

Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso

Aída Edith Sterin Prync

RESUMEN

El objetivo de este artículo es proporcionar una guía que sirva para la interpretación y seguimiento de los esfuerzos que se están desarrollando en todo el mundo con el objetivo de obtener una vacuna que pueda generar inmunidad contra el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 de 2019, el agente causante de la enfermedad por coronavirus denominada COVID-19.

Cinco meses después de haber sido detectada la enfermedad, ya hay 102 vacunas en distintos estadios de desarrollo, registradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), correspondientes a 8 plataformas vacunales con diferentes estrategias, y todos los días aparecen nuevas.

Esto representará un enorme desafío de organismos internacionales, para la evaluación, comparación y selección de aquellas que cumplan con los criterios regulatorios indispensables de seguridad y eficacia y que, por otro lado, puedan ser producidas en cantidades suficientes para abastecer la demanda mundial.

Palabras clave: vacuna SARS-CoV-2, plataforma vacunal, estrategia COVID-19, virus atenuado, vector viral, proteínas virales, ADN viral, ARN viral, ácidos nucleicos, partículas similares virales, OMS.

VACCINES FOR SARS-COV-2, DIFFERENT STRATEGIES OF ONGOING DEVELOPMENTS

ABSTRACT

The objective of this article is to provide a guide to help the interpretation and monitoring the efforts that are being carried out worldwide to obtain a vaccine that will be able to generate immunity against the new 2019 SARS-CoV-2 coronavirus, the viral agent causes the disease named COVID-19.

Five months after the disease was detected, there are already 102 vaccines at different stages of development, registered by World Health Organization (WHO), corresponding to 8 vaccination platforms base on different strategies, and every day new ones appear.

This will represent a huge challenge for international organizations, to evaluate, compare and selects those that will meet the essential regulatory criteria of safety and efficacy and that, would be able to be produced in enough quantities to supply the worldwide demand.

Key words: SARS-Cov-2 vaccine, vaccine platform, COVID-19 strategy, attenuated virus, viral vector, viral proteins, viral DNA, viral RNA, nucleic acids, viral like particles, WHO.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(2): 63-75.

La rápida secuencia de eventos desde la aparición del primer caso informado en Wuhan, China, en diciembre de 2019 es abrumadora, tanto por las consecuencias que derivaron en una pandemia mundial, como por las respuestas de la comunidad científica mundial, para desarrollar rápidamente métodos diagnósticos, tratamientos y vacunas. La secuencia genética del SARS-CoV-2 se publicó el 11 de enero de 2020, lo que desencadenó una intensa actividad global de investigación en diagnóstico, tratamiento y prevención. En relación con la prevención, el foco está puesto en desarrollar vacunas contra la enfermedad. La escala del impacto humanitario y económico de la pandemia de

COVID-19 está impulsando la evaluación de plataformas de tecnología para vacunas a través de nuevos paradigmas con el fin de acelerar el desarrollo. El primer candidato a la vacuna de COVID-19 ingresó en pruebas clínicas en seres humanos con una rapidez sin precedentes. Una lista autorizada y continuamente actualizada de la OMS se puede ver en el Anexo Tabla de información complementaria (que da sustento a la información de este artículo llega hasta el 30 de abril)¹.

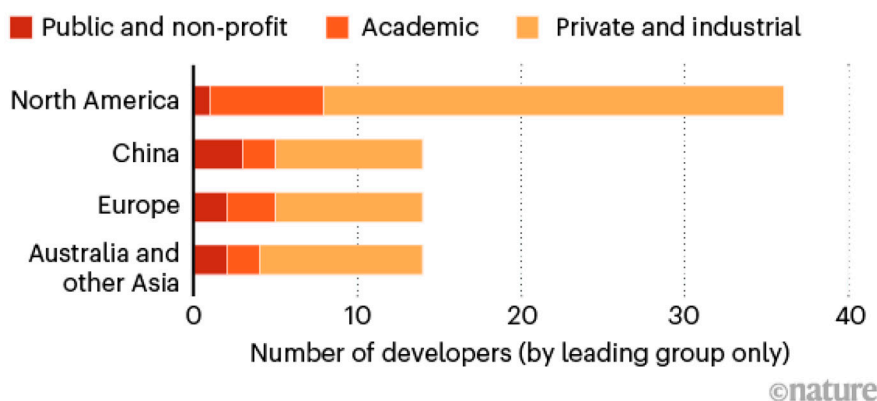
Tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 exhiben un alto grado de similitud genética y se unen al mismo receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) de la célula huésped. Según la experiencia previa con las vacunas contra el SARS-CoV, se espera que todas las vacunas COVID-19 requieran evaluaciones de seguridad cuidadosas en particular por la inmunopotenciación que podrían conducir a una respuesta adversa o infiltración eosinofílica, observada en investigaciones llevadas a cabo para SARS-CoV².

Entre las diferentes tecnologías desplegadas para el desarrollo de una vacuna eficaz que están en evaluación se encuentran las que se basan en: virus completos, subunidades de proteínas recombinantes o ácidos nucleicos². Diversos equipos de investigación en empresas y universidades de todo el mundo están desarrollando vacunas contra el SARS-CoV-2, que se encuentran en distintas fases de ensayos (ver Anexo Tabla de información complementaria). Al menos ocho grupos ya han comenzado a inyectar formulaciones en voluntarios en ensayos de seguridad; otros han comenzado a probar en animales. Estos equipos de investigación se encuentran dispersos a lo largo y ancho del planeta (Figura 1).

ENSAYOS DE LA INDUSTRIA

Más del 70% de los grupos que lideran los esfuerzos de investigación de vacunas corresponden a empresas industriales o privadas o grupos combinados público-privados. La figura 2 muestra un esquema de los pasos que habitualmente se requieren para la aprobación y registro de una vacuna. Brevemente, los ensayos comienzan con pequeños estudios de seguridad en animales (ensayos preclínicos); sobre la base de los resultados obtenidos se autoriza a comenzar las distintas fases de ensayos clínicos en seres humanos. En las distintas etapas se van comprobando datos de seguridad y eficacia y, a partir de los resultados obtenidos en cada fase, se van autorizando estudios en

PUBLIC AND PRIVATE DEVELOPMENT LANDSCAPE



©nature

Figura 1. Distribución de los desarrollos de vacunas en curso en distintas partes del mundo. Reproducción del gráfico de libre acceso publicado en la revista *Nature* [consultado 28/04/20]³.

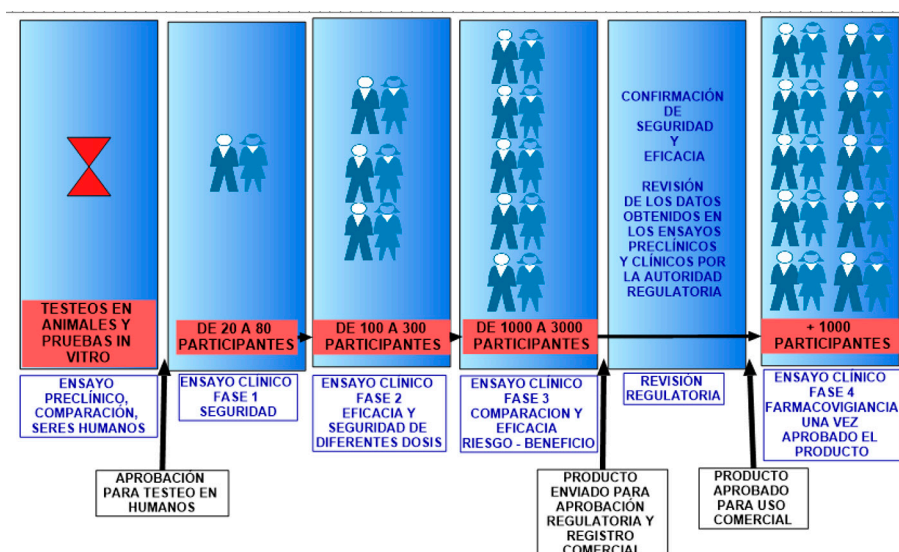


Figura 2. Distintos ensayos preclínicos y clínicos necesarios para la aprobación de una vacuna.

mayor cantidad de personas para determinar finalmente si una vacuna en una dosis y formulación determinada es capaz de generar la respuesta inmunitaria esperada. Los investigadores están tratando de acelerar estos pasos y esperan tener una vacuna lista en 18 meses³.

VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2: UNA VARIEDAD DE ENFOQUES

Todas las vacunas tienen como objetivo exponer el cuerpo a un antígeno que en sí mismo no cause la enfermedad, pero que provoque una respuesta inmunitaria eficaz que pueda bloquear o eliminar el virus si una persona se infecta. Se están probando al menos ocho tipos de enfoques en el desarrollo de vacunas contra el coronavirus.

Este es un tema que cambia permanentemente, con información que se amplía día a día. Para esta actualización se tomó como base, por un lado, el artículo de Ewen Callaway titulado “La carrera por las vacunas contra el coronavirus: una guía gráfica” aparecido el 28 de abril de 2020 en la revista *Nature*³, excelente resumen de libre acceso y muy actualizado, y, por otro lado, el listado de desarrollos de vacunas en curso de la OMS (Ver Anexo Tabla de información complementaria).

DESARROLLO DE LA INMUNIDAD

Antes de describir las diferentes estrategias divididas en plataformas vacunales, es necesario hacer un repaso sobre cómo se desarrolla la inmunidad en el organismo, ya que es el objetivo primordial de las vacunas. La figura 3 resume en forma simplificada los mecanismos que sustentan el fundamento de la inmunidad que se propone alcanzar.

PLATAFORMAS VACUNALES

En la figura 4 se esquematiza cómo funcionan las diferentes estrategias que se están utilizando en el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2.

VACUNAS VIRALES

Varios equipos están desarrollando vacunas que utilizan el virus mismo, en forma atenuada o inactivada. Muchas vacunas existentes se fabrican de esta manera, como aquellas contra el sarampión y la poliomielitis, pero este tipo de plataformas requiere pruebas de seguridad exhaustivas. Una ventaja importante de las vacunas de virus completos es su inmunogenicidad inherente y su capacidad para estimular los receptores tipo Toll (TLR), incluidos TLR 3, TLR 7/8 y TLR 9. Sin embargo, las vacunas de virus vivos a menudo requieren pruebas adicionales exhaustivas para confirmar su seguridad².

Sinovac (China) y el Beijing Institute of Biological Products (China) / Wuhan Institute of Biological Products (China) han comenzado a probar una versión inactivada de SARS-CoV-2 en seres humanos.

Virus atenuados

Un virus se debilita convencionalmente para una vacuna al pasar a través de cultivos de células animales o humanas *in vitro* hasta que se detectan mutaciones que disminuyen su capacidad de causar la enfermedad. Estos virus se replican en el organismo que recibe la vacuna, pero no causan la enfermedad. Codagenix en Farmingdale, Nueva York (USA), está trabajando con el Serum Institute of India (India), un fabricante de vacunas en Pune, para debilitar el SARS-CoV-2 y atenuar su infectividad.

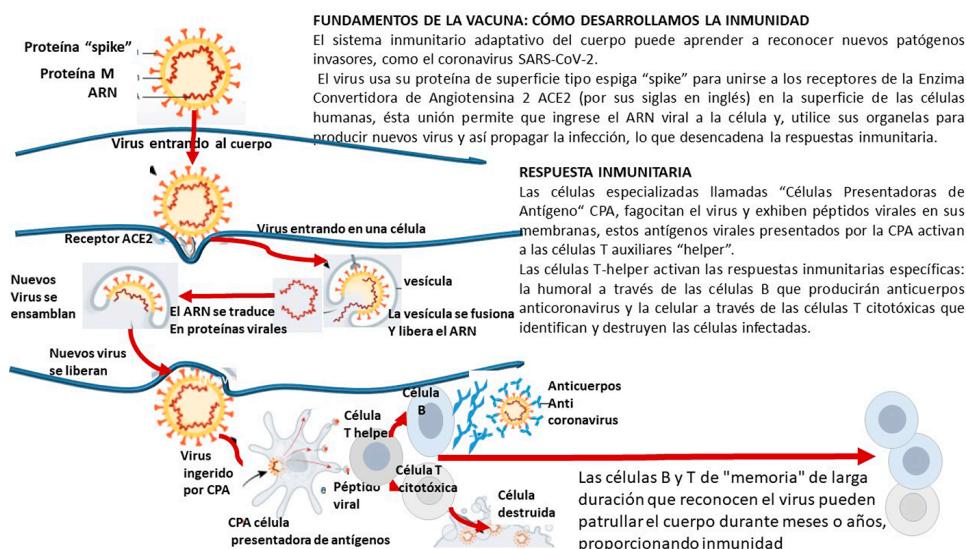


Figura 3. Esquema simplificado del desarrollo de inmunidad que se pretende alcanzar con una vacuna³.

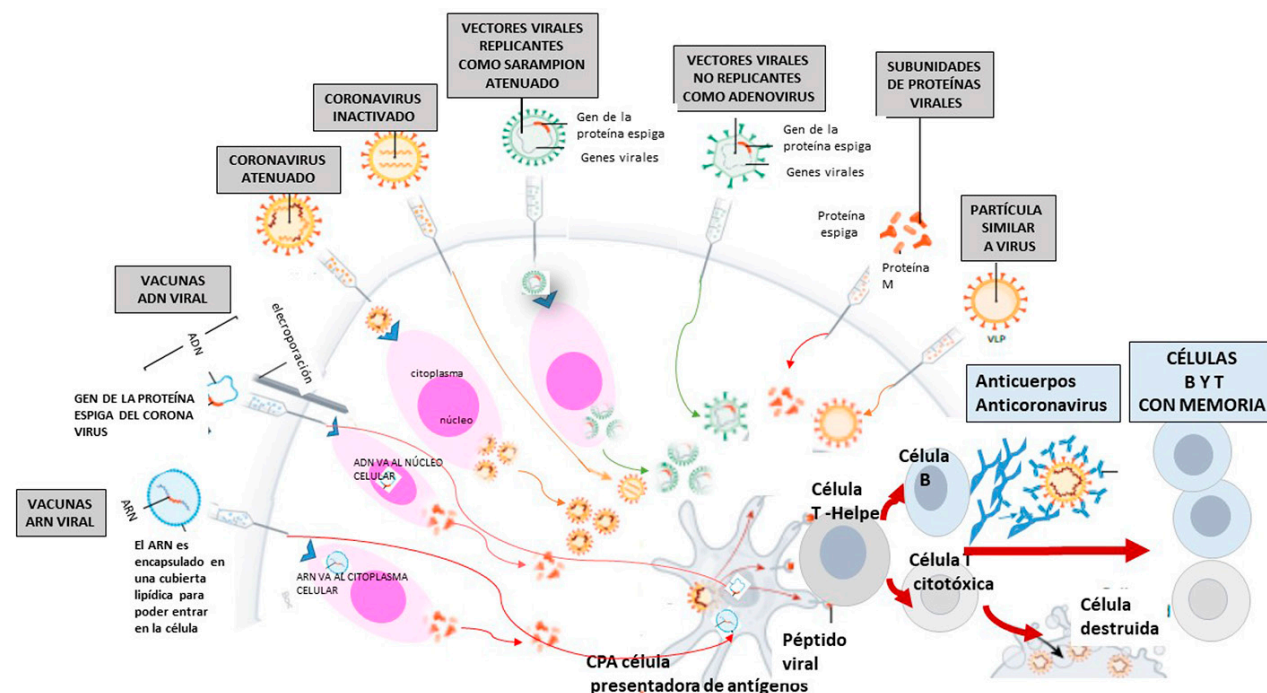


Figura 4. Esquema representativo de las diferentes estrategias y plataformas vacunales en curso, resumen del mecanismo de acción de las diferentes estrategias en desarrollo³.

Virus inactivados

En este tipo de vacuna, el virus se vuelve no infeccioso utilizando productos químicos, como el formaldehído, o mecanismos físicos como el calor. Esta preparación requiere comenzar con grandes cantidades de virus infecciosos que luego se inactivan, con las complicaciones que esto conlleva. Una vez inactivados pierden su capacidad de replicación, pero conservan su estructura externa intacta, por lo tanto, son capaces de generar inmunidad. Sinovac (China) y el Beijing Institute of Biological Products (China)/Wuhan Institute of Biological Products (China) han comenzado a probar una versión inactivada de SARS-CoV-2 en seres humanos, mientras que otros grupos como Osaka University / BIKEN / NIBIOHN (Japón) están en ensayos preclínicos.

VACUNAS DE VECTORES VIRALES

Virus como el de sarampión atenuado previamente o el adenovirus se utilizan como vectores, y se modifican genéticamente para que actúen como el vehículo de transporte de genes que codifican para proteínas del coronavirus. Hay dos tipos de vectores virales: aquellos que aún pueden replicarse dentro de las células y aquellos que no pueden hacerlo porque los genes clave para la replicación han sido inactivados.

Vector viral replicante (como el de sarampión atenuado)

La vacuna contra el ébola recientemente aprobada es un ejemplo de una vacuna de vector viral que se replica dentro de las células. El vector viral ingresa en las células del organismo y se replica permitiendo la expresión de las proteínas del coronavirus. Dichas vacunas tienden a ser seguras y provocan una fuerte respuesta inmunitaria. Sin embargo, la inmunidad preexistente del organismo hacia el virus utilizado como vector viral podría reducir su eficacia.

Vector viral no replicante (como el adenovirus)

No hay vacunas autorizadas que usen este método, pero tiene una larga historia de aplicación en terapia génica. Es probable que sean necesarias inyecciones de refuerzo para inducir una inmunidad duradera. El gigante farmacéutico estadounidense Johnson & Johnson está trabajando en este enfoque, así como otras empresas y varias universidades y centros de investigación como: Osaka University, BIKEN, NIBIOHN (Japón), University of Oxford (Inglaterra), Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC) (España), University of Manitoba (Canadá), DZIF-German Center for Infection Research (Alemania).

Vacunas con ácido nucleico

Al menos 23 grupos de investigación pretenden utilizar, en forma directa, las instrucciones genéticas (en forma de ADN o ARN) para que el organismo que recibe la vacuna exprese una proteína de coronavirus de forma que esta provoque una respuesta inmunitaria. El ácido nucleico se inserta en las células humanas a través de distintas vías (según la formulación galénica de la vacuna), para luego producir copias de la proteína viral. La mayoría de estas vacunas codifican para la proteína espiga del virus o “spike” (por su nombre en inglés), pero también hay desarrollos que han elegido otras subunidades proteicas del SARS-CoV-2 como blanco inmunogénico.

El concepto de inmunización con ADN comenzó con resultados prometedores en ratones en 1993 que mostraron inmunidad protectora contra la gripe, pero, durante décadas, estos hallazgos no se han traducido en hallazgos similares en los seres humanos. Más recientemente, las nuevas modificaciones y formulaciones han mejorado el producto, y existe la expectativa de que este enfoque pueda conducir a la primera vacuna con licencia basada en ácido nucleico viral².

Las vacunas basadas en ARN y ADN son seguras y fáciles de desarrollar: producir las implica producir solo material genético, no el virus. Pero no está comprobado su efecto; por lo tanto, no hay ninguna vacuna autorizada hasta ahora que utilice esta tecnología.

ADN: Inovio Pharmaceuticals (USA) ya tiene una vacuna basada en ADN viral que se encuentra en ensayo clínico fase 1. Algunas de las instituciones que están en ensayos preclínicos son: Karolinska Institute (Suecia), Cobra Biologics (Suecia) (OPENCORONA Project), Osaka University, AnGes, Takara Bio, Takis/Applied DNA Sciences, Evviva (Japón).

ARN: Moderna (England), NIAID (USA) desarrolló una vacuna a partir de mRNA encapsulado en nanopartículas lipídicas, que está en ensayo clínico fase 1. Entre otras instituciones se encuentran en ensayos preclínicos: Fudan University (China), Shanghai JiaoTong University (China), RNACure Biopharma, Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC) (España), University of Tokyo, Daiichi-Sankyo (Japón), BIOCAD (Rusia)

Vacunas basadas en proteínas

Muchos investigadores proponen inyectar directamente las proteínas o subunidades proteicas recombinantes de SARS-CoV-2. En este sentido, los distintos grupos plantean diferentes estrategias basadas en diferentes proteínas virales. Todos se encuentran en ensayos preclínicos.

Un consorcio liderado por el Centro de Desarrollo de Vacunas del Texas Children's Hospital en el Baylor College of Medicine (USA), por ejemplo, ha desarrollado y probado una vacuna compuesta solo por el dominio de unión al

receptor (RBD por sus siglas en inglés) de la proteína S del SARS-CoV. Según sea su formulación galénica, la vacuna SARS-CoV RBD puede provocar altos niveles de inmunidad protectora. Una ventaja de la vacuna basada en RBD es su capacidad para minimizar la inmunopotenciación del huésped².

Algunos de los desarrolladores son: AdaptVac (PREVENT-nCoV consortium), ExpreS2ion, IMV Inc (Dinamarca), WRAIR/USAMRIID National Institute of Infectious Disease (USA), Osaka University (Japón), BIKEN/National Institutes of Biomedical Innovation (Japón), Clover Biopharmaceuticals Inc (China), GSK (Inglaterra), Dynavax (USA), University of Pittsburgh (USA).

Partículas similares a virus

Son cápsulas vacías que imitan la estructura del coronavirus, pero no son infecciosas porque carecen de material genético y tampoco pueden replicarse en el organismo. Cinco equipos están trabajando en vacunas de “Partículas similares a virus” o VLP (por sus siglas en inglés *Virus Like Particles*), que pueden desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria, pero pueden ser difíciles de fabricar. Las organizaciones que están trabajando en estadio de ensayo preclínico con esta estrategia son: Saiba GmbH (Suiza), Medicago Inc. (Canadá), Imophoron Ltd and Bristol (Inglaterra), University's Max Planck Centre (Alemania), Doherty Institute (Australia).

Las proporciones de las distintas plataformas vacunales que se están investigando se encuentran ilustradas en la figura 5 y el cuadro 1; los detalles de cada una se pueden ver en el Anexo Tabla de información complementaria⁴.

CONCLUSIONES

Cinco meses después de que el mundo supiera por primera vez sobre el nuevo coronavirus que causó una neumonía mortal en Wuhan, China, hay más de 100 vacunas contra el virus en varias etapas de desarrollo, y se anuncian más cada semana.

Esto es definitivamente una situación extraordinaria, en sí misma.

Los desarrolladores, financiadores, organizaciones internacionales y otras partes interesadas deberán afrontar ahora un desafío aún mayor: determinar qué vacuna/s serán seguras y eficaces.

Esto generalmente implica un proceso, esquematizado en la figura 2, que significa dar a miles de personas cada vacuna y comparar los resultados respecto de un placebo u otra vacuna similar y ver si hay una diferencia entre los dos grupos en relación tanto con su respuesta inmunitaria como con su seguridad o sus reacciones adversas.

En el mes abril, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, Suiza, esbozó planes para un ensayo clínico que probará numerosas vacunas en un solo estudio. Sin embargo, algunos desarrolladores y financiadores

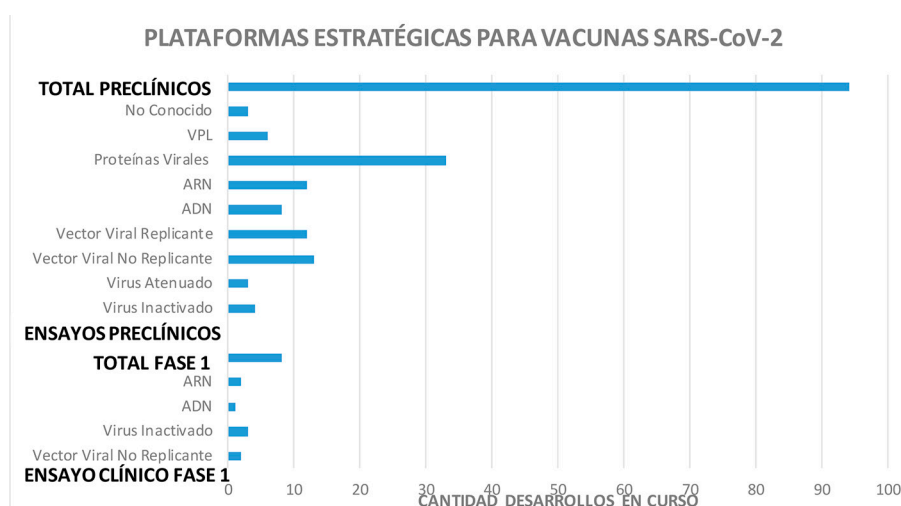


Figura 5. Cantidad de vacunas en desarrollo acorde con el estadio de la investigación y el tipo de plataforma vacunal¹.

Cuadro 1. Cantidad de desarrollos en curso de las distintas estrategias¹

Plataforma	Ensayos clínicos Fase 1	Cantidad
Virales	Vector viral no replicante	2
	Virus inactivado	3
Ácidos nucleicos	ADN	1
	ARN	2
Total Fase clínica 1		8
Plataforma	Ensayos preclínicos	Cantidad
Virales	Virus inactivado	4
	Virus atenuado	3
	Vector viral no replicante	13
	Vector viral replicante	12
Ácido nucleicos	ADN	8
	ARN	12
Proteínas	Proteínas virales	33
Partículas similares a virus	VPL	6
Otros	No conocido	3
Total ensayos preclínicos		94

tienen planes para sus propios ensayos de eficacia en forma independiente⁵. El borrador del protocolo conjunto está disponible en la página web de la OMS.⁶ El Ensayo de Vacuna Solidaria propuesto por la OMS busca acelerar el desarrollo con un diseño adaptativo. Esto permitiría que las vacunas se agreguen al ensayo de forma continua. Los

participantes se inscribirán continuamente, y las vacunas que funcionen se podrán retirar de las pruebas.

La OMS ha establecido un panel de expertos para evaluar y priorizar las vacunas para su inclusión en el ensayo y ya han planteado una serie de puntajes para establecer criterios de admisión de los desarrollos acordes con los resultados ob-

tenidos en los ensayos y caracterizaciones realizadas previamente. El objetivo es no apresurarse a implementar vacunas para COVID-19 sin las suficientes garantías de seguridad y eficacia. La información sobre criterios de priorización está disponible en la página web de la OMS⁷.

La demanda mundial de una vacuna para SARS-CoV-2 genera también otro tipo de problemas: su capacidad productiva, por lo que probablemente no sea una sola empresa la que podría producirla, o incluso podría no ser una sola vacuna la que sea la solución apropiada.

Si bien la mayoría de los expertos consideran que los ensayos grandes son una necesidad para garantizar que las vacunas sean seguras y eficaces algunos desarrolladores están estudiando alternativas en relación con la pandemia de COVID-19.

Una opción que se está barajando para acortar los tiempos es buscar señales de que una vacuna funciona en los ensayos de etapas iniciales que involucran a cientos de participantes, y luego solicitar permiso a las agencias regulatorias para implementar la vacuna bajo las reglas de *uso de emergencia* en grupos de alto riesgo, como los trabajadores de la salud, quienes tienen más probabilidades de estar infectados con

el coronavirus. Los reguladores, como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), pueden autorizar el *uso de emergencia*, mientras se recopilan datos adicionales para autorizar una vacuna. Hasta ahora nunca se utilizó esta prerrogativa para la aprobación de vacunas. Si las vacunas de coronavirus siguen ese camino, los reguladores buscarán una garantía adicional de que la vacuna sea segura⁵.

El SARS-CoV-2 nos plantea desafíos en todos los sentidos, y el desarrollo de tantas vacunas simultáneamente con tantas estrategias diferentes no es una excepción.

Dentro de los equipos de desarrollo internacionales también hay investigadores argentinos colaborando.

Habrà que seguir esta voràgine informativa para ver cuál será la vacuna elegida que deberá, a pesar de que pueda llevar más de tiempo, cumplir con los criterios de seguridad y eficacia pertinentes.

Agradecimiento

Dr. Andrés Wigdorovitz, responsable de INCUINTA, CICVyA, INTA, Investigador Principal CONICET, por la lectura y corrección del artículo.

Conflictos de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Draft landscape of COVID 19 candidate vaccines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 May 5 [citado 2020 Mayo 4]. Disponible desde: URL: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
2. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, et al. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Curr Trop Med Rep* [Internet]. 2020 Mar 3 [citado 2020 abril 24]:1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>.
3. Callaway E. Scores of coronavirus vaccines are in competition - how will scientists choose the best? *Nature* [Internet]. 2020 Apr 30 [citado 2020 abril 28]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01247-2>.
4. Zhang J, Zeng H, Gu J, et al. Progress and prospects on vaccine development against sars-cov-2. *Vaccines*. 2020; 8(2):1-12.
5. Callaway E. Scores of coronavirus vaccines are in competition - how will scientists choose the best? *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01247-2>
6. World Health Organization. An international randomised trial of candidate vaccines against

- COVID-19: outline of solidarity vaccine trial: version 9 April 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 mayo 5]. Disponible en: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline_CoreProtocol_vaccine_trial_09042020.pdf.
7. World Health Organization. Criteria for COVID-19 vaccine prioritization: draft [Internet]. Geneva: WHO; 2020 April 28 [citado 2020 mayo 5]. Disponible en: <https://www.who.int/who-documents-detail/criteria-for-covid-19-vaccine-prioritization..>

ANEXO

TABLA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA*

DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines— 30 April 2020

8 candidate vaccines in clinical evaluation

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status-Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	COVID-19	Phase 2 ChiCTR2000031781 Phase 1 ChiCTR2000030906	Ebola
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1	University of Oxford	COVID-19	Phase 1/2 NCT04324606	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals	COVID-19	Phase 1 NCT04336410	multiple candidates
Inactivated	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	COVID-19	Phase 1 ChiCTR2000031809	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	COVID-19	Phase 1 (regulatory approval)	
Inactivated	Inactivated + alum	Sinovac	COVID-19	Phase 1 NCT04352608	SARS
RNA	mRNA	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	COVID-19	Phase 1/2 2020-001038-36	
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	COVID-19	Phase 1 NCT04283461	multiple candidates

*World Health Organization. Draft landscape of COVID 19 candidate vaccines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 May 5 [citado 2020 Mayo 4]. Disponible desde: URL: <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

94 candidate vaccines in preclinical evaluation

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status- Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
DNA	DNA with electroporation	Karolinska Institute / Cobra Biologics (OPENCORONA Project)	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	DNA plasmid vaccine	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	Plasmid DNA, Needle-Free Delivery	Immunomic Therapeutics, Inc./EpiVax, Inc./PharmaJet	COVID-19	Pre-Clinical	SARS
DNA	DNA plasmid vaccine	Zydus Cadila	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	DNA vaccine	BioNet Asia	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	DNA vaccine	University of Waterloo	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	DNA vaccine	Entos Pharmaceuticals	COVID-19	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated	Institute of Medical Biology , Chinese Academy of Medical Sciences	COVID-19	Pre-Clinical	
Inactivated	TBD	Osaka University/ BIKEN/ NIBIOHN	COVID-19	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated + CpG 1018	Sinovac/Dynavax	COVID-19	Pre-Clinical	
Inactivated	Inactivated + CpG 1018	Valneva/Dynavax	COVID-19	Pre-Clinical	
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Codagenix/Serum Institute of India	COVID-19	Pre-Clinical	HAV, INTA, ZIKV, FMD, SIV, RSV, DENV
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Indian Immunologicals Ltd/Griffith University	COVID-19	Pre-Clinical	
Non-Replicating Viral Vector	MVA encoded VLP	GeoVax/BravoVax	COVID-19	Pre-Clinical	LASV, EBOV, MARV, HIV
Non-Replicating Viral Vector	Ad26	Janssen Pharmaceutical Companies	COVID-19	Pre-Clinical	Ebola, HIV, RSV
Non-Replicating Viral Vector	Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding SARS-CoV-2 S	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	COVID-19	Pre-Clinical	
Non-replicating viral vector	MVA-S encoded	DZIF – German Center for Infection Research	COVID-19	Pre-clinical	Many
Non-Replicating Viral Vector	adenovirus-based NasoVAX expressing SARS2-CoV spike protein	Altimune	COVID-19	Pre-Clinical	influenza
Non-Replicating Viral Vector	Ad5 S (GREVAX™ platform)	Greffex	COVID-19	Pre-Clinical	MERS
Non-Replicating Viral Vector	Oral Ad5 S	Stabilitech Biopharma Ltd	COVID-19	Pre-Clinical	Zika, VZV, HSV-2 and Norovirus
Non-Replicating Viral Vector	adenovirus-based + HLA-matched peptides	Valo Therapeutics Ltd	Pan-Corona	Pre-Clinical	

Non-Replicating Viral Vector	Oral Vaccine platform	Vaxart	COVID-19	Pre-Clinical	InfA, CHIKV, LASV, NORV; EBOV, RVF, HBV, VEE
Non-Replicating Viral Vector	MVA expressing structural proteins	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain	COVID-19	Pre-Clinical	Multiple candidates
Non-Replicating Viral Vector	Dendritic cell-based vaccine	University of Manitoba	COVID-19	Pre-Clinical	
Non-Replicating Viral Vector	parainfluenza virus 5 (PIV5)-based vaccine expressing the spike protein	University of Georgia/University of Iowa	COVID-19	Pre-Clinical	MERS
Non-Replicating Viral Vector	Recombinant deactivated rabies virus containing S1	Bharat Biotech/Thomas Jefferson University	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Capsid-like Particle	AdaptVac (PREVENT-nCoV consortium)	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Drosophila S2 insect cell expression system VLPs	ExpreS2ion	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Peptide antigens formulated in LNP	IMV Inc	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	S protein	WRAIR/USAMRIID	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	S protein +Adjuvant	National Institute of Infectious Disease, Japan	COVID-19	Pre-Clinical	Influenza
Protein Subunit	VLP-recombinant protein + Adjuvant	Osaka University/ BIKEN/ National Institutes of Biomedical Innovation, Japan	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Native like Trimeric subunit Spike Protein vaccine	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	COVID-19	Pre-Clinical	HIV, REV Influenza
Protein Subunit	microneedle arrays S1 subunit	Univ. of Pittsburgh	COVID-19	Pre-Clinical	MERS
Protein Subunit	Peptide	Vaxil Bio	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Adjuvanted protein subunit (RBD)	Biological E Ltd	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Peptide	Flow Pharma Inc	COVID-19	Pre-Clinical	Ebola, Marburg, HIV, Zika, Influenza, HPV therapeutic vaccine, BreastCA vaccine
Protein Subunit	S protein	AJ Vaccines	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	li-Key peptide	Generex/EpiVax	COVID-19	Pre-Clinical	Influenza, HIV, SARS-CoV
Protein Subunit	S protein	EpiVax/Univ. of Georgia	COVID-19	Pre-Clinical	H7N9
Protein Subunit	S protein (baculovirus production)	Sanofi Pasteur/GSK	COVID-19	Pre-Clinical	Influenza, SARS-CoV
Protein Subunit	Full length recombinant SARs CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax	COVID-19	Pre-Clinical	RSV; CCHF, HPV, VZV, EBOV

Protein Subunit	gp-96 backbone	Heat Biologics/Univ. Of Miami	COVID-19	Pre-Clinical	NSCLC, HIV, malaria, Zika
Protein Subunit	Molecular clamp stabilized Spike protein	University of Queensland/GSK/Dynavax	COVID-19	Pre-Clinical	Nipah, influenza, Ebola, Lassa
Protein Subunit	Peptide vaccine	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	COVID-19	Pre-Clinical	Ebola
Protein Subunit	Subunit vaccine	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	S1 or RBD protein	Baylor College of Medicine	COVID-19	Pre-Clinical	SARS
Protein Subunit	Subunit protein, plant produced	iBio/CC-Pharming	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Recombinant protein, nanoparticles (based on S-protein and other epitopes)	Saint-Petersburg scientific research institute of vaccines and serums	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	COVID-19 XWG-03 truncated S (spike) proteins	Innovax/Xiamen Univ./GSK	COVID-19	Pre-Clinical	HPV
Protein Subunit	Adjuvanted microsphere peptide	VIDO-InterVac, University of Saskatchewan	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Synthetic Long Peptide Vaccine candidate for S and M proteins	OncoGen	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Oral E. coli-based protein expression system of S and N proteins	MIGAL Galilee Research Institute	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Nanoparticle vaccine	LakePharma, Inc.	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	Vaxine Pty Ltd	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Spike-based	University of Alberta	COVID-19	Pre-Clinical	Hepatitis C
Protein Subunit	Recombinant S1-Fc fusion protein	AnyGo Technology	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Recombinant protein	Yisheng Biopharma	COVID-19	Pre-Clinical	
Protein Subunit	Recombinant S protein in IC-BEVS	Vabiotech	COVID-19	Pre-Clinical	
Replicating Viral Vector	YF17D Vector	KU Leuven	COVID-19	Pre-Clinical	
Replicating Viral Vector	Measles Vector	Zydus Cadila	COVID-19	Pre-Clinical	
Replicating Viral Vector	Measles Vector	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg Center for Vaccine Research	COVID-19	Pre-Clinical	West Nile, chik, Ebola, Lassa, Zika
Replicating Viral Vector	Measles Vector	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	COVID-19	Pre-Clinical	
Live attenuated virus	Measles Virus (S, N targets)	DZIF – German Center for Infection Research	COVID-19	Pre-clinical	Zika, H7N9, CHIKV
Replicating Viral Vector	Horsepox vector expressing S protein	Tonix Pharma/Southern Research	COVID-19	Pre-Clinical	Smallpox, monkeypox

Replicating Viral Vector	Live viral vectored vaccine based on attenuated influenza virus backbone (intranasal)	BiOCAD and IEM	COVID-19	Pre-Clinical	Influenza
Replicating Viral Vector	Recombinant vaccine based on Influenza A virus, for the prevention of COVID-19 (intranasal)	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	COVID-19	Pre-Clinical	Influenza
Replicating Viral Vector	Influenza vector expressing RBD	University of Hong Kong	COVID-19	Pre-Clinical	
Replicating Viral Vector	Replication-competent VSV chimeric virus technology (VSVΔG) delivering the SARS-CoV-2 Spike (S) glycoprotein.	IAVI/Batavia	COVID-19	Pre-Clinical	Ebola, Marburg, Lassa
Replicating Viral Vector	VSV-S	University of Western Ontario	COVID-19	Pre-Clinical	HIV, MERS
Replicating Viral Vector	VSV vector	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	COVID-19	Pre-Clinical	
Replicating Viral Vector	M2-deficient single replication (M2SR) influenza vector	UW–Madison/FluGen/Bharat Biotech	COVID-19	Pre-Clinical	influenza
RNA	LNP-encapsulated mRNA cocktail encoding VLP	Fudan University/ Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	LNP-encapsulated mRNA encoding RBD	Fudan University/ Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	Replicating Defective SARS-CoV-2 derived RNAs	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	LNP-encapsulated mRNA	University of Tokyo/ Daiichi-Sankyo	COVID-19	Pre-Clinical	MERS
RNA	Liposome-encapsulated mRNA	BiOCAD	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	Several mRNA candidates	RNAimmune, Inc.	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	mRNA	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	mRNA	China CDC/Tongji University/Stermina	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	mRNA	Arcturus/Duke-NUS	COVID-19	Pre-Clinical	multiple candidates
RNA	saRNA	Imperial College London	COVID-19	Pre-Clinical	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
RNA	mRNA	Curevac	COVID-19	Pre-Clinical	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DengV, NIPV
RNA	mRNA in an intranasal delivery system	eTheRNA	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	Virus-like particle, based on RBD displayed on virus-like particles	Saiba GmbH	COVID-19	Pre-Clinical	

VLP	Plant-derived VLP	Medicago Inc.	COVID-19	Pre-Clinical	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer
VLP	ADDomer™ multipeptide display	Imphoron Ltd and Bristol University's Max Planck Centre	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	Unknown	Doherty Institute	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	VLP	OSIVAX	COVID-19 & SARS1	Pre-Clinical	
VLP	eVLP	ARTES Biotechnology	COVID-19	Pre-Clinical	malaria
Unknown	Unknown	ImmunoPrecise	COVID-19	Pre-Clinical	
Unknown	Unknown	Tulane University	COVID-19	Pre-Clinical	
Unknown	Unknown	Université Laval	COVID-19	Pre-Clinical	
RNA	mRNA	Arcturus/Duke-NUS	COVID-19	Pre-Clinical	multiple candidates
RNA	saRNA	Imperial College London	COVID-19	Pre-Clinical	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
RNA	mRNA	Curevac	COVID-19	Pre-Clinical	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DengV, NIPV
RNA	mRNA in an intranasal delivery system	eTheRNA	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	Virus-like particle, based on RBD displayed on virus-like particles	Saiba GmbH	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	Plant-derived VLP	Medicago Inc.	COVID-19	Pre-Clinical	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer
VLP	ADDomer™ multipeptide display	Imphoron Ltd and Bristol University's Max Planck Centre	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	Unknown	Doherty Institute	COVID-19	Pre-Clinical	
VLP	VLP	OSIVAX	COVID-19 & SARS1	Pre-Clinical	
VLP	eVLP	ARTES Biotechnology	COVID-19	Pre-Clinical	malaria
Unknown	Unknown	ImmunoPrecise	COVID-19	Pre-Clinical	
Unknown	Unknown	Tulane University	COVID-19	Pre-Clinical	
Unknown	Unknown	Université Laval	COVID-19	Pre-Clinical	

DISCLAIMER:

These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only concerning the 2019-2020 global of the novel coronavirus. Inclusion of any particular product or entity in any of these landscape documents does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its businesses or activities). While WHO takes reasonable steps to verify the accuracy of the information presented in these landscape documents, WHO does not make any (and hereby disclaims all) representations and warranties regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose (including any of the aforementioned purposes), quality, safety, efficacy, merchantability and/or non-infringement of any information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability or responsibility whatsoever for any death, disability, injury, suffering, loss, damage or other prejudice of any kind that may arise from or in connection with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.