



## Review Article

# A Comprehensive Review of Vaccines against Covid-19

Phan Hong Minh, Vu Khanh Linh, Nguyen Thanh Hai, Bui Thanh Tung\*

*VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

Received 30 August 2021

Revised 5 September 2021; Accepted 5 September 2021

**Abstract:** The globe is engulfed by one of the most extensive public health crises as COVID-19 has become a leading cause of death worldwide. COVID-19 was first detected in Wuhan, China, in December 2019, causing the severe acute respiratory syndrome. This review discusses issues related to Covid-19 vaccines, such as vaccine development targets, vaccine types, efficacy, limitations and development prospects.

**Keywords:** Covid-19, SARS-CoV-2, vaccine, spike protein.

\* Corresponding author.

*E-mail address:* [tungasia82@gmail.com](mailto:tungasia82@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4365>

# Tổng quan tình hình phát triển vaccin chống lại COVID-19

Phan Hồng Minh, Vũ Khánh Linh, Nguyễn Thanh Hải, Bùi Thanh Tùng\*

*Trường Đại Học Y Dược, Đại Học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 31 tháng 8 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 5 tháng 9 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 5 tháng 9 năm 2021

**Tóm tắt:** Thế giới hiện nay đang ở một trong những cuộc khủng hoảng sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng khi COVID-19 trở thành một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Virus SARS-CoV-2 được phát hiện lần đầu tại Vũ Hán, Trung Quốc vào tháng 12 năm 2019, gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng. Nỗ lực toàn cầu để chống lại virus SARS-CoV-2 là cần phát triển một loại vaccin an toàn và hiệu quả. Trong bài viết này chúng tôi trình bày về các vấn đề liên quan đến vaccin COVID-19 bao gồm các đích để phát triển vaccin, các loại vaccin, hiệu quả, hạn chế và triển vọng phát triển.

*Từ khóa:* COVID-19, SARS-CoV-2, Vaccin, Protein S.

## 1. Giới thiệu

COVID-19 là một bệnh truyền nhiễm gây viêm đường hô hấp cấp, có nguồn gốc từ một chợ hải sản thuộc thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [1]. Vào ngày 11 tháng 01 năm 2020, ca bệnh đầu tiên đã được báo cáo. Dịch bệnh lây lan mạnh mẽ do sự di cư của lượng lớn người Trung Quốc trong dịp Tết âm lịch 2020 [2]. Tính đến ngày 20/08/2021, toàn thế giới ghi nhận 209.876.613 ca nhiễm COVID-19 và 4.400.284 người tử vong [3]. Tính đến ngày 20/08/2021, Việt Nam có 323.000 ca mắc COVID-19 và 7.540 ca tử vong. Các triệu chứng của COVID-19 rất đa dạng, tuy nhiên một số người mắc bệnh không có triệu chứng. Các triệu chứng bao gồm: sốt, đau họng, ho, khó thở, nhức đầu, mệt mỏi, đau cơ,... Thời gian ủ bệnh từ 2-14 ngày [4]. Ngoài ra, người bị nhiễm COVID-19 có thể mắc các bệnh kèm theo như đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh về tim mạch và hô hấp, khiến tình trạng bệnh xấu đi [5]. COVID-19 có thể được kiểm soát bằng một số biện pháp như

giãn cách xã hội, đeo khẩu trang, thuốc kháng virus mới và một loại vaccin hiệu quả. Mặc dù có thể phát triển miễn dịch cộng đồng thông qua việc thu được khả năng miễn dịch qua các bệnh nhiễm trùng, nhưng số người tử vong và hậu quả sẽ rất tàn khốc [6]. Điều này đã được ghi nhận ở Thụy Điển, nơi các nhà chức trách cho rằng bằng cách lây nhiễm cho 60% dân số, khả năng miễn dịch cộng đồng sẽ đủ để bảo vệ những người dễ bị tổn thương hơn. Tuy nhiên điều này không thành công và số người chết do COVID-19 ở Thụy Điển gấp 5 lần ở Đức [7]. Do đó, phát triển một loại vaccin hiệu quả là việc quan trọng cần thiết và được coi là cách thực tế duy nhất để thiết lập miễn dịch cộng đồng.

Quá trình phát triển vaccin hiệu quả thường mất trung bình 10 năm, nhưng trong trường hợp vaccin COVID-19, tính đến cuối tháng 8 năm 2020, đã có gần 200 vaccin đã được phát triển. Trong đó có 30 loại vaccin đang được thử nghiệm lâm sàng và 8 loại đã bước vào thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 vào giữa tháng 5 năm 2020 bao gồm vaccin AZD1222 của

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tungasia82@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4365>

AstraZeneca/Oxford và mRNA-1273 của Moderna [8].

Để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng, các thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng phải được tiến hành một cách cẩn trọng để có thể phát triển một loại vaccin an toàn và hiệu quả [9]. Ngoài ra, câu hỏi liệu đột biến spike protein có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của vaccin cũng được đề cập vì cũng là các vấn đề tiềm ẩn có thể phát sinh khi sản xuất vaccin theo dõi nhanh. Việc chấp nhận vaccin của cộng đồng cũng là một thách thức lớn đối với việc sản xuất vaccin theo dõi nhanh [8].

## 2. Virus SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 có nguồn gốc từ một chợ hải sản thuộc thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [1]. Các biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất bao gồm ho, sốt, khó thở, đau cơ hoặc mệt mỏi với hơn một nửa số bệnh nhân bị khó thở [10, 11]. Sốt được thấy ở phần lớn người trưởng thành, ít hơn ở trẻ em [10]. Các kết quả xét nghiệm phổ biến nhất bao gồm tăng protein phản ứng C (CRP), tăng lactate dehydrogenase (LDH), giảm lympho và albumin [10]. Thời gian prothrombin và nồng độ D-dimer cao hơn đã được ghi nhận ở những người được nhận vào phòng hồi sức cấp cứu (ICU) [11]. 36,8% bệnh nhân có các bệnh đi kèm - phổ biến nhất là tăng huyết áp, bệnh tim mạch và tiểu đường [10].

Coronavirus (CoV), bao gồm SARS-CoV, MERS-CoV và SARS-CoV-2, gồm một sợi RNA dương bản [12]. Bộ gen của virus SARS-CoV-2 mã hóa 9860 acid amin, có chiều dài là 29881 bp [13]. Các protein cấu trúc quan trọng nhất là protein S, protein vỏ (E), protein màng (M) và protein nucleocapsid (N) [14]. Homotrimers của protein S tạo nên các gai trên bề mặt virus và chúng có nhiệm vụ gắn vào các thụ thể của vật chủ [15]. Protein M có ba miền xuyên màng và nó định hình virion, thúc đẩy độ cong của màng và liên kết với nucleocapsid [16]. Protein E đóng vai trò quan trọng trong quá trình bệnh sinh của virus, nó cấu thành và giải phóng virus [17]. Protein N chứa hai miền, cả hai đều có thể liên kết bộ gen RNA của virus thông qua

các cơ chế khác nhau. Theo báo cáo, protein N có thể liên kết với protein nsp3 để giúp kết nối bộ gen với RTC, và đóng gói bộ gen được bao bọc thành các virion [18].

Một số lượng lớn các protein S được glycosyl hóa bao phủ bề mặt của SARS-CoV-2 và liên kết với enzym chuyển angiotensin 2 (ACE2) của tế bào chủ, làm trung gian cho sự xâm nhập của tế bào virus [19]. Khi protein S liên kết với thụ thể, TM (Transmembrane/Xuyên màng) protease serine 2 (TMPRSS2), một loại TM protease serine loại 2 nằm trên màng tế bào chủ, thúc đẩy sự xâm nhập của virus vào tế bào bằng cách kích hoạt protein S. Khi virus xâm nhập vào tế bào, ARN của virus được giải phóng, các polyprotein được dịch mã từ bộ gen ARN, quá trình sao chép và phiên mã của bộ gen ARN virus xảy ra. ARN của virus được sao chép, và các protein cấu trúc được tổng hợp, lắp ráp và đóng gói trong tế bào chủ, sau đó các phần tử virus được giải phóng [18].

## 3. Đáp ứng miễn dịch với SARS-CoV-2

Một phản ứng miễn dịch mạnh mẽ là điều cần thiết để loại bỏ việc lây nhiễm SARS-CoV-2 từ cơ thể người. Một nghiên cứu được công bố trên tạp chí Cell cho thấy những người bị nhiễm có phản ứng tế bào T mạnh mẽ với virus, điều này có thể giúp họ hồi phục sau khi nhiễm virus [20, 21]. Kết quả cho thấy tất cả các bệnh nhân mang tế bào T trợ giúp đều nhận ra spike protein trên SARS-CoV-2. Những tế bào T trợ giúp này cũng chống lại một số protein khác của SARS-CoV-2. Như vậy, tế bào T đóng một vai trò trong việc loại bỏ SARS-CoV-2. Tế bào T trợ giúp kích thích tế bào B giải phóng thêm kháng thể và tế bào T trợ giúp cũng kích thích tế bào T gây độc tế bào. Tế bào T gây độc tế bào đã được chứng minh ở 70% bệnh nhân đã từng nhiễm bệnh. Điều thú vị là 34% số người không bị nhiễm trong cùng một nghiên cứu đã được chứng minh là có tế bào T trợ giúp có thể phản ứng với sự lây nhiễm SARS-CoV-2 [20, 21]. Phân tích sâu hơn về các mẫu máu được thu thập từ năm 2015 đến năm 2018 cho thấy các tế bào T trợ

giúp này có thể được kích hoạt từ một lần nhiễm virus corona trước đó vì có một số điểm tương đồng về protein S giữa các virus corona khác nhau. Trong một nghiên cứu khác được công bố trên tạp chí Nature, phản ứng của tế bào T với nucleocapsid protein (NP) và phản ứng của tế bào T nhớ với protein NP của SARS-CoV đã được khảo sát. Kết quả cho thấy những bệnh nhân hồi phục sau COVID-19 đã được chứng minh cả tế bào TCD4+ và TCD8+ đều chống lại protein NP [22]. Họ cũng nói rằng những người đã khỏi bệnh sau khi nhiễm SARS-CoV vẫn sở hữu các tế bào T đặc hiệu với SARS-CoV, đặc biệt là chống lại protein NP và ngoài ra, các tế bào T này đã chứng minh khả năng phản ứng chéo với protein NP của SARS-CoV-2 [22]. Phân tích sự hiện diện của tế bào T ở những người không bị nhiễm SARS-CoV-2 cũng được tiến hành và kết quả cho thấy tế bào T phản ứng đặc hiệu với SARS-CoV-2 đã được phát hiện nhưng ở mức độ thấp hơn đối với protein NP và ở mức độ lớn hơn đối với các protein khác. Những phát hiện này ủng hộ lý thuyết rằng phản ứng miễn dịch tế bào T có thể được kích thích sau khi tiếp xúc với các virus corona beta khác [22]. Do đó, khả năng miễn dịch lâu dài từ lần nhiễm virus corona trước đó có thể giúp bảo vệ chống lại SARS-CoV-2 và làm tăng khả năng miễn dịch tế bào T lâu dài sẽ tồn tại ở những bệnh nhân đã hồi phục COVID-19.

Có rất nhiều sự quan tâm xung quanh phản ứng của tế bào T nhớ từ những người đã từng bị nhiễm SARS-CoV-2. Kết quả từ các nghiên cứu được thiết kế để phân tích kháng thể từ những người đã nhiễm COVID-19 cho thấy hiệu giá kháng thể IgG tăng trong 3 tuần đầu sau khi khởi phát triệu chứng [23, 24]. Mặc dù nồng độ IgG giảm vào tháng thứ hai kể từ khi bắt đầu có triệu chứng, mức này vẫn trên ngưỡng và có thể phát hiện được trong huyết thanh, điều này cho thấy khả năng bảo vệ chống lại sự tái nhiễm nhưng cần nghiên cứu thêm để xác định rõ hơn thời gian phản ứng của IgG. Kiểm tra đáp ứng miễn dịch sau khi nhiễm SARS-CoV chỉ ra rằng đáp ứng IgG đặc hiệu giảm trong vòng 2 năm đầu nhiễm bệnh và có thể phát hiện được ở tất cả bệnh nhân

trong 16 tháng đầu nhưng được ghi nhận là hầu như không phát hiện được ở khoảng 11,8% bệnh nhân trong tháng thứ 24 [24, 25]. Tương tự như vậy, đối với đáp ứng NAb đặc hiệu (kháng thể trung hòa đặc hiệu) của SARS-CoV, nồng độ NAb có thể được phát hiện trong vòng 2 năm sau khi nhiễm bệnh nhưng mức độ này bắt đầu giảm vào tháng thứ 16 sau khi theo dõi [24, 25]. Hơn nữa, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tốc độ giảm nồng độ NAb ở nam giới nhanh hơn phụ nữ.

Một số nghiên cứu và báo cáo đã nhấn mạnh phản ứng của NAb đối với các loại vaccin COVID-19 khác nhau. Tuy nhiên, việc xem xét các phản ứng của tế bào T cũng quan trọng không kém vì chúng tạo khả năng miễn dịch lâu dài và bền vững. Phản ứng của tế bào T trước đây chưa được nhấn mạnh một phần do việc kiểm tra phản ứng của tế bào T ở những người tham gia thử nghiệm khó khăn hơn, đặc biệt là ở một nhóm dân số lớn hơn [26]. Điều quan trọng là đảm bảo rằng vaccin không chỉ tạo ra số lượng NAbs cao hơn mà còn đáp ứng tốt tế bào T để đảm bảo miễn dịch lâu dài và hiệu quả chống lại SARS-CoV-2 [26].

#### 4. Các đích để phát triển vaccin COVID-19

CoV, bao gồm SARS-CoV, MERS-CoV và SARS-CoV-2, gồm một sợi RNA dương bản [12]. Các protein cấu trúc quan trọng nhất là protein S, protein vỏ (E), protein màng (M) và protein nucleocapsid (N) [14]. Nhiều ứng cử viên vaccin COVID-19 được thiết kế sử dụng spike protein (protein S) hoặc một phần của nó làm chất sinh miễn dịch, một tác nhân có khả năng tạo ra các phản ứng miễn dịch [27]. Việc sử dụng protein S làm chất sinh miễn dịch đã được chứng minh từ việc phát triển vaccin SARS và MERS trước đó, vaccin có thể tạo ra phản ứng kháng thể mạnh mẽ chống lại protein S có hiệu quả đáng kể trong việc ngăn chặn sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ trong quá trình lây nhiễm tự nhiên [28]. Protein S là protein bề mặt của virus liên kết với enzym chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2), một thụ thể protein trên bề mặt tế bào người, là trung gian giúp virus xâm nhập vào tế bào người [19]. Protein S bao gồm

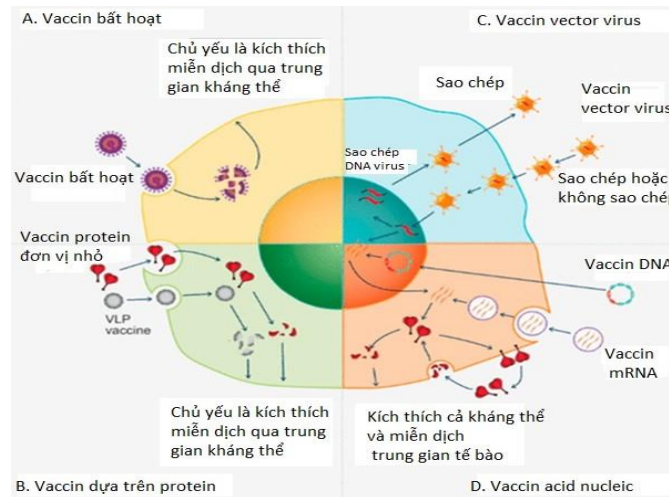
1273 acid amin và hai miền chính: miền S1 và miền S2. Miền S1 là nơi tập trung của miền liên kết thụ thể (RBD), chịu trách nhiệm liên kết protein S với thụ thể ACE2, sự liên kết này gây ra những thay đổi cấu trúc phức tạp [29]. Protein S của CoV, đặc biệt là RBD, có thể tạo ra kháng thể trung hòa (NABs) và đáp ứng miễn dịch tế bào T [30]. Một nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng IgG đặc hiệu với RBD của SARS-CoV-2 chiếm một nửa số phản ứng kháng thể do protein S gây ra [31]. Các kháng thể đặc hiệu với RBD và tế bào T cũng được phát hiện trong huyết thanh của bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 đã khỏi bệnh [32]. Hơn nữa, hiệu giá NAb có tương quan đáng kể với nồng độ IgG, và hiệu giá IgG đặc hiệu với RBD được đề xuất như một đại diện cho khả năng trung hòa chống lại sự lây nhiễm SARS-CoV-2 [32]. Việc gây sinh miễn dịch với RBD bước đầu đã thành công trong việc tạo ra NABs ở động vật gặm nhấm mà không có cơ chế tăng cường điều hòa miễn dịch phụ thuộc vào kháng thể [33]. Do đó, RBD là một đích đầy hứa hẹn đối với việc phát triển vaccin COVID-19.

Ngoài protein S, các protein khác như protein N, protein M, protein không cấu trúc (nsps),... có thể có tiềm năng hoạt động như

kháng nguyên [34, 35]. Một nghiên cứu khác báo cáo rằng các kháng thể với protein M thể hiện hiệu giá trung hòa cao đối với sự lây nhiễm SARS-CoV, điều này cho thấy tầm quan trọng của protein M trong việc phát triển một loại vaccin hiệu quả dựa trên protein này [36]. Gần đây, các nhà khoa học nhận thấy phản ứng của các tế bào TCD4+ chủ yếu chống lại các protein S, M và N và một phần chống lại nsp3, nsp4 và ORF8 [20]. Các phản ứng của tế bào TCD8+ với protein M và protein S được công nhận mạnh mẽ, phản ứng đáng kể được quan sát thấy đối với các kháng nguyên khác như nsp6, ORF3a và protein N [20].

### 5. Các loại vaccin COVID-19 hiện nay: hiệu quả, hạn chế và triển vọng phát triển

Phát triển vaccin là phương pháp hữu hiệu nhất để có thể ngăn ngừa sự lây lan của virus SARS-CoV-2 hiện nay. Sau đây chúng tôi trình bày tóm tắt các loại vaccin hiện nay đang được phát triển, hiệu quả, hạn chế và triển vọng của từng loại. Hình 1 tóm tắt các dạng vaccin và cách thức sinh miễn dịch.



Hình 1. Các dạng vaccin và cách thức sinh miễn dịch trong tế bào. (A) Vaccin bất hoạt dẫn đến phổ kháng nguyên rộng hơn khi nó được các tế bào tiếp nhận và phân hủy. (B) Vaccin dựa trên protein tạo ra phản ứng tập trung hơn đối với kháng nguyên được nhắm mục tiêu khi nó được tế bào tiếp nhận và xử lý thành nhiều biểu mô. (C) Vaccin vector virus cung cấp DNA mã hóa kháng nguyên đến các tế bào, tăng cường phản ứng viêm và khả

năng miễn dịch. (D) Vaccin acid nucleic xâm nhập vào tế bào và đóng vai trò là khuôn mẫu phiên mã / dịch mã để tổng hợp kháng nguyên protein [37].

## 5.1. Vaccin Acid Nucleic

### 5.1.1. Vaccin DNA

Ngày từ năm 1990, các nhà khoa học đã chỉ ra rằng việc tiêm trực tiếp các axit nucleic nguyên vẹn vào cơ của chuột là một chiến lược tiêm phòng có khả năng hữu ích [38]. Có một số lợi thế đối với phương pháp tiêm chủng dựa trên DNA, bao gồm sự ổn định tăng đáng kể của DNA so với RNA và tiềm năng của cấu trúc DNA để tạo ra một số lượng lớn các phân tử mRNA, do đó làm tăng khả năng đáp ứng miễn dịch của kháng nguyên đích. Ngoài ra, tính ổn định về nhiệt của DNA giúp vaccin sản xuất dựa trên DNA có ít yêu cầu bảo quản lạnh hơn so với các vaccin dựa trên mRNA của chúng. Vaccin DNA sử dụng DNA plasmid có chứa một trình tự vùng khởi đầu của động vật có vú và một gen chuyển mã hóa kháng nguyên protein, như protein S trong trường hợp vaccin COVID-19. Vaccin này dễ dàng sản xuất trong ống nghiệm và rất ổn định ở nhiệt độ phòng, điều này giúp đơn giản hóa việc bảo quản và phân phối loại

vaccin này và có thể thiết thực hơn để sử dụng ở các khu vực lưu hành của các nước đang phát triển [39]. Nguyên lý của vaccin DNA có thể dễ dàng điều chỉnh để sản xuất ra một loại vaccin mới cho một kháng nguyên khác. Trong các nghiên cứu lâm sàng ban đầu, vaccin DNA có liên quan đến tính sinh miễn dịch thấp khi chúng được đưa vào cơ thể bằng cách tiêm truyền thống mà không sử dụng chất bổ trợ hoặc các dụng cụ phân phối khác [40]. Hiện tại chưa có vaccin DNA nào được chấp thuận, nhưng đang có 11 loại vaccin đang được nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1). Vaccin DNA được phân phối trong da INO-4800, phát triển bởi Inovio Pharmaceuticals, mã hóa một protein S có chiều dài đầy đủ và được đưa vào giai đoạn 2 của thử nghiệm lâm sàng vào tháng 12 năm 2020 [41]. Báo cáo sơ bộ từ thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 cho thấy INO-4800 an toàn và được dung nạp tốt ở những người tham gia thử nghiệm. INO-4800 có khả năng sinh miễn dịch ở mọi đối tượng về mặt tạo ra kháng thể trung hòa và / hoặc miễn dịch tế bào thông qua tế bào T [42].

Bảng 1. Vaccin nucleic (DNA) chống lại COVID-19 trong các thử nghiệm lâm sàng

	Nhà sản xuất/Nhà phát triển	Vaccin (số đăng ký CAS)	Thử nghiệm lâm sàng	Đường dùng/số liều
DNA	Inovio Pharmaceuticals/International Vaccine Institute (USA)	INO-4800 (2535490-43-6)	Phase 2/3	ID (2)
	Osaka University/AnGes/Takara Bio (Japan)	AG0301-COVID-19 (2541593-92-2); AG0302-COVID-19 (2541593-93-3)	Phase 2/3	IM (2)
	Cadila Healthcare Limited (India)	ZyCoV-D (2541524-47-2)	Phase 3	ID (3)
	Genexine Consortium (South Korea)	GX-19 (2541485-67-8)	Phase 1/2	IM (2)
	Symvivo (Canada)	bacTRL-Spike	Phase 1	Oral (1)
	Providence Health & Services (USA)	CORVax	Phase 1	ID (2)
	Entos Pharmaceuticals Inc. (Canada)	Covigenix VAX-001	Phase 1	IM (2)
	GeneOne Life Science, Inc. (South Korea)	GLS-5310	Phase 1/2	ID (2)
	University of Sydney, Bionet Co., Ltd. Technovalia (Australia)	COVIGEN	Phase 1	IM (2)

	Takis/Rottapharm Biotech (Italy)	COVID-eVax	Phase 1/2	IM (ND)
	Takis/Rottapharm Biotech (Italy)	COVID-eVax	Phase 1/2	IM (ND)

### 5.1.2. Vaccin mRNA

Vaccin mRNA (mRNA là viết tắt của "Messenger RNA") là một trong những loại vaccin đầu tiên được phép sử dụng tại Mỹ. SARS-CoV-2 là một virus RNA, có RNA (acid ribonucleic) là vật liệu di truyền.

Để kích hoạt phản ứng miễn dịch của cơ thể giúp cơ thể chống lại các bệnh truyền nhiễm, cách cổ điển của nhiều loại vaccin trước đây là đưa một lượng virus hoặc vi khuẩn đã bị bất hoạt hoặc làm suy yếu vào cơ thể con người. Vaccin mRNA là một loại vaccin mới nhưng không giống cách thức của các vaccin cổ điển. Loại vaccin này dạy các tế bào cơ thể con người tạo ra một loại protein hoặc một phần của protein - protein này sẽ kích hoạt phản ứng miễn dịch bên trong cơ thể con người. Phản ứng miễn dịch đó sẽ tạo ra kháng thể giúp bảo vệ cơ thể không bị nhiễm bệnh nếu virus thực sự xâm nhập vào cơ thể con người. Vaccin mRNA sẽ hướng dẫn cho các tế bào của cơ thể con người tạo ra các "mảnh" vô hại - được gọi là "spike protein". Loại protein này được tìm thấy trên bề mặt của virus gây ra COVID-19. Khi vaccin mRNA COVID-19 tiêm vào cơ thể, các mRNA sẽ đi vào và nằm bên trong các tế bào miễn dịch, kích thích các tế bào tạo ra các mảnh protein. Sau khi mảnh protein được tạo ra, tế bào sẽ phá vỡ các mRNA và loại bỏ chúng. Tiếp theo, các tế bào sẽ đưa các mảnh protein lên trên bề mặt, hệ thống miễn dịch của cơ thể sẽ nhận ra các mảnh protein không thuộc về cơ thể và bắt đầu tạo ra các phản ứng miễn dịch và tạo ra kháng thể chống lại các mảnh protein này, quá trình này giống như quá trình nhiễm COVID-19 tự nhiên. Sau một thời gian, cơ thể học được cách bảo vệ chống lại sự lây nhiễm COVID-19 trong tương lai. Như vậy, vaccin mRNA mang lại lợi ích giống như tất cả các loại vaccin khác, là giúp cơ thể chống lại sự tấn công của virus gây bệnh COVID-19. Vaccin mRNA tuy được xem là mới nhưng loại vaccin này đã được nghiên cứu trong nhiều thập kỷ. Gần đây,

sự quan tâm đến những loại vaccin mRNA ngày càng tăng lên vì có thể phát triển trong các phòng thí nghiệm với các vật liệu sẵn có. Quy trình tạo ra vaccin này có thể được tiêu chuẩn hóa và mở rộng quy mô, giúp cho việc phát triển vaccin nhanh hơn và khối lượng lớn hơn so với các phương pháp sản xuất vaccin truyền thống. Các loại vaccin mRNA đã được nghiên cứu trước đây đối với bệnh cúm, Zika, bệnh dại và cytomegalovirus (CMV). Ngay sau khi có thông tin về virus gây ra COVID-19, các nhà khoa học đã nhanh chóng thiết kế ra vaccin mRNA COVID-19. Các vaccin mRNA bao gồm mRNA mang tính di truyền của các kháng nguyên protein với mRNA được đóng gói trong các hạt nano lipid (LNP). Sau khi tiêm chủng, LNP-mRNA được phân phối đến dịch bào của tế bào chủ và sau đó mRNA được sử dụng làm khuôn tổng hợp kháng nguyên protein. Trong nhiều vaccin mRNA COVID-19 đang được nghiên cứu, mã di truyền của protein S có chiều dài đầy đủ được phân phối và dịch thành protein S bằng cách sử dụng bộ máy tạo protein của tế bào chủ trong tế bào. Tương tự với vaccin vector và vaccin DNA, vaccin mRNA cũng có khả năng tạo ra cả kháng thể và phản ứng của tế bào T, vì kháng nguyên protein được tạo ra trong tế bào của người được tiêm chủng. Ngoài ra, sự biểu hiện kháng nguyên sau khi tiêm chủng mRNA chỉ là thoáng qua, hạn chế sự tồn tại của kháng nguyên trong cơ thể. Những đặc tính này cho thấy mRNA có thể là một nền tảng nhanh chóng, an toàn và hiệu quả để phát triển vaccin.

Thiết kế vaccin mRNA thông thường bao gồm một khung đọc mở của kháng nguyên đích (trong trường hợp này là protein đột biến) với đuôi 3 polyadenyl hóa [43], thường tạo ra cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào [44]. Một trở ngại đáng kể đối với sự phát triển vaccin mRNA là xu hướng phân hủy mRNA; do đó, sự ổn định và sự dịch mã mRNA nội bào thích hợp là rất quan trọng cho sự thành công của các vaccin này [45]. Nhiều chiến lược khác nhau đã được phát triển để giải quyết những vấn đề này, bao gồm

loại bỏ RNA sợi đôi [46] và nhúng mRNA vào các hạt nano lipid [44]. Các phương tiện phân phối hạt nano lipid được sử dụng như chất bổ trợ, dẫn đến tăng đáp ứng của tế bào B và tế bào mầm T [47]. Ứng cử viên vaccin mRNA SARS-CoV-2 hàng đầu đang được phát triển với sự hợp tác giữa Viện Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Quốc gia (NIAID) và Moderna. Vaccin mRNA-1273, mã hóa kháng nguyên spike protein-2, được tạo thành từ glycoprotein SARS-CoV-2 với gai xuyên màng và vị trí phân cắt S1-S2 [48]. Ban đầu, vaccin được đánh giá trên linh trưởng và đã thành công với việc gây phản ứng kháng thể trung hòa kháng SARS-CoV-2 mạnh mẽ và bảo vệ khỏi tổn thương phổi nhanh chóng [49, 50]. BioNTech và Pfizer đã tạo ra bốn vaccin dựa trên mRNA được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu (Bảng 1), hai trong số đó được tiến hành thử nghiệm thêm. Dựa trên các kết quả sơ bộ được công bố gần đây, BNT162b2 làm giảm phản ứng có hại toàn thân đối với vaccin ở tất cả những người tham gia thử nghiệm, đặc biệt là ở người lớn tuổi [51]. Cả BNT và mRNA-1273 đều cần liều tăng cường thứ hai để đảm bảo hiệu giá kháng thể trung hòa cao và khả năng sinh miễn dịch lâu dài. Đáp ứng

của kháng thể với vùng liên kết thụ thể RBD của cả hai loại vaccin cho thấy hiệu giá kháng thể cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân đã khỏi bệnh sau khi nhiễm COVID-19 [48, 52, 53]. Hơn nữa, vaccin BNT162b1 đã chứng minh hiệu giá kháng thể IgG chống RBD tăng gần 15 lần vào ngày 28 sau lần tiêm đầu tiên. Mặc dù những vaccin này gây ra các triệu chứng bất lợi nhẹ sau liều ban đầu, bao gồm mệt mỏi nhẹ, ớn lạnh, nhức đầu, đau cơ và đau cục bộ tại chỗ tiêm, các phản ứng có hại tiến triển khi tăng liều và tiêm liều tăng cường ở một số bệnh nhân từ trung bình đến nặng tại cục bộ và phản ứng toàn thân [48, 52].

Tuy nhiên, do bản chất không ổn định của phân tử RNA, một số vaccin mRNA yêu cầu bảo quản ở nhiệt độ lạnh nghiêm ngặt để phân phối và lưu trữ. Vaccin Pfizer/BioNTech và Moderna mRNA yêu cầu bảo quản ở  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  [53] và  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tương ứng. Tuy nhiên, Công ty CureVac của Đức cho biết vaccin mRNA CVnCOV của họ hiện đang nghiên cứu giai đoạn 2, ổn định trong ba tháng ở  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  và ARCT-021, có thể được bảo quản ở nhiệt độ tủ lạnh bình thường như một công thức đông khô [54].

Bảng 2. Vaccin mRNA

	Nhà sản xuất/Nhà phát triển	Vaccin (số đăng ký CAS)
mRNA	Moderna/NIAID (USA)	mRNA-1273 (2457298-05-2)
mRNA	BioNTech (Germany)//Pfizer (USA)	BNT162b1 (2417899-75-1), BNT162b2 (2417899-77-3)
mRNA	Curevac (Germany)	CVNCOV (2541470-90-8)
saRNA	Arcturus (USA)/Duke-NUS (Singapore)	ARCT-021 (2541451-24-3)
saRNA	Imperial College London (UK)	LNP-nCoVsaRNA (2545641-90-3)
mRNA	Shulan (Hangzhou) Hospital/Center for Disease Control and Prevention of Guangxi Zhuang Autonomous Region (China)	SARS-CoV-2 mRNA vaccine
mRNA	Chulalongkorn University (Thailand)	ChulaCov19
mRNA	Providence Therapeutics (Canada)	PTX-COVID19-B

### 5.1.3. Vaccin mRNA tự khuếch đại (Self-amplifying messenger RNA vaccine: saRNA)

Ngoài các vaccin mRNA không khuếch đại ở trên, gần đây công nghệ vaccin RNA tự khuếch

đại (saRNA) đã được phát triển. Vaccin saRNA được tổng hợp bằng cách sử dụng plasmid của chủng virus viêm não ngựa Trinidad Venezuela (VEEV). Các vùng mã hóa cấu trúc VEEV sau



đó được thay thế bằng protein Spike của SARS-CoV-2, trong khi vùng mã hóa tự khuếch đại của VEEV alphavirus vẫn được bảo tồn [54, 55]. Những vaccin này có nhiều hứa hẹn vì chúng có khả năng tạo ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn vaccin mRNA không sao chép. Tuy nhiên, một nhược điểm lớn của các vaccin này là độ dài do chúng chứa trình tự RNA cho bản sao và protein Spike. Một số vaccin SARS-CoV-2 saRNA hiện đang được nghiên cứu bao gồm các ứng cử viên của Đại học Imperial ở London [54], Arcturus / DUKE-NS, và Đại học Washington [55] (Bảng 2). Tất cả những vaccin này đều sử dụng cấu trúc RNA tự khuếch đại được bao gói trong các hạt nano khác nhau với các đặc tính hỗ trợ [54-56].

## 5.2. Vaccin vector virus

Khác với vaccin virus toàn phần thông thường và vaccin dựa trên protein trực tiếp đưa vào các protein kháng nguyên để kích thích phản ứng miễn dịch của vật chủ, vaccin vector sử dụng các vector virus không gây bệnh để cung cấp các đoạn DNA mã hóa kháng nguyên đến các tế bào chủ để biểu hiện kháng nguyên. Quyết định sử dụng một vector virus cụ thể ban đầu phụ thuộc vào kích thước (theo cặp bazơ) của gen kháng nguyên được chèn vào vì một số vector virus phù hợp hơn những vector khác. Ngoài ra còn có những lo ngại về khả năng miễn dịch và an toàn đã có từ trước trong quần thể đích cũng như tính ổn định di truyền của vector và các vấn đề liên quan đến sản xuất vaccin [57]. Chúng có thể được chia thành hai loại: vaccin vector virus không biến tính và vaccin vector virus tái tạo. Vì vaccin vector virus có khả năng tạo ra kháng nguyên nội sinh, chúng có thể gây ra cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Vaccin vector virus có thể được phát triển và sản xuất nhanh chóng trên quy mô lớn và không cần nhiệt độ quá thấp để vận chuyển và bảo quản. Tuy nhiên, khả năng miễn dịch sẵn có đối với vector có thể hạn chế khả năng của vector trong việc cung cấp vật chất di truyền cho tế bào vật chủ và do đó làm giảm hiệu quả của vaccin.

### 5.2.1. Vaccin vector virus không biến tính

Vaccin vector virus không biến tính đại diện cho một cách tiếp cận tương đối mới và không có vaccin nào thuộc loại này được chấp thuận trước đại dịch này. Tuy nhiên, 12 ứng cử viên vaccin thuộc loại này đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng chống lại COVID-19 (Bảng 3). Các ứng cử viên vaccin vector virus được sử dụng rộng rãi nhất cho vaccin SARS-CoV-2 không biến tính dựa trên virus adenovirus (Bảng 3). Adenovirus là những virus DNA sợi đôi thường làm cho quá trình sao chép không hiệu quả thông qua việc xóa bỏ vùng E1 của chúng [58]. Điều này thường đạt được bằng cách xóa một gen trong vector mã hóa một protein cấu trúc của virus, do đó ngăn chặn sự tập hợp virion trong một tế bào bị nhiễm bệnh. Việc lắp ráp vector vaccin yêu cầu cung cấp protein cấu trúc còn thiếu thông qua việc sử dụng virus trợ giúp hoặc tế bào chủ chuyên gen. Một trong những nhược điểm lớn nhất khi sử dụng thiết kế vaccin vector adenoviral là hầu hết bệnh nhân đã có sẵn khả năng miễn dịch chống lại nhiều chủng adenovirus, thường lưu hành dưới dạng mầm bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên, hoặc chúng phát triển khả năng miễn dịch ngay sau khi tiêm liều vaccin đầu tiên [59]. Một ứng cử viên vaccin SARS-CoV-2 do CanSinoBiologics phối hợp với Viện công nghệ sinh học Bắc Kinh thực hiện sử dụng adenovirus loại 5 (Ad5). Thiết kế này đã được chứng minh là có hiệu quả, tuy nhiên khả năng miễn dịch đã có từ trước của một số nhóm nhất định dẫn đến hiệu quả giảm nhẹ [60, 61]. Đã có báo cáo rằng việc tiêm vào mũi ở động vật có hiệu quả hơn so với tiêm bắp Ad5 [62], do đó làm tăng hiệu quả của vaccin Ad5 vector. Để tránh tình trạng miễn dịch adenoviral tồn tại từ trước, Đại học Oxford, phối hợp với AstraZeneca, đã thiết kế một loại vaccin vector adenovirus trên tinh tinh thể hiện đầy đủ protein S (AZD-1222, trước đây được gọi là ChAdOx1-nCoV). Sau lần tiêm đầu được tiêm bởi một liều nhắc lại sau đó để đảm bảo sự phát triển miễn dịch lâu dài. Nhìn chung, vaccin đã được chứng minh là dung nạp tốt và hiệu giá sinh kháng thể tốt [62, 63]. Để khắc phục những lo ngại về khả năng miễn dịch Ad5, Viện Nghiên cứu Gamaleya đã phát triển một ứng cử viên vaccin

sử dụng Ad5 tái tổ hợp (rAd5) làm liều ban đầu, sau đó là liều tăng cường sử dụng Adenovirus loại 26 tái tổ hợp (Gam-COVID-Vac). Mặc dù ChAdOx1 gây ra hiệu giá kháng thể trung

hòa cao hơn, nhưng Gam-COVID-Vac vẫn chứng minh hiệu giá tương đương với bệnh nhân COVID-19 đã hồi phục [64, 65].

Bảng 3. Vaccin vector virus

Loại vaccin	Nhà sản xuất/ nhà phát triển	Vaccin (số đăng kí CAS)
Vaccin vector virus không biến tính	University of Oxford/AstraZeneca (UK)	AZD1222; ChAdOx1-S; ChAdOx1 nCoV-19 (2499737-08-3)
	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology (China)	Ad5 nCoV (2540656-88-8)
	Gamaleya Research Institute (Russia)	rAd26-S+rAd5-S/Gam-Covid-Vac/Sputnik V (2541629-85-8)
	Johnson & Johnson (USA)	Ad26.COV2.S/JNJ-78436735 (2541607-046-7)
	ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc. (USA)	hAd5-COVID-19/hAd5-S-Fusion+N-ETSD
	ReiThera (Italy)/LEUKOCARE (Germany)/Univercells (Belgium)	Gard-CoV2 (2543636-44-6)
	City of Hope (USA)	COH04S1
	Vaxart (USA)	VXA-CoV2-1 (2543668-36-4)
	Ludwig-Maximilians - University of Munich (Germany)	MVA-SARS-2-S (2543700-32-7)
	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (China)	LV-SMENP-DC vaccine
	Altimmune, Inc. (USA)	AdCovid
	Bharat Biotech International Limited (India)	BBV154
	Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control (China)	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (Intranasal flu-based-RBD)
	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (China)	COVID-19/aAPC vaccine
	Israel Institute for Biological Research/Weizmann Inst. of Science (Israel)	VSV-S
	Aivita Biomedical, Inc. (USA)	Dendritic cell vaccine AV-COVID-19
	Cellid Co., Ltd. (South Korea)	AdCLD-CoV19
Mahidol University; The Government Pharmaceutical Organization (GPO); Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Thailand)	NDV-HXP-S, Newcastle disease virus vector	

Mặc dù các vector adenoviral có thể tạo ra các phản ứng miễn dịch chống lại các thành phần của vector và làm giảm các phản ứng do kháng nguyên gây ra, việc tiêm vaccin tăng cường nguyên tổ dị hợp với hai vector khác nhau có thể giảm thiểu tác dụng này [66, 67]. Sputnik V do Viện nghiên cứu Gamaleya phát triển có hai dạng, một dạng dựa trên vector adenovirus 26, và vector kia dựa trên vector adenovirus 5. Hai hình thức này được thực hiện riêng biệt trong khoảng thời gian ba tuần. Phân tích tạm thời của thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 ở Nga cho thấy

hiệu quả chống lại COVID-19 là 91,6%. Vaccin này có thể được sản xuất dưới dạng công thức đông lạnh (nhiệt độ bảo quản là -18 °C) hoặc đông khô (nhiệt độ bảo quản là 2-8 °C) [68].

Các báo cáo sơ bộ thử nghiệm lâm sàng về các ứng cử viên vaccin vector virus không biến tính đối với SARS-CoV-2 đã cho thấy tất cả các vaccin này là an toàn và có khả năng sinh miễn dịch, trong đó tính sinh miễn dịch được định nghĩa là phát hiện (sử dụng xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym, ELISA) các kháng thể được tạo ra chống lại spike protein. Ngoài ra,

một số nhóm đã sử dụng phép đo interferon-gamma (IFN $\gamma$ ), IL-2 và TNF $\alpha$  để suy ra sự phát triển miễn dịch tế bào. Tất cả các ứng cử viên NRVV (Non-replicating viral vectors/ Vector virus không biến tính) nói trên đều tạo ra kháng thể và phản ứng miễn dịch tế bào có thể đo lường được. Vaccin NRVV gây ra các phản ứng nhỏ tại chỗ sau khi tiêm, chẳng hạn như sưng và đỏ, và các triệu chứng toàn thân bao gồm khó chịu, mệt mỏi, sốt và đau đầu, tất cả đều giải quyết trong vòng 96 giờ sau khi tiêm chủng.

### 5.2.2. Vaccin vector virus sao chép

Không giống như vector virus không biến tính, vector virus sao chép có thể tự nhân lên trong tế bào vật chủ, do đó một liều lượng nhỏ hơn có thể đủ để tạo ra miễn dịch so với vaccin vector virus không biến tính. Tuy nhiên, có thể

có những lo ngại về an toàn, đặc biệt là đối với những người bị suy giảm miễn dịch, do sự tồn tại hoặc khả năng gây bệnh của vaccin vector virus nhân bản [69].

Trong số sáu ứng cử viên vaccin vector virus tái tạo trong các thử nghiệm lâm sàng, vaccin vector virus tái tạo dựa trên RBD qua đường mũi đang được phát triển bởi Trung tâm phòng chống và kiểm soát dịch bệnh tình Giang Tô (Bảng 4). Ngoài ra, VSV-S do Viện Nghiên cứu Sinh học Israel/Viện Khoa học Weizmann phát triển sử dụng virus vesicular stomatitis tái tổ hợp (rVSV), một nền tảng vector tương tự như nền tảng vec to mà Merck đã sử dụng để phát triển vaccin Ebola đã được phê duyệt ERVEBO [70, 71]. Ở người, nhiễm VSV hoang dã thường không có triệu chứng hoặc gây ra các triệu chứng giống cúm nhẹ.

Bảng 4. Vaccin vector virus sao chép

Loại vaccin	Nhà sản xuất/ nhà phát triển	Vắc cin (số đăng kí CAS)
Vaccin vector virus sao chép	Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control (China)	DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (Intranasal flu-based-RBD)
	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (China)	COVID-19/aAPC vaccine
	Israel Institute for Biological Research/Weizmann Inst. of Science (Israel)	VSV-S
	Aivita Biomedical, Inc. (USA)	Dendritic cell vaccine AV- COVID-19
	Cellid Co., Ltd. (South Korea)	AdCLD-CoV19
	Mahidol University; The Government Pharmaceutical Organization (GPO); Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Thailand)	NDV-HXP-S, Newcastle disease virus vector

### 5.3. Vaccin virus toàn phần

Các loại vaccin virus toàn phần thông thường, bao gồm vaccin sống giảm độc lực và bất hoạt, là những loại vaccin lâu đời nhất và được thiết kế tốt nhất, được sử dụng trong vaccin đậu mùa, BCG (Bacille Calmette-Guerin/ Vaccin phòng lao) và sởi. Trong trường hợp vaccin được phát triển để chống lại COVID-19, toàn bộ virus SARS-CoV-2 bị suy giảm hoặc bất hoạt sẽ được tiêm cho các cá nhân để tạo ra các phản ứng miễn dịch. Các phản ứng miễn dịch có khả năng nhắm mục tiêu không chỉ protein S của

SARS-CoV-2, mà còn nhiều protein virus khác. Việc sản xuất các loại vaccin COVID-19 này tốn nhiều thời gian và khó khăn hơn vì cần thời gian để phát triển virus thành số lượng lớn và yêu cầu hỗ trợ sản xuất an toàn sinh học cấp độ 3 chuyên dụng [72].

#### 5.3.1. Vaccin sống giảm độc lực

Vaccin sống giảm độc lực được sản xuất theo cách truyền thống bằng cách truyền hàng loạt virus gây bệnh vào các tế bào được nuôi cấy với sự chọn lọc làm suy yếu khả năng sao chép và do đó giảm độc lực. Độc lực của virus trong vaccin sống giảm độc lực giảm, nhưng virus vẫn giữ

được khả năng tái tạo. Các loại vaccin này thường tạo ra các đáp ứng miễn dịch qua trung gian kháng thể (dịch thể) và tế bào mạnh và lâu dài bằng cách bắt chước quá trình nhiễm bệnh tự nhiên, nhưng cần phải đánh giá độ an toàn rộng rãi. Mặc dù vaccin virus sống giảm độc lực thường không gây bệnh, nhưng hiếm khi được sử dụng cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch vì khả năng lây nhiễm virus sống trong vaccin. Tuy nhiên, điều đáng chú ý là các loại vaccin này bị lo ngại có thể trở lại độc lực trong một số trường hợp [27].

### 5.3.2. Vaccin bất hoạt

Vaccin bất hoạt, còn được gọi là vaccin bị tiêu diệt, được sản xuất bằng cách nuôi virus trước tiên trong môi trường nuôi cấy và sau đó bất hoạt nó bằng cách xử lý bằng hóa chất, nhiệt hoặc bức xạ. Vaccin phòng viêm gan A, bại liệt và sởi được xếp vào loại này. Các virus trong các loại vaccin này không thể tái tạo và do đó không có nguy cơ gây nhiễm trùng, ngay cả ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. So với vaccin sống giảm độc lực, chúng kém hiệu quả hơn, chủ yếu tạo ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian

kháng thể với đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào tối thiểu, và do đó thường cần nhiều liều để tăng cường miễn dịch. Trong số 21 vaccin COVID-19 bất hoạt, 11 vaccin đang trong nghiên cứu tiền lâm sàng và 10 vaccin đã bước vào thử nghiệm lâm sàng với 5 vaccin trong giai đoạn 3 (Bảng 5). Ví dụ, CoronaVac từ Sinovac được phát triển với  $\beta$ -propiolactone như một chất khử hoạt tính và được xây dựng với nhôm hydroxit như một chất bổ trợ (chi tiết hơn trong phần tá dược). Với kết quả đáng khích lệ về tính an toàn và tính sinh miễn dịch từ thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 1/2, [73] vaccin này đã đạt được hiệu quả tổng thể là 50,7% trong thử nghiệm Giai đoạn 3 và đã nhận được giấy phép tiếp thị có điều kiện (CMA) ở Trung Quốc [74, 75]. Một loại vaccin khác, BBIBP-CorV do Sinopharm sản xuất ở Trung Quốc, đã cho thấy kết quả thử nghiệm lâm sàng sớm khả quan và đã chuyển sang thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 [76]. Vaccin này đã được báo cáo là có hiệu quả 79,3% và đã được CMA chấp thuận ở Trung Quốc [77]. BBV152 từ Bharat Biotech hiện đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng 3 và đã nhận được EUA ở Ấn Độ [66].

Bảng 5. Vaccin virus toàn phần

Vaccin	Nhà sản xuất/ nhà phát triển	Vaccin (số đăng kí CAS)
Virus sống giảm độc lực	Codagenix/Serum Institute of India (India)	COVI-VAC
Virus bất hoạt	Sinovac (China)	CoronaVac (2480309-93-9)
	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm (China)	N.A.
	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (China)	BBIBP-CorV (2503126-65-4)
	Bharat Biotech (India)	Covaxin/BBV152 (2501889-19-4)
	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences (China)	N.A.
	Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)	QazCovid-in (2541708-50-1)
	Beijing Minhai Biotechnology Co (China)	N.A.
	Valneva, National Institute for Health Research (UK)	VLA2001
	Erciyes University (Turkey)	ERUCOV-VAC
	Shifa Pharmed Industrial Co (Iran)	N.A.

Việc so sánh khả năng miễn dịch kháng virus được tạo ra của các ứng cử viên vaccin virus bất

hoạt này với các loại vaccin khác đã đề cập trước đây là rất khó, vì không có sự so sánh nào được

thực hiện giữa các kháng thể kháng virus tạo ra và các kháng thể trong huyết tương của bệnh nhân COVID-19 đã phục hồi. Mặc dù vậy, có một số nhược điểm tiềm ẩn của vaccin virus bất hoạt. Mặc dù vaccin bất hoạt được coi là một trong những lựa chọn an toàn hơn trong tiêm chủng trên toàn thế giới, việc sử dụng nhôm hydroxit như một chất bổ trợ trước đây có liên quan đến bệnh hô hấp tăng cường do vaccin (VAERD), một nguyên nhân gây ra bệnh lý phổi do virus thậm chí tăng cường hơn đã được báo cáo kể từ những năm 1960 như một biến chứng trong các thử nghiệm vaccin, nghiên cứu bệnh sởi và virus hợp bào hô hấp [78, 79]. Cho đến nay, không có dấu hiệu nào của VAERD được ghi nhận trong giai đoạn 1 hoặc 2 của những thử nghiệm này.

#### 5.4. Vaccin tái tổ hợp dựa trên protein virus

##### 5.4.1. Vaccin tiểu đơn vị protein

Mặc dù toàn bộ vaccin virus đại diện cho một nền tảng được thiết lập tốt, chúng đòi hỏi các tiêu chuẩn và quy trình sản xuất nghiêm ngặt. Tuy nhiên, vaccin dựa trên protein của virus được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp và chỉ chứa các protein của virus (chất sinh miễn dịch), nhưng không có vật liệu di truyền, do đó an toàn hơn trong sản xuất và không gây nhiễm bệnh vì không có virus nguyên vẹn nào tham gia vào quá trình này.

##### 5.4.2. Vaccin protein

Vaccin protein là vaccin dựa trên protein có

chứa protein của virus hoặc phân đoạn của nó làm kháng nguyên để tạo ra các phản ứng miễn dịch. Đây là một nền tảng được phát triển tốt và nhiều loại vaccin đã được phê duyệt nằm trong danh mục này, bao gồm cả HBV (Hepatitis B Virus/ Virus viêm gan B) và DTP (Diphtheria-Tetanus- Pertussis/ Bạch hầu-Uốn ván-Ho gà). Hầu hết các vaccin này sử dụng protein S hoặc vùng liên kết thụ thể (RBD) làm kháng nguyên. Trong đó protein S được liên kết màng với nhiều tiểu đơn vị, sự biểu hiện và sản xuất của protein S có chiều dài đầy đủ có thể gặp nhiều khó khăn. Đoạn RBD, giống như protein S có chiều dài đầy đủ, tạo ra các kháng thể trung hòa mạnh, nhỏ hơn và dễ sản xuất hơn nhiều. Tuy nhiên, nó thiếu các yếu tố tiềm năng quan trọng khác được trình bày bởi protein S có chiều dài đầy đủ. Do đó, vaccin dựa trên RBD có thể không hiệu quả bằng vaccin dựa trên protein S [72]. Tương tự như vaccin bất hoạt, vaccin protein tạo ra miễn dịch chủ yếu qua trung gian kháng thể với phản ứng tế bào T. Thuốc bổ trợ thường cần thiết cho loại vaccin này để tăng cường phản ứng miễn dịch và nâng cao hiệu quả của vaccin (thông tin thêm trong phần bổ trợ).

Bảng 6. Các loại vaccin protein

Vaccin	Nhà sản xuất/ nhà phát triển	Vaccin (số đăng kí CAS)
Vaccin protein	Novavax	SARS-CoV-2 rS/Matrix-M1 Adjuvant (NVX-CoV2373) /2020-004123-16 NCT04533399
	Anhui Zhigei Longcom 2 Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Recombinant new coronavirus vaccin (CHO cell) /NCT04466085
	Kentucky Bioprocessing, Inc.	KBP-COVID-19/KBP-201NCT04473690
	Sanofi Pasteur/GSK	SARS-CoV-2 vaccin NCT04537208 formulation 1/2. NCT04537208
	Bharat Biotech (Whole Virion 1/2 Inactivated)	BBV152A/B/NCT04471519
	FBRI SRC VB VECTOR	EpiVacCorona NCT04527575 Rospotrebnadsor, Koltsovo

Tổng cộng có 24 vaccin protein COVID-19 đã bước vào thử nghiệm lâm sàng, bao gồm cả những thử nghiệm của Novavax, Anui Zhifei Longcom Biopharmaceuticals, Kentucky Bioprocessing và Sanofi/GlaxoSmithKline (GSK) (Bảng 6), NVX-CoV2373 là vaccin tái tổ hợp hạt nano protein S với tá dược Matrix M1 chứa saponin được phát triển bởi Novavax. Vaccin này đã được chứng minh hiệu quả 89,3% trong kết quả tạm thời của thử nghiệm giai đoạn 3 với dữ liệu về tính an toàn và miễn dịch đạt yêu cầu được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng trước đó chống lại chủng virus ban đầu và biến thể Anh (B.1.1.7) tương ứng, mang lại hiệu quả tổng thể là 89,7%. Đáng chú ý, không có bệnh nhân nào trong quá trình điều trị NVX-CoV2373 bị nhiễm trùng nặng [80]. UB-612, một loại vaccin COVID-19 dựa trên peptid đa đồng vị do COVAXX phát triển, nhằm mục tiêu RBD và một số mô khác từ màng cấu trúc virus và nucleocapsid protein để thúc đẩy phản ứng miễn dịch tế bào B và tế bào T gây độc tế bào [81].

### 5.5. Vaccin giống virus (*Virus-like Particle (VLP) Vaccines*)

Vaccin VLP đại diện cho sự phát triển của kỹ thuật tiêm phòng tiểu đơn vị protein và cũng có thể được coi là một loại vaccin tiểu đơn vị protein cụ thể. Các phần tử này bao gồm các protein vỏ/mũ của virus, khi được biểu hiện tái tổ hợp từ tế bào chủ, có thể tự lắp ráp thành một cấu trúc giống như capsid khi không có bộ gen virus và các protein virus không cấu trúc khác. Như vậy, những hạt không có tính phân biệt này cung cấp một giá đỡ mà trên đó nhiều bản sao của một kháng nguyên (hoặc epitop) có thể được ghép nối hóa học hoặc thành mảng. Sự tập hợp các kháng nguyên/biểu mô trên bề mặt VLP này cho phép tăng cường kích hoạt tế bào B và phản ứng kháng thể tăng cường [82].

## 6. Kết luận

Kể từ khi SARS-CoV-2 xuất hiện, cộng đồng khoa học đã làm việc không ngừng nghỉ để tìm ra phương pháp điều trị ngắn hạn và giải pháp

vaccin dài hạn để giảm lây lan và hạn chế tỷ lệ mắc và tử vong do COVID-19. Bất chấp những tiến bộ đáng kể và những kết quả đầy hứa hẹn từ các nghiên cứu về các ứng cử viên vaccin, vẫn còn nhiều trở ngại bao gồm những khó khăn xung quanh việc sản xuất hàng loạt và phân phối hàng triệu hoặc hàng tỷ liều cho người dân trên toàn thế giới. Ngoài ra, một số loại vaccin như mRNA, không ổn định ở nhiệt độ phòng và cần bảo quản ở tủ đông lạnh không phổ biến ở các phòng khám và bệnh viện nông thôn cách xa các trung tâm nghiên cứu; các loại vaccin không cần bảo quản lạnh có thể là giải pháp khả thi hơn cho những nơi này. Bất chấp những thách thức đặt ra từ đại dịch mang tính toàn cầu này và sự lây lan nhanh chóng của virus, thế giới đã thể hiện mức độ hợp tác và tham gia khoa học chưa từng thấy, chắc chắn sẽ là mô hình của phản ứng với các đại dịch trong tương lai.

## Tài liệu tham khảo

- [1] C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, G. F. Gao, A Novel Coronavirus Outbreak of Global Health Concern, *The Lancet*, Vol. 395, No. 10223, 2020, pp. 470-473, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
- [2] T. Singhal, A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), *The Indian Journal of Pediatrics*, Vol. 87, 2020, pp. 281-286, <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- [3] World Health Organization, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/>, (accessed on: August 21<sup>st</sup>, 2021).
- [4] A. Alimolaie, A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), *Biological Science Promotion* Vol. 3, No. 6, 2020, pp. 152-157.
- [5] J. Yang, Y. Zheng, X. Gou, K. Pu, Z. Chen, Q. Guo et al., Prevalence of Comorbidities and Its Effects in Patients Infected with SARS-Cov-2: A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, Vol. 94, 2020, pp. 91-95, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- [6] H. E. Randolph, L. B. Barreiro, Herd Immunity: Understanding COVID-19, *Immunity*, Vol. 52, No. 5, 2020, pp. 737-741, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>.

- [7] F. Jung, V. Krieger, F. Hufert, J. H. Küpper, Herd Immunity or Suppression Strategy to Combat COVID-19, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, Vol. 75, No. 1, 2020, pp. 13-17, <https://doi.org/10.3233/CH-209006>.
- [8] O. Sharma, A. A. Sultan, H. Ding, C. R. Triggler, A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19, *Frontiers in Immunology*, Vol. 11, No. 2413, 2020, pp. 1-17, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>.
- [9] G. D. Sempowski, K. O. Saunders, P. Acharya, K. J. Wiehe, B. F. Haynes, Pandemic preparedness: Developing Vaccines and Therapeutic Antibodies for COVID-19, *Cell*, Vol. 181, No. 7, 2020, pp. 1458-1463, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.041>.
- [10] A. J. R. Morales, J. A. C. Ospina, E. G. Ocampo, R. V. Peña, Y. H. Rivera, J. P. E. Antezana et al., Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Vol. 34, 2020, pp. 101-623, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
- [11] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu et al., Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China, *The Lancet*, Vol. 395, No. 10223, 2020, pp. 497-506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [12] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu et al., Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding, *The Lancet*, Vol. 395, No. 10224, 2020, pp. 565-574, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [13] L. Chen, W. Liu, Q. Zhang, K. Xu, G. Ye, W. Wu et al., RNA Based mNGS Approach Identifies a Novel Human Coronavirus From Two Individual Pneumonia Cases in 2019 Wuhan Outbreak, *Emerging Microbes & Infections*, Vol. 9, No. 1, 2020, pp. 313-319, <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1725399>.
- [14] Y. Chen, Q. Liu, D. Guo, Emerging Coronaviruses: Genome Structure, Replication, and Pathogenesis, *Journal of Medical Virology*, Vol. 92, No. 4, 2020, pp. 418-423, <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.
- [15] D. R. Beniac, A. Andonov, E. Grudski, T. F. Booth, Architecture of The SARS Coronavirus Prefusion Spike, *Nature Structural & Molecular Biology*, Vol. 13, No. 8, 2006, pp. 751-752, <https://doi.org/10.1038/nsmb1123>.
- [16] B. W. Neuman, G. Kiss, A. H. Kunding, D. Bhella, M. F. Baksh, S. Connelly et al., A Structural Analysis of M Protein in Coronavirus Assembly and Morphology, *Journal of Structural Biology*, Vol. 174, No. 1, 2011, pp. 11-22, <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>.
- [17] J. L. N. Torres, M. L. DeDiego, C. V. Báguena, J. M. J. Guardado, J. A. R. Nava, R. F. Delgado et al., Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis, *Plos Pathogens* Vol. 10, No. 5, 2014, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>.
- [18] A. R. Fehr, S. Perlman. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*, New York, 2015, pp. 1-23.
- [19] M. Letko, A. Marzi, V. Munster, Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses, *Nature Microbiology*, Vol. 5, No. 4, 2020, pp. 562-569, <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>.
- [20] A. Grifoni, D. Weiskopf, S. I. Ramirez, J. Mateus, J. M. Dan, C. R. Moderbacher et al., Targets of T Cell Responses to SARS-Cov-2 Coronavirus in Humans With COVID-19 Disease and Unexposed Individuals, *Cell*, Vol. 181, No. 7, 2020, pp. 1489-1501, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
- [21] M. Leslie, T Cells Found in Coronavirus Patients Bode Well for Long-Term Immunity, *American Association for the Advancement of Science*, Vol. 368, No. 6493, 2020, pp. 809-810, <https://doi.org/10.1126/science.368.6493.809>.
- [22] N. L. Bert, A. T. Tan, K. Kunasegaran, C. Y. Tham, M. Hafezi, A. Chia et al., SARS-CoV-2-specific T Cell Immunity in Cases of COVID-19 and SARS, and Uninfected Controls, *Nature*, Vol. 584, No. 7821, 2020, pp. 457-462, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>.
- [23] E. R. Adams, M. Ainsworth, R. Anand, M. I. Andersson, K. Auckland, J. K. Baillie et al., Antibody Testing for COVID-19: A Report from the National COVID Scientific Advisory Panel, *Wellcome Open Research*, Vol. 5, 2020, pp. 139-156, <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15927.1>.
- [24] N. Vabret, G. J. Britton, C. Gruber, S. Hegde, J. Kim, M. Kuksin et al., Immunology of COVID-19: current state of the science, *Immunity*. Vol. 52, No. 6, 2020, pp. 910-941, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
- [25] W. Liu, A. Fontanet, P. H. Zhang, L. Zhan, Z. T. Xin, L. Baril et al., Two-Year Prospective Study of The Humoral Immune Response of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome, *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 193,

- No. 6, 2006, pp. 792-795, <https://doi.org/10.1086/500469>.
- [26] E. Callaway, Coronavirus Vaccines Leap Through Safety Trials-But Which Will Work is Anybody's Guess, *Nature*, Vol. 583, No. 7818, 2020, pp. 669-671, <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02174-y>.
- [27] Y. Dong, T. Dai, Y. Wei, L. Zhang, M. Zheng, F. Zhou. A Systematic Review of SARS-Cov-2 Vaccine Candidates, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, Vol. 5, No. 1, 2020, pp. 1-14, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>.
- [28] E. P. Regalado, Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infectious Diseases and Therapy*, Vol. 9, No. 2, 2020, pp. 255-274, <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x>.
- [29] Y. Cai, J. Zhang, T. Xiao, H. Peng, S. M. Sterling, R. M. Walsh et al., Distinct Conformational States of SARS-CoV-2 Spike Protein, *Science*, Vol. 369, No. 6511, 2020, pp. 1586-1592, <https://doi.org/10.1126/science.abd4251>.
- [30] M. S. Suthar, M. G. Zimmerman, R. C. Kauffman, G. Mantus, S. L. Linderman, W. H. Hudson et al., Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients, *Cell Reports Medicine*, Vol. 1, No. 3, 2020, pp. 100040-100047, <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040>.
- [31] Q. Gao, L. Bao, H. Mao, L. Wang, K. Xu, M. Yang et al., Development of an Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-2, *Science*, Vol. 36, No. 6499, 2020, pp. 77-81, <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>.
- [32] L. Ni, F. Ye, M. L. Cheng, Y. Feng, Y. Q. Deng, H. Zhao et al., Detection of SARS-CoV-2-specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals, *Immunity*, Vol. 52, No. 6, 2020, pp. 971-977, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>.
- [33] B. D. Quinlan, H. Mou, L. Zhang, Y. Guo, W. He, A. Ojha et al., The SARS-CoV-2 Receptor-binding Domain Elicits a Potent Neutralizing Response Without Antibody-dependent Enhancement, Available at SSRN, Vol. 3575134, 2020, pp. 1-24, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3575134>.
- [34] D. B. Melo, B. E. N. Payant, W. C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Moller et al., Imbalanced Host Response to SARS-Cov-2 Drives Development of COVID-19, *Cell*, Vol. 181, No. 5, 2020, pp. 1036-1045, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
- [35] J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith et al., Impaired Type I Interferon Activity and Inflammatory Responses in Severe COVID-19 Patients, *Science*, Vol. 36, No. 6504, 2020, pp. 718-724, <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.
- [36] H. Pang, Y. Liu, X. Han, Y. Xu, F. Jiang, D. Wu et al., Protective Humoral Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus: Implications for the Design of an Effective Protein-based Vaccine, *Journal of General Virology*, Vol. 85, No. 10, 2004, pp. 3109-3113, <https://doi.org/10.1099/vir.0.80111-0>.
- [37] Y. Li, R. Tenchov, J. Smoot, C. Liu, S. Watkins, Q. Zhou, A Comprehensive Review of The Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development, *ACS Central Science*, Vol. 7, No. 4, 2021, pp. 512-533, <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00120>.
- [38] J. A. Wolff, R. W. Malone, P. Williams, W. Chong, G. Acsadi, A. Jani et al., Direct Gene Transfer Into Mouse Muscle in Vivo, *Science*, Vol. 247, No. 4949, 1990, pp. 1465-1468, <https://doi.org/10.1126/science.1690918>.
- [39] M. Ingolotti, O. Kawalekar, D. J. Shedlock, K. Muthumani, D. B. Weiner, DNA Vaccines for Targeting Bacterial Infections, *Expert Review of Vaccines*, Vol. 9, No. 7, 2010, pp. 747-763, <https://doi.org/10.1586/erv.10.57>.
- [40] S. Jones, K. Evans, H. M. John, M. Sharpe, J. Oxford, R. L. Williams et al., DNA Vaccination Protects Against an Influenza Challenge in A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase 1b Clinical Trial, *Vaccine*, Vol. 27, No. 18, 2009, pp. 2506-2512, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.061>.
- [41] J. Kim, INOVIO Doses First Subject in Phase 2 Segment of its INNOVATE Phase 2/3 Clinical Trial for INO-4800, its DNA Medicine to Prevent COVID-19, Cision PR Newswire: News Distribution, Targeting and Monitoring Home, <https://www.prnewswire.com/newsreleases/inovio-doses-first-subject-in-phase-2-segment-of-its-innovate-phase-23-clinical-trial-for-ino-4800-its-dna-medicine-to-prevent-covid-19-301187002.html/>, 2020, (accessed on: December 7<sup>th</sup>, 2020).
- [42] P. Tebas, S. Yang, J. D. Boyer, E. L. Reuschel, A. Patel, A. C. Quick et al., Safety and Immunogenicity of INO-4800 DNA Vaccine Against SARS-Cov-2: A Preliminary Report of an Open-Label, Phase 1 Clinical Trial, *EClinical Medicine*, Vol. 31, No. 1000689, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689>.
- [43] T. Schlake, A. Thess, M. F. Mleczek, K. J. Kallen. Developing mRNA-vaccine Technologies, *RNA*



- Biology, Vol. 9, No. 11, 2012, pp. 1319-1330, <https://doi.org/10.4161/rna.22269>.
- [44] K. J. Hassett, K. E. Benenato, E. Jacquinet, A. Lee, A. Woods, O. Yuzhakov et al., Optimization of lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines, *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, Vol. 15, 2019, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.013>.
- [45] A. Bashirullah, R. L. Cooperstock, H. D. Lipshitz, Spatial and Temporal Control of RNA Stability, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 98, No. 13, 2001, pp. 7025-7028.
- [46] K. Kariko, H. Muramatsu, J. Ludwig, D. Weissman, Generating the Optimal mRNA for Therapy: HPLC Purification Eliminates Immune Activation and Improves Translation of Nucleoside-Modified, Protein-Encoding mRNA, *Nucleic Acids Research*, Vol. 39, No. 21, 2011, pp. 142-152, <https://doi.org/10.1093/nar/gkr695>.
- [47] N. Pardi, M. J. Hogan, M. S. Naradikian, K. Parkhouse, D. W. Cain, L. Jones et al., Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Induce Potent T Follicular Helper and Germinal Center B Cell Responses, *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 215, No. 6, 2018, pp. 1571-1588, <https://doi.org/10.1084/jem.20171450>.
- [48] L. A. Jackson, E. J. Anderson, N. G. Roupael, P. C. Roberts, M. Makhene, R. N. Coler et al., An mRNA Vaccine Against SARS-CoV-2- Preliminary Report, *New England Journal of Medicine*, Vol. 383, No. 20, 2020, pp. 1920-1931, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>.
- [49] K. S. Corbett, D. K. Edwards, S. R. Leist, O. M. Abiona, S. B. Barnum, R. A. Gillespie et al., SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Design Enabled by Prototype Pathogen Preparedness, *Nature*, Vol. 586, No. 7830, 2020, pp. 567-571, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>.
- [50] K. S. Corbett, B. Flynn, K. E. Foulds, J. R. Francica, S. B. Barnum, A. P. Werner et al., Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine Against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates, *New England Journal of Medicine*, Vol. 383, No. 16, 2020, pp. 1544-1555, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>.
- [51] E. E. Walsh, R. Frenck, A. R. Falsey, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman et al., RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study, *Medrxiv*, Vol. 2, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.08.17.20176651>.
- [52] M. J. Mulligan, K. E. Lyke, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart et al., Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report, *Medrxiv*, Vol. 586, 2020, pp. 589-593, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>.
- [53] E. J. Anderson, N. G. Roupael, A. T. Widge, L. A. Jackson, P. C. Roberts, M. Makhene et al., Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults, *New England Journal of Medicine*, Vol. 383, No. 25, 2020, pp. 2427-2438, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>.
- [54] P. F. McKay, K. Hu, A. K. Blakney, K. Samnuan, J. C. Brown, R. Penn et al., Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Induces High Neutralizing Antibody Titers in Mice, *Nature Communications*, Vol. 11, No. 1, 2020, pp. 1-7, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17409-9>.
- [55] J. H. Erasmus, A. P. Khandhar, A. C. Walls, E. A. Hemann, M. A. O'Connor, P. Murapa et al., Single-dose Replicating RNA vaccine Induces Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates, *BioRxiv*, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.121640>.
- [56] R. D. Alwis, E. S. Gan, S. Chen, Y. S. Leong, H. C. Tan, S. L. Zhang et al., A Single Dose of Self-Transcribing and Replicating RNA-based SARS-CoV-2 Vaccine Produces Protective Adaptive Immunity in Mice, *Molecular Therapy*, Vol. 29, No. 6, 2021, pp. 1970-1983, <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.04.001>.
- [57] M. R. Guroff, Replicating and Non-Replicating Viral Vectors for Vaccine Development, *Current Opinion in Biotechnology*, Vol. 18, No. 6, 2007, pp. 546-556, <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.10.010>.
- [58] K. Benihoud, P. Yeh, M. Perricaudet, Adenovirus Vectors for Gene Delivery, *Current Opinion in Biotechnology*, Vol. 10, No. 5, 1999, pp. 440-447, [https://doi.org/10.1016/s0958-1669\(99\)00007-5](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(99)00007-5).
- [59] Z. Xiang, G. Gao, A. R. Sandoval, C. J. Cohen, Y. Li, J. M. Bergelson et al., Novel, Chimpanzee Serotype 68-Based Adenoviral Vaccine Carrier for Induction of Antibodies to A Transgene Product, *Journal of Virology*, Vol. 76, No. 6, 2002, pp. 2667-2675, <https://doi.org/10.1128/JVI.76.6.2667-2675.2002>.

- [60] F. C. Zhu, X. H. Guan, Y. H. Li, J. Y. Huang, T. Jiang, L. H. Hou et al., Immunogenicity and Safety Of A Recombinant Adenovirus Type-5-Vectorized COVID-19 Vaccine in Healthy Adults Aged 18 Years or Older: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial, *The Lancet*, Vol. 396, No. 10249, 2020, pp. 479-488, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6).
- [61] F. C. Zhu, Y. H. Li, X. H. Guan, L. H. Hou, W. J. Wang, J. X. Li et al., Safety, Tolerability, and Immunogenicity of A Recombinant Adenovirus Type-5 Vectorized COVID-19 Vaccine: A Dose-Escalation, Open-Label, Non-Randomised, First-in-Human Trial, *The Lancet*. Vol. 395, No. 10240, 2020, pp. 1845-1854.
- [62] S. Wu, G. Zhong, J. Zhang, L. Shuai, Z. Zhang, Z. Wen, et al. A Single Dose of An Adenovirus-Vectorized Vaccine Provides Protection Against SARS-Cov-2 Challenge, *Nature Communications* Vol. 1, No. 11, 2020, pp. 1-7, <https://doi.org/10.1016/s41467-020-17972-1>.
- [63] P. M. Folegatti, K. J. Ewer, P. K. Aley, B. Angus, S. Becker, S. B. Rammerstorfer 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, *The Lancet*, Vol. 396, No. 10249, 2020, pp. 467-478, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4).
- [64] N. V. Doremalen, T. Lambe, A. Spencer, S. B. Rammerstorfer, J. N. Purushotham, J. R. Port et al., ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Prevents SARS-Cov-2 Pneumonia in Rhesus Macaques, *Nature*, Vol. 586, No. 7830, 2020, pp. 578-582, <https://doi.org/10.1016/s41586-020-2608-y>.
- [65] D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, O. V. Zubkova, A. I. Tukhvatullin, D. V. Shcheblyakov, A. S. Dzharullaeva et al., Safety and Immunogenicity of an Rad26 And Rad5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine in Two Formulations: Two Open, Non-Randomised Phase 1/2 Studies From Russia, *The Lancet*, Vol. 396, No. 10255, 2020, pp. 887-897, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3).
- [66] S. Y. Jung, K. W. Kang, E. Y. Lee, D. W. Seo, H. L. Kim, H. Kim et al., Heterologous Prime-Boost Vaccination with Adenoviral Vector and Protein Nanoparticles Induces Both Th1 and Th2 Responses Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, *Vaccine*, Vol. 36, No. 24, 2018, pp. 3468-3476, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.082>.
- [67] S. Lu, Heterologous Prime-Boost Vaccination. *Current Opinion in Immunology*, Vol. 21, No. 3, 2009, pp. 346-351, <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.05.016>.
- [68] D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov, A. I. Tukhvatulin, O. V. Zubkova, A. S. Dzharullaeva et al., Safety and Efficacy of an Rad26 and Rad5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: an Interim Analysis of A Randomised Controlled Phase 3 Trial in Russia, *The Lancet*, Vol. 397, No. 10275, 2021, pp. 671-681, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
- [69] T. Ura, K. Okuda, M. Shimada. Developments in Viral Vector-Based Vaccines, *Vaccines*, Vol. 2, No. 3, 2014, pp. 624-641, <https://doi.org/10.3390/vaccines2030624>.
- [70] B. E. Bache, M. P. Grobusch, S. T. Agnandji. Safety, Immunogenicity and Risk-Benefit Analysis of Rvsv-ΔG-ZEBOV-GP (V920) Ebola Vaccine in Phase I-III Clinical Trials Across Regions. *Future Microbiology*, Vol. 15, No. 2, 2020, pp. 85-106, <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0237>.
- [71] Ebola Vaccines, NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Logo, 2020, <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/ebola-vaccines/>, (accessed on: January 9<sup>th</sup>, 2020).
- [72] F. Krammer, SARS-CoV-2 Vaccines in Development, *Nature*, Vol. 586, No. 7830, 2020, pp. 516-527, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- [73] Y. Zhang, G. Zeng, H. Pan, C. Li, Y. Hu, K. Chu et al., Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 Years: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1/2 Clinical Trial, *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 21, No. 2, 2021, pp. 181-192, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
- [74] Sinovac Announces Phase III Results of Its COVID-19 Vaccine, Sinovac, 2021. <https://www.businesswire.com/news/home/20210205005496/en/Sinovac-Announces-Phase-III-Results-of-Its-COVID-19-Vaccine/>, 2021, (accessed on: February 5<sup>th</sup>, 2021).
- [75] Sinovac Receives Conditional Marketing Authorization in China for its COVID-19 Vaccine. Sinovac, <https://www.businesswire.com/news/>

- home/20210208005305/en/Sinovac-Receives-Conditional-Marketing-Authorization-in-China-for-its-COVID-19-Vaccin/, 2021, (accessed on: February 8<sup>th</sup>, 2021).
- [76] L. M. Rossen, A. M. Branum, F. B. Ahmad, P. Sutton, R. N. Anderson, Excess Deaths Associated with COVID-19, by Age and Race and Ethnicity-United States, January 26-October 3, 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report, Vol. 69, No. 42, 2020, pp. 1522-1527.
- [77] China Grants Conditional Market Approval for Sinopharm CNBG's COVID-19 Vaccine. Sinopharm, <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4173-38862.html/>, 2021, (accessed on: January 2<sup>nd</sup>, 2021).
- [78] V. A. Fulginiti, J. J. Eller, A. W. Downie, C. H. Kempe, Altered Reactivity to Measles Virus: Atypical Measles in Children Previously Immunized with Inactivated Measles Virus Vaccines, *Jama*, Vol. 202, No. 12, 1967, pp. 1075-1080, <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130250057008>.
- [79] H. W. Kim, J. G. Canchola, C. D. Brandt, G. Pyles, R. M. Chanock, K. Jensen et al., Respiratory Syncytial Virus Disease in Infants Despite Prior Administration of Antigenic Inactivated Vaccine. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 89, No. 4, 1969, pp. 422-434, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>.
- [80] Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials, Novavax 2021, <https://www.prnewswire.com/news-releases/novavax-confirms-high-levels-of-efficacy-against-original-and-variant-covid-19-strains-in-united-kingdom-and-south-africa-trials-301246019.html/>, (accessed on: March 11<sup>th</sup>, 2021).
- [81] Our Vaccine, Covaxx, 2020, <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out/>, (accessed on: August 14<sup>th</sup>, 2021).
- [82] M. O. Mohsen, G. Augusto, M. F. Bachmann, The 3Ds in Virus-like Particle Based-vaccines: Design, Delivery and Dynamics, *Immunological Reviews* Vol. 296, No. 1, 2020, pp. 155-168, <https://doi.org/10.1111/imr.12863>.