



VRIJE
UNIVERSITEIT
BRUSSEL

VERSCHILLENDE SOORTEN COVID-19 VACCINS

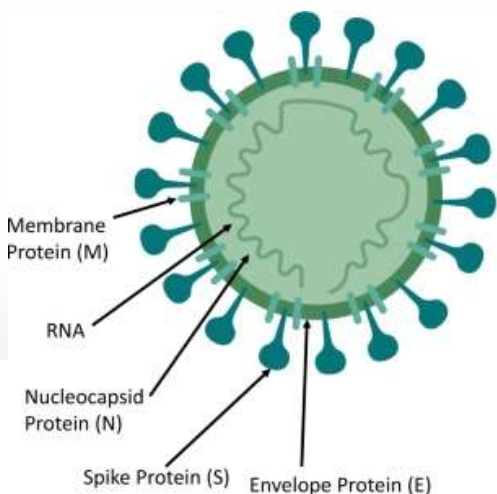
Magerman Laurenz



SARS-COV-2 VIRUS

KENMERKEN

- Severe acute respiratory syndrome corona 2 virus (SARS-cov-2)
- Nauw verwant aan andere coronavirussen
 - MERS (Middle East respiratory syndrome coronavirus) -> 2002
 - SARS-cov virus -> 2012
- Coronavirus = single-stranded, positive sense RNA virus met een enveloppe



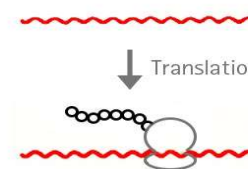
Structural Protein	Function of Protein
Nucleocapsid Protein (N)	Bound to RNA genome to make up nucleocapsid
Spike Protein (S)	Critical for binding of host cell receptors to facilitate entry of host cell
Envelope Protein (E)	Interacts with M to form viral envelope
Membrane Protein (M)	- Central organiser of CoV assembly - Determines shape of viral envelope

- It has been noted that some CoVs do not need to have the full ensemble of structural proteins to make virions, highlighting that certain proteins may be dispensable or compensated by the function of non-structural proteins.



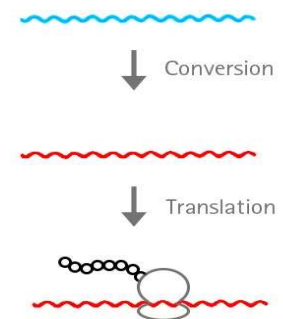
Positive-sense single-stranded RNA virus

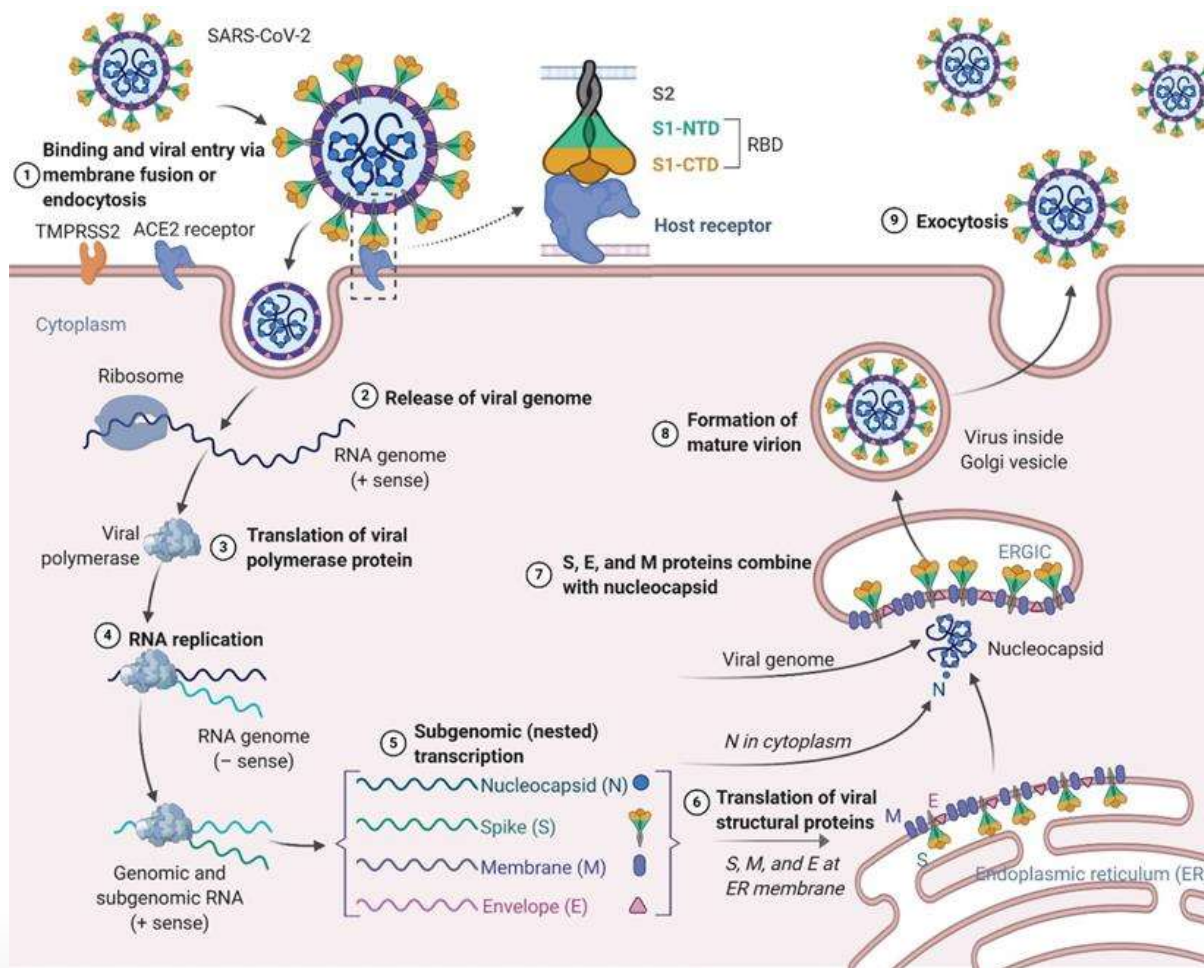
- In the host cell, the positive-sense RNA of the virus is directly translated into viral proteins.
- It is 5'-to-3' as the host mRNA.
- Since the host ribosome moves from 5' to 3' for translation, the positive-sense single-stranded RNA is directly used for protein synthesis.



Negative-sense single-stranded RNA virus

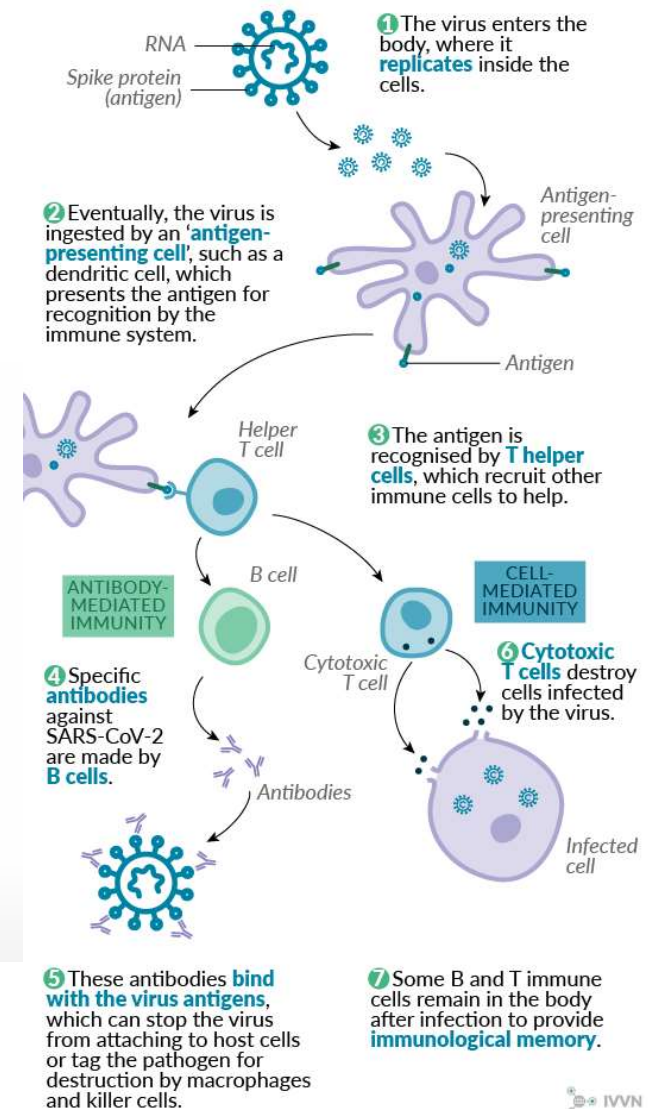
- These viruses contain negative-sense RNA as genetic material
- It is not readable by the host ribosome.
- First, the negative-sense RNA (3'-to-5') is converted into positive-sense RNA (5'-to-3') by viruses RNA-dependent RNA polymerase.
- The positive-sense RNA then functions as mRNA and is translated into protein by the ribosome.





Adaptive immunity

Vaccines work based on the body's **adaptive immune response**. This simplified graphic shows the principles of the adaptive response to **SARS-CoV-2**, the virus that causes COVID-19.



ONTWIKKELING VACCINS

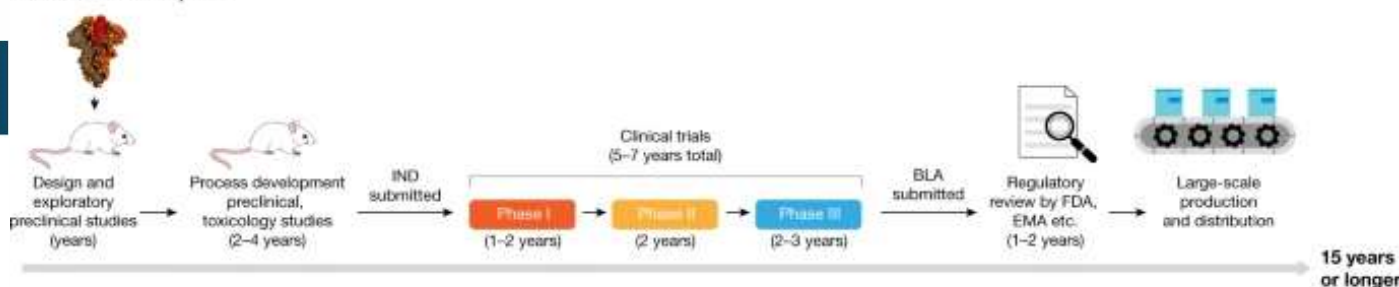
VERSNELDE ONTWIKKELING BIJ COVID VACCINS

- 52 vaccins nog in running voor goedkeuring (meest recente update WHO, 10/12/2020)
- Ontwikkeling veel vlotter dankzij reeds bestaande kennis over MERS en SARS-cov-1

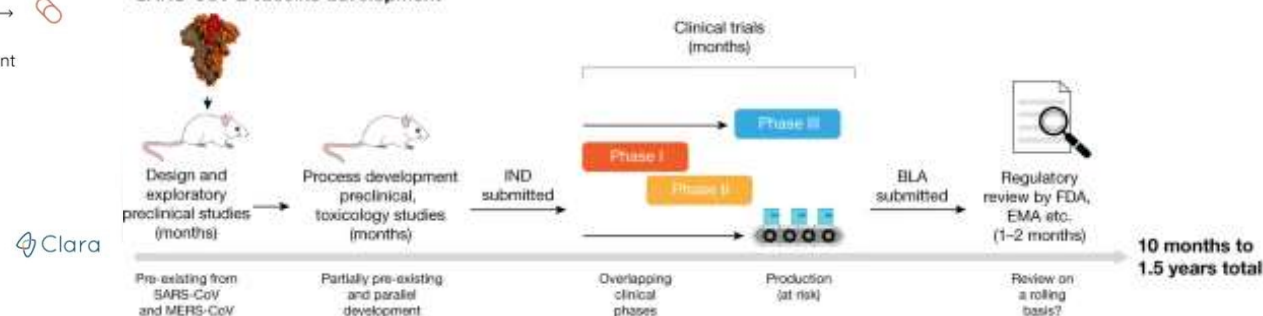
Clinical Trial Phases



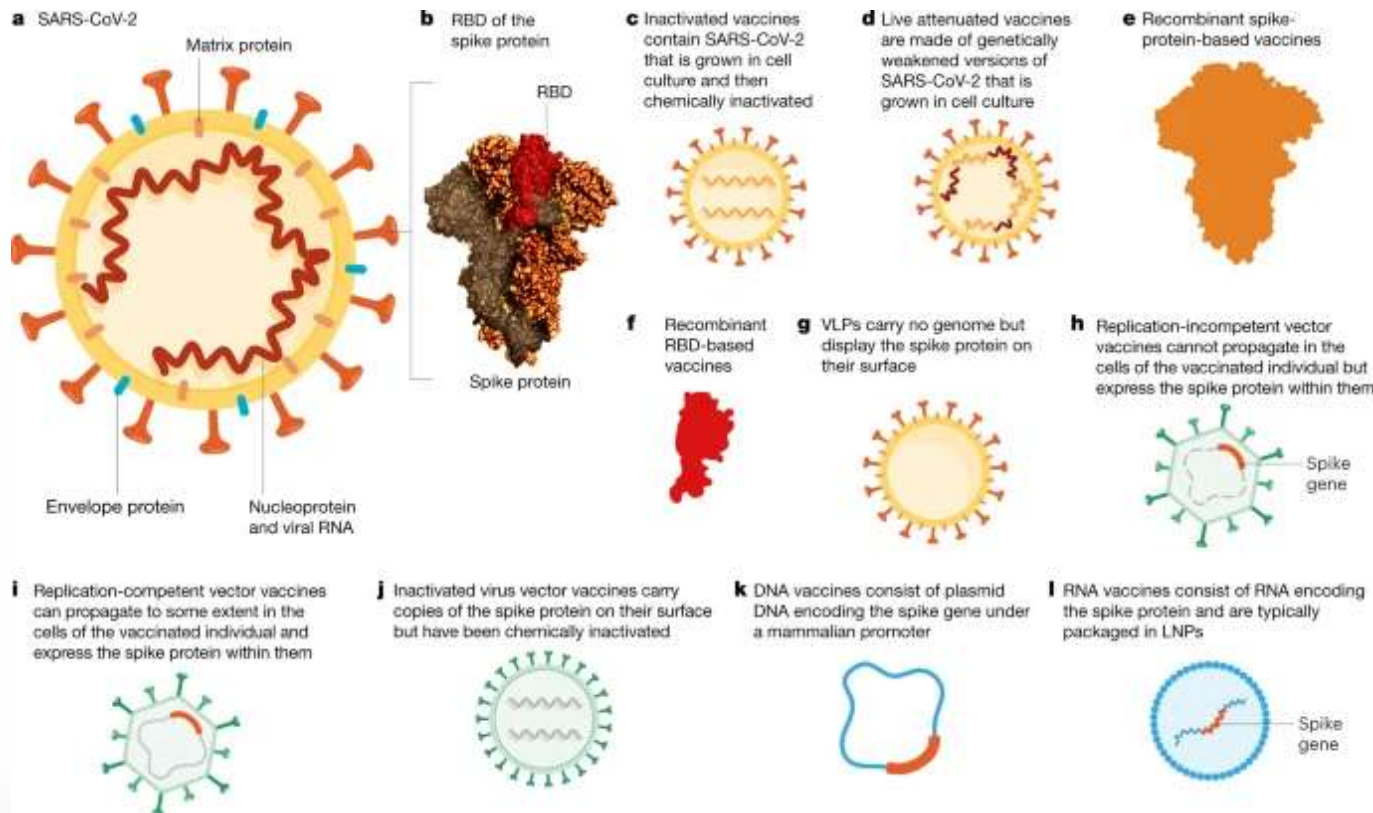
Traditional development



SARS-CoV-2 vaccine development



VERSCHILLENDE SOORTEN VACCINS



A en B: karakteristieken van COVID-19 met RBD (receptor binding domain)

C: Geïnactiveerde virussen

D: Levend verzwakte virussen (CI in MS)

E: Recombinant spike proteïne vaccins

F: Recombinant RBD vaccins

G: virus-like partikels vaccins

H, I en J: vector gebaseerde vaccins

K: DNA vaccins

I: RNA vaccins

VACCINS IN LAATSTE FASE VAN ONTWIKKELING

De meest succesvolle COVID-19 vaccins zijn de nieuwe mRNA vaccins, de vector vaccins en de dode, geïnactiveerde vaccins.

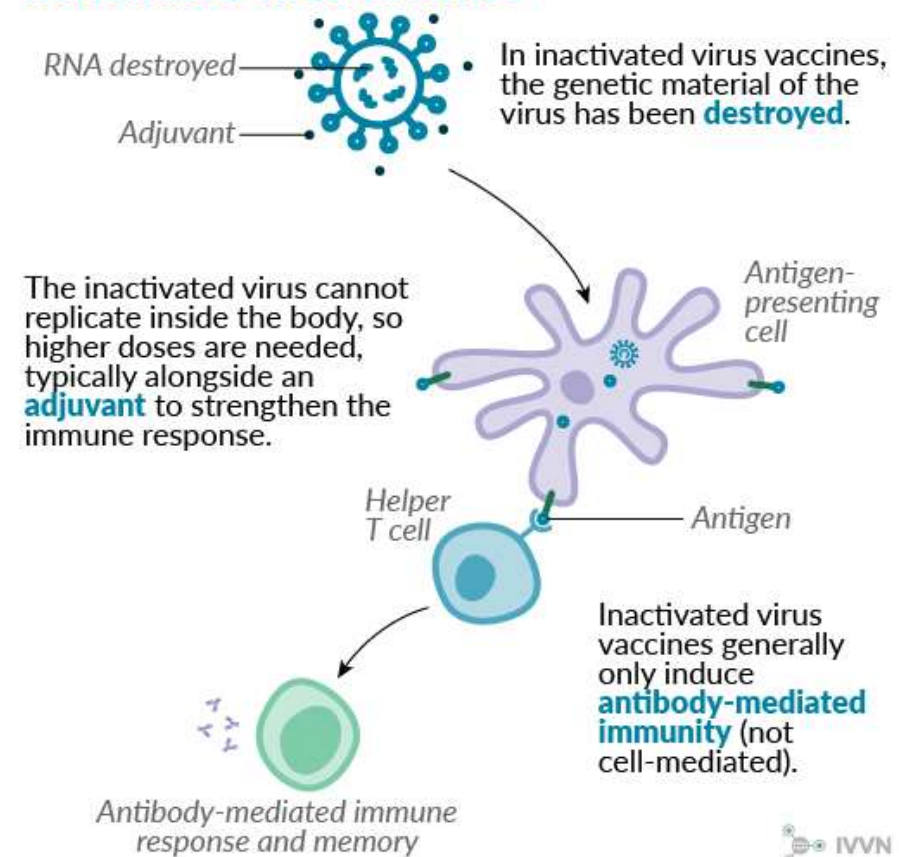


GEÏNACTIVEERDE, DODE VIRUSSEN ALS VACCIN

CORONAVAC (SINOVAC BIOTECH IN CHINA)

- SARS-COV-2 replicatie in celculturen (Vero cellijn)
- Gevolgd door chemische (β -propiolactone) inactivatie
- Bevat aluminium hydroxide als immunoadjuvant
 - Nodig voor sterkere immuunrespons (enkel humorale)
 - Heel zelden nevenwerkingen
 - Chronisch vermoeidheid syndroom, macrophagic myofasciitis
- Kunnen niet repliceren en kunnen geen ziekte veroorzaken, ook niet in immuundeficiënte patiënten
- Soms moeilijke replicatie van het virus in celculturen => problemen massaproductie
- Intramusculaire toediening, steeds meerdere injecties nodig (eerste is enkel voor 'priming')
- Antilichamen kunnen verdwijnen na verloop van tijd => nut van booster

Inactivated virus vaccines

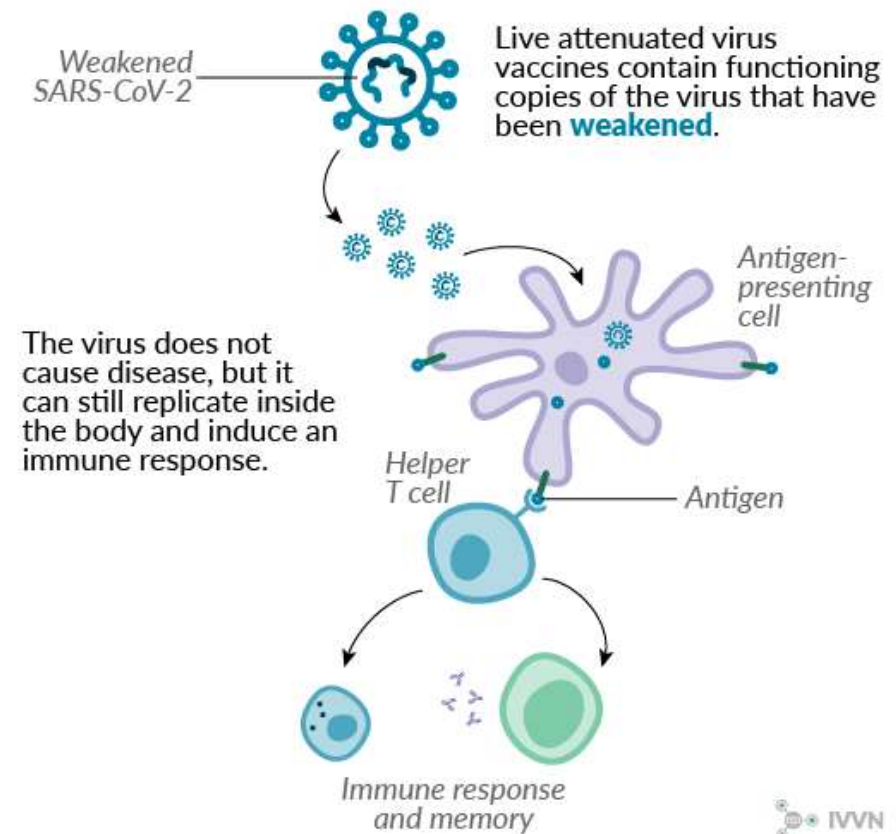


LEVEND VERZWAKTE VACCINS

CODAVAX-COVID (CODAGENIX EN SERUM INSTITUTE OF INDIA)

- Intranasaal of IM
- Virulent virus wordt gemodificeerd in een verzwakte vorm
 - Genen verwijderen
 - Groei in ongunstige omstandigheden in het labo
- Kan soms ziekte veroorzaken
- Humorale en celgedeelteerde immuunrespons
- Replicatie in het menselijk lichaam => vaak lage injectiedosis nodig & eenmalige toedieningen vaak voldoende (behalve oraal)
- Circulerende antilichamen kunnen de immuunrespons van het vaccin verminderen (itt tot geïnactiveerde virusvaccins)
- Moeilijk te produceren, tijdverwend proces
- Gevaar dat virus terugkeert naar actieve vorm

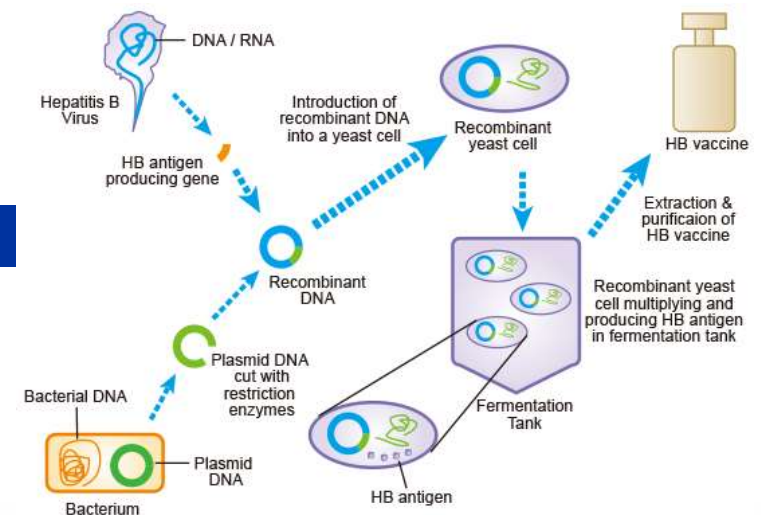
Live attenuated virus vaccines



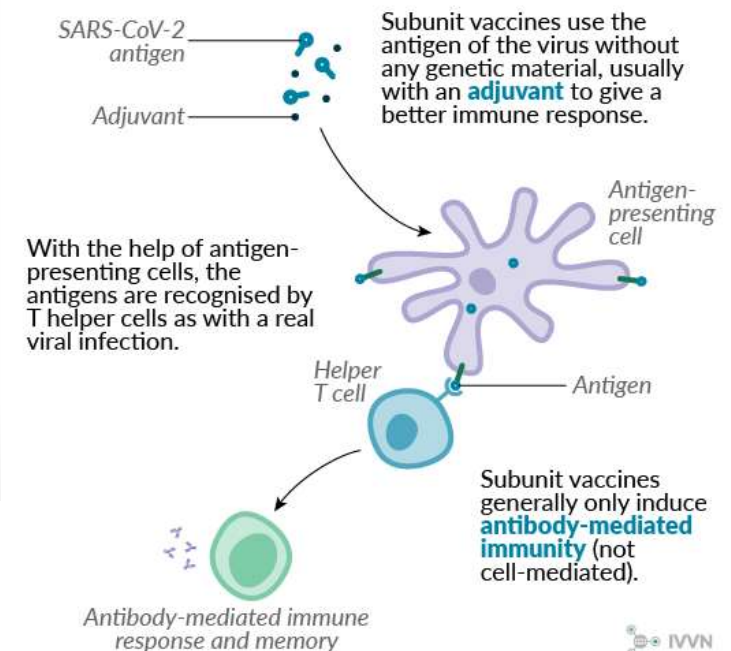
RECOMBINANT PROTEINE VACCINS

SPIKE PROTEINE, RBD EN VIRUS-LIKE PARTICLES VACCINS

- Via genetische recombinant techniek
- DNA dat codeert voor een antigen, verantwoordelijk voor een immuunrespons, wordt geplaatst in bacteriële, gist of dierlijke cellen
- Het antigen komt tot expressie op deze cellen waarna purificatie van deze proteïnen
- Gezuiverde proteïnen worden geïnjecteerd
- Geen genetisch materiaal van het virus aanwezig => zeer veilig voor gebruik
- Booster vaak nodig, adjuvans ook noodzakelijk voor sterkere immuunrespons
- Net zoals geïnactiveerde vaccins vaak enkel humorale immuunrespons
- Bijvoorbeeld: NVX-CoV 2373 (Novovax): Spike-proteïne met matrix M1-proteïne



Subunit vaccines



VECTOR GEBASEERDE VACCINS

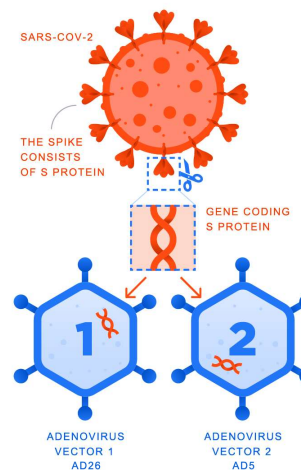
SPUTNIK-V (GAMALEYA RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY)

- Spike proteïne genoom wordt in genoom van een ander, gemodificeerd virus geplaatst (= vector)
- Deze vector is een genetisch verzwakt virus
 - Mogelijkheid tot replicatie (lagere injectiedosis nodig)
 - Onmogelijkheid tot replicatie (hogere injectiedosis nodig) (vaak adenovirussen)
- Vector wordt geïnjecteerd in het menselijk lichaam met expressie van het SARS-CoV-2 spike proteïne
- Humorale en celgemedieerde immuunrespons
- Voorgaande immuniteit tegen de vector kan de effectiviteit van het virus sterk verminderen
- Influenza virus wordt in sommige vaccins gebruikt als vector

Two-vector vaccine against coronavirus

Vector creation

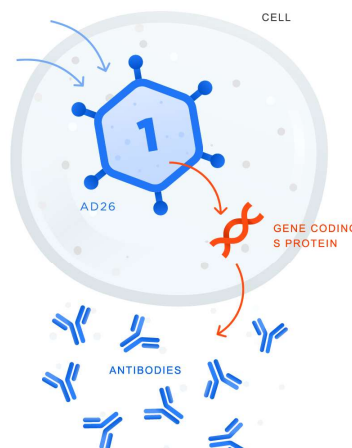
A **vector** is a virus that lacks a gene responsible for reproduction and is used to transport genetic material from another virus that is being vaccinated against into a cell. The **vector** does not pose any hazard to the body. The vaccine is based on an adenoviral vector which normally causes acute respiratory viral infections



A gene coding **S protein** of SARS-CoV-2 spikes is inserted into each vector. The spikes form the "crown" from which the virus gets its name. The SARS-CoV-2 virus uses spikes to get into a cell

First vaccination

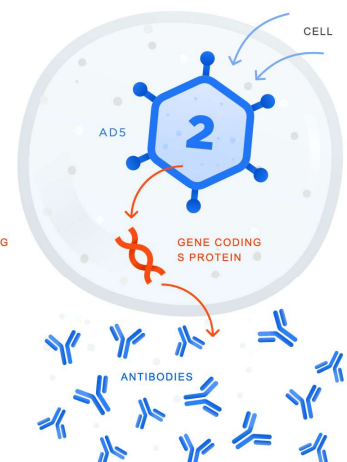
Vector with a gene coding **S protein** of coronavirus gets into a cell



The body synthesizes **S protein**, in response, the production of **immunity** begins

Second vaccination

Repeated vaccination takes place in 21 days



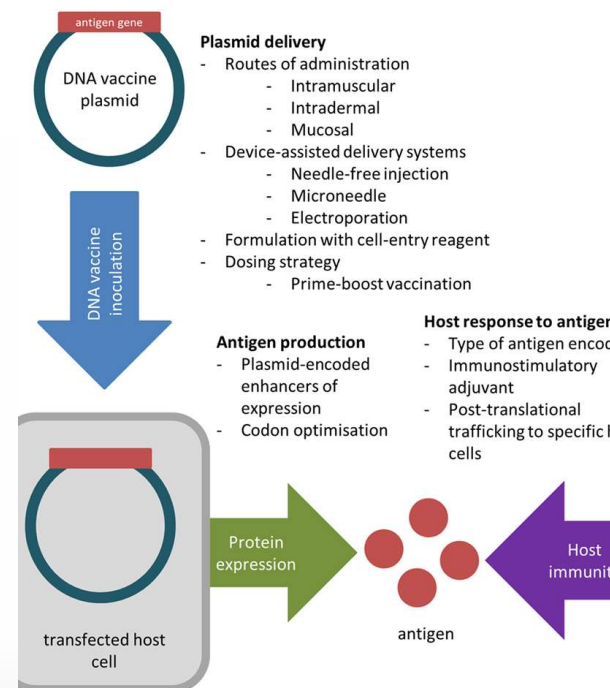
The vaccine based on another adenovirus vector unknown to the body boosts the immune response and provides for long-lasting immunity

The use of two vectors is a unique technology of the Gamaleya Center making the Russian vaccine different from other adenovirus vector-based vaccines being developed globally

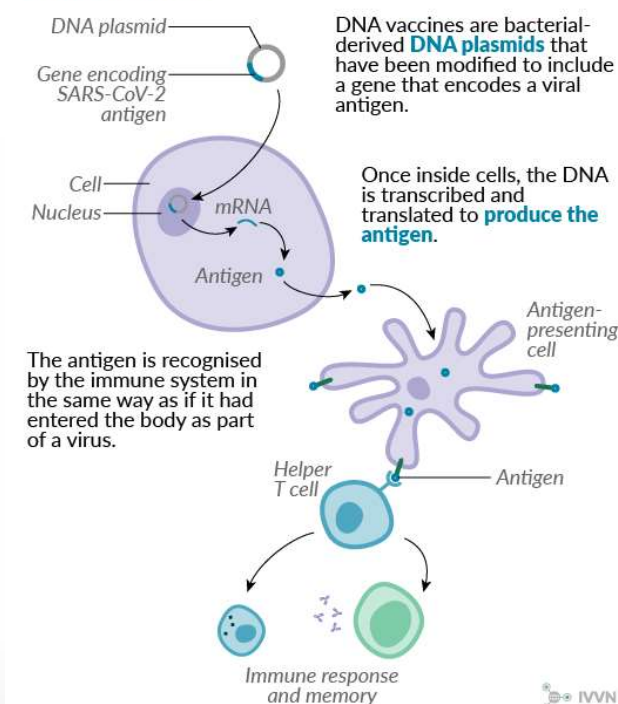
DNA VACCINS

AG0302-COVID19 (ANGES, OSAKA UNIVERSITY, TAKARA BIO)

- Gen verantwoordelijk voor expressie target gene (bv spike proteïne) wordt geïnserieerd in een DNA plasmide
- Bacterieel plasmide gecombineerd met cell-entry reagens
- DNA wordt opgenomen door immuuncellen en produceren dan bv het spikeproteïne
- Humorale en celgemedieerde immuunrespons
- Productie op grote schaal mogelijk via E. Coli
- Vaak technieken nodig voor opname DNA in menselijke cel, zoals bv elektroporatie => gelimiteerd in gebruik
- Nog nooit gebruikt bij mensen, resultaten bij grote dieren vaak tegenvallend
- Vaak meerdere injecties en booster nodig



DNA vaccines

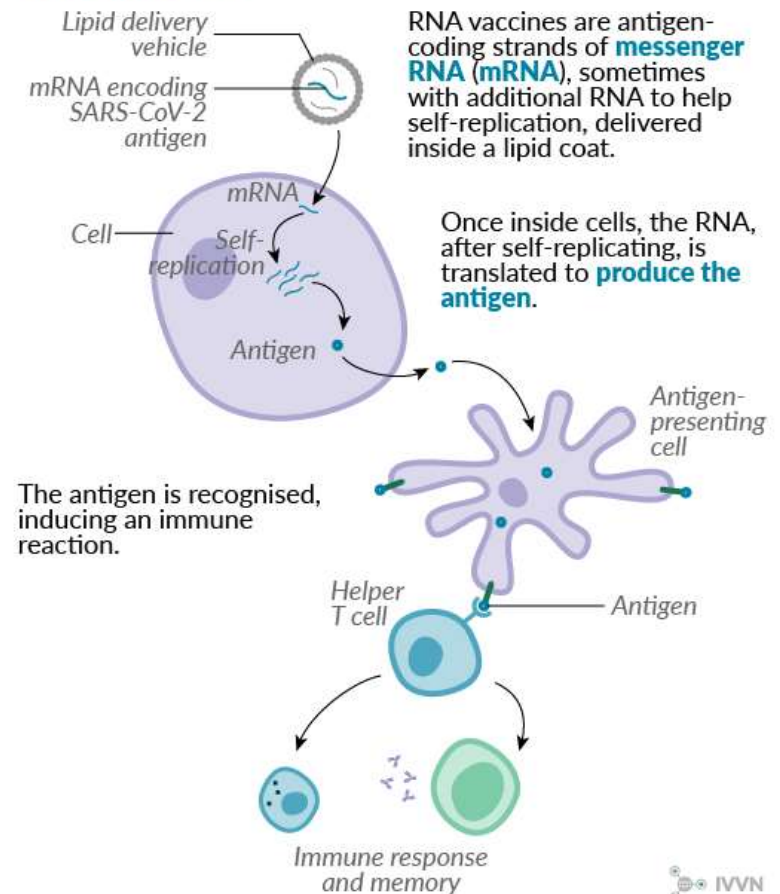


MRNA VACCINS

BNT162B2 (PFIZER)

- Vaccin bevat het mRNA met de informatie om het spikeproteïne te vormen
- Het mRNA zit in een lipiden omhulsel (Lipide nanopartikels)
- Na injectie wordt het lipiden omhulsel opgenomen door de immuuncellen, waarna deze de spikeproteïnen produceren en tot uiting brengen (zoals bij DNA vaccins)
- Humorale en celgedemedieerde immuunrespons
- 2 injecties nodig
- Dient bewaard te worden tussen -60 °C en - 80°C
- Goede resultaten in clinical trials: 95% bescherming tegen symptomatische covid-19 besmetting
- Beschermend effect tegen asymptomatische infectie niet onderzocht en niet gekend
- Meer immunogeen dan DNA-vaccins, doch nevenwerkingen zeer beperkt
- Moderna vaccin toont gelijkaardige resultaten (bewaring bij 2-8°C)

RNA vaccines

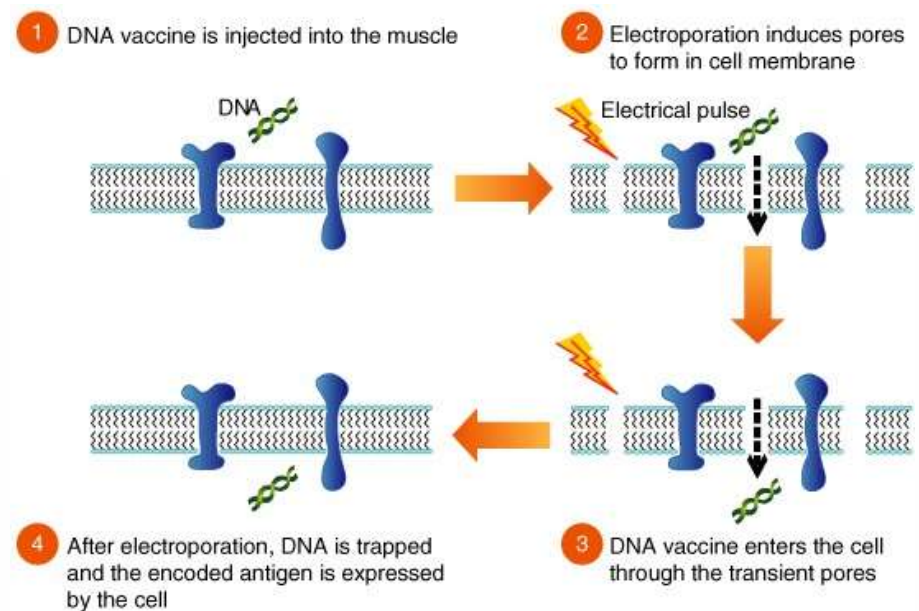


VACCINS GEKOCHT DOOR BELGIE

- AstraZeneca en Oxford vaccin (AZD1222)
 - Vector (adenovirus) vaccin => onmogelijkheid tot replicatie
 - Spikeproteïne
 - IM, 1 dosis injectie voor 90% effectief (andere doseerschema's minder effectief)
 - Bewaring tussen 2-8°C
- Pfizer (BNT162b2)
 - mRNA vaccin
 - Spikeproteïne
 - IM, 2 dosissen, 95% effectief
 - Bewaring tussen -60 en -80°C
- Moderna (mRNA-1273)
 - mRNA vaccin
 - Spikeproteïne
 - IM, 2 dosissen, 94,1% effectief
 - Bewaring tussen 2 en 8 °C (1 maand)
- Johnson&Johnson (JNJ-78436735)
 - Vector vaccin (adenovirus) => onmogelijkheid tot replicatie
 - Spikeproteïne
 - 1 of 2 dosissen nodig (clinical trials bezig)
 - Bewaring tussen 2 en 8°C

TE ONTHOUDEN

- mRNA vaccins, de klassieke geïnactiveerde en de vector vaccins staan het verst in hun ontwikkeling
- mRNA en DNA vaccins waren voordien nog niet toegepast op mensen
 - mRNA meest beloftevol
 - DNA vaccins zijn moeilijk in praktijk te gebruiken (nood aan bv elektroporatie)
- De klassieke geïnactiveerde en vector vaccins hebben ook veelbelovende resultaten
- De levend verzwakte virussen zijn bij een gezonde populatie ook nuttig, maar vormen een CI bij MS behandeling
- Vaccins aangekocht door België richten zich allemaal op het spikeproteïne
- Bewaring van alle aangekochte vaccins gunstig, behalve van Pfizer vaccin



BRONNEN

<https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668849/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417850/>

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

<https://guides.clarahealth.com/clinical-trial-phases/>

https://www.domusmedica.be/sites/default/files/bijlagen/Covid-19%20vaccinatie%20-%20DM%2010dec2020_0.pdf

https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection?search=corona%20vaccin&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

<https://www.nature.com/articles/s41433-020-0790-7>

BRONNEN

<https://www.bharatbiotech.com/blog/vaccines/the-emergence-of-inactivated-vaccines/>

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30843-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30843-4/fulltext)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522584/>

<https://www.intvetvacnet.co.uk/blog/covid-19/vaccine-eight-types-being-tested>

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7423510/>

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026920>

<https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01568/full>

<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/dna>

BRONNEN

<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html>

<https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-longer-shelf-life-its-covid-19-vaccine>

<https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol>

DANK U