

Consideraciones inmunológicas para las estrategias de la vacuna COVID-19

- [Mangalakumari Jeyanathan](#),
- [Sam Afkhami](#),
- [Fiona Smaill](#),
- [Mateo S. Miller](#),
- [Brian D. Lichy](#) &
- [Zhou Xing](#)

[Nature Reviews Inmunología](#)

Volumen 20, paginas 615–632 (2020)

[Cita este artículo](#)

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se informó por primera vez en Wuhan, China, a fines de 2019 y, al momento de escribir este artículo, desde entonces se ha extendido a 216 países y territorios¹. Ha detenido al mundo. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), patógeno viral respiratorio, ha infectado al menos a 20,1 millones de personas y ha matado a más de 737.000 personas en todo el mundo¹. Aunque el distanciamiento físico y otras estrategias de mitigación de la transmisión implementadas en la mayoría de los países durante la pandemia actual han evitado que la mayoría de los ciudadanos se infecten, estas estrategias los dejarán paradójicamente sin inmunidad contra el SARS-CoV-2 y, por lo tanto, susceptibles a oleadas adicionales de infección. Los trabajadores de la salud, las personas mayores y las personas con problemas de salud subyacentes corren un riesgo particularmente alto^{2–4}. Es ampliamente aceptado que el mundo no volverá a su normalidad prepandémica hasta que se disponga de vacunas seguras y eficaces y se implemente con éxito un programa mundial de vacunación⁵. Dado que COVID-19 es nueva para la humanidad y no se comprende bien la naturaleza de las respuestas inmunitarias protectoras, no está claro qué estrategias de vacuna serán más exitosas. Por lo tanto, es imperativo desarrollar varias plataformas y estrategias de vacunas en paralelo. De hecho, desde que comenzó el brote, los investigadores de todo el mundo

se han apresurado a desarrollar vacunas COVID-19, con al menos 166 vacunas candidatas actualmente en desarrollo preclínico y clínico⁵ (Figura 1).

Para satisfacer la necesidad urgente de una vacuna, se ha propuesto un nuevo paradigma de desarrollo de vacunas pandémicas que acorta el tiempo de desarrollo de 10 - 15 años a 1 - 2 años⁶. Sin embargo, sigue sin estar claro , dado que puede constituir una estrategia de vacuna COVID-19 segura e inmunológicamente eficaz, cómo definir puntos finales exitosos en las pruebas de eficacia de la vacuna y qué esperar del esfuerzo mundial de vacunación durante los próximos años. Esta revisión describe los principios inmunológicos rectores para el diseño de estrategias de vacuna COVID-19 y analiza el panorama actual de la vacuna COVID-19 y los desafíos futuros.

Inmunidad natural e inducida por vacunas

Aunque queda mucho por entender con respecto a la respuesta inmune al SARS-CoV-2, y la inmunidad protectora inducida por la vacuna puede diferir de la inmunidad natural debido a las estrategias de evasión inmune del virus, una mejor comprensión de la respuesta inmune natural será fundamental para desarrollo de estrategias terapéuticas y vacunas eficaces. Es particularmente importante comprender la diferencia en las respuestas inmunes entre los casos asintomáticos, leves y graves y en las etapas temprana y tardía de la infección, y comprender por qué las personas mayores son particularmente susceptibles al COVID-19, mientras que los jóvenes están mejor protegidos. Se estima que entre el 40 y el 75% de las infecciones pueden ser leves o asintomáticas^{7,8} y los individuos asintomáticos pueden tener una duración significativamente mayor de la diseminación viral que sus contrapartes sintomáticas⁹. Además, el hecho de que los individuos asintomáticos y levemente enfermos parezcan desarrollar niveles bajos de inmunidad mediada por anticuerpos tiene importantes implicaciones para comprender la inmunidad colectiva.

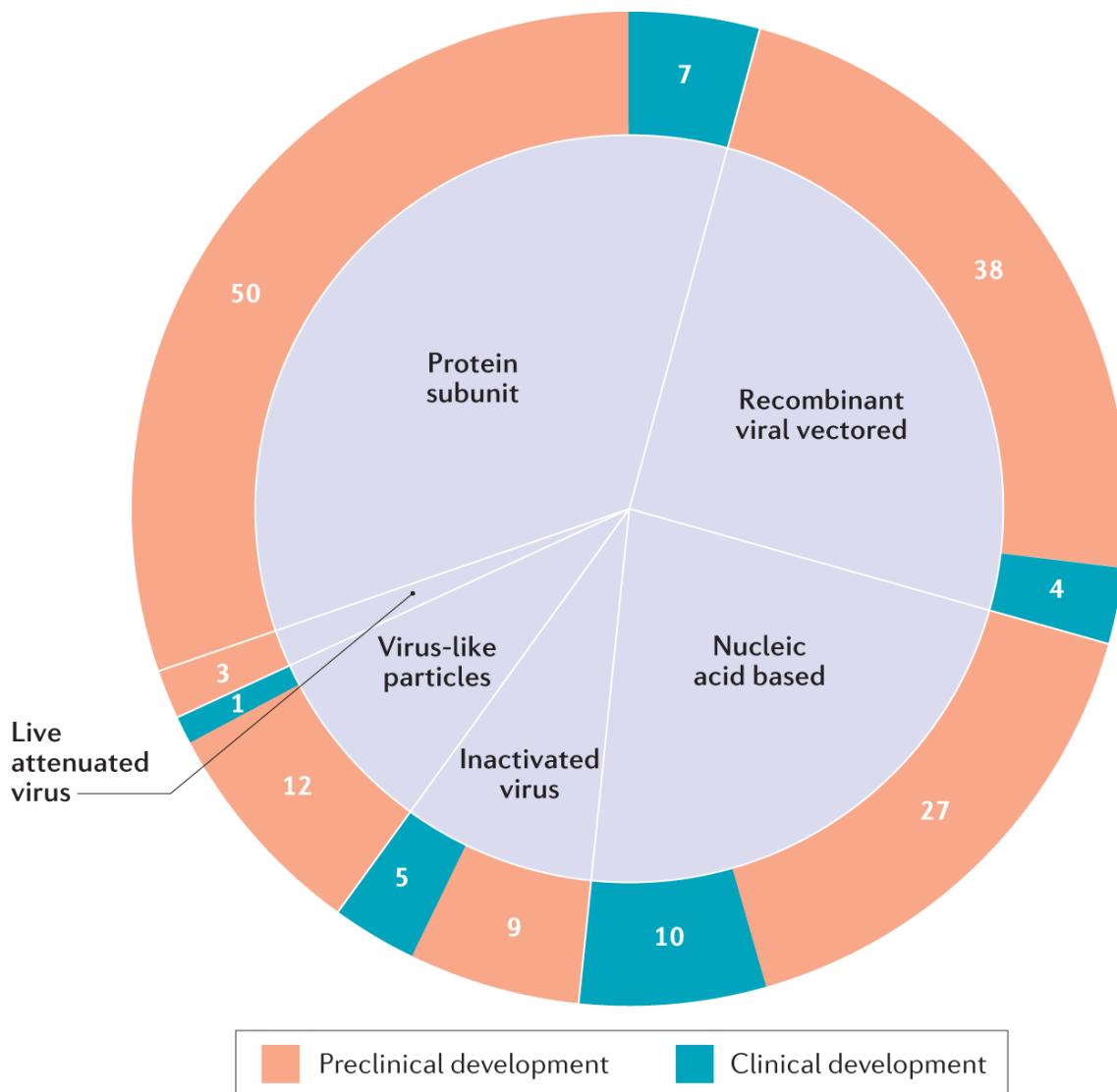


Figura 1.- Panorama mundial de vacuna COVID-19. Se muestran los seis tipos principales de vacuna candidata para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (virus vivo atenuado, vector viral recombinante, virus inactivado, subunidad proteica, partículas similares a virus y basadas en ácido nucleico), mostrando el número de vacunas candidatas que se encuentran actualmente en desarrollo clínico y preclínico. La plataforma basada en ácidos nucleicos incluye tanto vacunas de ARNm (6 clínicas y 16 preclínicas) como vacunas de ADN plasmídico (4 clínicas y 11 preclínicas). Datos obtenidos de la referencia 5.

El sitio inicial de infección del SARS-CoV-2 es el tracto respiratorio^{10,11}. Al entrar, el SARS-

CoV-2 interactúa con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células epiteliales bronquiales y alveolares a través de su dominio de unión al receptor de proteína (RBD) de espiga o spike (S), que posteriormente es cebado por una proteasa serina celular específica, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), para ganar entrada^{12,13}. El análisis de las transcripciones que codifican ACE2 y TMPRSS2 mediante secuenciación de ARN unicelular ha demostrado que estas transcripciones se coexpresan en varios tipos de células^{10,11} y, a partir de estudios de autopsia, el SARS-CoV-2 se puede detectar en múltiples órganos, incluidos los pulmones, faringe, corazón, hígado, cerebro y riñones¹⁴.

Respuesta inmune innata

La evidencia emergente sugiere que la respuesta inmune al SARS-CoV-2 es similar en varios aspectos a la respuesta al SARS-CoV o al coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), los dos coronavirus responsables del brote de SARS 2002-2004 y el Brote de MERS de 2012 que se originaron en China y Arabia Saudita, respectivamente¹⁵⁻¹⁷. Al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 suprime la activación del sistema inmune innato, incluidas las células dendríticas^{18,19}, y amortigua las respuestas antivirales de interferón tipo I y tipo III²⁰. Esta capacidad del SARS-CoV-2 para alterar la respuesta inmune innata puede explicar la incubación prolongada o el período presintomático de 2 a 12 días para COVID-19 en relación con el período de incubación de 1 a 4 días para la influenza¹⁶. Por lo tanto, la replicación incontrolada del SARS-CoV-2 en la fase temprana de la infección resultante de la supresión inmune innata probablemente apunta las consiguientes respuestas inflamatorias desreguladas^{16,21}, particularmente en casos severos de COVID-19. Estos casos se caracterizan por un marcado aumento de monocitos y neutrófilos inflamatorios en la sangre^{20,22,23} y macrófagos derivados de monocitos CD14 + CD16 + en las vías respiratorias^{20,24}, y un aumento de los niveles sistémicos de citocinas y quimiocinas inflamatorias^{20,22,23}.

La falta de control temprano de la infección por SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio probablemente resulte en una alta carga viral y respuestas inflamatorias e

inmunopatología desreguladas y potencialmente letales, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por esta razón, las personas mayores y las personas con comorbilidades pueden ser particularmente propensas al COVID-19 debido a la inmunosenescencia y su propensión a generar respuestas inflamatorias exageradas²⁵⁻²⁷.

Además de la consideración de la inmunidad adaptativa inducida por la vacuna que se analiza más adelante, la inclusión del concepto recientemente surgido de inmunidad entrenada (Cuadro 1) en el diseño de la vacuna COVID-19 podría reforzar aún más la protección, particularmente en las primeras fases de la infección.

Cuadro 1.- Inmunidad entrenada como potencial estrategia de vacuna COVID-19

La memoria inmune innata (también conocida como inmunidad entrenada) es un componente recientemente reconocido de la memoria inmunológica que tiene implicancias para las estrategias de vacuna^{83,84,168,169}. Varias vacunas humanas vivas atenuadas inducen una inmunidad entrenada que puede mediar respuestas protectoras inespecíficas a infecciones heterólogas además de la memoria inmunitaria adaptativa específica de patógenos¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. La vacuna humana mejor estudiada que induce inmunidad entrenada es la vacuna contra la tuberculosis del bacilo de Calmette-Guérin (BCG)¹⁷¹. La vacunación con BCG confiere a los monocitos circulantes características de inmunidad entrenada mediante el recambio epigenético y metabólico de los progenitores mieloides en la médula ósea^{169,172,173}. Estos monocitos entrenados mejoran la protección contra infecciones heterólogas, incluida la infección viral respiratoria¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Por lo tanto, BCG puede ofrecer un nivel de protección contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que podría estar respaldado por la correlación inversa observada entre la vacunación universal con BCG y las muertes por COVID-19¹⁷⁷. Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos para evaluar los efectos de la vacuna BCG o contra el sarampión sobre el COVID-19¹⁷⁸.

Una vacuna COVID-19 que pueda inducir la inmunidad entrenada podría mejorar el control viral temprano superando la supresión inmune innata impuesta por el virus y facilitando la activación inmune adaptativa. El momento temprano de acción de la inmunidad entrenada es de importancia ya que la

sobreproducción de citocinas por los macrófagos en las etapas posteriores de COVID-19 puede contribuir a la inmunopatología. Aunque queda por entender cómo aprovechar mejor la inmunidad entrenada para las estrategias de la vacuna COVID-19, la evidencia reciente sugiere que las rutas de exposición microbiana o vacunación determinan la distribución tisular de la inmunidad entrenada^{83,84,169}. Dado que la inmunidad de la mucosa respiratoria es clave para la eliminación temprana del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), inducir la inmunidad entrenada en macrófagos alveolares y otras células innatas^{83,179-181} mediante la vacunación de la mucosa respiratoria podría ser una estrategia eficaz. De hecho, una vacuna vectorizada por adenovirus de serotipo 5 humano administrada a la mucosa respiratoria induce macrófagos alveolares de memoria capaces de ejercitar la inmunidad contra infecciones heterólogas⁸⁵. Sin embargo, no está claro si los macrófagos de la memoria pulmonar pueden ser reemplazados por monocitos inflamatorios en respuesta al SARS-CoV-2.

Respuestas de anticuerpos.

Anticuerpos IgM e IgG contra el SARSCoV-2 son detectables entre 1 y 2 semanas después del inicio de los síntomas en la mayoría de las personas infectadas²⁸. Aunque aún no se conoce la relación entre los anticuerpos neutralizantes y las células T específicas de antígeno y la gravedad de la enfermedad y los resultados clínicos, se han observado altos niveles de anticuerpos neutralizantes en individuos convalecientes²⁹, que se correlacionan con las respuestas de las células T, en particular las de las células T CD4+³⁰, y parecen ofrecer algunos beneficios en estudios de tratamiento con plasma de convalecencia³¹.

Estudios recientes indican que la magnitud de las respuestas de anticuerpos neutralizantes se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad³². Así, mientras que las respuestas de anticuerpos disminuyen semanas después de la infección en la mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2³², que es una característica

de las respuestas de anticuerpos a otros coronavirus del 'resfriado común' ¹⁷, la magnitud de la respuesta de anticuerpos neutralizantes en individuos asintomáticos no solo es más pequeño sino que también disminuye más rápidamente que en individuos sintomáticos⁹.

El objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes frente a los coronavirus es la proteína S, que está compuesta por los dominios S1 y S2. S1 es la membrana distal y contiene el RBD que se une al receptor celular ACE2. S2 es la membrana proximal y tiene un rol en la fusión de la membrana³³. Las proteínas S de SARS-CoV y SARS-CoV-2 son idénticas en un 88% y ambas se unen a ACE2 con alta afinidad³³. Ciertos anticuerpos monoclonales y policlonales producidos contra la proteína S del SARS-CoV pueden neutralizar de forma cruzada el SARS-CoV-2 ^{33,34}. Los anticuerpos que se unen al RBD de S1 bloquean su interacción con ACE2, mientras que los que se unen a otras regiones de S1 y S2 pueden inhibir el cambio conformacional de la proteína S y bloquear la fusión de la membrana, respectivamente³⁵⁻³⁷.

Durante las respuestas inmunes naturales al SARS-CoV-2, también se generan títulos elevados de anticuerpos contra la nucleoproteína (N), la proteína viral más abundante³⁸⁻⁴⁰. Aunque es poco probable que los anticuerpos contra N neutralicen el virus, se ha reportado que brindan protección contra el virus de la hepatitis de ratón, un coronavirus de los ratones. Es destacable, que estos anticuerpos eran IgG2a, lo que indica que pueden ejercer protección a través de funciones efectoras mediadas por Fc en lugar de la neutralización directa del virus^{41,42}. De forma algo inusual, varios estudios han informado que las respuestas de IgA a la proteína S alcanzan un peak antes que las respuestas de IgM y son más pronunciadas, lo que hace que la IgA sea un target u objetivo potencialmente atractivo para los estudios diagnósticos basados en anticuerpos^{43,44}. La base mecanicista de esta inducción temprana de IgA específica de S aún no está clara.

Todavía no se entiende la durabilidad de las respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2. Sin embargo, estudios longitudinales previos de pacientes con infección por SARS-

CoV reportaron una disminución sustancial de los títulos de anticuerpos neutralizantes entre 1 y 2 años después de la infección^{45,46}. Esto es consistente con los estudios clásicos que muestran una disminución relativamente rápida de los anticuerpos contra el coronavirus estacional 229E⁴⁷. Actualmente no existen correlatos inmunitarios de protección para el SARS-CoV-2 u otros coroanvirus humanos. Por tanto, no está claro qué título de anticuerpos neutralizantes es suficiente para conferir protección contra la infección. El establecimiento de tales correlaciones será esencial para guiar el desarrollo de vacunas COVID-19 efectivas.

Inmunidad mediada por linfocitos T.

Mientras que las actuales vacunas antivirales humanas exitosas, como las vacunas contra la influenza y el sarampión, dependen en gran medida de la inducción de respuestas de anticuerpos, la evidencia emergente sugiere el requerimiento de inmunidad tanto mediada por anticuerpos como mediada por células T para una protección eficaz contra el SARS-CoV-2^{17,27}.

Es bien sabido que la ayuda de las células T CD4 + es importante para las respuestas óptimas de anticuerpos y para la activación de las células T CD8 + en la defensa del huésped⁴⁸. Además, si la protección mediada por anticuerpos neutralizantes es incompleta, las células T CD8 + citotóxicas son cruciales para la eliminación viral⁴⁹. Un estudio encontró que entre las personas que se habían recuperado de COVID-19, el 100% tenía células T CD4 + específicas de la proteína S en la circulación y el 70% tenía células T CD8 + específicas de la proteína S en la circulación³⁰, y los estudios preclínicos muestran un rol protector de las células T en la defensa del huésped contra el SARS-CoV⁵⁰.

El período de incubación de 2 a 12 días o período presintomático de la infección por SARS-CoV-2 se asocia no solo con la supresión inmune innata mediada por virus, sino también con la activación retardada de las células T, en particular las células T CD8 +^{18,19}, como es el caso del SARS y MERS. Las personas que se han recuperado de COVID-19 parecen tener altos niveles de anticuerpos neutralizantes y de células T y, en

comparación con los casos graves, los casos más leves de COVID-19 tienen una mayor cantidad de células T CD8 + de memoria en el tracto respiratorio^{24,29,30}. La evidencia sugiere que la inducción de tales células T de memoria residentes en tejido pulmonar (células TRM) dependerá de la vía de vacunación. La vacunación de la mucosa respiratoria induce fuertes respuestas de las células TRM pulmonares, mientras que la vacunación parenteral no lo consigue⁵¹⁻⁵³. Experimentalmente, las células TRM de las vías respiratorias provocadas por la vacunación de la mucosa respiratoria ofrecieron una protección sólida contra infección por SARS-CoV⁵⁴.

El fenotipo de células T colaboradoras (células TH) de las células T inducidas por la vacuna también es relevante para la protección que median. Los casos menos graves de SARS se asociaron con la inducción acelerada de una respuesta de las células TH1⁵⁵, mientras que las respuestas de las células TH2 se han asociado con un facilitamiento de la enfermedad pulmonar después de la infección en huéspedes que han sido vacunados por vía parenteral con vacunas virales del SRAS-CoV inactivado^{56,57}. Por lo tanto, las células TRM inducidas por la vacuna COVID-19 deberían tener un fenotipo similar a las células TH1.

Estas líneas de evidencia, junto con los datos que sugieren que la inmunidad mediada por células T generalmente es un correlato más confiable de la protección de la vacuna que los títulos de anticuerpos en personas mayores²⁶, apoyan fuertemente la inclusión de respuestas de células T en el diseño de la vacuna COVID-19^{17,27}

Inmunidad preexistente de reacción cruzada.

La evidencia emergente indica que las células T CD4 + en el 35% de las personas sanas no expuestas al SARS-CoV-2 reconocen la proteína S del SARS-CoV-2 y que las células T CD4 + en el 40-60% de las personas no expuestas son reactivas al SARS-CoV-2 proteínas distintas de la proteína S^{30,58}. Esto indica que existe una reactividad cruzada entre las células T CD4 + específicas para el SARS-CoV-2 y las células T CD4 + específicas para los coronavirus del resfriado común humano, el SARS-CoV y los betacoronavirus animales^{17,59-61}. Hay cuatro coronavirus humanos, 229E, NL63, OC43 y HKU1, que

representan aproximadamente el 15% de los resfriados comunes en humanos¹⁷. Los adultos pueden infectarse con uno de estos en promedio cada 2-3 años, de modo que podría haber un grado de inmunidad cruzada preexistente a los antígenos del SARS-CoV-2 en estas personas, lo que ofrece una posible explicación de la diferente susceptibilidad a infección por SARS-CoV-2. Además de comprender la relación entre dicha inmunidad preexistente a los coronavirus humanos y la defensa del huésped contra el SARS-CoV-2, también será importante considerar la contribución de las respuestas inmunitarias de reactividad cruzada potenciadas por la vacuna COVID-19 a la inmunidad protectora inducida por vacuna.

Es importante destacar que, mientras que las células T CD4 + de pacientes con COVID-19 reconocen igualmente las subunidades S1 y S2 del SARS-CoV-2, las células T CD4 + con reactividad cruzada de individuos no expuestos reconocen la subunidad S2⁵⁸. Las células T CD4 + de pacientes con reactividad cruzada a COVID-19 reaccionan fuertemente con las subunidades S2 de los coronavirus humanos OC43 y 229E. Más del 90% de los adultos sanos evaluados también tienen anticuerpos IgG específicos para los cuatro coronavirus del resfriado común humano¹⁷. Sin embargo, de manera similar a las respuestas de anticuerpos al SARS-CoV y al SARS-CoV-2, las respuestas de anticuerpos a los coronavirus humanos disminuyen rápidamente meses después de la infección. Por lo tanto, el control de la reinfección con coronavirus humanos parece ser principalmente independiente de anticuerpos pero dependiente de células T¹⁷. Dado que las células T con reactividad cruzada con coronavirus pueden ser específicas para proteínas virales estructurales y no estructurales^{58,61}, el grado de respuestas de células T con reactividad cruzada potenciadas por la vacuna inducidas por la mayoría de las subunidades proteicas y las vacunas COVID-19 con vector viral recombinante, que actualmente se basan únicamente en la proteína S, serán diferentes de las potenciadas (boosted) por vacunas COVID-19 multivalentes, tales como las basadas en el virus SARS-CoV-2 inactivado. Una excepción podría ser el uso de vacunas vivas atenuadas contra el SARS-CoV-2, dado que la inmunidad de reacción cruzada preexistente puede limitar la potencia de tales vacunas.

Por último, cabe señalar que la presencia significativa de inmunidad de reacción cruzada

en algunas personas requiere la consideración de estratificar a los participantes de ensayos clínicos que reciben vacunas COVID-19 candidatas según su estado de inmunidad preexistente al coronavirus

Facilitamiento de la enfermedad dependiente de anticuerpo

Una barrera potencial para el desarrollo de vacunas COVID-19 seguras y eficaces (Cuadro 2) es el riesgo de que títulos insuficientes de anticuerpos neutralizantes puedan desencadenar un facilitamiento de la enfermedad dependiente de anticuerpos (ADE). El ADE se asocia más clásicamente con el virus del dengue, por lo que las concentraciones de anticuerpos de reacción cruzada pero subneutralizantes de un serotipo de virus potencian la infección con otro serotipo en las células portadoras del receptor Fc γ (Fc γ R), incluidos los macrófagos⁶². Una propiedad común entre los virus que causan ADE es la capacidad de replicarse en los macrófagos y / o hacer que respondan de manera anormal.

Aunque los macrófagos no parecen ser un target u objetivo importante de la infección por SARS-CoV-2, y la expresión de ACE2 en diferentes poblaciones de monocitos y macrófagos es muy variable, los datos previos sobre el SARS-CoV sugieren que los Fc γ R pueden facilitar la absorción del virus por los macrófagos y células B^{21,63}. Los perfiles de citocinas de pacientes infectados con SARS-CoV-2 se parecen a los del síndrome de activación de macrófagos y se caracterizan por niveles elevados de citocinas y quimiocinas inflamatorias^{21,64-66}. Además, se informa que los pacientes con COVID-19 sintomático producen anticuerpos IgG con niveles de fucosilación reducidos, lo que a su vez promueve su interacción con la activación de Fc γ RIIIa⁶⁷.

La evidencia de ADE en el contexto de la infección por SARS-CoV es circunstancial. Se han informado correlaciones entre los títulos de anticuerpos y la gravedad de la infección, pero no está claro si los títulos altos de anticuerpos contribuyen a la

enfermedad o si las infecciones graves provocan títulos de anticuerpos más altos⁶⁸. Además, los macrófagos tratados in vitro con suero de pacientes con SARS tenían perfiles de citocinas inflamatorias exageradas^{69,70}. Se ha informado de ADE en algunos modelos animales preclínicos vacunados con vacunas experimentales contra el SARS-CoV. Los hurones vacunados con una vacuna modificada del virus de vacuna Ankara (MVA) que expresa la proteína S de longitud completa presentaron un aumento de la infección y hepatitis después de la exposición^{71,72}. Se reportó que los anticuerpos contra la proteína S inducen lesión pulmonar aguda en macacos infectados experimentalmente sobre la base del examen histológico.⁶⁹

Por el contrario, los hámsteres vacunados con proteína S de SARS-CoV RAG-CoV de longitud completa recombinante de longitud completa estaban protegidos contra la infección a pesar de la capacidad de los anticuerpos para mediar la entrada del SRAS-CoV en las células B a través de FcγRII⁷³. No está claro si el ADE ocurre en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, pero merece una mayor investigación, centrándose directamente en si los anticuerpos aumentan la gravedad de la enfermedad y, de ser así, caracterizando las propiedades específicas de estos anticuerpos. Lo que parece claro es que altos niveles de anticuerpos neutralizantes pueden mediar la protección.

Definir los títulos de anticuerpos neutralizantes que son protectores, garantizar que las vacunas COVID-19 puedan alcanzar estos títulos y evitar la disminución de los anticuerpos a niveles subneutralizantes mediante un refuerzo frecuente será importante para minimizar la posibilidad de ADE. Las vacunas COVID-19 diseñadas racionalmente que omiten los epítopos inductores de ADE, no neutralizantes o débilmente neutralizantes en favor de aquellos que se sabe que median las respuestas protectoras también pueden minimizar la probabilidad de facilitamiento (enhacement) de la enfermedad. Finalmente, también hay evidencia de modelos de ratón de infección por el virus del dengue de que las células T antivirales ayudan a amortiguar el ADE de la enfermedad⁷⁴. Por lo tanto, una estrategia de vacuna diseñada para inducir tanto anticuerpos neutralizantes como una sólida inmunidad mediada por células T puede ayudar a mitigar el riesgo de ADE.

Cuadro 2 Consideraciones de seguridad para las vacunas contra la COVID-19

Como la mayoría de las personas infectadas con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) son asintomáticas o desarrollan solo síntomas leves y las vacunas contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se están desarrollando hacia un objetivo final de inmunización masiva mundial, la seguridad de las vacunas es de suma importancia. Cualquier indicio de falta de consideración de seguridad también podría alimentar el movimiento antivacunas y la vacilación de la vacuna, lo que pondría en peligro el efecto deseado de lograr la inmunidad colectiva. En este sentido, la mayoría de los ensayos clínicos actuales de la vacuna COVID-19 se realizaron inicialmente en adultos sanos de 55 años o menos, y solo algunos ensayos en etapas posteriores incluyeron personas mayores.[98](#)[99](#)[115](#)[146](#)[147](#)[148](#). Las poblaciones de ancianos altamente susceptibles y aquellas con afecciones médicas subyacentes necesitan en particular vacunas altamente seguras y efectivas. Sigue sin estar claro si alguna de las vacunas contra la COVID-19 inicialmente ensacertadas será segura tanto para los niños pequeños como para las personas mayores tanto a corto como a largo plazo. Sigue siendo probable que se requiera una estrategia de vacunación diferente con perfiles de seguridad y eficacia comprobados para la protección en las personas mayores.

La seguridad de una vacuna generalmente está determinada por la naturaleza de la plataforma de vacunación, la elección del adyuvante, el modo y la vía de administración de la vacuna, la edad de los vacunados y el estado de la inmunidad a la vacuna preexistente.[78](#). Por ejemplo, replicar virus vivos atenuados o vacunas vectoras virales puede no ser seguro para una vía de vacunación de la mucosa respiratoria. Tampoco lo son ciertos adyuvantes inmunes como el alumbre y las proteínas derivadas de bacterias. Cuando se requiere una estrategia de inmunización de refuerzo, los eventos adversos son generalmente más frecuentes e intensos después de la vacunación de refuerzo.[115](#). Las estrategias de vacunación para COVID-19, al igual que para algunas otras infecciones virales respiratorias, requieren consideraciones de seguridad adicionales relacionadas con la posibilidad de una mejora de la enfermedad dependiente de anticuerpos y el papel de la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias en la inmunopatología pulmonar

Diseño de vacuna

El diseño de la vacuna se refiere a la selección de antígenos, plataformas de vacunación y rutas y regímenes de vacunación. La elección de la plataforma de la vacuna determina la fuerza inmunogénica relativa de los antígenos virales derivados de la vacuna, si se requiere un adyuvante inmune y la naturaleza de la inmunidad protectora. Estos atributos también determinan la idoneidad de una vacuna para una ruta particular de vacunación, y si se requiere un régimen de vacunación de refuerzo para aumentar la inmunidad protectora mediada por la vacuna y su durabilidad. Además, la selección de vacunas virales vivas atenuadas o una vía de vacunación de la mucosa respiratoria requerirá pruebas de seguridad más estrictas (Cuadro 2).

Selección de antígenos de SARS-CoV-2

Las proteínas estructurales presentes en el virión infeccioso incluyen proteína S, proteína N, proteína de matriz (M) y proteína de envoltura (E). La proteína N recubre el genoma de ARN de cadena positiva grande, que está encerrado en una envoltura lipídica derivada de la membrana de la célula huésped, en la que se insertan las otras tres proteínas (S, M y E). En el caso del SARS-CoV, se ha demostrado que solo los anticuerpos dirigidos a la proteína S pueden neutralizar el virus y prevenir la infección⁷⁵. Como resultado, todas las vacunas contra el SARS-CoV-2 en desarrollo incluyen al menos una porción de la proteína S. Estos pueden estar restringidos solo al dominio S1 o al RBD.

Se generan anticuerpos no neutralizantes tanto para la proteína S como para las otras proteínas expuestas (E y M). Dado que se sospecha un papel de estos anticuerpos no neutralizantes, así como de los anticuerpos débilmente neutralizantes, en el ADE de la enfermedad, la inclusión de otras proteínas estructurales (N) y / o no estructurales como antígenos de la vacuna puede ayudar a crear una respuesta más balanceada involucrando ambas, inmunidad humoral y mediada por células T. Estas podrían ser proteínas altamente expresadas como la proteína N o proteínas funcionales altamente

conservadas que tienen un papel crucial en el ciclo de vida viral. Por ejemplo, la inclusión de enzimas virales como la ARN polimerasa dependiente de ARN en el diseño de una vacuna puede asegurar que se dirija a todas las cepas variantes emergentes, ya que estas proteínas están altamente conservadas^{59,76,77}, incluso a través de otros coronavirus derivados de murciélagos que podrían surgir, como una amenaza para los humanos en el futuro.

Plataformas de vacuna

En general, las plataformas de vacunas se dividen en seis categorías: virus vivos atenuados, vacunas recombinantes con vectores virales que se diseñan mediante bioingeniería para expresar antígenos patógenos diana in vivo, virus inactivados o muertos, vacunas de subunidades proteicas, partículas similares a virus (VLP) y vacunas basadas en ácido nucleico - ADN o ARNm. En términos generales, las vacunas requieren dos componentes: antígenos del patógeno target o diana que son proporcionados o generados por el receptor de la vacuna; y una señal de infección (tal como un patrón molecular asociado al patógeno o un patrón molecular asociado a daño) que alerta y activa el sistema inmune del huésped. Las vacunas vivas atenuadas pueden proporcionar de forma natural ambos componentes, mientras que las plataformas de vacunas no virales pueden proporcionar los antígenos, pero a menudo requieren la provisión artificial de señales para alertar al sistema inmunológico conocidas como adyuvantes. Por lo general, estas plataformas de vacunas no virales requieren múltiples vacunas para inducir la inmunidad protectora, mientras que las vacunas basadas en virus vivos tienen la capacidad de proporcionar inmunidad de "una sola inyección". De manera similar a las plataformas no virales, las vacunas de virus muertos a veces requieren la inclusión de un adyuvante y la administración repetida para una eficacia total⁷⁸. Existen pros y contras inmunológicos para cada una de estas tecnologías, como se analiza más adelante

Tabla 1.- Propiedades inmunológicas de las plataformas de las principales vacunas candidatas para COVID-19

Table 1 | Immunological properties of major COVID-19 candidate vaccine platforms

Vaccine platform	SARS-CoV-2 antigens	Neutralizing antibody response	T cell response			Pre-existing antivector immunity	Route of vaccination	Overall immunogenicity	Other attributes
<i>Viral-vectorized vaccines</i>									
Ad5 (non-replicating)	S protein	Quality and durability affected by pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Potent response; negative effects from pre-existing antivector immunity	Induced by RM but not IM route	High, age-dependent, prevalence in blood; low prevalence in respiratory tract	Parenteral (IM) in clinical trials	Strong with single delivery but hindered by pre-existing antivector immunity	Ample human safety data; RM delivery helps bypass antivector immunity; can be delivered by inhaled aerosol
Ad26 (non-replicating)	S protein	Quality and durability affected by pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Moderate response; negative effects from pre-existing antivector immunity	Induced by RM but not IM route	Medium prevalence	Parenteral (IM) in planned clinical trials	Weak; requires repeated or heterologous boost vaccination	Established human safety from HIV and Ebola vaccine trials; RM delivery helps bypass antivector immunity
ChAd (non-replicating)	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Potent response	Induced by RM but not IM route	Very low prevalence	Parenteral (IM) in clinical trials	Strong with single delivery	Well-established human safety data; amenable to RM delivery; can be used as a stand-alone vaccine or in prime-boost regimens
VSV (replicating)	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Response not as strong as for Ad5 or ChAd when used as a stand-alone vaccine; strong T cell booster	Not induced by IM route	None	Parenteral (IM) in previous successful Ebola vaccine trials	Good with single delivery	Successfully licensed platform for Ebola; not known whether it protects against RM viral pathogens
Measles and influenza viruses (replicating)	S protein?	Quality and durability depend on whether there is pre-existing antivector immunity and vaccination route	T _H 1 cell	Good response when delivered via RM route	Not induced by parenteral route	High prevalence owing to vaccination and natural infection	Parenteral or RM	Weak relative to adenovirus vectors	Not extensively tested in humans; potential recombination of live attenuated influenza vectors in the lung delivered via RM route
<i>Other vaccines</i>									
mRNA-based vaccine	S protein or RBD encapsulated in lipid nanoparticle	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Depends on choice of adjuvant and formulation	Not induced by parenteral route	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Requires repeated delivery	Adjuvant required; unclear whether it is amenable to RM vaccination
DNA-based vaccine	S protein	Unimpeded owing to lack of pre-existing antivector immunity	T _H 1 cell	Response not as strong as for some of the viral vectors	Not induced	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Weaker than mRNA-based vaccine; requires repeated delivery	Adjuvant required; not amenable to RM vaccination
Live attenuated virus	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell	Strong response	Induced by RM but not IM route	No cross-reactive antibodies; cross-reactive T cells from seasonal coronavirus infections	Parenteral (SC)	Requires only a single delivery	Extensive safety testing required for potential recombination with wild-type virus

Inactivated virus	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM)	Weak; requires repeated vaccination	Adjuvant required; alum often used, which enhances T _H 2 cell responses possibly involved in ADE
Protein subunit vaccine	S protein or RBD	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM) in clinical trials	Weak; requires repeated vaccination	Adjuvant required; mostly unsuitable for RM vaccination
Virus-like particle	Multiple viral antigens	Strong induction	T _H 1 cell or T _H 2 cell depending on adjuvant	Weak response	Not induced	None	Parenteral (IM) or RM	Weak, but greater than for protein subunits; requires repeated vaccination	Well-established platform for several commercial human vaccines (hepatitis B and HPV vaccines); adjuvant required

Ad5, human serotype 5 adenovirus; Ad26, human serotype 26 adenovirus; ADE, antibody-dependent enhancement; ChAd, chimpanzee adenovirus; COVID-19, coronavirus disease 2019; HPV, human papillomavirus; IM, intramuscular; RBD, receptor-binding domain; RM, respiratory mucosal; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; S protein, spike protein; SC, subcutaneous; T_H cell, T helper cell; T_{RM} cell, resident memory T cell; VSV, vesicular stomatitis virus.

Vías y regímenes de vacunación

Además de la cuidadosa selección de los antígenos y la plataforma de la vacuna, la ruta de vacunación es una consideración integral de las estrategias de vacuna^{52,79}. Esto es particularmente importante para los patógenos de las mucosas como el SARS-CoV-2 y aquellos patógenos contra los cuales la protección óptima requiere no solo anticuerpos neutralizantes sino también inmunidad celular innata y adaptativa^{17,80}. La mejor ventana de oportunidad para el control y la eliminación del SARS-CoV-2 es el período asintomático o presintomático de COVID-19 (2 a 12 días), que probablemente requiera que todos los elementos de protección inmunitaria estén presentes dentro de la mucosa respiratoria antes de la entrada viral^{16,17,27}. La vía de vacunación tiene un papel crucial para determinar ésto^{52,81}.

Los anticuerpos IgG protectores inducidos por la vacunación parenteral aparecen fácilmente en la mucosa respiratoria, siendo éste el mecanismo principal por el cual la inyección intramuscular de la vacuna contra el sarampión o la influenza ofrece protección en humanos. Sin embargo, esta vía de vacunación es incapaz de inducir eficazmente anticuerpos IgA mucosos o células TRM en los pulmones^{52,81}. En comparación, la vía de vacunación de la mucosa respiratoria es experta en inducir anticuerpos y células TRM en la mucosa respiratoria, así como también en la inmunidad entrenada mediada por macrófagos^{52,54,80-85} (Cuadro 1). Las vacunas de virus inactivados, subunidades proteicas y ácidos nucleicos no pueden administrarse por la

vía de la mucosa respiratoria debido a que requieren adyuvantes inmunes potencialmente peligrosos y administración repetida (Tabla 1). Por el contrario, las vacunas recombinantes con vector viral, en particular las que utilizan adenovirus de serotipo 5 humano (Ad5) o adenovirus derivado de chimpancé (ChAd), son seguras y muy eficaces para la vacunación de la mucosa respiratoria⁷⁹.

A menudo, las vacunas débilmente inmunogénicas basadas en virus inactivados, subunidades de proteínas, ácidos nucleicos o vectores virales tales como Ad26 requieren un régimen de vacunación homólogo repetido para ser eficaces. De hecho, la mayoría de las vacunas humanas actuales requieren dosis repetidas. Dado que aún no se sabe qué estrategia de vacuna COVID-19 se utilizará o cuánto tiempo puede durar la protección inducida por la vacuna en humanos, sigue siendo posible que se requiera un régimen de vacunación de refuerzo homólogo o heterólogo para mantener la protección, incluso con robustas plataformas independientes como ChAd. Se puede usar la misma ruta o una diferente para la administración repetida de la vacuna.

Principales vacunas candidatas para COVID-19

Al 31 de julio de 2020, había 27 vacunas candidatas para COVID-19 en evaluación clínica y 139 vacunas en desarrollo preclínico⁵ (Figura 1). De las 27 vacunas que se someten a evaluación clínica (Tabla 2), las tres principales candidatas son vacunas con vector viral y basadas en ARNm que entraron en ensayos clínicos en China, el Reino Unido y los EE. UU. a mediados de marzo de 2020. Ensayos clínicos para las 24 candidatas restantes actualmente están reclutando voluntarios y un par de otras candidatas también están a punto de participar en ensayos clínicos (Tabla 2). La evaluación preclínica de las vacunas candidatas requiere el uso de modelos animales relevantes de COVID-19 (Cuadro 3). Convencionalmente, la seguridad, inmunogenicidad y eficacia protectora de las vacunas experimentales se evalúan rigurosamente y se establecen en modelos animales antes de comenzar los ensayos clínicos. Sin embargo, en el caso del desarrollo de una vacuna pandémica, las etapas preclínicas y clínicas del desarrollo de la vacuna se comprimen y avanzan en paralelo

Vacuna de virus vivos atenuado

Históricamente, varias vacunas humanas exitosas, tales como la vacuna contra el sarampión y la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) para la tuberculosis (TB), se han basado en cepas atenuadas del patógeno real⁸⁶, con pérdida o mutación de genes de virulencia mediante pases in vitro. Ahora es posible diseñar racionalmente cepas de virus atenuados mutando o eliminando genes de virulencia. Estos mutantes por delección a menudo se pueden replicar en un grado limitado en las células huésped, pero pierden la capacidad de causar enfermedades in vivo. Los coronavirus tienen varios genes que no son necesarios para la replicación y que pueden eliminarse, lo que causa una atenuación in vivo.

La delección de varias proteínas no estructurales, así como de la proteína estructural E, se ha utilizado como estrategia para diseñar cepas vacinales de varios coronavirus zoonóticos y veterinarios⁸⁷⁻⁸⁹. La delección de la proteína E causa atenuación y generación de una cepa vacunal eficaz^{87,88}, pero se ha reportado reversión del fenotipo atenuado⁹⁰.

Por tanto, la eliminación de factores de virulencia puede proporcionar un mecanismo de atenuación preferido.

Por ejemplo, la delección del gen 2'-O-metilasa del genoma del SARS-CoV elimina la capacidad del virus para ocultar su ARN de las proteínas de la célula huésped MDA5 (también conocida como IFIH1) e IFIT1, induciendo así una respuesta antiviral robusta in vivo⁹¹. Otro enfoque para la atenuación viral se conoce como desoptimización de codones, mediante el cual la secuencia de ácido nucleico se modifica para usar codones subóptimos para codificar la secuencia de aminoácidos de tipo salvaje, lo que ralentiza considerablemente la traducción de la proteína viral durante la infección. Este enfoque puede producir un virus que está altamente atenuado in vivo pero aún capaz de replicarse in vitro si se selecciona la proteína viral correcta para la desoptimización.^{92,93}

Sin embargo, la generación de una cepa atenuada de un patógeno para su uso como vacuna requiere la demostración de su incapacidad para revertir genéticamente para

convertirse en patógeno (Cuadro 1; Cuadro 2). Esto es particularmente desafiante en el caso de los coronavirus, ya que se sabe que se recombinan en la naturaleza⁹⁴, y una cepa de vacuna atenuada podría, en teoría, recombinarse con coronavirus salvajes para recrear una cepa patógena. Hasta ahora, solo hay tres vacunas atenuadas contra el SARS-CoV-2 generadas por desoptimización de codones en desarrollo preclínico, por la Universidad Mehmet Ali Aydinlar en Turquía, Codagenix and Serum Institute of India e Indian Immunologicals Ltd y Griffith University⁵

Tabla 2.- COVID-19 vacunas candidatas en o entrando a estudios clínicos

Table 2 COVID-19 vaccine candidates in or entering clinical trials								
Vaccine	Platform	Developer	Clinical trial phase	Immunization attributes	Preclinical data	Clinical data	Clinical Trial registrations	Refs
ChAdOx1 nCov-19 (AZD-1222) ^a	ChAd-vectored, non-replicating	University of Oxford, AstraZeneca	Phases I-III in UK, South Africa, USA and Brazil	Expressing S protein; single dose or two repeated doses of IM injection	Published data showing prevention of pneumonia but not transmission in NHPs	Published data showing safety and good induction of neutralizing antibodies and T cell activation in >90% of vaccinees	ISRCTN89951424, EudraCT 2020-001228-32, PACTR202006922165132, EudraCT 2020-001072-15, NCT04324606	114,115
Ad5-nCoV	Ad5-vectored, non-replicating	CanSino Biologics Inc., Beijing Institute of Biotechnology	Phases I and II; phase II studies in China and Canada	Expressing S protein; single dose of IM injection	NA	Published data showing high dose unsafe, low and medium doses elicit neutralizing antibodies in ~50–60% of vaccinees; antibody levels negatively associated with pre-existing antivector immunity and age (>55 years)	ChiCTR2000031781, ChiCTR2000030906, NCT04341389	98,99
mRNA-1273 ^a	Lipid nanoparticle-mRNA	Moderna, NIAID	Phases I-III in USA	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection	Published report showing induction of neutralizing antibodies and CD8 ⁺ T cells, as well as protection, in mouse models	Immunity and age (>55 years) Published data showing safety, but highest dose causes severe AEs in 20% of vaccinees; induction of neutralizing antibodies in 100% of vaccinees and CD4 ⁺ T cell responses in some	NCT04405076, NCT04283461, NCT04470427	145,146
PiCoVacc	Inactivated SARS-CoV-2	Sinovac Biotech	Phases I-III; phase II in China and Brazil	Multiple viral antigens; two repeated doses of IM injection	Published data from NHP model showing protection	Interim phase I/II information released to indicate safety and immunogenicity	NCT04456595, NCT04383574, NCT04352608	126
NVX-CoV2373 ^a	Protein subunit	Novavax	Phases I and II in Australia	Recombinant S protein; two repeated doses of IM injection	Unpublished information indicates high levels of S-specific neutralizing antibodies	NA	NCT04368988	—

BNT162b1 ^a	Lipid nanoparticle-mRNA	BioNTech, Pfizer, Fosun Pharma	Phases I-III; dose- and candidate-finding in Germany, USA and China	RBD of S protein; two repeated doses of IM injection	Published data from mouse model showing strong antibody and T cell responses	Submitted report indicating safety, high neutralizing antibody titres and T _H 1 cell-type CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cell responses	NCT04368728, Eudra CT 020-001038-36, ChiCTR2000034825	147,148, 166
BBIBP-CorV	Inactivated SARS-CoV-2	Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd	Phases I-III in China and United Arab Emirates	Multiple viral antigens; two repeated doses of IM injection	Published data from rodents, rabbits and NHP models showing neutralizing antibodies and protection	Interim information released to indicate safety and high antibody conversion rates in vaccinees	ChiCTR2000034780, ChiCTR2000032459	127

COVID-19 vaccine	Inactivated SARS-CoV-2	Sinopharm, Wuhan Institute of Biological Products Co. Ltd	Phases I-III in China	Multiple viral antigens; two repeated doses of IM injection	NA	Interim information released to indicate safety	ChiCTR2000034780, ChiCTR2000031809	–
INO-4800 ^a	Plasmid DNA	Inovio Pharmaceuticals, International Vaccine Institute	Phases I-III in USA	Expressing S protein; two repeated doses of intradermal injection plus electroporation	Published data showing immunogenicity in mice and guinea pigs	Interim information released to indicate safety and overall immune responses	NCT04447781, NCT04336410	157
LNP-nCoVsaRNA	Lipid nanoparticle-saRNA	Imperial College London, Morningside Ventures	Phases I and II in UK	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection	Published report showing induction of neutralizing antibodies and T _H 1 cell responses in mouse models	NA	ISRCTN17072692	167
COVID-19 vaccine	Inactivated SARS-CoV-2	Chinese Academy of Medical Sciences	Phases I and II in China	Multiple viral antigens; two repeated doses of IM injection	NA	NA	NCT04470609, NCT04412538	–
CVnCoV	Lipid nanoparticle-mRNA	CureVac	Phase I in Germany and Belgium	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection	Information released suggesting protection in animal models	NA	NCT04449276	–

Gam-COVID-Vac Lyo	Ad5-or Ad26-vectored, non-replicating	Gameleya Research Institute	Phases I and II in Russia	Single dose and heterologous Ad26 prime-Ad5 boost doses of IM injection	NA	NA	NCT04436471, NCT04437875	–
GX-19	Plasmid DNA	Genexine Consortium	Phases I and II in South Korea	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection	NA	NA	NCT04445389	–
SCB-2019	Protein subunit	Clover Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Dynavax	Phase I in Australia	Trimeric S protein; two repeated doses of IM injection	Information released suggesting induction of neutralizing antibodies in multiple animal species	NA	NCT04405908	–
COVID-19 vaccine	Protein subunit	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences	Phases I and II in China	Dimeric RBD; two or three repeated doses of IM injection	NA	NA	NCT04445194, NCT04466085	–

ARCoV	mRNA	Academy of Military Medical Sciences, Walvax Biotechnology, Suzhou Abogen Biosciences	Phase I in China	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection?	Information released suggesting induction of neutralizing antibodies in mice and NHPs	NA	ChiCTR2000034112	–
COVID-19 vaccine	Plasmid DNA	AnGes Inc., Osaka University, Takara Bio	Phases I and II in Japan	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection	NA	NA	JapicCTI-205328, NCT04463472	–
COVID-19 vaccine	Virus-like particle	Medicago, Laval University	Phase I in Canada	Multiple viral antigens; two repeated doses of IM injection	Information released to indicate antibody responses in mice	NA	NCT04450004	–
Lunar-COV19	Self-replicating mRNA	Arcturus Therapeutics, Duke-National University of Singapore	Phases I and II to be launched in Singapore	Expressing S protein; one dose of IM injection	Information released to indicate high levels of neutralizing antibodies after single injection	NA	NCT04480957	–
Covaxin	Inactivated SARS-CoV-2	Bharat Biotech, Indian Council of Medical Research, National Institute of Virology	Phases I and II to be launched in India	Multiple viral antigens; two repeated doses of IM injection	NA	NA	CTRI/2020/07/026300, NCT04471519	–
ZyCov-D	Plasmid DNA	Zydus Cadila	Phases I and II to be launched in India	Expressing S protein; three repeated doses of intradermal injection	Information released to indicate immune responses in several animal species	NA	CTRI/2020/07/026352	–
COVID-19 vaccine	Protein subunit	University of Queensland	Phase I in Australia	Molecular clamp-stabilized S protein; two repeated doses of IM injection	Information released to indicate neutralizing antibodies in animal models	Information released to indicate safety	ACTRN12620000674932p	–
or IM injection animal models								
Ad26.COV2-S ^a	Ad26-vectored, non-replicating	Johnson & Johnson	Phases I and II in USA and Belgium	Expressing S protein; two repeated doses of IM injection	Published data from NHPs showing induction of robust neutralizing antibodies and protection by single dose	NA	NCT04436276	110
KBP-COVID-19	Protein subunit	Kentucky Bioprocessing Inc.	Phases I and II in USA	Recombinant RBD-based protein; two repeated doses of IM injection	NA	NA	NCT04473690	–
COVID-19 vaccine ^a	VSV-vectored, replicating	Merck, IAVI	Phases I and II to be launched in USA?	Expressing S protein; IM injection	NA	NA	–	–
COVAX19	Protein subunit	Vaxine Pty Ltd, Medytox, Central Adelaide Local Health Network	Phase I in Australia	Recombinant S protein with Advax-SM adjuvant; single escalating dose of IM injection	NA	NA	NCT04453852	–
MVC-COV1901	Protein subunit	Medigen Vaccine Biologics, Dynavax	Phase I to be launched in Taiwan	Recombinant S protein; two repeated doses of IM injection	Information released indicating induction of neutralizing antibodies and T cells	NA	NCT04487210	–

Vacunas recombinantes con vectores virales.

Las vacunas recombinantes con vectores virales se construyen sobre un esqueleto viral de replicación deficiente o un esqueleto viral atenuado con capacidad de replicación preparados por bioingeniería para expresar antígenos derivados del patógeno target . Aunque solo un par de vacunas con vector viral han sido aprobadas para uso humano para el control de infecciones como el ébola, esta plataforma ha sido ampliamente investigada y tiene un historial bien establecido de enfermedades infecciosas y cáncer, dada su maleabilidad genética, seguridad y capacidad para inducir fuertes respuestas de células T sin necesidad de un adyuvante^{95,96}. Algunos vectores virales, como Ad5 y ChAd, por lo general necesitan administrarse solo una vez para su protección y tienen tropismo natural para la mucosa respiratoria, lo que significa que son susceptibles de vacunación por la mucosa respiratoria⁷⁹. La tecnología ya existe para su producción de grado clínico y almacenamiento a gran escala.

Así, los vectores virales recombinantes son la segunda plataforma más común para el desarrollo de la vacuna COVID-19, con 4 candidatas actualmente en ensayos clínicos (Tabla 2), 38 en desarrollo preclínico⁵ y 3 (ChAdOx1 nCoV-19, Ad26-S y VSV-S) seleccionadas para la Operación Warp Speed⁹⁷ de EE. UU. (Tabla 2). Las plataformas virales no replicantes se basan principalmente en Ad5 o MVA, y la mayoría de estas vacunas candidatas expresan la proteína S o RBD del SARS-CoV-2. Los vectores virales con capacidad de replicación se basan principalmente en las cepas vacunales de otros patógenos humanos (como los virus del sarampión o la influenza) o patógenos veterinarios (como el virus de la estomatitis vesicular (VSV)). Sin embargo, será importante considerar si los seres humanos tienen inmunidad preexistente contra la columna vertebral viral (Tabla 1). Los anticuerpos preexistentes pueden afectar la capacidad de dichas vacunas para activar el sistema inmunológico. El uso de estructuras virales como ChAd, para las que los humanos tienen poca o ninguna inmunidad preexistente, puede ayudar a eludir este problema⁷⁹.

El Ad5-nCOV, que está siendo desarrollado por la compañía china de vacunas CanSino Biologics, está diseñado para inducir anticuerpos neutralizantes de la proteína SARSCoV-2 S después de la inyección intramuscular (Tabla 2). Sin datos preclínicos publicados, entró en ensayos clínicos de fase I / II con tres dosis de vacuna probadas^{98,99}. Es de destacar que estas dosis son de 10 a 30 veces más altas que las utilizadas en ensayos previos de vacunas intramusculares¹⁰⁰⁻¹⁰². Mientras que la dosis más alta generó una toxicidad inaceptable y se eliminó del estudio de fase II⁹⁹, las dosis más pequeñas indujeron anticuerpos neutralizantes específicos de la proteína S en sólo el 50% de los receptores de la vacuna⁹⁸. El estudio de fase II reafirma en gran medida las observaciones de fase I de que, aunque la vacuna induce respuestas tanto de anticuerpos como de células T, su potencia se reduce por la inmunidad preexistente al Ad5, particularmente en participantes de edad avanzada⁹⁹. Dependiendo de la región geográfica, del 35 al 95% de los seres humanos tienen niveles circulantes significativos de anticuerpos neutralizantes contra Ad5¹⁰³. Esto concuerda con la rápida disminución de los títulos de anticuerpos observados en un estudio de fase II de la vacuna Ad5-Ébola¹⁰⁴. La vacuna está entrando en ensayos avanzados en China, Canadá y Chile¹⁰⁵.

Johnson & Johnson está desarrollando otra vacuna COVID-19 basada en adenovirus humanos, conocida como Ad26-S, aunque todavía hay un 40% de seroprevalencia para Ad26 en humanos¹⁰⁶. Dado que Ad26 es intrínsecamente menos inmunogénico que el Ad5¹⁰⁷, la inmunidad eficaz requiere vacunas repetidas homólogas o heterólogas, como se ha demostrado en los estudios de vacunas Ad26-VIH y Ad26-Ébola en humanos^{108,109}. Sin embargo, una sola administración parenteral de una vacuna COVID-19 con vector de Ad26 (Ad26.COV2.S) ofreció una protección sólida en un modelo de primates no humanos de SARS-CoV-2¹¹⁰.

ChAdOx1 nCoV-19 (también conocido como AZD-1222), que está siendo desarrollado por la Universidad de Oxford, Reino Unido y AstraZeneca, es la vacuna COVID-19 clínicamente más avanzada (Tabla 2). Los seres humanos tienen una baja seroprevalencia de ChAd, de ahí su fuerte inmunogenicidad y utilidad para la vacunación

heteróloga de COVID-19 de primer refuerzo^{79,107,111}. El desarrollo de ChAdOx1 nCoV-19 se basa en estudios prometedores en humanos con la vacuna ChAdOx1-MERS112 y la vacuna ChAdOx1-TB113. Sin embargo, aunque la administración intramuscular de ChAdOx1 nCoV-19 redujo la carga viral del SARS-CoV-2 en los pulmones y previno la neumonía en los macacos rhesus, no redujo la carga viral en el tracto respiratorio superior¹¹⁴. Un estudio de fase I / II del que se ha informado recientemente muestra su seguridad y la inducción de potentes respuestas de anticuerpos neutralizantes y de células T después de una única inyección parenteral, que se refuerzan aún más con una segunda vacuna homóloga¹¹⁵. No está claro a partir de este ensayo hasta qué punto se activaron los subconjuntos de células T CD4 + y CD8 +.

VSV-S es una vacuna COVID-19 con capacidad de replicación en desarrollo por Merck¹¹⁶ y otros grupos. La vacuna de Merck se basa en la licencia de su vacuna VSV-Ébola altamente eficaz, que induce anticuerpos neutralizantes e inmunidad celular contra la glicoproteína de superficie del virus del Ébola¹¹⁷. El VSV es un virus veterinario al que los seres humanos no tienen inmunidad preexistente. Sin embargo, la capacidad de clonación del vector VSV es limitada a 4 kb, y su idoneidad para la vacunación de la mucosa respiratoria no está clara.

Una sola vacunación parenteral con un vector VSV que expresa la proteína S proporciona protección contra el SARS-CoV-2 en modelos de ratón y hámster^{118,119}. Entre otros candidatos con vector viral está el MVA no replicante. El MVA ha sido ampliamente explorado como portador de vacunas y tiene una capacidad de clonación de hasta 30 kb. Sin embargo, como no es fuertemente inmunogénico, el MVA se utiliza a menudo como vacuna de refuerzo o se requiere una inyección repetida para ser eficaz, como fue el caso en las pruebas clínicas de una vacuna MVA-MERS-S¹²⁰.

Vacunas a virus inactivado

Se han utilizado con éxito virus inactivados física o químicamente en vacunas humanas contra la poliomielitis, la hepatitis A y la influenza^{121,122}. Los virus inactivados pueden generarse y ampliarse rápidamente en una situación de pandemia utilizando una infraestructura y métodos bien establecidos¹²³. Las vacunas virales inactivadas tienen

pocos problemas de seguridad, a diferencia de sus contrapartes vivas atenuadas, y expresan una amplia gama de antígenos virales nativos, incluidos los antígenos de superficie con conformaciones de epítopo retenidas que pueden inducir respuestas de anticuerpos dependientes de la conformación^{124,125}.

Actualmente, hay cinco ensayos clínicos iniciales para evaluar las vacunas inactivadas contra el SARS-CoV-2 (Cuadro 2), con nueve candidatos adicionales en desarrollo preclínico⁵.

PiCoVacc, una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 y con adyuvante de aluminio desarrollada por Sinovac Biotech Ltd en China, es el candidato más avanzado con resultados preclínicos publicados¹²⁶. Protege a los macacos rhesus contra el SARS-CoV-2, con títulos virales reducidos e inmunopatología asociada a anticuerpos contra la proteína S y nucleocápside¹²⁶.

BBIBP-CorV, otra candidata virus inactivado, que está siendo desarrollada por la estatal china Sinopharm, fue probada en una variedad de modelos animales, con eficacia demostrada en primates no humanos¹²⁷. Aunque estos hallazgos brindan optimismo, las observaciones se hicieron en estudios bastante a corto plazo y deben interpretarse con cautela.

Las vacunas virales inactivadas a menudo requieren un adyuvante y una administración repetida para ser efectivas (Tabla 1). El uso de aluminio como adyuvante^{126,127} las hace inadecuadas para la liberación en la mucosa respiratoria¹²⁸. Aunque la protección mediada por la inmunización intramuscular con PiCoVacc o BBIBP-CorV indica algún nivel de inmunidad de la mucosa, probablemente a través del transporte de anticuerpos sistémicos a los pulmones, la durabilidad de dicha inmunidad sigue sin estar clara, ya que se realizó una prueba de desafío con SARS-CoV-2 , 1-4 semanas después de la vacunación^{126,127}. Además, de manera similar a las vacunas de subunidades de proteínas, las vacunas virales inactivadas son malos inductores de células T CD8 + citotóxicas, que probablemente sean necesarias para una vacuna COVID-19 eficaz. Los estudios con vacunas inactivadas de SARS-CoV y virus respiratorio sincicial han reportado un aumento de la enfermedad facilitada (enhancement) por la vacuna,

probablemente involucrando una respuesta de células TH2 y eosinofilia pulmonar, que puede empeorar en hospedadores de edad avanzada^{56,74,129}. Aunque PiCoVacc o BBIBP-CorV no empeoraron la enfermedad pulmonar dentro de los 7 días posteriores a la infección, se sabe que el aluminio impulsa respuestas inmunitarias mediadas por células TH2, lo que justifica más investigaciones de seguridad. El uso de aluminio modificado con sesgo celular TH1 u otros adyuvantes como CpG puede evitar tales problemas de seguridad^{130,131}.

Vacunas de subunidades proteínas

Actualmente, hay siete vacunas de subunidad COVID-19 en ensayos clínicos (Tabla 2), con otras 50 candidatas en desarrollo preclínico, lo que la convierte en la plataforma más común⁵. Las vacunas de subunidades inducen principalmente respuestas de anticuerpos y células TH CD4 +. Por lo tanto, la mayoría de estas vacunas contienen proteína S de SARS-CoV-2 de longitud completa o porciones de ella con el objetivo de inducir anticuerpos neutralizantes, de manera similar a la mayoría de las vacunas contra el SARS y el MERS, que tenían diferentes niveles de eficacia¹³²⁻¹³⁴.

Las vacunas de subunidades pueden diseñarse para enfocar la respuesta inmune hacia epítopos neutralizantes, evitando así la producción de anticuerpos no neutralizantes que pueden promover el ADE de la enfermedad¹³⁵. Sin embargo, a diferencia de las vacunas basadas en ácidos nucleicos o con vectores virales, las proteínas S recombinantes en las vacunas de subunidades podrían tener una conformación de epítopo inadecuada a menos que se produzcan en células de mamíferos¹³⁶. Las proteínas o los péptidos solos son poco inmunogénicos y generalmente requieren no solo un adyuvante, sino también administración repetida, y son malas activadoras de las respuestas de células T CD8 + (Tabla 1).

Además, esta plataforma generalmente no es adecuada para la vacunación de la mucosa respiratoria. Como es el caso de las vacunas virales inactivadas, el uso de aluminio sin modificar como adyuvante sesga la respuesta inmune hacia respuestas similares a las de

las células TH2⁵⁶, lo cual es indeseable para la defensa del huésped contra el SARS-CoV-2 y puede tener un papel en el ADE de la enfermedad^{74,130}. En este sentido, las vacunas de subunidad COVID-19 que están desarrollando GlaxoSmithKline y Novavax utilizan adyuvantes AS03 y Matrix-M, respectivamente⁵.

Vacunas de partículas similares a Virus

Las VLP son partículas de formación espontánea compuestas por varias proteínas virales estructurales que se coexpresan o mezclan. Varias vacunas comerciales, como las vacunas contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano, se basan en VLP¹³⁷. En el caso de los coronavirus con envoltura, las VLP se forman cuando las proteínas virales S, M y E, con o sin N, se coexpresan en células productoras eucariotas^{138,139}. Esto da como resultado una gemación activa de las células productoras de VLP que son estructuralmente idénticas al virus infeccioso pero carecen del genoma viral y, por lo tanto, no son infecciosas. La presencia de proteína S en la superficie de las VLP les permite unirse e ingresar a las células ACE2 + de la misma manera que el virus parental¹⁴⁰. A diferencia de las vacunas de subunidades, la matriz de proteína S en la superficie de VLP reticula el receptor de células B y activa directamente las células B, pero, al igual que las vacunas de subunidades y virales inactivadas, las VLP también suelen requerir un adyuvante y una administración repetida¹³⁷. A pesar de esto, la tecnología VLP está bien establecida, se comprenden la biología y la seguridad de las VLP de coronavirus y su producción a gran escala según los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación es relativamente sencilla.

Actualmente, solo hay 1 vacuna COVID-19 basada en VLP en ensayos clínicos (Tabla 2), con 12 más en desarrollo preclínico⁵. Estas se producen *in vivo* a partir de un vector viral, como MVA, que expresa los componentes de VLP (una plataforma que está desarrollando GeoVax) o más a menudo *in vitro* a partir de células productoras. En particular, Medicago, una empresa canadiense, produce sus VLP de SARS-CoV-2 a partir de plantas modificadas genéticamente. Sus resultados no publicados parecen sugerir eficacia en la inducción de anticuerpos neutralizantes en ratones.¹⁴¹

Vacunas basadas en Acidos nucleicos

El ADN plasmídico recombinante se ha explorado como plataforma de vacuna durante décadas, mientras que el ARNm ha surgido más recientemente como una plataforma promisoria^{142,143}. Actualmente, hay 6 vacunas COVID-19 basadas en mRNA y 4 vacunas COVID-19 basadas en DNA en ensayos clínicos (Tabla 2), con 27 vacunas de este tipo (16 vacunas basadas en mRNA y 11 basadas en DNA) en desarrollo preclínico⁵. El ARNm que codifica el complejo antígeno con un portador, tales como las nanopartículas lipídicas, puede administrarse eficazmente *in vivo* en el citoplasma de las células huésped para la traducción de proteínas y modificaciones postransducciónales^{142,144}, lo que es una ventaja sobre las vacunas de subunidades de proteínas recombinantes. Las vacunas de ARNm no son infecciosas y se sintetizan mediante transcripción *in vitro*, libres de moléculas microbianas. Estas características beneficiosas diferencian a las vacunas de ARNm de las vacunas virales vivas atenuadas, las vacunas virales inactivadas, las vacunas de subunidades y las vacunas recombinantes con vectores virales en términos de seguridad, eficacia y cuestiones de inmunidad antivectorial, lo que permite su producción rápida y económica y la vacunación repetida¹⁴² (Tabla 1).

El ARNm-1273, que es producido por Moderna, una compañía de biotecnología estadounidense que tiene experiencia con vacunas MERS basadas en ARNm, codifica una proteína S de SARS-CoV-2 estabilizada prefusión encapsulada en nanopartículas lipídicas. Entró en pruebas clínicas incluso antes de la publicación de los datos preclínicos¹⁴⁵. Los datos de ensayos clínicos de fase I publicados recientemente indican que las dosis bajas y medias de dos inyecciones parenterales repetidas son generalmente seguras e inducen fuertes respuestas de anticuerpos específicos de la proteína S y una respuesta de linfocitos T principalmente CD4 + en la mayoría de los participantes del ensayo¹⁴⁶. Pfizer y BioNTech también están evaluando una vacuna de nanopartículas de ARNm-lípidos que codifica la proteína S RBD (conocida como BNT162b1) en humanos, que desarrollaron un sólido anticuerpo específico de la proteína S y respuestas de células T CD4 + y CD8 + después de dos inyecciones

parenterales repetidas^{147,148}. Las vacunas Pfizer / BioNTech y Moderna han sido seleccionadas para la Operación Warp Speed⁹⁷ de EE. UU. (Tabla 2).

Las vacunas Pfizer y Moderna han sido recientemente autorizadas por FDA para uso humano, su potencial está respaldado por estudios previos sobre la influenza, la rabia y las infecciones por el virus del Zika en animales¹⁴⁹⁻¹⁵³. Por ejemplo, una vacuna de ARNm para el virus de la influenza indujo inmunidad humoral a largo plazo en ratones jóvenes y ancianos¹⁴⁹, y una vacuna de ARNm para el virus del Zika indujo tanto anticuerpos como células T CD8 + citotóxicas en ratones¹⁵⁴. Sin embargo, dos estudios clínicos muestran disparidades en la magnitud y la longevidad de las respuestas inmunitarias inducidas por las vacunas de ARNm^{152,155}. Por lo tanto, aunque las vacunas COVID-19 basadas en ARNm se muestran prometedoras a partir de las primeras pruebas clínicas, quedan dudas sobre su eficacia protectora en humanos. Tampoco está claro si las vacunas de ARNm son susceptibles de ser administradas por la mucosa respiratoria.

Las vacunas de ADN plasmídico comparten varias características con las vacunas de ARNm, incluida la seguridad, la facilidad de producción y la escalabilidad¹⁵⁶. Sin embargo, son poco inmunogénicas y requieren múltiples dosis y la adición de un adyuvante. Actualmente, hay cuatro vacunas COVID-19 basadas en ADN plasmídico en pruebas clínicas (Tabla 2), con 11 más en desarrollo preclínico. INO-4800, una vacuna de ADN plasmídico que expresa la proteína S de SARS-CoV-2 está siendo desarrollada por la empresa biotecnológica estadounidense Inovio Pharmaceuticals. Un estudio preclínico en ratones y cobayas examinó la inmunogenicidad de esta vacuna, pero no proporcionó datos relacionados con la protección frente a la exposición¹⁵⁷. Dos inyecciones repetidas de una vacuna de ADN plasmídico que expresa la proteína S dieron como resultado una sólida inmunidad protectora en los macacos rhesus¹⁵⁸.

Conclusiones y Perspectivas

El mundo tiene una gran necesidad de estrategias de vacunación COVID-19 seguras y eficaces. Muchos laboratorios y empresas se han apresurado a desarrollar rápidamente estas vacunas, lo que ha dado lugar a más de 160 candidatos a vacunas, y unos pocos han entrado en ensayos clínicos de fase I, II y III en un breve período de 6 meses. Aunque

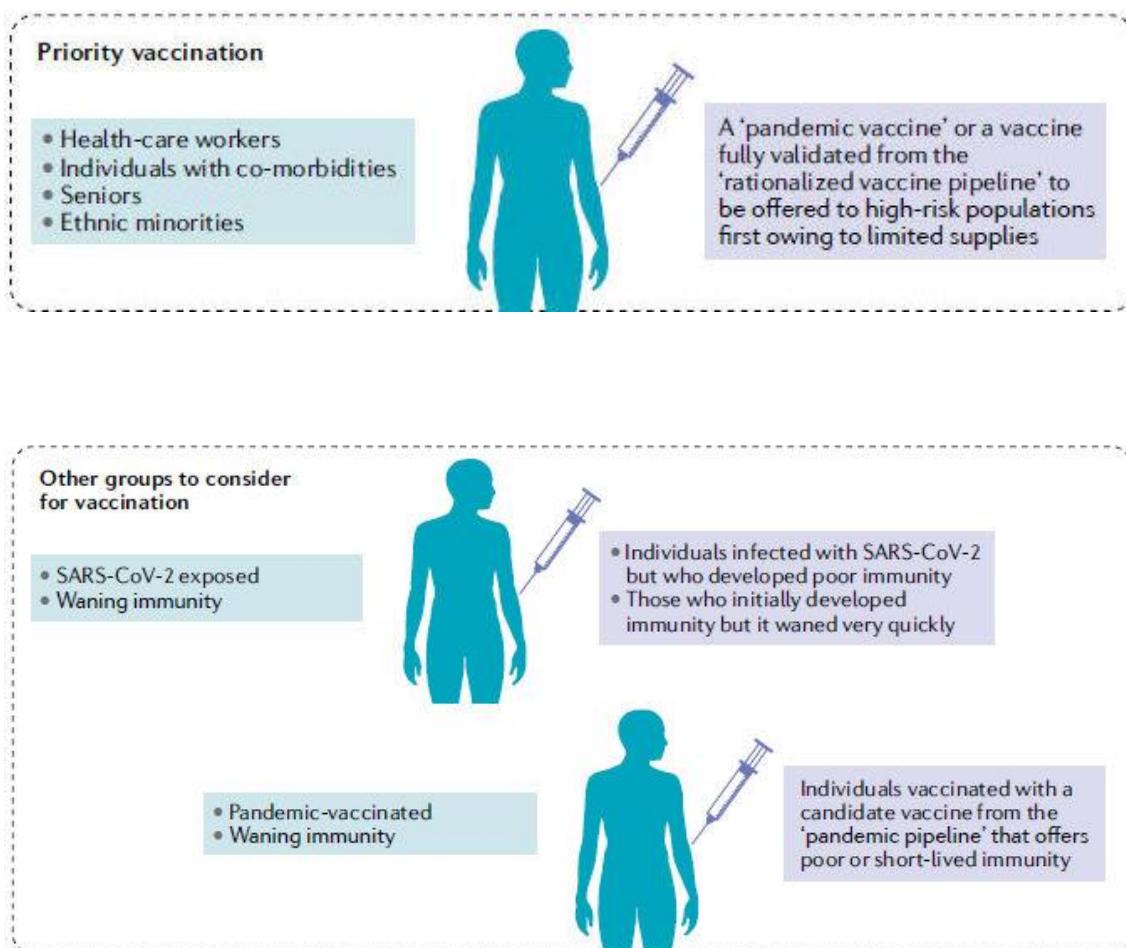
apenas estamos comenzando a comprender COVID-19 y sus requerimientos de vacunas, la mayoría de las plataformas de vacunas avanzadas se han explorado ampliamente para otras infecciones y cáncer^{79,95,96,159}. Si bien es importante seguir varias estrategias de vacunas en paralelo, es igualmente importante no perder de vista este conocimiento científico existente para tomar decisiones bien informadas sobre qué estrategias priorizar.

Las diversas plataformas y estrategias de vacunas tienen sus pros y sus contras inmunológicos (Tabla 1), pero los principios inmunológicos modernos y los datos de estudios previos de plataformas similares nos llevan a suponer que una estrategia de vacuna parenteral COVID-19 capaz de inducir una respuesta robusta y duradera que involucra tanto los anticuerpos neutralizantes como las células T debería proporcionar un nivel significativo de protección.

Casi todas las vacunas actuales en el programa de inmunización humana se administran a través de la piel o el músculo, y la mayoría de las estrategias actuales de vacuna COVID-19 también se enfocan en la vía parenteral de vacunación (Tabla 2). Suponemos además que una estrategia de vacuna de la mucosa respiratoria capaz de inducir estas respuestas directamente en la mucosa respiratoria será más eficaz en el control temprano o la eliminación del SARS-CoV-2. Esto es particularmente relevante para las poblaciones de ancianos de alto riesgo, que requerirán una estrategia de vacunación particularmente sólida. En este sentido, una estrategia de vacunación de la mucosa respiratoria para COVID-19 puede basarse en la experiencia exitosa en la administración de vacunas contra la influenza, el sarampión y la tuberculosis a los seres humanos por las mucosas respiratorias¹⁶⁰⁻¹⁶².

La vacunación de la mucosa respiratoria también tiene la ventaja de que no requiere agujas y requiere una dosis mucho menor que la vía parenteral. Sin embargo, en comparación con la vía parenteral, menos plataformas de vacuna son seguras y eficaces para la vacunación de la mucosa respiratoria. Además, el uso de dispositivos de inhalación para la administración de la mucosa respiratoria puede ser potencialmente un factor limitante para la aplicación generalizada en entornos de escasos recursos.

De acuerdo con el paradigma de desarrollo de vacunas pandémicas (Figura 2), los hitos del desarrollo de vacunas convencionales se comprimen de un período de tiempo de 10 a 15 años a 1 a 2 años, con procesos preclínicos, clínicos y de fabricación a gran escala superpuestos que ocurren en paralelo⁶. Debido al proceso de desarrollo acelerado, los datos provisionales de los estudios clínicos y preclínicos de vacunas en curso se están publicando casi en tiempo real. Como resultado, no se dispone de información crucial sobre la longevidad y la calidad de la inmunidad protectora inducida por vacunas. Dado que las tasas de transmisión y el número de casos nuevos se han reducido en muchos países, es incierto si los estudios de fase II y fase III de los candidatos líderes llegarán a una conclusión fiable con respecto a su eficacia protectora.



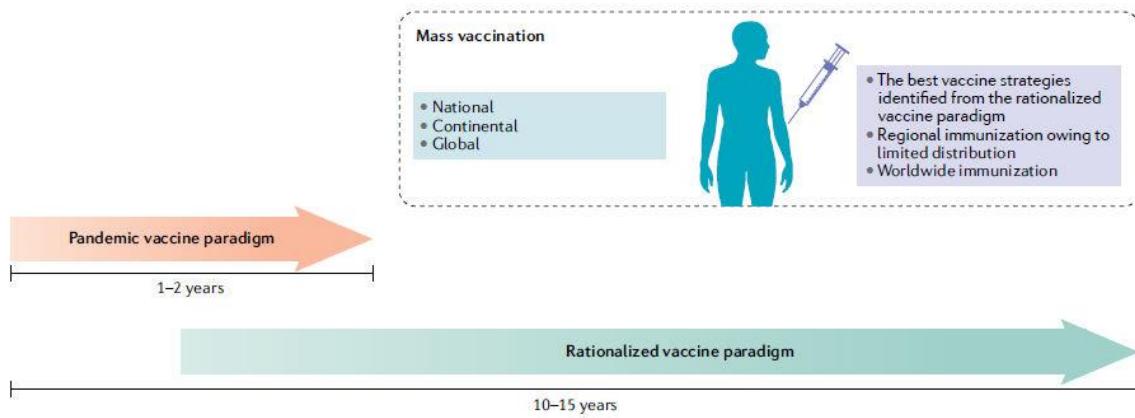


Figura 2 .- Escenarios en evolución para el desarrollo y la demanda global de la vacuna COVID-19. En respuesta a la demanda urgente de una vacuna, más de dos docenas de vacunas candidatas están avanzando a través de ensayos clínicos siguiendo un paradigma de desarrollo acelerado de vacunas pandémicas, y muchos pasos del proceso de desarrollo ocurren en paralelo antes de que se confirme el resultado exitoso de los pasos anteriores. Los candidatos a vacunas continuarán siendo evaluados preclínicamente y clínicamente siguiendo procesos de desarrollo de vacunas convencionales y / o racionalizados durante los próximos años. Estos esfuerzos evolucionarán para satisfacer las demandas de vacunación en varios escenarios probables que se pronostican sobre la base de los desafíos sociopolíticos y los datos emergentes sobre la trayectoria de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y la respuesta del huésped al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Un escenario es la vacunación prioritaria de poblaciones de alto riesgo, como trabajadores de la salud, personas mayores, personas con comorbilidades y minorías étnicas, que han sido afectadas de manera desproporcionada por COVID-19, cuando el suministro de vacunas es inicialmente limitado. Aparte de estos grupos priorizados, también puede ser necesario considerar que las personas asintomáticas, los pacientes que se han recuperado de COVID-19 pero generaron una inmunidad deficiente o cuya inmunidad disminuyó rápidamente, y las personas que recibieron una vacuna 'pandémica' de rápido desarrollo que proporcionó una protección subóptima o las respuestas inmunitarias que disminuyen rápidamente pueden requerir una vacuna de

refuerzo (booster) para asegurar niveles suficientes de protección de la población para la inmunidad colectiva. En última instancia, las poblaciones regionales, continentales y mundiales estarán sujetas a programas de vacunación masiva basados en el alcance de la distribución de vacunas nacional y mundial y también probablemente de acuerdo con la gravedad regional relativa de los brotes.

Además, estos candidatas a vacunas se han estudiado de forma aislada, lo que dificulta la comparación directa de la eficacia de diferentes candidatos. Por lo tanto, sería prematuro aclamar la seguridad e inmunogenicidad observadas en los ensayos de la vacuna COVID-19 como un verdadero éxito. En gran medida, estos resultados podrían anticiparse a partir de estudios anteriores que prueban las mismas plataformas y rutas de entrega. No obstante, puede ser necesario el despliegue rápido de una vacuna con datos preclínicos de eficacia pero datos clínicos limitados en poblaciones de alto riesgo (Figura 2).

El proceso evolutivo de desarrollo de vacunas continuará durante los próximos años hasta que se completen más ensayos clínicos, se evalúen estrategias de vacunas adicionales y se comprenda mejor la defensa del huésped contra el SARS-CoV-2, incluida la inmunidad postinfección (Fig. 2). Probablemente no será hasta entonces que la inmunización masiva global se convierta en una realidad. Es posible que las poblaciones que reciben la primera ronda de vacunas tengan una inmunidad menguante y requieran refuerzo con vacunas mejoradas de COVID-19 de segunda generación. Además, en adición a las personas no expuestas, algunas personas que se han recuperado del COVID-19 que desarrollan una inmunidad deficiente o menguante también pueden requerir la vacunación¹⁶³.

Dados los desafíos en los recursos, la fabricación y los problemas asociados con la distribución y el proteccionismo regional, la implementación de los programas de vacunación probablemente será desigual, asincrónica y variable, involucrando diferentes plataformas y estrategias de vacunas en todo el mundo^{164,165}. En este sentido, algunos países ricos en recursos ya se han asegurado un gran número de dosis de diferentes vacunas candidatas sin saber cuál puede resultar eficaz. El acalorado debate ha comenzado a nivel mundial sobre quién debería estar al frente de la línea cuando el suministro de vacunas es limitado. La fundación de COVID-19 Vaccines Global Access

(COVAX) Facility por Gavi, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) y la OMS es un intento de reunir recursos y unir a los países de ingresos más altos y más bajos para lograr un proceso coordinado, rápido y acceso transparente y equitativo a las vacunas COVID-19 en todo el mundo.

Referencias

1. 1.

World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. *WHO* <https://covid19.who.int/> (2020).

2. 2.

Chou, R. et al. Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-1632> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

3. 3.

Flaxman, S. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* **584**, 257–261 (2020).

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

4. 4.

Sanche, S. et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg. Infect. Dis.* **26**, 1470–1477 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

5. 5.

World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. *WHO* <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (2020).

6. 6.

Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1969–1973 (2020). **This article describes the differences between**

the pandemic vaccine development and the conventional rationalized vaccine development paradigms and timelines.

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

7. 7.

Chau, N. V. V. et al. The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711> (2020).

8. 8.

Poletti, P. et al. Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection. Preprint at *arXiv* <https://arxiv.org/abs/2006.08471> (2020). **Chau et al. (2020) and Poletti et al. indicate high rates of asymptomatic individuals following SARS-CoV-2 exposure.**

9. 9.

Long, Q.-X. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* **26**, 1200–1204 (2020). **This study provides evidence that asymptomatic individuals infected with SARS-CoV-2 can shed the virus for a significantly longer time than their symptomatic counterparts and that immune responses, including antibody responses, in asymptomatic individuals are not only lower but also decrease faster during the convalescent phase.**

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

10. 10.

Sungnak, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* **26**, 681–687 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

11. 11.

Zou, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* **14**, 185–192 (2020).

[PubMed](#) [Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

12. 12.

Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **181**, 271–280.e8 (2020). **This is one of the first**

studies to identify ACE2 and TMPRSS2 as the cell surface receptor molecules used by SARS-CoV-2 for infection.

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

13. 13.

Sallenave, J.-M. & Guillot, L. Innate immune signaling and proteolytic pathways in the resolution or exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: key therapeutic targets? *Front. Immunol.* **11**, 1229 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

14. 14.

Puelles, V. G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **383**, 590–592 (2020).

[PubMed](#) [Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

15. 15.

de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 523–534 (2016).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

16. 16.

Prompetchara, E., Ketloy, C. & Palaga, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **38**, 1–9 (2020).

[Google Scholar](#)

17. 17.

Sariol, A. & Perlman, S. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. *Immunity* <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.005> (2020).

18. 18.

Zhou, R. et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity* **53**, 1–14 (2020). **This study documents SARS-CoV-2-mediated innate immune suppression associated with impaired dendritic cell responses and, subsequently, delayed T cell activation in infected individuals.**

[**Article**](#) [**CAS**](#) [**Google Scholar**](#)

19. 19.

Remy, K. E. et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterize COVID-19 infections. *JCI Insight* <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329> (2020).

[**Article**](#) [**Google Scholar**](#)

20. 20.

Blanco-Melo, D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* **181**, 1036–1045.e9 (2020).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Article**](#) [**Google Scholar**](#)

21. 21.

Merad, M. & Martin, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 355–362 (2020).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**Article**](#) [**PubMed**](#) [**Central**](#) [**Google Scholar**](#)

22. 22.

Zhou, Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci. Rev.* **7**, 998–1002 (2020).

[**CAS**](#) [**Article**](#) [**Google Scholar**](#)

23. 23.

Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**PubMed Central**](#) [**Article**](#) [**Google Scholar**](#)

24. 24.

Liao, M. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 842–844 (2020).

[**CAS**](#) [**PubMed**](#) [**Article**](#) [**PubMed**](#) [**Central**](#) [**Google Scholar**](#)

25. 25.

Fulop, T. et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front. Immunol.* **8**, 1960 (2017).

[PubMed Article](#) [CAS PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

26. 26.

Haq, K. & McElhaney, J. E. Immunosenescence: influenza vaccination and the elderly. *Curr. Opin. Immunol.* **29**, 38–42 (2014). Fulop et al. (2017) and Haq and McElhaney discuss a unique challenge for developing effective and safe vaccine strategies for seniors, who are among those most in need of vaccine-mediated immune protection from COVID-19, and suggest that vaccine-induced T cell immunity is more important than antibody responses in seniors.

[CAS PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

27. 27.

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 363–374 (2020).

[CAS PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

28. 28.

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).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

29. 29.

Ni, L. et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* **52**, 971–977.e3 (2020).

[CAS PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

30. 30.

Grifoni, A. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* **181**, 1489–1501.e15 (2020).

[CAS PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

31. 31.

Shen, C. et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* **323**, 1582 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

32. 32.

Seow, J. et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. Preprint at *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429> (2020). **This study follows the kinetic changes in neutralizing antibody levels up to 94 days after the onset of COVID-19 symptoms; it finds that antibody levels are positively correlated with the severity of disease and decline rapidly, bringing into question the value of serological assessment and the role of such neutralizing antibodies in herd immunity.**

[Article](#) [Google Scholar](#)

33. 33.

Walls, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* **181**, 281–292.e6 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

34. 34.

Pinto, D. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* **583**, 290–295 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

35. 35.

Jiang, S., Hillyer, C. & Du, L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol.* **41**, 355–359 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

36. 36.

Duan, J. et al. A human SARS-CoV neutralizing antibody against epitope on S2 protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **333**, 186–193 (2005).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

37. 37.

Coughlin, M. et al. Generation and characterization of human monoclonal neutralizing antibodies with distinct binding and sequence features against SARS coronavirus using XenoMouse®. *Virology* **361**, 93–102 (2007).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

38. 38.

To, K. K. W. et al. 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.* **20**, 565–574 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

39. 39.

Liu, W. et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.* **58**, e00461-20 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

40. 40.

Long, Q. X. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 845–848 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

41. 41.

Nakanaga, K., Yamanouchi, K. & Fujiwara, K. Protective effect of monoclonal antibodies on lethal mouse hepatitis virus infection in mice. *J. Virol.* **59**, 168–171 (1986).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

42. 42.

Lecomte, J. et al. Protection from mouse hepatitis virus type 3-induced acute disease by an anti-nucleoprotein monoclonal antibody. *Arch. Virol.* **97**, 123–130 (1987).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

43. 43.

Yu, H. et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur. Respir. J.* <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2020> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

44. 44.

Padoan, A. et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clin. Chim. Acta* **507**, 164–166 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

45. 45.

Cao, W.-C., Liu, W., Zhang, P.-H., Zhang, F. & Richardus, J. H. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1162–1163 (2007).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

46. 46.

Wu, L. P. et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 1562–1564 (2007).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

47. 47.

Callow, K. A., Parry, H. F., Sergeant, M. & Tyrrell, D. A. J. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol. Infect.* **105**, 435–446 (1990).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

48. 48.

Chen, K. & Kolls, J. K. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu. Rev. Immunol.* **31**, 605–633 (2013).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

49. 49.

Arunachalam, P. S. et al. T cell-inducing vaccine durably prevents mucosal SHIV infection even with lower neutralizing antibody titers. *Nat. Med.* **26**, 932–940 (2020). **This non-human primate study compares a vaccine strategy focused on inducing neutralizing antibodies with a vaccine that induces both neutralizing antibodies and T cell-mediated immunity, including vaginal T_{RM} cells, and describes the importance of protective T cells, particularly when neutralizing antibody levels are suboptimal. This study lends further support to including robust T cell responses in the design of COVID-19 vaccine strategies.**

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

50. 50.

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.* **84**, 9318–9325 (2010).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

51. 51.

Turner, D. L. et al. Lung niches for the generation and maintenance of tissue-resident memory T cells. *Mucosal Immunol.* **7**, 501–510 (2014).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

52. 52.

Jeyanathan, M., Yao, Y., Afkhami, S., Smaill, F. & Xing, Z. New tuberculosis vaccine strategies: taking aim at un-natural immunity. *Trends Immunol.* **39**, 419–433 (2018). **This recent review highlights the major immunological differences and protective outcomes between parenteral and respiratory mucosal routes of vaccination and suggests ways in which to induce holistic mucosal immunity to mucosal pathogens.**

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

53. 53.

Haddadi, S. et al. Mucosal-pull induction of lung-resident memory CD8 T cells in parenteral TB vaccine-primed hosts requires cognate antigens and CD4 T Cells. *Front. Immunol.* **10**, 2075 (2019).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

54. 54.

Zhao, J. et al. Airway memory CD4 T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity* **44**, 1379–1391 (2016).*

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

55. 55.

Janice Oh, H.-L., Ken-En Gan, S., Bertoletti, A. & Tan, Y.-J. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg. Microbes Infect.* **1**, 1–6 (2012).

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

56. 56.

Bolles, M. et al. 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.* **85**, 12201–12215 (2011).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

57. 57.

Tseng, C.-T. et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS ONE* **7**, e35421 (2012).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

58. 58.

Braun, J. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

59. 59.

Ahmed, S. F., Quadeer, A. A. & McKay, M. R. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses* **12**, 254 (2020).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

60. 60.

Mateus, J. et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abd3871> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

61. 61.

Le Bert, N. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z> (2020). **Braun et al.** (2020), Mateus et al. (2020) and Le Bert et al. consistently find the presence, in a significant proportion of uninfected individuals, of memory CD4 T cells cross-reactive to SARS-CoV-2, likely resulting from previous exposure to common cold coronaviruses as well as animal coronaviruses. These findings offer a potential mechanism underlying differential

susceptibility to SARS-CoV-2 infection and suggest that a COVID-19 vaccine may boost such pre-existing cross-reactive memory T cells in some individuals.⁺

62. 62.

Screaton, G., Mongkolsapaya, J., Yacoub, S. & Roberts, C. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 745–759 (2015).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

63. 63.

Aguiar, J. A. et al. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur. Respir.* *J.* <https://doi.org/10.1183/13993003.01123-2020> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

64. 64.

Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **395**, 1033–1034 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

65. 65.

Schulert, G. S. & Grom, A. A. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu. Rev. Med.* **66**, 145–159 (2015).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

66. 66.

Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

67. 67.

Chakraborty, S. et al. Symptomatic SARS-CoV-2 infections display specific IgG Fc structures. Preprint at *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20103341> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

68. 68.

Lee, N. et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J. Clin. Virol.* **35**, 179–184 (2006).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

69. 69.

Liu, L. et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* **4**, e123158 (2019).

[Article](#) [Google Scholar](#)

70. 70.

Eroshenko, N. et al. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. *Nat. Biotechnol.* **38**, 789–791 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

71. 71.

Weingartl, H. et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J. Virol.* **78**, 12672–12676 (2004).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

72. 72.

Czub, M., Weingartl, H., Czub, S., He, R. & Cao, J. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. *Vaccine* **23**, 2273–2279 (2005).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

73. 73.

Kam, Y. W. et al. Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate Fc γ RII-dependent entry into B cells in vitro. *Vaccine* **25**, 729–740 (2007).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

74. 74.

Diamond, M. S. & Pierson, T. C. The challenges of vaccine development against a new virus during a pandemic. *Cell Host Microbe* **27**, 699–703 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

75. 75.

Buchholz, U. J. et al. Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc. Natl Acad. Sci.* **101**, 9804–9809 (2004).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

76. 76.

Stephensen, C. B., Casebolt, D. B. & Gangopadhyay, N. N. Phylogenetic analysis of a highly conserved region of the polymerase gene from 11 coronaviruses and development of a consensus polymerase chain reaction assay. *Virus Res.* **60**, 181–189 (1999).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

77. 77.

Gao, Y. et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* **368**, 779–782 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

78. 78.

Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, K. E. & Petsch, B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front. Immunol.* **9**, 1963 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

79. 79.

Afkhami, S., Yao, Y. & Xing, Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* **3**, 16030 (2016).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

80. 80.

Moreno-Fierros, L., García-Silva, I. & Rosales-Mendoza, S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert. Opin. Biol. Ther.* **20**, 831–836 (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

81. 81.

Belyakov, I. M. & Ahlers, J. D. What role does the route of immunization play in the generation of protective immunity against mucosal pathogens? *J. Immunol.* **183**, 6883–6892 (2009).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

82. 82.

Szabo, P. A., Miron, M. & Farber, D. L. Location, location, location: tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci. Immunol.* **4**, eaas9673 (2019).

[CAS PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

83. 83.

Xing, Z. et al. Innate immune memory of tissue-resident macrophages and trained innate immunity: re-vamping vaccine concept and strategies. *J. Leukoc. Biol.* <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR0220-446R> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

84. 84.

Netea, M. G. et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell* **181**, 969–977 (2020).

[CAS PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

85. 85.

Yao, Y. et al. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires T cell help and is critical to trained immunity. *Cell* **175**, 1634–1650.e17 (2018). **Xing et al. (2020), Netea et al. (2020) and Yao et al. describe the emerging concept of trained innate immunity and suggest strategies to harness this concept for developing vaccines against respiratory mucosal pathogens such as SARS-CoV-2.**

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

86. 86.

Plotkin, S. History of vaccination. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 12283–12287 (2014).

[CAS Article](#) [Google Scholar](#)

87. 87.

Almazán, F. et al. Engineering a replication-competent, propagation-defective middle east respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *MBio* **4**, e00650-13 (2013).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

88. 88.

Netland, J. et al. Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. *Virology* **399**, 120–128 (2010).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

89. 89.

Hou, Y., Meulia, T., Gao, X., Saif, L. J. & Wang, Q. Deletion of both the tyrosine-based endocytosis signal and the endoplasmic reticulum retrieval signal in the cytoplasmic tail of spike protein attenuates porcine epidemic diarrhea virus in pigs. *J. Virol.* **93**, e01758-18 (2018).

[Article](#) [Google Scholar](#)

90. 90.

Jimenez-Guardeño, J. M. et al. Identification of the mechanisms causing reversion to virulence in an attenuated SARS-CoV for the design of a genetically stable vaccine. *PLoS Pathog.* **11**, e1005215 (2015).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

91. 91.

Menachery, V. D. et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity. *J. Virol.* **88**, 4251–4264 (2014).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

92. 92.

Cheng, B. Y. H., Ortiz-Riaño, E., Nogales, A., de la Torre, J. C. & Martínez-Sobrido, L. Development of live-attenuated arenavirus vaccines based on codon deoptimization. *J. Virol.* **89**, 3523–3533 (2015).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

93. 93.

Mueller, S. et al. A codon-pair deoptimized live-attenuated vaccine against respiratory syncytial virus is immunogenic and efficacious in non-human primates. *Vaccine* **38**, 2943–2948 (2020).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

94. 94.

Tao, Y. et al. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history. *J. Virol.* **91**, e01953-16 (2017).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

95. 95.

Humphreys, I. R. & Sebastian, S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology* **153**, 1–9 (2018).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

96. 96.

Draper, S. J. & Heeney, J. L. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 62–73 (2010).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

97. 97.

Cohen, J. Top U.S. scientists left out of White House selection of COVID-19 vaccine short list. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abd1719> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

98. 98.

Zhu, F.-C. et al. 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* **395**, 1845–1854 (2020).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

99. 99.

Zhu, F.-C. 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* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6) (2020). **The phase I and phase II human studies by Zhu et al. evaluate an Ad5-vectored COVID-19 vaccine expressing the S protein, representing the first COVID-19 vaccine globally that entered clinical trials and published results. Pre-existing vector immunity occurred in a significant portion of trial participants.**

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

100.100.

Smaill, F. et al. A human type 5 adenovirus-based tuberculosis vaccine induces robust T cell responses in humans despite preexisting anti-adenovirus immunity. *Sci. Transl Med.* **5**, 205ra134 (2013).

[PubMed Article](#) [CAS](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

101.101.

Ledgerwood, J. E. et al. A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* **29**, 304–313 (2010).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

102.102.

Gray, G. E. et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet. Infect. Dis.* **11**, 507–515 (2011).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)

103.103.

Xiang, Z. et al. Chimpanzee adenovirus antibodies in humans, sub-Saharan Africa. *Emerg. Infect. Dis.* **12**, 1596–1599 (2006).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central Article](#) [Google Scholar](#)

104.104.

Zhu, F.-C. et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **389**, 621–628 (2017).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

105.105.

Cross, R. CanSino publishes first COVID-19 vaccine data to muted response. *Chemical & Engineering News* <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/vaccines/CanSino-publishes-first-COVID-19/98/i21> (2020).

106.106.

Zhang, S. et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies to human adenoviruses type-5 and type-26 and chimpanzee adenovirus type-68 in healthy Chinese adults. *J. Med. Virol.* **85**, 1077–1084 (2013). Xiang et al. (2006) and Zhang et al. compare the prevalence of pre-existing circulating neutralizing antibodies (antivector immunity) to Ad5, Ad26 and ChAd platforms in various parts of the world. The relative prevalence of pre-existing antivector immunity is of importance for the choice of viral platforms.

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

107.107.

Colloca, S. et al. Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species. *Sci. Transl Med.* **4**, 115ra2 (2012).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

108.108.

Baden, L. R. et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). *J. Infect. Dis.* **207**, 240–247 (2013).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

109.109.

Anywaine, Z. et al. Safety and immunogenicity of a 2-dose heterologous vaccination regimen with Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccines: 12-month data from a phase 1 randomized clinical trial in Uganda and Tanzania. *J. Infect. Dis.* **220**, 46–56 (2019).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

110.110.

Mercado, N. B. 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).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

111.111.

Ewer, K. et al. Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines for outbreak pathogens. *Hum. Vaccin. Immunother.* **13**, 3020–3032 (2017).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

112.112.

Folegatti, P. M. et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vector vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet. Infect. Dis.* **20**, 816–826 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

113.113.

Wilkie, M. et al. A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime – MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine* **38**, 779–789 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

114.114.

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).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

115.115.

Folegatti, P. M. et al. 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* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4) (2020). **This clinical phase I/II study evaluates a ChAd-vectored COVID-19 vaccine expressing the S protein, showing induction of strong neutralizing antibody and overall T cell responses and representing the third published human COVID-19 vaccine trial in the world. This vaccine is the most advanced COVID-19 vaccine candidate in terms of clinical development.**

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

116.116.

Henao-Restrepo, A. M. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet* **386**, 857–866 (2015).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

117.117.

Cohen, J. Merck, one of Big Pharma's biggest players, reveals its COVID-19 vaccine and therapy plans. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abd0121> (2020).

118.118.

Case, J. B. et al. Replication-competent vesicular stomatitis virus vaccine vector protects against SARS-CoV-2-mediated pathogenesis in mice. *Cell Host Microbe* <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.018> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

119.119.

Yahalom-Ronen, Y. et al. A single dose of recombinant VSV-ΔG-spike vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. Preprint at *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.160655> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

120.120.

Koch, T. et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 827–838 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

121.121.

Murdin, A. D., Barreto, L. & Plotkin, S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine* **14**, 735–746 (1996).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

122.122.

Vellozzi, C. et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* **27**, 2114–2120 (2009).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

123.123.

Wood, J. M. & Robertson, J. S. From lethal virus to life-saving vaccine: developing inactivated vaccines for pandemic influenza. *Nat. Rev. Microbiol.* **2**, 842–847 (2004).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

124.124.

Tahir Ul Qamar, M. et al. Epitope-based peptide vaccine design and target site depiction against Middle East respiratory syndrome coronavirus: an immune-informatics study. *J. Transl Med.* **17**, 362 (2019).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

125.125.

Watanabe, Y., Allen, J. D., Wrapp, D., McLellan, J. S. & Crispin, M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* **369**, 330–333 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

126.126.

Wang, H. et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell* **182**, 713–721.e9 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

127.127.

Gao, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* **369**, 77–81 (2020).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

128.128.

Zeng, L. Mucosal adjuvants: opportunities and challenges. *Hum. Vaccin. Immunother.* **12**, 2456–2458 (2016).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

129.129.

Iwata-Yoshikawa, N. et al. 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.* **88**, 8597–8614 (2014).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

130.130.

Del Giudice, G., Rappuoli, R. & Didierlaurent, A. M. Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin. Immunol.* **39**, 14–21 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

131.131.

HogenEsch, H., O'Hagan, D. T. & Fox, C. B. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *NPJ Vaccines* **3**, 51 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

132.132.

Mou, H. et al. The receptor binding domain of the new Middle East respiratory syndrome coronavirus maps to a 231-residue region in the spike protein that efficiently elicits neutralizing antibodies. *J. Virol.* **87**, 9379–9383 (2013).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

133.133.

Guo, Y. et al. Elicitation of immunity in mice after immunization with the S2 subunit of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *DNA Cell Biol.* **24**, 510–515 (2005).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

134.134.

Zhou, Y., Jiang, S. & Du, L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert. Rev. Vaccines* **17**, 677–686 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

135.135.

Oscherwitz, J. The promise and challenge of epitope-focused vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* **12**, 2113–2116 (2016).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

136.136.

Du, L. et al. Recombinant receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein expressed in mammalian, insect and *E. coli* cells elicits potent neutralizing antibody and protective immunity. *Virology* **393**, 144–150 (2009).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

137.137.

Donaldson, B., Lateef, Z., Walker, G. F., Young, S. L. & Ward, V. K. Virus-like particle vaccines: immunology and formulation for clinical translation. *Expert. Rev. Vaccines* **17**, 833–849 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

138.138.

Lu, X. et al. Immune responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus induced by virus-like particles in mice. *Immunology* **122**, 496–502 (2007).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

139.139.

Lokugamage, K. G. et al. Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV. *Vaccine* **26**, 797–808 (2008).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

140.140.

Naskalska, A. et al. Novel coronavirus-like particles targeting cells lining the respiratory tract. *PLoS ONE* **13**, e0203489 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

141.141.

Business Wire. Medicago announces positive results in animal trials for its vaccine candidate against COVID-19. STT <https://www.sttinfo.fi/tiedote/medicago-announces-positive-results-in-animal-trials-for-its-vaccine-candidate-against-covid-19?publisherId=58763726&releaseId=69881188> (2020).

142.142.

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W. & Weissman, D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **17**, 261–279 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

143.143.

Jackson, N. A. C., Kester, K. E., Casimiro, D., Gurunathan, S. & DeRosa, F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *NPJ Vaccines* **5**, 11 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

144.144.

Lutz, J. et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines* **2**, 29 (2017).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

145.145.

Corbett, K. S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

146.146.

Jackson, L. A. et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483> (2020). This clinical phase I study evaluates an mRNA-based COVID-19 vaccine expressing the S protein, showing induction of strong neutralizing antibody and CD4 T cell responses in most participants and representing the second published human COVID-19 vaccine trial in the world.⁺

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

147.147.

Mulligan, M. J. 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).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

148.148.

Sahin, U. et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. Preprint at *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

149.149.

Petsch, B. et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nat. Biotechnol.* **30**, 1210–1216 (2012).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

150.150.

Chahal, J. S. et al. Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and Toxoplasma gondii challenges with a single dose. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **113**, E4133–E4142 (2016).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

151.151.

Schnee, M. et al. An mRNA vaccine encoding rabies virus glycoprotein induces protection against lethal infection in mice and correlates of protection in adult and newborn pigs. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **10**, e0004746 (2016).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

152.152.

Bahl, K. et al. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol. Ther.* **25**, 1316–1327 (2017).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

153.153.

Pardi, N. et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* **543**, 248–251 (2017).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

154.154.

Chahal, J. S. et al. An RNA nanoparticle vaccine against Zika virus elicits antibody and CD8 + T cell responses in a mouse model. *Sci. Rep.* **7**, 252 (2017).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

155.155.

Alberer, M. et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet* **390**, 1511–1520 (2017).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

156.156.

Hobernik, D. & Bros, M. DNA vaccines—how far from clinical use? *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3605 (2018).

[Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

157.157.

Smith, T. R. F. et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat. Commun.* **11**, 2601 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

158.158.

Yu, J. et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abc6284> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

159.159.

Lichty, B. D., Breitbach, C. J., Stojdl, D. F. & Bell, J. C. Going viral with cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **14**, 559–567 (2014).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

160.160.

Mohn, K. G.-I., Smith, I., Sjursen, H. & Cox, R. J. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum. Vaccin. Immunother.* **14**, 571–578 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

161.161.

Low, N. et al. A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1519–1529 (2015).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

162.162.

Satti, I. et al. Safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccine MVA85A delivered by aerosol in BCG-vaccinated healthy adults: a phase 1, double-blind, randomised

controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* **14**, 939–946 (2014). Mohn et al. (2018), Low et al. (2015) and Satti et al. provide three successful examples of implementing respiratory mucosal delivery of virus-based vaccines to humans, each against a different type of respiratory mucosal pathogen.

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

163.163.

Burton, D. R. & Walker, L. M. Rational vaccine design in the time of COVID-19. *Cell Host Microbe* **27**, 695–698 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

164.164.

World Economic Forum. 3 challenges in creating a coronavirus vaccine – and how they are being overcome. *World Economic Forum* <https://www.weforum.org/agenda/2020/05/coronavirus-covid-19-vaccine-industry/> (2020). This commentary identifies the three biggest hurdles to COVID-19 vaccine development and vaccination implementation as developing and selecting the safest and most effective vaccine, acquiring large-scale manufacturing capacities and ensuring transparent and fair vaccine distribution.

165.165.

Bollyky, T. J., Gostin, L. O. & Hamburg, M. A. The equitable distribution of COVID-19 therapeutics and vaccines. *JAMA* **323**, 2462 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

166.166.

Laczkó, D. et al. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. *Immunity* <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019> (2020).

167.167.

McKay, P. F. et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat. Commun.* **11**, 3523 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

168.168.

Sánchez-Ramón, S. et al. Trained immunity-based vaccines: a new paradigm for the development of broad-spectrum anti-infectious formulations. *Front. Immunol.* **9**, 2936 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

169.169.

Netea, M. G. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 375–388 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

170.170.

de Bree, L. C. J. et al. Non-specific effects of vaccines: current evidence and potential implications. *Semin. Immunol.* **39**, 35–43 (2018).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

171.171.

Uthayakumar, D. et al. Non-specific effects of vaccines illustrated through the BCG example: from observations to demonstrations. *Front. Immunol.* **9**, 2869 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

172.172.

Kaufmann, E. et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell* **172**, 176–190.e19 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

173.173.

Cirovic, B. et al. BCG vaccination in humans elicits trained immunity via the hematopoietic progenitor compartment. *Cell Host Microbe* <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.014> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

174.174.

Arts, R. J. W. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* **23**, 89–100.e5 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

175.175.

Verrall, A. J. et al. Early clearance of mycobacterium tuberculosis is associated with increased innate immune responses. *J. Infect. Dis.* **221**, 1342–1350 (2019).

[Google Scholar](#)

176.176.

Moorlag, S. J. C. F. M., Arts, R. J. W., van Crevel, R. & Netea, M. G. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 1473–1478 (2019).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

177.177.

Covián, C., Retamal-Díaz, A., Bueno, S. M., Kalergis, A. M. & Could, B. C. G. Vaccination induce protective trained immunity for SARS-CoV-2? *Front. Immunol.* **11**, 970 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

178.178.

O'Neill, L. A. J. & Netea, M. G. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 335–337 (2020). This is an overview of the current global effort in clinically testing the potential non-specific protective effect of BCG, a human TB vaccine, on controlling COVID-19 infection and severity, based on the concept of trained innate immunity.

[PubMed Article](#) [CAS](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

179.179.

Ordovas-Montanes, J., Beyaz, S., Rakoff-Nahoum, S. & Shalek, A. K. Distribution and storage of inflammatory memory in barrier tissues. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 308–320 (2020).

[CAS](#) [PubMed Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

180.180.

Cardani, A., Boulton, A., Kim, T. S. & Braciale, T. J. Alveolar macrophages prevent lethal influenza pneumonia by inhibiting infection of type-1 alveolar epithelial cells. *PLoS Pathog.* **13**, e1006140 (2017).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

181.181.

Guillon, A. et al. Pneumonia recovery reprograms the alveolar macrophage pool. *JCI Insight* **5**, e133042 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

182.182.

Lakdawala, S. S. & Menachery, V. D. The search for a COVID-19 animal model. *Science* **368**, 942–943 (2020).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

183.183.

Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S. & Li, F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* **94**, e00127-20 (2020).

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

184.184.

Rockx, B. et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* **368**, 1012–1015 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

185.185.

Munster, V. J. et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

186.186.

Shi, J. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science* **368**, 1016–1020 (2020). **Together with Lakdawala and Menachery (2020), Shi et al. provide information on the pros and cons of various animal models of COVID-19 for pathogenesis, immunity and vaccine studies.**

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

187.187.

Zhao, X. et al. Broad and differential animal ACE2 receptor usage by SARS-CoV-2. *J. Virol.* <https://doi.org/10.1128/JVI.00940-20> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

188.188.

Bao, L. et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* **583**, 830–833 (2020).

[CAS](#) [PubMed](#) [Article](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

[Download references](#)