

PROFILAXIA SPECIFICĂ A INFECȚIEI CU SARS-COV-2, ÎNTRE CLASIC ȘI MODERN

SPECIFIC PROPHYLAXIS OF SARS-COV-2 INFECTION, BETWEEN CLASSICAL AND MODERN

Elena Mihaela Constantinescu, Cristian-Adrian Constantinescu

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Brașov

Autor corespondent: *Cristian-Adrian Constantinescu*, email constantinesco@gmail.com

Abstract:

Managing a pandemic the size of the one that appeared at the beginning of 2020 requires finding specific effective measures (vaccination) that must have rapid applicability, with high efficiency and adverse reactions considered acceptable compared to the dramatic evolution of most or the disease itself. The following types of vaccines are currently approved: high-efficiency mRNA, those that use adenovectors and those that use the whole virus inactivated with classical manufacturing technologies and vaccines of the future, the subunit ones.

Rezumat:

Gestionarea pandemiei cu SARS-COV-2 apărută la începutul anului 2020 necesită găsirea unor măsuri specifice, eficiente (vaccinarea), cu aplicabilitate rapidă, eficiență crescută și reacții adverse acceptabile comparativ cu evoluția dramatică, a bolii în sine. În prezent sunt aprobate vaccinuri: ARNm cu eficiență crescută, cele care folosesc adenovectori și cele care utilizează virusul întreg inactivat cu tehnologii clasice de fabricație și vaccinuri de viitor, cele subunitare.

Key-words: specific prophylaxis of SARS-COV2 infection, mRNA, adenovectors, inactivated whole virus and subunit vaccines

Cuvinte cheie: profilaxia specifica a infectiei cu SARS-COV 2, vaccinuri ARNm, adenovectoriale, cu virus întreg inactivat și subunitare

Introducere

Apariția unei importante probleme de sănătate publică (a unei pandemii sau a unor epidemii extinse) care determină cazuri multiple de boală precum și o mortalitate semnificativă, unește lumea medicală în vederea găsirii unor soluții eficiente care să limiteze răspândirea acelei boli. Soluțiile sunt aplicate în funcție de modalitatea de transmitere a bolii respective. În prezent, pentru limitarea transmiterii SARS-COV2 au fost aplicate numeroase măsuri nespecifice eficiente (purtarea măștilor, limitarea deplasărilor, spălătul și dezinfectarea frecventă a mâinilor, distanțarea socială), dar încă de la început s-a știut că fără găsirea unei metode specifice de prevenție (vaccinarea), este foarte dificil de gestionat perioada pandemică. Evident că durata unei pandemii este necunoscută, dar întotdeauna putem să facem previziuni folosindu-ne de datele și evoluțiile pandemiilor anterioare. De aceea experții sunt unanim de

acord că pentru transformarea unei pandemii într-o endemie sau chiar într-o evoluție sub formă de focare sporadice este necesară descoperirea și aplicarea rapidă a măsurilor specifice, respectiv a acțiunilor de vaccinare.

Toate vaccinurile COVID-19 care au finalizat studiile clinice de fază 3 și sunt utilizate în prezent, folosesc întreaga proteină virală spike (S) ca stimul antigenic. Cu toate acestea, modul de transmitere a antigenului vaccinal și prezentarea acestuia sistemului imunitar sunt fundamentale diferite. Numitorul comun al acestor vaccinuri indiferent de tehnologia folosită constă în faptul că anticorpii produși sunt direcționați către conformația nativă a proteinei S, determinând o inhibare a pătrunderii virusului în celulă și prin aceasta prevenind apariției unei forme grave de boală (*Baden LR, 2021; Bangaru S.2020; Benton DJ, 2020*) Se cunoaște faptul că proteina S a coronavirusurilor este predispusă să sufere modificări structurale majore care apar

de-a lungul ciclului de viață viral în etapa de fuziune a membranei, care sunt importante pentru menținerea unei infecțiozități crescute. (Boson B, 2021). Desigur că această posibilă instabilitate structurală a acestui antigen cheie a fost un aspect important de luat în calcul atunci când au fost concepute toate tipurile de vaccinuri, știut fiind faptul că o modificare dramatică a conformației sale native poate avea ca rezultat o diminuare a răspunsului anticorpilor, printr-o posibilitate de neutralizare mai scăzută a acestora.

Structura virală implicată în apariția bolii

Descifrarea structurii spike-ului viral ca fiind un complex de trei proteine S identice, glicozilate, care cuprind 1273 aminoacizi, fiecare ancorată de membrană, a fost un moment decisiv în conturarea structurii viitoarelor vaccinuri (Brouwer PJM, 2020; Cai Y, 2020; Coughlan L, 2020). Toate aceste structuri ale particulelor virale au fost observate prin analize microscopice crio-electronice care au adus dovezi ale existenței unui număr relativ scăzut de vârfuri (spike), în medie doar 24, distribuite neregulat pe membrana virală, densitate care este de aproximativ zece ori mai mică decât cea a virusului gripal A (Ke Z, 2020)

În cursul infecției celulare naturale, proteina S este sintetizată ca proteină asociată membranei, în lumenul reticulului endoplasmatic (RE), datorită informației conținute de ARNm viral fiind apoi transportată la nivelul aparatului Golgi (ERGIC) care reprezintă un compartiment intermediar. Proteina S este reținută prin 2 mecanisme, primul fiind generat ca un semnal de recuperare eliberat de RE iar al doilea fiind datorat unei interacțiuni cu proteina virală membranară M (Boson B, 2021).

Asamblarea virusului are loc în ERGIC, iar particulele virale nou formate sunt eliberate prin exocitoză (Duan L, 2020). În cursul secreției, proteina S este clivată de proteaza celulară (furină) în doua părți, partea S2 asociată membranei cu rol în fuziunea virusului cu membrana celulară și partea S1 situată distal cu rol în atașarea de receptorul celular, funcții esențiale pentru pătrunderea virusului în celulă. Porțiunea S1 mediază legarea la receptorul ACE2 al celulelor țintă prin domeniul său de legare la

receptor (RBD), care oscilează între o conformație „sus” și „jos” în vârful trimeric (Wrapp D, 2020; Walls AC, 2020; Benton DJ, 2020). Interacțiunea receptorului este posibilă numai în conformația „sus”. Porțiunea S2 mediază fuziunea membranei virale fie cu membrana plasmatică, fie cu membranele endosomale, rezultând eliberarea genomului ARN în citoplasmă (Tang T, 2020). În timpul acestui proces, atât S1 (care devine în conformația jos) cât și S2 adoptă o structură radical diferită, denumită post-fuziune care este, de asemenea, un trimer. (Cai Y, 2020). Utilizarea proteinei S ca imunogen în vaccinuri s-a putut realiza numai după studierea îndelungată a proprietăților structurale specifice acesteia. Astfel s-a ajuns la concluzia că în procesul de fabricație al vaccinurilor este important ca porțiunea S2 a proteinei S să nu adopte structura de postfuziune care ar conduce la un răspuns insuficient al anticorpilor neutralizanți protectivi. Pentru ca acest lucru să se realizeze s-a apelat la stabilizarea proteinei în conformația sa inițială, prin ingineria mutațiilor specifice, folosind două proline care împiedică conversia nedorită a acesteia în structura postfuziunii (Crank MC, 2019).

Studii recente au demonstrat că protecția este asigurată în proporție de 90% de anticorpii neutralizanți din serurile postinfecției umane, aceștia fiind specifici pentru RBD (Piccoli L, 2020) dar și de alte funcții imune (în special cele care implică celule CD4 și CD8 specifice) (Vabret N, 2020).

Vaccinuri ARNm

Există autorizate și utilizate deja pe scară largă în majoritatea țărilor UE, SUA, Canada, două vaccinuri COVID-19 ARNm, cel de la Biontech/Pfizer și cel al companiei Moderna (Vabret N, 2020). Cele două produse conțin un ARNm modificat nucleozidic care codifică secvența proteinei S folosind pentru transport nanoparticule lipidice. Datorită fragilității lor, aceste vaccinuri necesită depozitare la -70°C (Biontech / Pfizer) respectiv -20°C (Moderna) și conțin 30ug și respectiv 100 ug ARN. Din datele studiilor clinice de fază 3, ratele de protecție împotriva bolii au fost de până la 95% și respectiv 94,1%, după administrarea celor două doze, cu reacții adverse tolerabile lor fiind considerată un adevărat succes în lupta împotriva infecției cu SARS-COV 2 (Polack FP,

2020; Baden LR, 2021).

Conceptul de utilizare a ARN-ului ca formă de vaccin genetic nu este nou și a fost dezvoltat la începutul anilor 1990. Principiul de bază a producerii imunității constă în injectarea unui ARNm care codifică antigenul. Acesta pătrunde în celule și ribozomii citoplasmatici produc antigenul respectiv, declanșând un răspuns imun eficient.

Există numeroase aspecte de ordin tehnic care au constituit adevărate impedimente inițiale pentru punerea în practică a acestor vaccinuri extrem de eficiente. Dintre acestea pot fi amintite, modul de degradare a ARN-ului, intrarea ineficientă în celule, producerea într-o cantitate insuficientă a antigenului și chiar apariția unor răspunsuri inflamatorii excesive cauzate de recunoașterea ARN străin prin receptorii sistemului imunitar înăscut al persoanei vaccinate (Pardi N, 2020).

Rând pe rând aceste probleme și-au găsit rezolvarea. Problema referitoare la realizarea transportului ARNm a fost soluționată prin dezvoltarea unor compuși pe bază de lipide (Linares-Fernández S, 2020) de tipul nanoparticulelor lipidice (LNP) utilizate în vaccinurile actuale. Atenuarea răspunsurilor imune înăscute declanșate împotriva ARNm-ului precum și evitarea apariției reacțiilor secundare severe fără a diminua activitatea adjuvantă intrinsecă a acestuia și a scădea eficiența sintezei antigenelor (Karikó K, 2005) s-a realizat prin optimizarea codonului secvenței de codificare prin modificări ale regiunilor netraduse ale ARN-ului și prin modificări ale nucleotidelor, toate acestea contribuind semnificativ la realizarea unui vaccin eficient și bine tolerat (Jackson NAC, 2020).

Vaccinuri adenovectoriale

Pentru că un grad de protecție mare se poate obține numai printr-o campanie rapidă și pentru că nevoia de vaccinuri era foarte mare la nivel mondial, s-a încercat și folosirea așa numitelor vaccinuri clasice care foloseau ca vectori adenovirusurile (Coughlan L, 2020).

În prezent există mai multe vaccinuri de acest tip care au finalizat studiile clinice de fază 3 și sunt utilizate pentru campaniile de vaccinare în multe țări după aprobarea de către autoritățile naționale și internaționale: cele produse de Institutul Gamaleya din Moscova (Sputnik V)

(Linares-Fernández S, 2020), Universitatea Oxford /AstraZeneca (ChAdOx1-S / AZD1222), Institutul de Biotehnologie din Beijing (CanSino) și Janssen Pharmaceutica (Johnson & Johnson) (Sadoff J, 2021). Ideea utilizării adenovirusurilor ca vectori a fost inițial dezvoltată pentru terapia genică (Wilson JM, 1996) numai ulterior aplicată vaccinurilor, bazându-se pe capacitatea lor de a induce răspunsuri imune puternice înăscute și adaptative (Coughlan L, 2020; Lasaro MO, 2009). În vaccinurile actuale COVID-19 sunt utilizați ca vectori adenovirusuri diferite, dar principiul de bază al platformelor de producție și mecanismul de acțiune este același.

Gena care codifică sinteza proteinei S a virusului SARS-CoV-2 este sintetizată ca ADN și transformată în genomul ADN al adenovirusurilor, înlocuind o genă a acestora (E1) gena care era esențială pentru replicare. Rezultatul este că adenovirusul nu se mai poate reproduce, nu poate da naștere unui ciclu infecțios complet (de aceea este denumit vector viral care nu se replică), dar poate pătrunde în celule și prin exprimarea genei străine inserate, produce proteina S a coronavirusului.

Primul vector viral folosit în istorie anterior producerii acestor vaccinuri folosite în prezent în prevenirea COVID-19 a fost adenovirusul uman 5 (hAd5) (Lasaro MO, 2009). În prezent acest vector este utilizat în vaccinul chinez CanSino și în vaccinul Sputnik V (pentru a doua doză). Vaccinul Sputnik V utilizează în cazul administrării primei doze vectorul hAd26.

Un impediment în folosirea acestui tip de adenovirus este faptul că 61% din populația Europei și între 65-100% din cea a Africii prezintă seropozitivitate substanțială împotriva adenovirusului 5, fenomen care poate diminua răspunsul la antigenul vaccinului în comparație cu indivizii fără imunitate preexistentă. (Fausther-Bovendo H, 2014). Pentru a evita acest potențial dezavantaj, alte serotipuri de adenovirusuri au fost stabilite ca platforme vectoriale. Un exemplu îl constituie alte 2 vaccinuri care folosesc vectori virali: vaccinul fabricat de Janssen (Johnson & Johnson), care folosește adenovirusul uman 26 (Tumban E, 2021) și vaccinul Oxford / AstraZeneca, care se bazează pe un adenovirus de cimpanzeu care are seropozitivitate foarte scăzută, cu excepția anumitor părți din Africa (Dicks MDJ, 2012). În

cazul vaccinului produs de Janssen (Johnson & Johnson). Rezultatele recente din studiile clinice de fază 3 indică o eficacitate în prevenirea COVID-19 moderat și sever la 28 de zile postvaccinare de 72% în SUA, 66% în America Latină și 57% în Africa de Sud (*Ledford H, 2021*), iar în cazul vaccinul Oxford/AstraZeneca eficacitatea globală este de 70,4% în prevenirea COVID-19, iar eficacitatea importantă este atinsă chiar și după prima doză (*Vabret N, 2020*).

Vaccinuri inactivate

Dorița persoanelor de a se imuniza cu vaccinuri produse prin tehnici clasice utilizate de ani de zile cu rezultate bune în privința eficacității și cu efecte secundare acceptabile a determinat China, cu ajutorul companiilor Sinovac Biotech și Sinopharm, să dezvolte vaccinuri convenționale inactivate cu virus integral. Acestea au fost aprobate în China, iar vaccinul Sinopharm a fost aprobat și în Bahrain și Emiratele Arabe Unite, după ce rezultatele studiilor clinice au demonstrat o eficacitate de 86% după administrarea celor 2 doze. Vaccinului Sinovac, denumit Coronavac, i-au fost prezentate datele preliminare în diferite comunicate de presă fără ca rezultatele finale ale studiilor clinice de fază 3 să fie finalizate. Rezultatele preliminare, chiar dacă variază în diferite zone ale globului, sunt încurajatoare dovedind o eficacitate care variază între 50,4–78% într-un studiu brazilian, 91,25% în Turcia și 65,3% în Indonezia (*Mallapaty S, 2021*)

În demersul privind producerea unui vaccin inactivat s-a alăturat și India prin compania Bharat Biotech dar și o companie europeană din Franța, Valneva. Modalitatea de producere a acestor vaccinuri tradiționale presupune cultivarea virusului în celule Vero, inactivare chimică, purificarea mai mult sau mai puțin extensivă și suplimentarea cu adjuvanți.

Inactivarea chimică este efectuată cu betapropiolactonă (BPL), utilizată cu succes pentru prepararea a altor vaccinuri inactivate, cum ar fi vaccinurile antirabice, dar care are dezavantajul apariției după inactivare a structurii post fuziune care ar putea induce un nivel disproporționat de anticorpi de legare ne-neutralizanți, în detrimentul anticorpilor puternic neutralizanți. (*Ruckwardt TJ, 2019; Killikelly AM, 2016*). De aceea soluția rezolvării acestei

probleme a fost utilizarea formalinei în locul BPL, care prezintă proteina spike în conformația sa înainte de fuziune (*Ke Z, 2020*)

Vaccinuri subunitare

Vaccinurile subunitare proteice reprezintă 32% dintre toate vaccinurile candidate a fi folosite în profilaxia infecției cu SARS-COV-2 (în număr de 63) aflate în faza studiilor clinice.

Dintre acestea NVX-CoV2373, dezvoltat și fabricat de compania americană Novavax a finalizat până acum studii clinice de fază 3, acestea demonstrând că eficiența vaccinului în prevenirea bolii variază de la 89,3% într-un studiu efectuat în Marea Britanie, până la 60,1% într-un studiu similar desfășurat în Africa de Sud. Diferența între aceste rezultate poate fi pusă pe seama variantelor antigenice ale SARS-COV-2 predominant circulante, respectiv B.1.1.7 (N501Y.V1) în Marea Britanie și B.1.351 (N501Y.V2) în Africa de Sud. (*Wadman M, 2021*)

Antigenul utilizat în vaccinul Novavax este o proteină S recombinantă integrală produsă în celulele de insecte Sf9. În urma procesului de fabricație iau naștere nanoparticule de aproximativ 40 nm (fiecare nanoparticulă conținând până la 14 proteine spike) prin amestecarea proteinei purificate cu adjuvantul Matrix-MTM patentat de Novavax, compus din saponină din arborele Quillaja saponaria Molina, colesterol și fosfolipide. Unul dintre avantajele utilizării acestui tip de vaccin (comparativ cu cele care folosesc tehnica ARNm) constă în faptul că prezintă o stabilitate bună, fiind păstrat la 4° C pentru perioade lungi de timp. (*Wadman M, 2021*)

Discuții

În stoparea pandemiei cu SARS-COV 2 sunt folosite toate tipurile de vaccinuri care s-au dovedit a fi eficiente, având un grad mare de siguranță.

Vaccinurile COVID-19 ARNm au putut fi autorizate și utilizate pe scară largă în ciuda unor aspecte care la începuturi păreau a fi de nedepășit precum fragilitatea crescută, intrarea inefficientă în celule, producerea într-o cantitate insuficientă a antigenului și chiar apariția unor răspunsuri inflamatorii excesive cauzate de recunoașterea ARN străin prin receptorii sistemului imunitar înăscut. Studiile au

demonstrat apariția unor rate de protecție împotriva bolii de peste 90% după administrarea celor două doze, cu reacții adverse minime.

Din categoria vaccinurilor așa zise clasice fac parte vaccinurile adenovectoriale și cele inactivate. Primele utilizează ca și vectori adenovirusul uman 5 (hAd5), vectorul hAd26 sau adenovirusul uman 26 iar celelalte conțin virusul integral. Rezultatele studiilor clinice indică o eficacitate în prevenirea COVID-19 moderat și sever la 28 de zile postvaccinare, de peste 70% în cazul celor adenovectoriale și de 50,4-91,25% la cele inactivate, ceea ce le face la fel de utile.

Într-un viitor nu prea îndepărtat vom putea folosi și vaccinuri subunitare, cu o eficacitate care variază conform studiilor de fază 3 în care se găsesc de la 60,1-89,3%, în funcție de regiune și de varianta care determină îmbolnăviri în acea zonă.

Concluzii

Unul dintre motivele de îngrijorare care preocupă lumea medicală încă de la apariția și transmiterea globală a virusului SARS-CoV-2 este legat de posibilitatea dezvoltării diferitelor variante și mutații genetice care să conducă la o ineficiență a acțiunilor de vaccinare, mai ales dacă viteza lor de apariție ar depăși cu mult posibilitatea de vaccinare a unui număr cât mai mare de persoane.

De aceea reușita în stingerea acestei pandemii constă în administrarea la nivel mondial a unui număr cât mai mare de vaccinuri, singura metodă specifică eficientă alături de păstrarea până la obținerea imunității de turmă a măsurilor nespecifice care și-au dovedit eficiența.

Existența unui număr mare vaccinuri fabricate folosind tehnici moderne (ARNm) sau clasice (inactivate, adenovectoriale) care și-au dovedit eficacitatea în condiții de siguranță ne dă speranțe de revenire într-un viitor către normalitatea dinainte de pandemie. În România avem posibilitatea de a alege ce tip de vaccin dorim să ne administrăm, avantaj de care puține țări pot beneficia. Avem număr suficient de doze, tipuri diferite de vaccinuri, centre multe de vaccinare, de aceea am avea condiții ca viitoarele valuri ale pandemiei să nu determine apariția unui număr mare de persoane cu

complicații datorate bolii și a suprasolicitării spitalelor ca în valurile precedente.

Rezultatele administrării acestor vaccinuri și realizarea unei acoperiri vaccinale cât mai ridicate se reflectă în cifrele publicate recent de Marea Britanie. Datele comparative între lunile ianuarie și aprilie demonstrează fără îndoială că vaccinurile sunt eficiente chiar dacă Marea Britanie a abordat o strategie care recomandă administrarea a cât mai multor prime doze, crescând intervalul dintre cele două doze. Astfel în ianuarie 2021, numărul infectărilor zilnice era 56.000, în aprilie ajungând la 2.600, în timp ce numărul deceselor a scăzut impresionant de la 1.200/zi la doar 30. Sunt cifre grăitoare care nu pot fi contestate și care ne dau speranța faptului că în perioada următoare, dacă nu se va produce o mutație majoră în structura virală, se poate ajunge la o viață apropiată de cea dinaintea apariției pandemiei

Bibliografie

- [1] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-coV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5):403–416. doi: 10.1056
- [2] Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science.*2020; 370(6520):1089. doi: 10.1126
- [3] Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, Roustan C, Martin SR, Rosenthal PB, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature.* 2020; 588(7837):327–330. doi: 10.1038
- [4] Boson B, Legros V, Zhou B, Siret E, Mathieu C, Cosset F-L, et al. The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles. *J Biol Chem.* 2021; 296: 100111. doi: 10.1074
- [5] Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science.* 2020; 369(6504):643. doi: 10.1126
- [6] Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM, et al. Distinct conformational

- states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*. 2020; 369(6511):1586. doi: 10.1126
- [7] Coughlan L. Factors which contribute to the immunogenicity of non-replicating adenoviral vectored vaccines. *Front Immunol*. 2020 doi: 10.3389
- [8] Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M, Morabito KM, Phung E, Costner PJ, et al. A proof of concept for structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science*. 2019; 365(6452): 505. doi: 10.1126/
- [9] Dicks MDJ, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative Immunogenicity. *Plos One*. 2012;7(7):e40385. doi: 10.1371
- [10] Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-coV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: implications for the design of spike-based vaccine *Immunogens*. *Front Immunol*. 2020 doi: 10.3389
- [11] Fausther-Bovendo H, Kobinger GP. Pre-existing immunity against Ad vectors: humoral, cellular, and innate response, what's important? *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(10):2875–2884. doi: 10.4161
- [12] Forni G, Mantovani A, Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rappuoli R, et al. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ*. 2021; 28(2):626–639. doi: 10.1038
- [13] Freund I, Eigenbrod T, Helm M, Dalpke AH. RNA modifications modulate activation of innate toll-like receptors. *Genes*. 2019 doi: 10.3390
- [14] Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Npj Vaccines*. 2020;5(1):11. doi: 10.1038
- [15] Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005;23(2):165–175. doi: 10.1016
- [16] Ke Z, Oton J, Qu K, Cortese M, Zila V, McKeane L, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020;588(7838):498–502. doi: 10.1038
- [17] Killikelly AM, Kanekiyo M, Graham BS. Prefusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016; 6:34108. doi: 10.1038
- [18] Lasaro MO, Ertl HC. New insights on adenovirus as vaccine vectors. *Mol Ther*. 2009; 17(8):1333–1339. doi: 10.1038
- [19] Ledford H. J&J's one-shot COVID vaccine offers hope for faster protection. *Nature*. 2021 doi: 10.1038
- [20] Linares-Fernández S, Lacroix C, Exposito J-Y, Verrier B. Tailoring mRNA vaccine to balance innate/adaptive immune response. *Trends Mol Med*. 2020;26(3):311–323. doi: 10.1016
- [21] Liu C, Mendonça L, Yang Y, Gao Y, Shen C, Liu J, et al. The architecture of inactivated SARS-coV-2 with postfusion spikes revealed by Cryo-EM and Cryo-ET. *Structure*. 2020; 28(11):1218–1224.e4. doi: 10.1016
- [22] Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. 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(10255):887–897. doi: 10.1016
- [23] Mallapaty S. China COVID vaccine reports mixed results—what does that mean for the pandemic? *Nature*. 2021 doi: 10.1038
- [24] Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 66-70. doi:10.1016
- [25] Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol*. 2020; 65: 14–20. doi: 10.1016
- [26] Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, et al. Mapping neutralizing and Immunodominant sites on the SARS-coV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *Cell*. 2020; 183(4): 1024–1042.e2. doi: 10.1016
- [27] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383(27):2603–2615. doi: 10.1056

- [28] Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development. *Immunity*. 2019; 51(3):429–442. doi: 10.1016
- [29] Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 doi: 10.1056
- [30] Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*. 2020; 178: 104792. doi: 10.1016
- [31] Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 372. doi: 10.1038
- [32] Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA, Pinto D, Dang HV, Rosen LE, et al. Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. *Science*. 2020;370(6519):950. doi: 10.1126
- [33] Tumban E. Lead SARS-CoV-2 candidate vaccines: expectations from phase III trials and recommendations post-vaccine approval. *Viruses*. 2021; 13(1):54. doi: 10.3390
- [34] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941.
- [35] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397(10269):99–111. doi: 10.1016
- [36] Wadman M, Cohen J. Novavax vaccine delivers 89% efficacy against COVID-19 in U.K.—but is less potent in South Africa. *Science*. 2021 doi: 10.1126
- [37] Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-coV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181(2):281–292.e6. doi: 10.1016
- [38] Wilson JM. Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *N Engl J Med*. 1996; 334(18):1185–1187. doi: 10.1056
- [39] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367(6483): 1260. doi: 10.1126
- [40] Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, et al. Molecular architecture of the SARS-coV-2 virus. *Cell*. 2020 doi: 10.1016
- [41] Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. 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(10249):479–488. doi: 10.1016

Contribuția autorilor: conceptualizare: EMC; designul cercetării: EMC, ACC validarea - metodologiei EMC; culegerea datelor EMC, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: EMC; scrierea pregătirea textului inițial EMC; revizuire și editare: ACC

Conflict de interese: Nu există conflict de interese