59 хучлүүртэй молекул кламптай тогтворжуулсан S уураг	Queensland-ийн их сургууль/CSL/Seqirus	1 шат	2	0, 28 дах өдөр
	S-2P уураг + CpG 1018	Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax	1 шат	2	0, 28 дах өдөр
	RBD + Хучлүүр	Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	1 шат	2	0, 28 дах өдөр
	Пептид	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	1 шат	2	0, 21 дэх өдөр
	RBD (sf9 эсэд экспрессэгдэгч бакуловирусийн бүтээгдэхүүн)	Сичуан их сургууль, Баруун Хятадын эмнэлэг	1 шат	2	0, 28 дах өдөр
	SARS-CoV-2 HLA-DR пептид	Tuebingen их сургуулийн эмнэлэг	1 шат	1	Тодорхой биш
	GSK эсвэл Dynavax хучлүүртэй ургамлаас гарган авсан VLP	Medicago Inc.	1 шат	2	0, 21 дэх өдөр

саармагжуулдгаа харуулжээ.[85] Эдүгээ RBD-д өвөрмөц хүний-scFv Fc5C2 нь SARS-CoV-2-ийн S уургийг үр дүнтэй саармагжуулж, ACE2 рецепторыг S уурагтай холбогдохыг саатуулдаг болох нь тогтоогдоод байна.[86] MERS-27 ба m336 зэрэг хүний mAbs эсвэл Fabs нь MERS-CoV-ийн дипептид пептидаз 4 (DPP4)-ийг холбогч хэсэгтэй давхцдаг RBD-ний эпитопуудыг таних чадвартай ба, in vitro орчинд зохиомол эсвэл амьд MERS-CoV-ийг саармагжуулж байжээ.[87,88] scFv ба Fabs эсрэгбиеийн хэрчмүүд нь нийлэгжих хугацаа богино, антигенийг өндөр авцаал чанартай холбодог ба тогтвортой бүтэцтэй байдаг.[89] Гэсэн хэдий ч scFv ба Fab нь SARS-CoV-2-ийн эсрэг хэр үр дүнтэй тогтооход нэмэлт судалгаа шаардлагатай байна.



Зураг 4. Саармагжуулагч эсрэгбиеийг гарган авах аргачлал

a Вирусийн халдвар аваад эдгэрсэн хүнээс моноклон эсрэгбиеийг ялган авдаг. Антиген өвөрмөц В эсийг ялган авч, хүнд ба хөнгөн гинжний генийг хослолыг гүнзгийрүүлсэн секвенсийн аргаар тогтооно. Үйл ажиллагааг шинжилж сонгосон генийн хослолыг моноклон эсрэгбие гарган авахад ашиглана. b Хүнийжүүлсэн саармагжуулагч эсрэгбиеийг хулгана гэх мэт дархлаажуулсан трансген амьтны загвараас гарган авдаг. c Нано биеэнцэрийг тэмээг вирусийн уургаар дархлаажуулж, VHH ген агуулсан дараалыг фагаар зөөвөрлөн гарган авна.

SARS-CoV-2 халдвар авсан эмчлүүлэгчдийг эмчлэх үр дүнтэй эмчилгээний арга байхгүй байгаа нь SARS-CoV-2-ийг өвөрмөцөөр онилсон үйлчлэх замаар ACE2-тэй өрсөлдөн холбогдож саармагжуулагч эсрэгбиеийг цаашид хөгжүүлэх, мөн SARS-CoV-2-той солбицон үйлчлэх чадвартай SARS-CoV ба MERS-CoV-ийн эсрэг саармагжуулагч эсрэгбиеийг үргэлжлүүлэн судлах шаардлагатай байгааг харуулж байна. Халдварлах чадвар өндөртэй Spike D614G мутацийг агуулсан SARS-CoV-2 хувилбар нь газарзүйн олон бүс нутагт зонхилох хэлбэр болоод байна.[90] Коронавирусийн хэв шинжүүд мутацид орох өндөр чадвартайн улмаас, саармагжуулагч эсрэгбие нь хэд хэдэн хязгаарлагдмал талтай байгааг анхааруулан тэмдэглэх нь зүйтэй. Тухайлбал, өөр өөр эпитопыг таньснаар хүч хавсран саармагжуулах чадвартай эсрэгбиеийг ашиглах чиглэлээр цаашдын судалгааг хийх шаардлагатай байна. RBD-ний давхацдаггүй, хоёр тусдаа эпитоптой холбогддог REGN10987 ба REGN10933 саармагжуулагч эсрэгбиеийн хослол нь зайлсхийдэг мутант үүсгээгүй байна.[91,92] Ван нарын тодорхойлсон 553-13 эсрэгбие нь тэдний олж илрүүлсэн бусад саармагжуулагч эсрэгбиеийн саармагжуулах чадавхийг эрс нэмэгдүүлж байсан байна.[93] Гэвч эсрэгбиеийн холимгоор эмчлэх нь өндөр өртөгтэй, урт хугацааны дархлааны урвалыг өдөөдөггүй байж болох юм. Тиймээс эсрэгбиеийн холимгоор эмчлэх аргын үр дүнг сайжруулах, эмнэлзүйд хэрэглэхэд боломжтой бөгөөд аюулгүй эсэхийг үнэлэхийн тулд үргэлжлүүлэн чармайх шаардлагатай байна.

Вакцин бүтээхтэй холбоотой аюулгүй байдлын асуудал

Вакцины хамгийн чухал шалгуур бол аюулгүй байдал байдаг. SARS-CoV ба MERS-CoV-ийн вакцин бүтээсэн өмнөх туршлага нь вакцины дараах Th2 эсийн хариу урвалаас хамааралтай уушгины дархлааны эмгэгийн асуудалд илүүтэй анхаарахыг сануулж байгаа юм (Зураг 5b).[67] Th2 нь интерлейкин (IL) 4, IL-5, IL-10, IL-13 зэрэг Th2-ийн цитокин ялгаруулдаг Т эсийн дэд бүлэг бөгөөд эдгээр цитокины гаж ялгарал нь эозинофилийн нэвчдэс үүсгэдэг дархлааны урвалыг нөхцөлдүүлдэг. Хулганы загварт дөрвөн өөр төрлийн SARS-CoV вакциныг тарьсаны дараа Th2 хэвшинжийн хэт мэдрэгшлийн маркер гэж үздэг эозинофил эсийн уушгины нэвчдэс бүхий Th2 хэвшинжийн дархлааны эмгэг үүсч байжээ.[94] Энэ урвал нь идэвхигүйжүүлсэн MERS-CoV-ийн вакцинаар дархлаажуулсан хулганад мөн илэрч байсан бөгөөд эозинофилийн нэвчдэс үүсч, IL-5 ба IL-13-ийн хэмжээ вакцин хийхээс өмнөх үеийнхээс ихэссэн байжээ.[95] Түүнээс гадна вакцины дараах дархлааны эмгэг урвал нь вакцинд N уураг байгаатай холбоотой гэсэн таамаглал байдаг ч үүнийг нотлох нэмэлт судалгаа шаардлагатай байгаа юм.[96,97] SARS-CoV-2 халдвар авсан өвчтнүүдэд илрэх цитокины өөрчлөлтийн талаарх сүүлийн үеийн судалгаа нь Th2 эсийн цитокины ялгарал нэмэгдэж, энэ

Хүснэгт 3. SARS-CoV-2 руу чиглэсэн үр дүнтэй саармагжуулагч эсрэгбие

Эсрэгбиеийн төрөл	Эсрэгбиеийн нэр	Эсрэгбиеийн үүсэл	Саармагжуулах механизм	Эх сурвалж
Моноклон эсрэгбие	CC12.1	Хүн	RBD-А эпитопийг чиглэнэ	67
	BD-368-2	Хүн	ACE2 холбогдох хэсэгтэй холбогдоно	68
	B38, H4	Хүн	RBD-тэй холбогддог ACE2-той бүрэн өрсөж холбогдоно	69
	B5	Хүн	РХД-тэй холбогдоно, ACE2-той хэсэгчлэн өрсөж холбогдоно	69
	H2	Хүн	RBD-тэй холбогдоно, ACE2-той өрсөлдөхгүй	69
	CB6	Хүн	ACE2-ийн эпитоптой холбогдоно	71
	P2B-2F6	Хүн	ACE2-тэй өрсөж холбогдоно	71
	31B5	Хүн	ACE2-RBD харилцан үйлчлэлийг саатуулна	72
	32D4	Хүн	ACE2-RBD харилцан үйлчлэлийг саатуулна	72
	COVA1-18	Хүн	ACE2-RBD харилцан үйлчлэлийг саатуулна	73
	COVA2-15	Хүн	ACE2-RBD харилцан үйлчлэлийг саатуулна	73
	CV30	Хүн	S-ACE2 харилцан үйлчлэлийг дарангуйлна	74
	CV1/CV35	Хүн	RBD-ээс бусад эпитоптой холбогдоно	74
	ADI-55689	Хүн	ACE2 холбох бүсийн захын хэсэгт холбогдоно	76
	ADI-56046	Хүн	hACE2 ба CR3022-тай өрсөж холбогдоно	76
	S309	Хүн	S уургийн доторх гликан агуулсан эпитопийг чиглэх ба Fc хамааралт эффектор механизмыг нөхцөлдүүлнэ	66
	47D11	Трансген H2L2 хулгана	Spike-рецепторын харилцан үйлчлэлийг саатуулахгүйгээр RBD-ийн эпитоптой холбогдоно	75
	REGN10987 болон REGN10933	Хулгана, Хүн	RBD-ийн 2 тусдаа эпитоптой холбогдоно	89, 90
Fc-холбосон	VHH-72-Fc	Тэмээ	RBD-ийн динамик ба рецептор холболтыг саатуулна	81
Нано биенцэр	n3088, n3130	Хүн	RBD-д байрлах далд эпитопийг чиглэнэ	82
scFv-Fc	5C2	Хүн	ACE2-ийг S уургатай холбогдохыг дарангуйлна	84

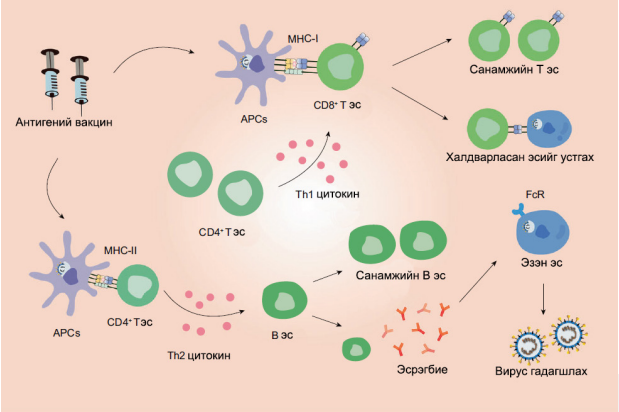
нь уушгины дархлааны эмгэгийг нөхцөлдүүлэх боломжтойг харуулсан байна.[98–100] Тиймээс SARS-CoV-2-ийн эсрэг вакцин бүтээхдээ Т эсийн хариу урвалыг хяналтыг шийдэхэд анхаарах шаардлагатай байна. Вакцинаар өдөөгдсөн шингэний дархлааны хариу урвал нь коронавирусийн халдвараас хамгаалах үр дүнтэй арга байж болох боловч эсрэгбиеийн эмгэг хариу урвал нь өвчтнүүдийн биеийн байдал хүндрэхэд хүргэдэг байж болзошгүй юм (Зураг 5b). SARS-CoV халдварлуулсан макака бичний загварт вакцинаар өдөөгдсөн S-өвөрмөц IgG нь макрофаг эсийн үрэвслийн шийдлийн урвалыг өдөөн хүнд хэлбэрийн цочмог уушгины гэмтэл (ALI) үүсгэж байсан ба Fc гамма рецептор (FcγR)-ыг хориглоход энэ нөлөө нь буурч байжээ.[101] Түүгээр ч зогсохгүй нас барсан эмчлүүлэгчдэд цочмог халдварын үед саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр эдгэрсэн хүмүүсийнхтэй харьцуулахад богино (эрт) хугацаанд хэт ихсээд дараа нь илүү хурдан буурч, үүгээрээ дархлаа тогтолцооны үйлийг бүхэлд нь доголдуулж, уушги ба дэлүүнд дархлааны эмгэг нөлөө үзүүлж байсан байна.[101,102] Эндээс хүнд хэлбэрийн SARS-CoV-2-ийн халдвартай хүмүүст хүчтэй IgG-гийн урвал өдөөгдөж эсрэгбиеийн титр их байх ба энэ нь эмнэлзүйн явц хүндрэхтэй ба SARS-CoV-2-ийн халдварын эсрэгбие-хамааралт хүчжүүлэлт (ADE) гэж нэрлээд байгаа гаж үзэгдэл үүсэхтэй холбоотой гэж үзэхээр байна.[103,104] SARS-CoV-2-ийн вакцин нь эсрэгбиеийн эмгэг урвал үүсгэх эсэх нь одоогоор тодорхойгүй байгаа бөгөөд SARS-CoV-2-ийн вакцины нөлөөгөөр уушги гэмтэх магадлалыг нэмж судлах шаардлагатай байна. Вакцинаар дархлаа тогтоход нас нөлөөлдөг. Туршилтаар хөгширсөн амьтдыг дархлаажуулах оролдлого хийх үед уушгинд эозинофил эст дархлааны эмгэг урвал үүсч байжээ. Хамгийн хүндрэлтэй нь, вакцинжуулсан хөгшин амьтадын бүлгийг залуу амьтадын бүлэгтэй харьцуулахад саармагжуулах эсрэгбиеийн титр илт бага байсан байна.[97,105] Үндсэндээ чихрийн шижин, даралт ихсэх ба зүрх судасны өвчин зэрэг суурь өвчтэй өндөр настай хүн амын хэсэг нь SARS-CoV-2-ийн халдвар авах өндөр эрсдэлтэй байдаг байна.[54,106] Ахмад настанд өвчний явц хүнд байдгийг тооцон үзвэл вакцины эмнэлзүйн өмнөх баталгаажуулалтын судалгаанд хөгширсөн амьтны загварт туршилт хийх зайлшгүй шаардлагатай байгаа юм.

Вакциныг боловсронгуй болгох боломжит аргууд

Антигений загвар

Эзэн биед хамгаалах дархлааны урвал өдөөдөг Т, В эсийн дархан давамгай эпитопийг тодорхойлох нь үр дүнтэй вакцин үйлдвэрлэхэд чухал үүрэгтэй. SARS-CoV-2-ийн омгууд нь бүх геномынхоо түвшинд SARS-CoV-тай ойролцоогоор 79%-ийн ижилдүү чанартай гэж үзээд SARS-CoV эпитопуудтай ижилсүүлэн, SARS-CoV-2-ийн геномын дараалын мэдээлэлд суурилсан хайлтын арга ашиглан (epitope prediction tool) В эс ба ба Т эсийн багц эпитопууд

байгааг урьдчилан тогтоож (epitope prediction) олохыг сүүлийн судалгаануудын үр дүн харуулаад байна.[107]



Зураг 5. Вакцинаар өдөөгдсөн дархлааны хариу урвал

Антиген илчлэгч эсүүд (APCs) нь вакцины антигенийг боловсруулж $CD8^+$ Т эс болон $CD4^+$ Т эсэд илчилдэг. Th1 эсээс ялгарах цитокиноор $CD8^+$ Т эсүүд идэвхижиж, халдварласан эсийг устгадаг. Th2 эсийн цитокин нь В эсийг ялгаран хөгжихөд тусалдаг. Идэвхижсэн В эсүүдээс саармагжуулагч эсрэгбие үүсдэг. Гэвч эмгэг дархлааны хариу урвал болох хэт идэвхижсэн Th2 эсийн урвал, эсрэгбие хамааралт урвалын нөлөөгөөр уушги гэмтдэг.

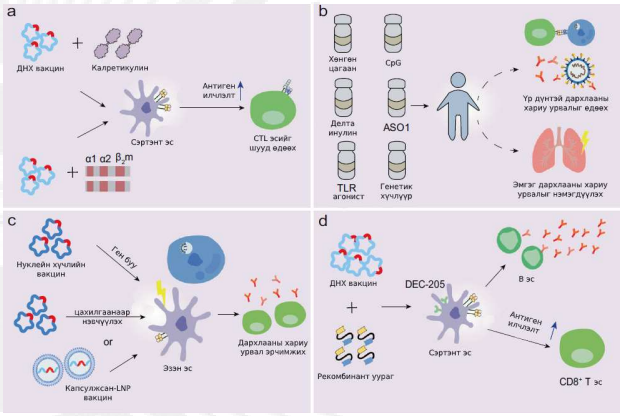
Ахмед нар SARS-CoV-2-ийн уурагтай ижилхэн болох нь тогтоогдсон Т эсийн эпитопийн бүрдлийг, В эсийн шугаман (linear) эпитоп 49-ийг, В эсийн эвхэгдсэн (discontinuous) эпитоп 6-г тус тус тодорхойлсон ба эпитопуудийн ихэнх нь S эсвэл N уургаас үүдэлтэй байжээ.[108] SARS-CoV-оос гаралтай эпитопуудтай ижилсүүлэн байж тодорхойлсон эпитопууд ба урьдчилан тогтоох аргаар тодорхойлсон эпитопуудыг харьцуулсны дүнд SARS-CoV-2-ийн эсрэг дархлааны урвалын найдлага төрүүлэхүйц бай болно гэж үзээд байгаа Т эсийн эпитоп 12-ыг, В эсийн шугаман эпитоп 3-ыг, эвхэгдсэн эпитоп 2-ыг тус тус тодорхойлоод байна.[109] Иммунинформатикт суурилсан өргөн хүрээтэй судалгааны дүнд Мухерже нарын судлаачид SARS-CoV-2-ийн уургуудаас М уургаас 4 эпитоп, N уургаас 8 эпитоп, S уургаас 13 эпитопыг тодорхойлжээ. Эдгээрээс долоон эпитоп нь, тухайлбал, М уургийн 165–181 ба 306–322 дахь дараалаар үүсгэгддэг эпитопууд, N уургийн 314–330 дахь дараалаар үүсгэгддэг эпитопууд, S уургийн 817–833, 891–907, 897–913 ба 1182–1209 дахь дараалаар үүсгэгддэг эпитопууд нь, дэлхийд тархсан вирусийн 87 гаруй хувьд тархсан ба харшил үүсгэдэггүй, хоргүй, аутоиммун урвал үүсгэх эрсдэл багатай болохыг тогтоожээ.[110] Тиймээс тэдгээр нь вакцин бүтээхэд ашиглах боломжтой хувилбарууд юм. Өөр найман дархан давамгай $CD4^+$ Т эсийн эпитопийг Т ба В эсийн үр дүнтэй хариу урвалыг өдөөж чадах дэд нэгжийн вакцинд хэрэглэх боломжтой гэж үзжээ. Эдгээр нь S уураг (232-246 ба 233-247 дахь дараалал), Е уураг (55-69, 56-70, 57-71 дахь дараалал), М уураг (97–111, 98–112, 99–113 дахь дараалал) дээр байршсан эпитопууд юм.[111] Эдгээр урьдчилсан тогтоосон эпитопууд нь дараагийн хийх судалгааны зүг чиг болж, SARS-CoV-ийн эсрэг үр дүнтэй вакцин бүтээхэд тустай байх юм. Оновчтой бүтээсэн вакцин нь хамгаалах дархлаа үүсэхэд шийдвэрлэх үүрэгтэй уургийн домений эсрэг дархан төрүүлэх чанарыг дээд зэргээр нэмэгдүүлэхийн зэрэгцээ аутоиммун урвал, эсвэл халдвар үүсгэхийг өдөөдөг ашиггүй уургийн доменийг хассан байхад чиглэдэг. Резус макака бичийн загварт хийсэн туршилт SARS-CoV-ийн S уургийн 471-503, 604-625 ба 1164–1191 дах дараалаар үүссэн пептид нь хамгаалалтыг нөхцөлдүүлдэг эсрэгбие үүсгэдэг бол 597-603 дах дараалаар үүссэн пептид эпитопийн дараалал хамааралт (ESD) механизмаар дамжуулан халдварыг хүчжүүлдэг эсрэгбие үүсгэдгийг үзүүлсэн байна.[112] Тиймээс аюулгүй вакцин бэлтгэхийн тулд вирусийн халдварыг хүчжүүлдэг эпитопуудыг зайлуулах нь чухал юм. Мембранаар нэвтэрсний дараах орон зайн бүтэц нь саармагжуулагч бус эсрэгбиеийн эпитоп үүсэхийг өдөөж, эзэн биед дархлаа үүсэхийг саатуулж болзошгүй.[113] Тиймээс нэвтэрсний дараах S2 тримерийн тоог цөөрүүлснээр вакцины үр нөлөөг дээшлүүлж болохоор байгаа нь дараагийн судалгаа хийх чиг болж байна. Саяхан Ярмаркович нарын судлаачид SARS-CoV-2-ийн эмзэг хэсгийг онилсон байж болох нь урьдчилан тогтоогдсон, өөрийн пептидээс ялгаатай, олдмол дархлааг цочроодог 65 пептидийг тодорхойлж ДНХ-ийн эсвэл мРНХ-ийн вакцин бүтээхэд ашиглахыг санал болгосон байна.[114] Мөн SARS-CoV-2-ийн ихэнх бүтэц нь MHC-I ба MHC-II-той илчлэгддэг ч дархан төрүүлэх чанаргүй байдаг, тиймээс вакцин бүтээхэд хэрэглэхгүй байвал зохихыг анхааруулсан байна.[112] Дархлааны хамгаалах чадамжтай урвал өдөөдөг эпитопийг тодорхойлохын зэрэгцээ аутоиммун урвал өдөөх магадлалыг бууруулах нь хоёулаа үндсэн чиглэл байх юм.

Цаашилбал, антигений бүтцийн загвар нь вакцины үр дүнд чухал үүрэгтэй. HexaPro нэртэй S уургийн хувилбар нь пролины дөрвөн ашигтай

солигдолт (F817P, A892P, A899P, A942P), S2 дэд нэгжид пролины хоёр солигдолт бүхий өөрчлөлт (цэгэн мутаци) агуулдаг ба үүгээрээ уургийн ялгарал, тогтвортой байдлыг нэмэгдүүлдэг.[115] S уураг нэвтрэхийн өмнөх үедээ их ялгаралтай, тогтвортой байх нь дэд нэгжийн ба нуклейн хүчлийн вакцин үйлдвэрлэхэд түлхэц болж болно. Тандем давталттай дан-гинжит димер (sc-dimers) хэлбэрээр инженерчилсэн RBD беттакоронавирусийн эсрэг вакцин бүтээхэд зориулагдсан бөгөөд түүнийг эсрэгбиеийн саармагжуулах урвалыг өдөөх дархан төрүүлэх чанарыг нэмэгдүүлнэ гэж үзэж байна, RBD-sc-dimers-ийн хоёр дахь тунгийн дархлаажуулалтын дараа MERS-CoV, SARS-CoV-2, SARSCoV-ийн эсрэг вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр дээд зэргээр нэмэгдэж байгаа нь тогтоогдсон.[116] Түүнчлэн калретикулин (CRT)-тай зүүсэн антигентай ДНХ-ийн вакцинаар дархлаажуулахад зүүсэн антигенийг MHC-I-тэй хамт $CD8^+$T эсэд илчлэх үйл илэрхий нэмэгдэж дархлаажуулсан C57BL/6 хулганад чадамжтай шингэний ба эсийн дархлааны хариу урвалыг өдөөж байсан (Зураг 6а).[37] Чэеүнг нарын судлаачид хүний β_2-микроглобулин ба MHC-I ангийн хүнд гинжний α-1 ба α-2 домений сДНХ-тэй зүүсэн SARS-CoV-ийн N уургийг экспресслэдэг ДНХ вакцин бүтээх чиглэлийг боловсруулсан байна (Зураг 6а).[117] Энэ арга нь антиген илчлэгч эсэд антиген боловсруулах үйл доголдохыг бууруулж CTL эсийг илүү шууд замаар өдөөдөг байна. Антиген илчлэхийг хүчжүүлэн үр дүнтэй дархлааны хариу урвал өдөөж чадах иммуногений бүтцийн тохиромжтой загварын эрэл хайгуулын судалгааг үргэлжлүүлэн хийх шаардлагатай байна.

Хүчлүүр

SARS-CoV-2 вакциныг сайжруулах өөр нэг арга бол вакцины найрлагад хүчлүүр (адъювант) нэмэх юм. Хүчлүүр нь хамт тарьсан вакцины антигений дархан төрүүлэх чанарыг нэмэгдүүлж, дархлааны хариу урвалыг зохистой чиглэл рүү туйлшруулж, хүний дархлааны урвалыг нэмэгдүүлдэг. GlaxoSmithKline (GSK)-ийн бүтээсэн хөнгөн цагаан, MF59, хүчлүүрийн тогтолцоо (AS)-ны цуврал зэрэг хүчлүүр нь төрөл бүрийн вакцин бүтээхэд ашиглагддаг (Зураг 6b).[92,118] Хулганы загварт хөнгөн цагаан агуулсан вакцин нь уушгины эозинофилт дархлааны эмгэг нэмэгдэхтэй холбоотой байхад делта инулины хүчлүүр нь IL-4 ялгаруулагч Т эсийн тоо ихэсч байгаагаас үл шалтгаалан эозинфилт нэвчдэс үүсгэлгүйгээр Т эсийн IFN-g-ийн урвалыг эрчимжүүлж байжээ.[119] Энэ үр дүнгээс харахад Th1 эсийн эмгэг хариу урвал нь уушгины дархлааны эмгэг үүсгэдгийг, мөн хөнгөн цагаан нь коронавирусийн вакцинд ашиглахад тохиромжгүй болохыг харуулж байна. Гэсэн хэдий ч хөнгөн цагааны гидроксилтэй хольсон шинэ BBIBP-CorV вакциныг макака бичинд тарихад уушги нь хэвийн, цөөн хэдэн дэлбэнд эдийн голомтлосон бага зэргийн өөрчлөлт ажиглагдсан байна. Үр дүнтэй, аюулгүй болохоо нотлон харуулсан олон төрлийн вакцинд хөнгөн цагааныг хүчлүүр болгон хэрэглэсээр ирснийг үгүйсгэж болохгүй.[120] Аль ч тохиолдолд SARS-CoV-2-ийн вакцин бүтээхэд хөнгөн цагааныг ашиглах нь тохиромжтой эсэхийг тогтоох нэмэлт судалгаа шаардлагатай байна. Хөнгөн цагаан ба CpG гэсэн хоёр хүчлүүрийн хослол нь хулганад тэнцвэртэй эсвэл Th1 давамгайлсан дархлааны урвал өдөөж байгаа тухай мэдээлжээ.[121,122]



Зураг 6. Вакциныг оновчтой болгох боломжит аргууд

а.Калретикулинтэй эсвэл хүний MHC I молекулын хүнд гинжний α-1, α-2 домэйн, β2-микроглобулины сДНХ-тэй холбосон ДНХ вакцин нь антиген илчлэлтийг нэмэгдүүлж, CTL эсийн хариу урвалыг шууд өдөөдөг. b.Адъювант нь Коронавирусийн эсрэг дархлааны хариу урвалыг өдөөх чадвартай ч хэд хэдэн адъювант дархлааны эмгэг урвал үүсгэдэг. c. Зарим төрлийн вакциныг генийн буу, цахилгаанаар нэвчүүлэх эсвэл липид нанопартикал (LNP) аргын аль нэгээр эзэн эсэд оруулж, хамгаалах дархлааны урвалыг үүсгэдэг. d. Рекомбинант ууратай холбосон ДНХ вакцин сэртэнт эсийн DEC-205 молекул руу чиглэсэн шингэний болон эсийн дархлааны хариу урвалыг хүчтэй өдөөнө.

Тус тусад нь хийсэн судалгаагаар CpG нь S уургийн эсрэг Т, В эсийн удаан хугацааны санамжийн хариу урвал үүсгэдэггүй боловч IgG2, IgG3 болон IFN-g нийлэгжилтийг богино

хугацаанд идэвхижүүлэх чадвартайг харуулсан. Гэхдээ үүнийг цаашид баталгаажуулах шаардлагатай.[117] Нэмж хэлэхэд Th1 төрлийн дархлааны хариу урвалыг өдөөж байсан GSK-ийн ASO1 хүчлүүр агуулсан SARS-CoV бүхэл вирусийн вакцин тарьсан усан гахайны уушгинд дархлааны эмгэг урвал илрээгүй байна.[123] Вакцин нь Th2 хэвшинжийн дархлааны хариу урвалаар дамжуулан уушгийг гэмтээдэг ба зарим хүчлүүр Th2 давамгай урвалыг дэмждэг зэргийг тооцон үзээд Th1 хэвшинжийн хүчлүүр ашиглах нь вакцины дараа үүсч болзошгүй уушгины эмгэгийг аядуу болгоно хэмээн үзэж байгаа ба үүнийг судалж нотлох шаардлагатай байгаа юм[103,124] Мөн усан суурьтай тосон эмульст хүчлүүр болох MF95 нь MERS-CoV-ийн RBD суурилсан дэд нэгж вакцины дархан төрүүлэх чанарыг нэмэгдүүлснээр IgG ба саармагжуулагч эсрэгбиеийн хариу урвалыг өдөөж туршилтын хулганыг вируст халдвараас хамгаалсан байна. Тиймээс MF95 нь SARS-CoV-2 дэд нэгжийн вакцины оновчтой хүчлүүр байж болохыг судлан тогтоох шаардлагатай.[125] Толл төст рецептор (TLR)-ын өрсөлдөгчид (агонист) нь төрөлхийн дархлааны урвалыг цочроон олдмол дархлааны хариу урвалыг өдөөснөөр вакцины үр нөлөөг дээшлүүлдэг. TLR-ын өрсөлдөгчид дархлааны урвал Th2 чиглэл рүү хазайхыг саатуулж, уушгин дах эозинофилийн хэт нэвчилтийг бууруулдаг болохыг тогтоожээ.[126,127] Түүнээс гадна APC-ийн үйлийг дэмжин дархлааны урвалыг эрчимжүүлдэг транскрипцийн хүчин зүйлсийг бүртгэдэг генетикийн хүчлүүр нь нуклейн хүчлийн вакцинтай хам экспресслэгдэж болно. ДНХ-ийн вакцины дархан төрүүлэх чанарыг IRF-3, IRF-7 зэрэг интерферон зохицуулагч хүчин зүйлсийг (IRF) хам шилжүүлэн суулгах замаар нэмэгдүүлж болно.[128,129] Цаашилбал, вирусаар өдөөгдсөн дохиоллын тохируулагч (VISA) молекулыг кодлосон плазмидыг томуугийн ууралг кодлосон вакцинтай хамт тарихад IRF ба NF-kB (nucleic factor-kB) гэсэн транскрипцийн хүчин зүйлсийг хавсран идэвхжүүлж IFN-g-өвөрмөц Т эсийн урвалыг сайжруулж байсан байна.[130] Энэхүү арга зүйн чиглэл нь SARS-CoV-2 вакцинд тохирох эсэхийг цаашдын судалгаа харуулах болно. Нэгтгэн дүгнэвэл SARS-CoV-2-ийн эсрэг оновчтой вакцин бүтээхдээ тохирох хүчлүүрийг сонгох нь чухал бөгөөд хүчлүүрийн үр нөлөө ба хүнд дархлааны эмгэг үүсгэх боломжийг үнэлсэн дараагийн судалгаа хийх шаардлагатай байна.

Найдлага төрүүлж буй зарим хүргэлтийн аргын тухай

Вакцин нь хамгаалах урвалыг өдөөж байгаад итгэлтэй байхын тулд антигенийг эзний эсэд хүргэх үр дүнтэй аргыг сонгох нь чухал юм. Генийн буу ашиглах нь ДНХ, ба РНХ-ийг хүргэх хэрэглэгдэж туршигдсан арга юм.[131,132] Генийн буугаар ДНХ вакциныг сэртэнт эсэд хүргэхэд вируст халдварын эсрэг $CD8^+$ CTL эсийн хариу урвал анхдагчаар өрнөж буйг өмнөх судалгаа нотлоод байна.[130] Үүнээс гадна цахилгаан гүйдэл (electroporation) ашиглахад өөрийгөө олшруулдаг РНХ-ийг ДНХ шингээх нь нэмэгдэж улмаар дархлааны урвалыг өдөөж байжээ (Зураг 6с).[133,134] Сэртэнт эс нь дархлаа тогтолцооны мэргэжлийн антиген илчлэгч эс бөгөөд сэртэнт эсийг онилсон вакцин нь антигенийг давтан илчлэхийг дэмжиж, дархлааны хариу урвалыг хөнгөвчлөх болно. SARS-CoV-ийн S уургаас гарган авсан SARS-CoV пептидээр бүрсэн сэртэнт эсийг BAL-B/c хулганад тарихад вирус өвөрмөц $CD8^+$ Т эс өдөөгдөж, улмаар үүний үр дүнд вирусийн эрт үеийн зайлуулагдалт болж, амьдрах чадвар нэмэгдсэн байв (Зураг 6с).[135] Сэртэнт эсийн гадаргуугийн уурагтай өвөрмөцөөр холбогддог сэртэнт эсийг онилсон ууралг болох DEC-205-ийг ДНХ-ийн вакциныг сэртэнт эсэд шууд хүргэхэд ашиглах боломжтой. Энэ нь гепатит В вирусийн (HBV) ДНХ вакцины туршилтын үед ажиглагдсантай ижил байдлаар ДНХ-ийн вакцины дархан төрүүлэх чанар ба вирусийн эсрэг идэвхийг сайжруулж болно (Зураг 6d).[136,137]

Дээр дурдсан аргуудаас гадна нуклейн хүчлийг липид болон полимерийн нэгдэлтэй хослуулан хэрэглэх замаар үр дүнтэй хүргэлт хийх боломжтой. Сүүлийн жилүүдэд липид нано биенцэр (LNP) нь вакцин бүтээхэд анхаарвал зохих хүргэлтийн аргын нэг болоод байна (Зураг 6с). LNP нь ионжуулагч катионт амино липид, фосфолипид, холестерол, липид холбоот полиэтилен гликол (PEG) гэсэн дөрвөн липидийн бүрэлдэхүүн хэсгээс тогтдог. Ионжуулагч катионт амино липид нь бүрхүүлтэй (капсултай) нуклейн хүчлийг эсийн дотор хүргэхэд тусалдаг ба тэднийг LNP-ийг эсийн дотор орсны дараа эндосомоос чөлөөлөгдөхийг нөхцөлдүүлдэг. Фосфолипидууд нь липидийн хос давхарга үүсэхэд чухал үүрэгтэй бол холестрол нь LNP-ийг тогтвортой байлгаж, харин PEG нь задралын хугацааг уртасгадаг. Нуклейн хүчил, вирусийн дэд нэгж зэрэг LNP-ээр бүрсэн антигенүүдийн дархан төрүүлэх чанар нь сайн, хамгаалах дархлаа үүсгэдэг байна.[138,139] Үүнээс гадна LNP нь өөрөө дархлааны хариу урвалыг Th2 хэвшинжийн урвал руу чиглүүлдэгийн дээр LNP ба TLR9-ийн өрсөлдөгч

болох дархлаа зүгшрүүлэгч олигонуклеотид (IMO) нь хамтдаа Th1 хэвшинжийн В эсийн урвалыг давамгай байдлаар өдөөнө.[137] Тиймээс LNP-ийг зарим тодорхой хүчлүүртай хослуулан хэрэглэснээр SARS-CoV-2-ийн эсрэг Т, В эсийн хариу урвалыг эрчимжүүлж болохыг цаашид анхаарах нь зүйтэй юм.

ДҮГНЭЛТ БА ХЭТИЙН ТӨЛӨВ

SARS-CoV-2-ийн учруулсан хөнөөл нь аюулгүй, үр дүнтэй вирусийн эсрэг эм болон урьдчилан сэргийлэх вакцин бүтээх сорилыг хүн төрөлхтний өмнө тулгаад байна. Одоогийн байдлаар эмнэлзүйн хэд хэдэн туршилтаар ритонавир, лопинавир, хлорохин, гидроксихлорохин зэрэг нь COVID-19-ийн эмчилгээнд үр дүнгүй байгаа нь нотлогдсон. Санамсаргүй түүврийн, хяналттай, нээлттэй ажиглалт судалгааны дүн ритонавир ба лопинавир нь эмнэлзүйн сайжралын хугацааг стандарт эмчилгээний үеийнхээс илүү богино болгохгүй байгааг тогтоожээ.[140] Хлорохин болон гидроксихлорохин нь зүрхний бичлэгт гарах QTc (corrected QT) интервалд нөлөөлдөг учир хүнд өвчтөнд хэрэглэхийг зөвлөдөггүй.[141–143] SARS-CoV-2-ийн ялгаатай доменийг онилсон хэд хэдэн эсрэгбие тодорхойлогдож, SARS-CoV-2-ийг саармагжуулах үйлдэлтэй нь тогтоогдоод байна. Эдгээр эсрэгбие нь SARS-CoV-2-ийн халдвартай эмчлүүлэгчдийг эмчлэх боломжтой байж болох ба тэдний эпитопийг тодорхойлох нь цаашид вакцин бүтээхэд түлхэц болох юм. Бүтээгдэж байгаа BBIBPCorV, PiCoVacc зэрэг зарим вакцины туршилт, эмнэлзүйн судалгааны дүнг мэдээлсэн ба ихэнх вакцин саармагжуулах үйлдэлтэй байсан байна. Вакцин бүтээхэд Т ба В эсийн дархлааны урвал үүсгэх нь чухал юм. S уураг нь SARS-CoV ба MERS-CoV-ийн эсрэг вакцин бүтээхэд ашиглах хамгийн боломжтой антиген байсан ба бид ч энэ нь SARS-CoV-2-ийн вакцины хувьд адилхан байна гэж таамаглаж байна. Гэхдээ SARS-CoV ба MERS-CoV-ийн вакцинаар дархлаажуулсан амьтны загварт N уургаас хэсэгчлэн шалтгаалсан Th2-ийн гаж урвал болон бусад тодорхойгүй шалтгаанаар үүсдэг эсрэгбие хамааралт хүчжүүлэлтэд (ADE) хамааруулж болох уушгины дархлааны эмгэг ажиглагдаж байжээ. Энэхүү дархлааны эмгэгийн шалтгаан болсон механизмыг тодруулах нь SARS-CoV-2-ийн вакцин бүтээхэд зааварчилсан удирдамж болж чадах цаашдын судалгааны чиглэл байх юм. Дархлааны эмгэгээс гадна ахимаг настнууд зэрэг хүний коронавирусийн халдварт амь насны аюултай байдлаар эмзэг хүн амыг хэрхэн хамгаалах вэ, коронавирусийн ялгаатай омгуудаас хэрхэн зохистой хамгаалах вэ зэрэг нь мөн л чухал асуудал юм. SARS-CoV-2-ийг халдаан COVID-19-төй хүмүүст үүсдэгтэй ижилхэн эмгэг үүсгэж болох трансген хулганыг саяхан гарган авсан.[144,145] SARS-CoV-2 халдаасан резус макака бичнүүдэд эсийн ба шингэний дархлаа өрнөж, дахин халдвар авахгүй хамгаалагдаж байгааг мөн тогтоогоод байна.[146] SARS-CoV-2-ийн вакциныг үнэлж болох төгс амьтны загвар гарган авах нь бас л чухал юм. Энэ тоймд бид SARS-CoV-2-ийн вакцины үр дүнг сайжруулах зорилгоор зарим эмгэгтөрөгч вирусийн эсрэг вакцин бүтээхэд баримталж байгаа стратегийг өгүүллээ. Дархан төрүүлэх чадварыг нэмэгдүүлэхэд антигений загвар нь чухал үүрэгтэй. Чухал эпитопийг оруулж, чухал бишийг нь хасах шаардлагатай юм. Түүнээс гадна иммуногенийн бүтцийн загварыг ч цаашид гүнзгийрүүлэн судлах шаардлагатай байна. Тохиромжтой хүргэлтийн тогтолцоо нь вакцины үр дүнд мөн л шийдвэрлэх үүрэгтэй. Аль арга нь илүү вэ гэдгийг тогтоох нь вакцины төрөл, хэрэглэх зам зэрэг олон хүчин зүйлээс хамаарна. Мөн дархан төрүүлэх чадварыг нь нэмэгдүүлэхийн тулд вакцинд хүчлүүр нэмэх нь зохимжтой бөгөөд SARS-CoV-2-ийн вакцин бүтээхэд тохирох хүчлүүрийг сонгох нь чухал ач холбогдолтой байна. Одоохондоо бүтээгдэж буй SARS-CoV-2-ийн вакцины дархлааны урвалыг цөөхөн судалгааны дүн мэдээлээд байгаа юм. Цаашдын судалгаа нь вакцины аюулгүй байдал ба үр дүнг турших, вакциныг боловсронгуй болгоход чиглэсэн арга замыг эрэлхийлэхэд чиглэх ёстой болоод байна. Төгсгөлд нь хэлэхэд бидний гаргасан зүтгэл SARS-CoV-2-ийн вакцин бүтээхэд хувь нэмэрээ оруулна гэж найдаж байна.

A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates

Yetian Dong[1,2], Tong Dai[3], Yujun Wei[4], Long Zhang[2], Min Zheng[1] and Fangfang Zhou[3]

[1]The State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; [2]Life Sciences Institute and Innovation Center for Cell Signaling Network, Hangzhou 310058, China; [3]Institutes of Biology and Medical Science, Soochow University, Suzhou 215123, China and 4Anhui Anlong Gene Technology Co., Ltd, Hefei 230041, China

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is an emerging virus that is highly pathogenic and has caused the recent worldwide pandemic officially named coronavirus disease (COVID-19). Currently, considerable efforts have been put into developing effective and safe drugs and vaccines against SARS-CoV-2. Vaccines, such as inactivated vaccines, nucleic acid-based vaccines, and vector vaccines, have already entered clinical trials. In this review, we provide an overview of the experimental and clinical data obtained from recent SARS-CoV-2 vaccines trials, and highlight certain potential safety issues that require consideration when developing vaccines. Furthermore, we summarize several strategies utilized in the development of vaccines against other infectious viruses, such as severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), with the aim of aiding in the design of effective therapeutic approaches against SARS-CoV-2.

НОМ ЗҮЙ

1. Zhang JJ. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75.
2. Wang D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323.
3. Wang M et al. Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. medRxiv, https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022327 (2020).
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323.
5. Wu A. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27.
6. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395.
7. Nkengasong J. China's response to a novel coronavirus stands in stark contrast to the 2002 SARS outbreak response. *Nat Med*. 2020;26.
8. Wrapp D. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-)*. 2020;367.
9. Dai W. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science (80-)*. 2020;368.
10. Yin W. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science (80-)*. 2020;368.
11. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92.
12. To KK. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20.
13. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579.
14. Ou X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11.
15. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181.
16. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5.
17. Wan Y. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94.
18. Cai Y. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science (80-)*. 2020;369.
19. Bisht H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101.
20. Yang Z-. y. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature*. 2004;428.
21. Martin JE. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008;26.
22. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52.
23. Lan J. Recombinant receptor binding domain protein induces partial protective immunity in rhesus macaques against Middle East respiratory syndrome coronavirus challenge. *EBioMedicine*. 2015;2.
24. Wang J. The adjuvanticity of an O. volvulus-derived rOv-ASP-1 protein in mice using sequential vaccinations and in non-human primates. *PLoS One*. 2012;7.
25. He Y, Zhou Y, Siddiqui P, Jiang S. Inactivated SARS-CoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325.
26. Suthar MS. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020;1.
27. Gao Q. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (80-)*. 2020;369.

28. Ni L. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;53.
29. Quinlan BD et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. bioRxiv, https://doi.org/10.1101/2020.04.10.036418 (2020).
30. Blanco-Melo D. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181.
31. Hadjadj J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science (80-)*. 2020;369.
32. Gordon DE. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583.
33. Zhang, Y. et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through potently down-regulating MHC-I. bioRxiv, https://doi.org/10.1101/2020.05.24.111823 (2020).
34. Zhu MS. Induction of SARS-nucleoprotein-specific immune response by use of DNA vaccine. *Immunol Lett*. 2004;92.
35. Gao W. Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys. *Lancet*. 2003;362.
36. Zhu M. SARS immunity and vaccination. *Cell Mol Immunol*. 2004;1.
37. Kim TW. Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2004;78.
38. Gralinski, L. E. & Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Viruses12, 135 (2020).
39. Pang H. Protective humoral responses to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus: implications for the design of an effective protein-based vaccine. *J Gen Virol*. 2004;85.
40. Grifoni A. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181.
41. Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines*. 2009;8.
42. Wang H. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;182.
43. Zhang Y-J et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. medRxiv, https://doi.org/10.1101/2020.07.31.201612.
44. Xia S et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. Jama, https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543 (2020).
45. Minor PD. Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology*. 2015;479-480.
46. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Disco*. 2018;17.
47. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development. *Med Sci Monit*. 2020;26.
48. Mulligan MJ et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature, https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4 (2020).
49. Fernando P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. Published online 2020.
50. Jackson LA et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. N. Eng. J. Med., https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483 (2020).
51. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. Published online 2020. doi:10.1056/nejmoa2027906
52. Zhang NN. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*. 2020;182.
53. Hobernik D, Bros M. DNA Vaccines-How far from clinical use? *Int J Mol Sci*. 2018;19.
54. Yu J. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science (80-)*. 2020;369.
55. Modjarrad K. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19.
56. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin Exp Immunol*. 2019;196.

57. Zhu F-. C. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396.
58. Zhu FC. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395.
59. Logunov DY. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396.
60. van Doremalen N et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature, https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y (2020).
61. Folegatti PM. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396.
62. Mercado NB et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature, https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z (2020).
63. Enjuanes L. Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. *Adv Virus Res*. 2016;96.
64. Yang J et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature, https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8 (2020).
65. Fuenmayor J, Gòdia F, Cervera L. Production of virus-like particles for vaccines. *N Biotechnol*. 2017;39.
66. Lv H. Cross-reactive Antibody Response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Rep*. 2020;31.
67. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med*. 2020;382.
68. Wec AZ. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. *Science (80-)*. 2020;369.
69. Rogers TF. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science (80-)*. 2020;369.
70. Cao Y. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*. 2020;182.
71. Wu Y. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science (80-)*. 2020;368.
72. Shi R. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584.
73. Ju B. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020;584.
74. Chen X. Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. *Cell Mol Immunol*. 2020;17.
75. Brouwer PJM. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science (80-)*. 2020;369.
76. Seydoux E. Analysis of a SARS-CoV-2-infected individual reveals development of potent neutralizing antibodies with limited somatic mutation. *Immunity*. 2020;53.
77. Wang C. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11.
78. Pinto D. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020;583.
79. Burton DR. What are the most powerful immunogen design vaccine strategies? Reverse vaccinology 2.0 shows great promise. Cold Spring Harb. Perspect. Biol.9, a030262 (2017).
80. Wu Y, Jiang S, Ying T. Single-Domain Antibodies As Therapeutics against Human Viral Diseases. *Front Immunol*. 2017;8.
81. Respaud R, Vecellio L, Diot P, Heuzé-Vourc'h N. Nebulization as a delivery method for mAbs in respiratory diseases. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12.
82. Kolkman JA, Law DA. Nanobodies–from llamas to therapeutic proteins. *Drug Discov Today Technol*. 2010;7.
83. Wrapp D. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antibodies. *Cell*. 2020;181.
84. Wu Y. Identification of human single-domain antibodies against SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*.

2020;27.
85. Sui J. Potent neutralization of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a human mAb to S1 protein that blocks receptor association. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101.
86. Yuan AQ et al. Isolation of and characterization of neutralizing antibodies to Covid-19 from a large human naïve scFv phage display library. bioRxiv, https://doi.org/10.1101/2020.05.19.104281 (2020).
87. Ying T. Junctional and allele-specific residues are critical for MERS-CoV neutralization by an exceptionally potent germline-like antibody. *Nat Commun*. 2015;6.
88. Yu X. Structural basis for the neutralization of MERS-CoV by a human monoclonal antibody MERS-27. *Sci Rep*. 2015;5.
89. Townsend S, Finlay WJ, Hearty S, O'Kennedy R. Optimizing recombinant antibody function in SPR immunosensing. The influence of antibody structural format and chip surface chemistry on assay sensitivity. *Biosens Bioelectron*. 2006;22.
90. Korber B. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182.
91. Baum A. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science (80-)*. 2020;369.
92. Hansen J. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science (80-)*. 2020;369.
93. Wan J. Human-IgG-neutralizing monoclonal antibodies block the SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep*. 2020;32.
94. Tseng CT. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*. 2012;7.
95. Agrawal AS. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12.
96. Yasui F. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol*. 2008;181.
97. Deming D. Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants. *PLoS Med*. 2006;3.
98. Wan S. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol*. 2020;189.
99. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395.
100. Zhou Y. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7.
101. Liu L. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4.
102. Zhang L. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol*. 2006;78.
103. Zhang B. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7.
104. Zhao J et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin. Infect. Dis.,https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344 (2020).
105. Bolles M. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol*. 2011;85.
106. Sun P. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92.
107. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395.
108. Ahmed, S. F., Quadeer, A. A. & McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. Viruses12, 254 (2020).
109. Grifoni A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune

responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27.
110. Mukherjee S et al. Immunoinformatics and structural analysis for identification of immunodominant epitopes in SARS-CoV-2 as potential vaccine targets. Vaccines8, 290 (2020).
111. Ramaiah, A. & Arumugaswami, V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. bioRxiv, https://doi.org/10.1101/2020.01.29.925867 (2020).
112. Wang Q. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infect Dis*. 2016;2.
113. McLellan JS. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science (80-)*. 2013;342.
114. Yarmarkovich M, Warrington JM, Farrel A, Maris JM. Identification of SARS-CoV-2 vaccine epitopes predicted to induce long-term population-scale immunity. *Cell Rep Med*. 2020;1.
115. Hsieh CL. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science (80-)*. 2020;396.
116. Dai L. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*. 2020;182.
117. Cheung YK. Induction of T-cell response by a DNA vaccine encoding a novel HLA-A*0201 severe acute respiratory syndrome coronavirus epitope. *Vaccine*. 2007;25.
118. Zhang, J. et al. Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2. Vaccines8, 153 (2020).
119. Honda-Okubo Y. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol*. 2015;89.
120. Lindblad EB. Aluminium compounds for use in vaccines. *Immunol Cell Biol*. 2004;82.
121. Deng Y. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7.
122. Davis HL. CpG DNA is a potent enhancer of specific immunity in mice immunized with recombinant hepatitis B surface antigen. *J Immunol*. 1998;160.
123. Roberts A. Immunogenicity and protective efficacy in mice and hamsters of a β-propiolactone inactivated whole virus SARS-CoV vaccine. *Viral Immunol*. 2010;23.
124. Jordan MB. Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. *Science (80-)*. 2004;304.
125. Zhang N. Identification of an ideal adjuvant for receptor-binding domain-based subunit vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Cell Mol Immunol*. 2016;13.
126. Iwata-Yoshikawa N. Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine. *J Virol*. 2014;88.
127. Horscroft NJ, Pryde DC, Bright H. Antiviral applications of Toll-like receptor agonists. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67.
128. Sasaki S. Regulation of DNA-raised immune responses by cotransfected interferon regulatory factors. *J Virol*. 2002;76.
129. Wan C. The Toll-like receptor adaptor molecule TRIF enhances DNA vaccination against classical swine fever. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;137.
130. Luo M. The virus-induced signaling adaptor molecule enhances DNA-raised immune protection against H5N1 influenza virus infection in mice. *Vaccine*. 2011;29.
131. Aberle JH, Aberle SW, Kofler RM, Mandl CW. Humoral and cellular immune response to RNA immunization with flavivirus replicons derived from tick-borne encephalitis virus. *J Virol*. 2005;79.
132. Porgador A. Predominant role for directly transfected dendritic cells in antigen presentation to CD8+ T cells after gene gun immunization. *J Exp Med*. 1998;188.
133. Widera G. Increased DNA vaccine delivery and immunogenicity by electroporation in vivo. *J Immunol*. 2000;164.
134. Johansson DX, Ljungberg K, Kakoulidou M, Liljeström P. Intradermal electroporation of naked replicon RNA elicits strong immune responses. *PLoS One*. 2012;7.

135. Zhao J, Zhao J, Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J Virol*. 2010;84.
136. Wang Y. Enhanced immunity and antiviral effects of an HBV DNA vaccine delivered by a DC-targeting protein. *J Viral Hepat*. 2016;23.
137. Wang Y. Design, expression, and characterization of a novel dendritic cell-targeted proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460.
138. Geall AJ. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109.
139. Swaminathan G. A novel lipid nanoparticle adjuvant significantly enhances B cell and T cell responses to sub-unit vaccine antigens. *Vaccine*. 2016;34.
140. Cao B. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382.
141. Borba MGS. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3.
142. Chorin E. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020;26.
143. Gautret P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56.
144. Sun SH. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2020;28.
145. Jiang RD. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell*. 2020;182.
146. Chandrashekar A. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science (80-)*. 2020;369.