

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Desarrollo actual y tipos de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2”

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autora:

Br. Ventosilla Bejar, Ruth Lisbet

Jurado evaluador:

Presidente: Castañeda Sabogal, Alex Napoleón

Secretario: Fernández Gómez, Víctor Javier

Vocal: Díaz Camacho, Pedro Segundo

Asesor:

Llique Diaz, Walter Nicanor

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8606-2506>

Trujillo – Perú

2021

Fecha de sustentación: 2021/05/20

**CURRENT DEVELOPMENT AND TYPES OF VACCINES AGAINST
SARS-CoV-2 VIRUS
DESARROLLO ACTUAL Y TIPOS DE LAS VACUNAS CONTRA EL
VIRUS SARS-CoV-2**

Ventosilla Bejar, Ruth Lisbet¹, LLique Diaz , Walter Nicanor²

Filiación:

¹ Estudiante, Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

² Medico Internista, Docente de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

Autor corresponsal:

Ventosilla Bejar, Ruth Lisbet

(Av. San Juan 649). Lima, Lima, Perú

Telf: 972391459

Correo electrónico: rventosillab@upao.edu.pe

Contribución de los autores:

¹ **Ventosilla Bejar, Ruth:** Recolección, análisis de información, síntesis de evidencias y elaboración del artículo.

² **LLique Diaz , Walter Nicanor:** Análisis de información, sugerencias bibliográficas y corrección de artículo.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciada.

Conflicto de intereses: Los autores del artículo de revisión no disponen de ningún conflicto de intereses.

Resumen

La pandemia de la COVID-19 se ha extendido a todo el mundo, provocando millones de infectados y miles de muertes; esto ha generado que diferentes instituciones de investigación gubernamentales y no gubernamentales inicien una carrera de quien llega primero en obtener la vacuna contra SARS-CoV-2. Muchas de las propuestas han avanzado más que otras debido a las investigaciones previas realizadas con el MERS y SARS. El conocimiento de la estructura viral y su interacción con las células huésped, es decir la proteína Spike y el receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humana, juegan un rol fundamental en las propuestas de las vacunas. Se dispone de varias plataformas para el desarrollo de vacunas, a saber: vacunas vectoriales de virus, vacunas de subunidades proteínicas, vacunas genéticas y anticuerpos monoclonales para la inmunización pasiva, que están siendo evaluadas para el SARS-CoV-2, y cada una de ellas tiene ventajas y desventajas, que requerirán ir evaluándose en las diferentes fases de los ensayos clínicos. Esta revisión, pretende resumir el estado actual del desarrollo de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, así mismo conocer los diferentes tipos de vacunas más representativos que se han propuesto.

Abstract

The COVID-19 pandemic has spread around the world, causing millions of people to be infected and thousands to die, prompting government and non-government research institutions to begin a race to get the SARS-CoV-2 vaccine first. Many of the proposals have advanced more than others due to previous research with MERS and SARS. The knowledge of the viral structure and its interaction with host cells, i.e. the Spike protein and the receptor, the human angiotensin 2 converting enzyme (ACE2), play a fundamental role in the vaccine proposals. There are several platforms for the development of vaccines, namely: virus vectorial vaccines, protein subunit vaccines, genetic vaccines and monoclonal antibodies for passive immunization, which are being evaluated for SARS-CoV-2, and each of them has advantages and disadvantages, which will require to be evaluated in the different phases of the clinical trials. This review, intends to summarize the current state of the development of vaccines against SARS-CoV-2 virus, as well as to know the different types of the most representative vaccines that have been proposed.

Introducción

A finales del 2019 se reportaron casos de neumonía atípica en una ciudad china, llamada Wuhan, luego de ello vino una diseminación a todos los países del mundo, convirtiéndose en una pandemia que ha cobrado miles de víctimas mortales (1), siendo el país más golpeado actualmente Estados Unidos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el nombre oficial de la enfermedad como "enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19)" y ahora se refiere públicamente al virus como "el virus COVID-19" (2). Se ha identificado el genoma viral del agente causante de esta enfermedad, denominándose "SARS-CoV-2" (3).

Actualmente no se cuenta con estrategias eficaces de tratamiento y se han reportado diferentes recomendaciones que adolecen de evidencia, esto, mientras los países más desarrollados del mundo se encuentran en una carrera en llegar a sintetizar las vacunas, las que serían la estrategia más eficaz para prevenir esta enfermedad, reduciendo la morbilidad y la mortalidad. Las vacunas preventivas y terapéuticas tendrán un valor fundamental como la forma más obvia de proteger la salud mundial.

En esta revisión, pretendemos resumir el estado actual del desarrollo de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, así mismo conocer los diferentes tipos de vacunas que se han propuesto.

Desarrollo

Virus del SARS-CoV-2

En diciembre de 2019, se reconoció en China un nuevo coronavirus infectante humano, al que se le denominó nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). En pocos meses, el SARS-CoV-2 ha causado millones de casos de enfermedad y miles de muertes en casi todos los países del mundo (4).

El SARS-CoV-2 fue aislado por primera vez en el líquido de lavado broncoalveolar de tres pacientes con neumonía atípica que posteriormente fue denominada COVID-19 (5). Después de un análisis de secuencia y árbol evolutivo, el SARS-CoV-2 fue considerado como miembro de los β -CoV (6). Estos virus pueden causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas (7). Los CoV se dividen genotípica y serológicamente en cuatro subfamilias: α , β , γ , y δ -CoV, pero solamente las α - y β -CoV causan infecciones humanas. Se conoce que el SARS-CoV-2 utiliza como receptor de entrada a la célula huésped, a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) (8).

El SARS-CoV-2 es un virus ARN lineal, de una sola cadena y sentido positivo, y todo el genoma viral tiene una longitud aproximada de 29,9 kb, estructuralmente tiene una envoltura de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (proteína spike), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La nucleocápside está dentro de las bicapas fosfolipídicas y cubierta por dos tipos diferentes de proteínas S. La proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S de la envoltura viral (9–11) (Figura 1).

La proteína N está en el interior del virus asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus y contiene el dominio de unión al receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar y posteriormente mediante exocitosis la liberación de viriones (12–14).

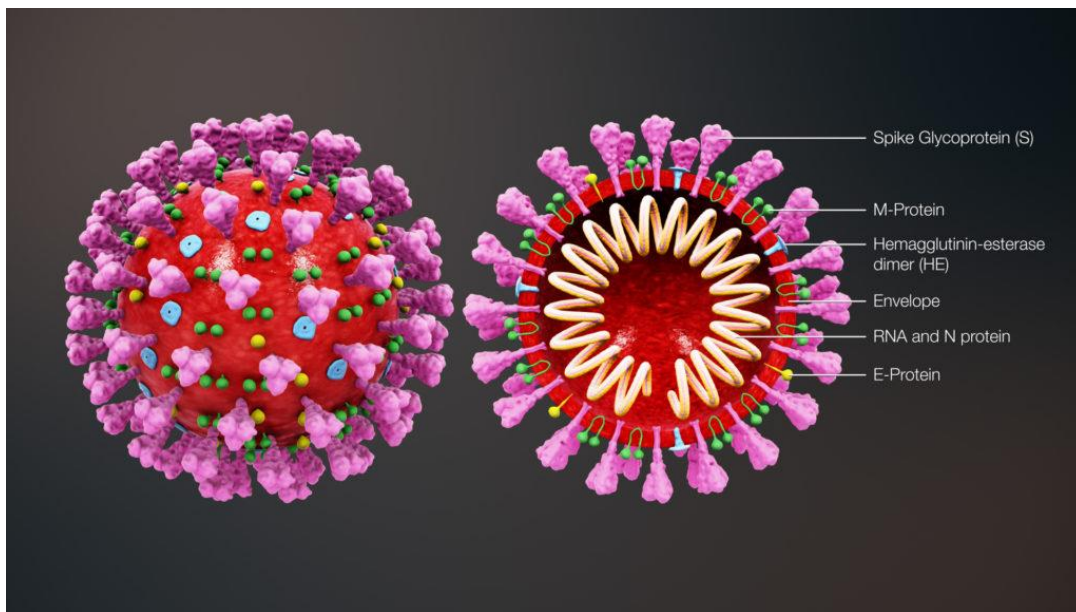


Figura 1 Estructura molecular del SARS-CoV-2. Tomado de Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid.

Vacunas contra el SARS-CoV-2

La velocidad con la que se ha extendido geográficamente esta infección así como el aumento del número de casos es mucho más rápida que la de otras pandemias (SARS y MERS). La COVID-19 es la primera pandemia causada por un coronavirus, que se ha propagado a 188 países y 25 territorios de todo el mundo, a pesar de los esfuerzos de la OMS y los gobiernos por contener la infección, debido principalmente a la naturaleza altamente infecciosa de este virus (15). La vacuna contra la COVID-19, considerada como una estrategia

profiláctica eficaz para el control y la prevención, se está desarrollando en unas 90 instituciones de todo el mundo (16). Muchas de estas instituciones han avanzado más que otras en el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 por las experiencias y enseñanzas obtenidas en las anteriores investigaciones sobre la vacuna contra el SARS y el MERS.

La mayoría de los candidatos a vacunas en desarrollo han utilizado la proteína S del SARS-CoV-2 (17); actualmente más de 158 vacunas son candidatas, sin embargo, solo 34 vacunas candidatas se encuentran en evaluación clínica (18). Las que se encuentran más avanzadas, es decir en fase clínica I/II de los ensayos clínicos son el mRNA-1273 (Moderna), el Ad5-nCoV (CanSino Biologicals), el INO-4800 (Inovio, Inc.), el LV-SMENP-DC, el AAPC específico de patógenos (Instituto Médico Shinzen-Geno-Inmune) y el ChAdOx1 (Universidad de Oxford). Algunas de las vacunas se basan en virus inactivados o vivos atenuados, subunidad de proteína, partículas similares a virus, vector viral (que se replican y no se replican), ADN, ARN, nanopartículas, etc. (19,20) (Gráfico 1).

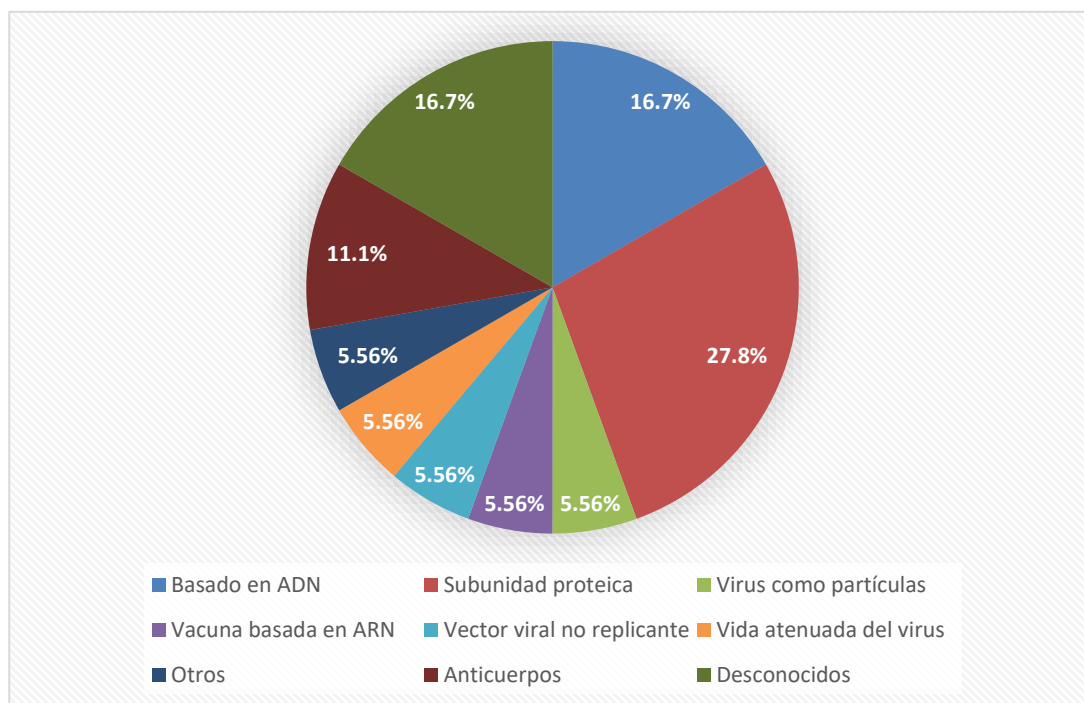


Gráfico 1 Gráfico circular que muestra las diferentes categorías de vacunas contra el SARS-CoV-2 que se están investigando. Tomado del Milken Institute, 03 de septiembre del 2020.

Vacunas de Subunidades

Estas vacunas de subunidades se elaboran sobre la base de la proteína Spike de longitud completa (S), el dominio de unión al receptor (DUR), los fragmentos de proteína S no DUR y las proteínas estructurales no S. Una vacuna de este tipo entonces se basa en los péptidos sintéticos o las proteínas antigénicas recombinantes, que son necesarios para vigorizar la respuesta inmunológica protectora y/o terapéutica de larga duración (19). Las vacunas de subunidades basadas en proteínas se consideran el formato más seguro de vacuna, sin embargo, la vacuna de subunidades presenta una baja inmunogenicidad y requiere un coadyuvante para potenciar las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna (21). Un coadyuvante puede mejorar la vida media biológica del material antigénico, o puede mejorar la respuesta inmunomoduladora de las citoquinas. Por consiguiente, la adición de un coadyuvante ayuda a superar las deficiencias de las vacunas de subunidades proteínicas por medios químicos o radiofrecuencia (22,23). El virus entra en la célula a través de la endocitosis utilizando la proteína S mediada por la unión al receptor hACE2. Por lo tanto, la proteína S y sus fragmentos antigénicos son los objetivos principales para la institución de la subunidad de la vacuna. Dentro de este grupo tenemos a:

- **NVX-CoV2373 (Novavax, Inc. | Emergent BioSolutions):** vacuna inmunogénica basada en nanopartículas que se basa en la expresión recombinante de la prefusión estable, la proteína S del coronavirus (24). En modelos animales, esta vacuna demostró una alta inmunogenicidad con la medición de anticuerpos específicos de la proteína Spike, que impiden la unión de la proteína Spike al receptor, así como anticuerpos neutralizadores del virus de tipo salvaje. Después de una sola inmunización, el candidato dio lugar a altos niveles de anticuerpos específicos de la proteína de Spike que bloquean la actividad del dominio de unión del receptor humano ECA-2, y de anticuerpos neutralizadores del virus salvaje SARS-CoV-2 (25).

- **Vacuna de proteína Spike estabilizada con clamps moleculares:** desarrollado por la Universidad de Queensland, Australia. Utiliza un clamp o pinza molecular, el cuál es un polipéptido que se utiliza para mantener la forma de las proteínas en las vacunas experimentales (26). Utilizará el sistema adyuvante AS03, que se cree fortalece la respuesta a la vacuna y minimiza la cantidad de vacuna requerida por dosis. La respuesta inmune neutralizante creada por esta vacuna molecular de pinza en modelos animales fue mejor que el nivel promedio de anticuerpos encontrados en pacientes que se han recuperado de COVID-19 (27).
- **Microneedle arrays S1 subunit (Universidad de Pittsburgh):** Se trata de una vacuna recombinante basada en el sistema de microagujas (MNA), que ha tenido experiencias positivas previas con el SARS y MERS, implica la administración de inmunógenos recombinantes. En los ensayos preclínicos se observó un aumento sustancial de los anticuerpos específicos del antígeno con una significación estadística al cabo de dos semanas en los modelos de ratones. La administración de vacunas de subunidades de coronavirus-S1 mediante MNA es una estrategia de inmunización prometedora contra el SARS-CoV-2 (28,29).
- **Vacuna de triple antígeno (Premas Biotech, India):** Se trata de una vacuna cuyo objetivo son las proteínas Spike, la envoltura y la membrana de la capa superficial del virus del SARS CoV-2. Realizaron una co-expresión recombinante de las tres proteínas (Spike, Envoltura y Membrana) en una plataforma de ingeniería *Saccharomyces cerevisiae* (D-Crypt™) y su auto-ensamblado como partícula similar a un virus (PSV). Este diseño como una PSV multiantigénica para el SARS CoV-2 tiene el potencial de ser un candidato a vacuna escalable (30).

Vacunas ADN

El enfoque más revolucionario de la vacunación es la introducción de la vacuna de ADN que codifica para el antígeno y un adyuvante que induce la respuesta inmune adaptativa. Las plataformas basadas en el ADN y el ARN

presentan el mayor potencial de velocidad de producción, ya que el cultivo y la fermentación no son necesarios para su síntesis. El potencial de este enfoque es mostrado por **Moderna**, cuyo candidato a vacuna avanzó a las pruebas clínicas sólo 2 meses después de la identificación de la secuencia 7. Hay muchas otras ventajas asociadas a las vacunas basadas en el ADN. En particular, son famosas por su perfil de seguridad, ya que los vectores empleados no se replican y codifican y sólo expresan el antígeno objetivo. Por lo tanto, los vectores no pueden volver a una forma causante de enfermedad, lo que constituye un riesgo con los vectores virales. Otra ventaja fundamental de la vacunación basada en el ADN es la ausencia de inmunidad específica de los vectores, lo que permite utilizar estos productos en regímenes primarios y de refuerzo con múltiples productos destinados al mismo paciente. Además, el material antigénico es endocitado por las células dendríticas inmaduras que, en última instancia, presentan el antígeno de las células T CD4+ y CD8+ en asociación con los antígenos del MHC 2 y el MHC 1 en la superficie de la célula, estimulando así respuestas inmunes eficaces tanto humorales como mediadas por las células (20,29).

- **INO-4800 (Farmacéutica Inovio):** Sobre la base de una vacuna de ADN sintético dirigida a la proteína Spike (S) del coronavirus MERS, se ha generado una vacuna de ADN sintético basada en la proteína S del SARS-CoV-2. La construcción de ingeniería, INO-4800, resulta en una expresión robusta de la proteína S in vitro. Tras la inmunización de ratones y conejillos de indias con INO-4800 medimos las respuestas de las células T específicas de los antígenos, los anticuerpos funcionales que neutralizan la infección del SARS-CoV-2 y bloquean la unión de la proteína S al receptor ECA2, y la biodistribución de los anticuerpos del SARS-CoV-2 dirigidos a los pulmones (31). Este conjunto de datos preliminares identifica a INO-4800 como un potencial candidato a la vacuna COVID-19, que ya se encuentra en ensayo clínico fase I/II (32).

Vacunas del ARN mensajero

En la actualidad, se han desarrollado dos formas de vacunas de ARNm: las vacunas de ARNm convencionales y las vacunas de ARNm autoamplificadas, que se derivan de virus de ARN de cadena positiva. Aunque las vacunas de ARNm se ensayaron por primera vez a principios del decenio de 1990, en un principio no se utilizaron ampliamente debido a la preocupación por su frágil estabilidad. Desde entonces, los estudios sobre las vacunas de ARNm han explotado y el ARNm puede ahora producirse sintéticamente, mediante una reacción de transcripción enzimática sin células. Actualmente, se están estudiando el ARN no replicante y los ARN auto-replicantes derivados de virus. La inmunogenicidad del ARNm puede reducirse al mínimo, y se pueden hacer alteraciones para aumentar la estabilidad de estas vacunas. Además, también se evita la inmunidad antivectorial, ya que el ARNm es el vector genético mínimamente inmunógeno, lo que permite la administración repetida de la vacuna (33).

Los desarrolladores de las más prometedoras son las de Moderna/NIAID que utiliza nanopartículas de lípidos (NPL) con ARNm encapsulados y se encuentra en Fase II; la de BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, que utiliza tres NPL-ARNm y se encuentra en fase I/II; CureVac con ARNm y se encuentra en Fase I; entre otras (29).

Otras

Vacunas basada en vectores virales es una solución profiláctica prometedora contra un patógeno. Estas vacunas son muy específicas en la entrega de los genes a las células diana, muy eficientes en la transducción de los genes e inducen eficientemente la respuesta inmune. Ofrecen un alto nivel de expresión de proteínas antigénicas a largo plazo y, por lo tanto, tienen un gran potencial de uso profiláctico, ya que estas vacunas activan y ceban las células T citotóxicas, lo que en última instancia conduce a la eliminación de las células infectadas por el virus (20).

- **ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222):** Vacuna propuesta por la Universidad de Oxford, la más representativa en este grupo, ya han realizado su estudio clínico fase I/II, refiriendo que la vacuna fue segura y tolerada. Las respuestas humorales a la proteína Spike del SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo al día 28 después de la inyección y las respuestas celulares se indujeron en todos los participantes al día 14. Se indujeron anticuerpos neutralizantes en todos los participantes después de una segunda dosis de la vacuna. Después de dos dosis, todos los participantes estudiados presentaban una potente inmunogenicidad celular y humoral. La inmunización con ChAdOx1 nCoV-19 da lugar a una rápida inducción de respuestas inmunes tanto humorales como celulares contra el SARS-CoV-2, con un aumento de las respuestas después de una segunda dosis (34).
- **Gam-COVID-Vac Lyo" Vaccine Against COVID-19:** Auspiciado por el Instituto de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya de Rusia. Es una vacuna viral de dos vectores basada en el adenovirus humano - un virus del resfriado común - fusionado con la proteína Spike del SARS-CoV-2 para estimular una respuesta inmune, utiliza como vectores al adenovirus recombinante tipo 5 (Ad5) y adenovirus tipo 26 (Ad26). La vacuna basada en el Ad26 se usa el primer día y la vacuna Ad5 se usa el día 21 para aumentar la respuesta (35).

Dentro de las más prometedoras tenemos a la propuesta por CanSino Biologics Inc | Beijing Institute of Biotechnology, denominada Ad5-nCoV, la de la Universidad de Wisconsin-Madison, llamada Coroflu, la de Shenzhen Geno-Immune Medical Institute conocida como LV-SMENP-DC, entre otras (18).

Conclusiones

Se han propuesto una serie de candidatas a vacunas contra la COVID-19 en todo el mundo; se estima que en un promedio de 6 a 12 meses pueda llegar a la distribución de las vacunas aprobadas. Las vacunas suelen tardar muchos años, sin embargo, hay esperanza en contar con alguna que haya pasado por todas las fases. La mayoría de las vacunas no progresarán más allá de las pruebas preclínicas o clínicas precoces, pero, por supuesto, sólo necesitamos una vacuna COVID-19 efectiva para detener esta pandemia. Tenemos la esperanza de que los incomparables recursos que se están destinando al esfuerzo internacional de investigación y desarrollo de vacunas se traduzcan en una vacuna exitosa capaz de detener esta nueva pandemia de la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2020;39(6):1011–9.
2. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020;23(4):268–71.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
4. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):667–74.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
6. Kim C-H. SARS-CoV-2 Evolutionary Adaptation toward Host Entry and Recognition of Receptor O-Acetyl Sialylation in Virus-Host Interaction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12).
7. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622–30.
8. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
9. Wang Y-T, Landeras-Bueno S, Hsieh L-E, Terada Y, Kim K, Ley K, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological Aspects of SARS-CoV-2. *Trends Microbiol*. 2020;28(8):605–18.
10. Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):685–91.
11. Shi J, Han D, Zhang R, Li J, Zhang R. Molecular and Serological Assays for SARS-CoV-2: Insights from Genome and Clinical Characteristics. *Clin Chem*.

- 2020;66(8):1030–46.
12. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418–23.
 13. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50–4.
 14. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3–11.
 15. Countries where Coronavirus has spread - Worldometer [Internet]. [citado el 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/countries-where-coronavirus-has-spread/>
 16. Yang L, Tian D, Liu W. [Strategies for vaccine development of COVID-19]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao Chin J Biotechnol*. 2020;36(4):593–604.
 17. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(6):1232–8.
 18. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [citado el 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 19. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol*. 2020;11:298.
 20. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–6.
 21. Tse LV, Meganck RM, Graham RL, Baric RS. The Current and Future State of Vaccines, Antivirals and Gene Therapies Against Emerging Coronaviruses. *Front Microbiol*. 2020;11:658.
 22. Cao Y, Zhu X, Hossen MN, Kakar P, Zhao Y, Chen X. Augmentation of vaccine-induced humoral and cellular immunity by a physical radiofrequency

- adjuvant. *Nat Commun.* 2018;9(1):3695.
23. Goff PH, Hayashi T, He W, Yao S, Cottam HB, Tan GS, et al. Synthetic Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and TLR7 Ligands Work Additively via MyD88 To Induce Protective Antiviral Immunity in Mice. *J Virol.* 2017;91(19).
 24. Coleman CM, Liu YV, Mu H, Taylor JK, Massare M, Flyer DC, et al. Purified coronavirus spike protein nanoparticles induce coronavirus neutralizing antibodies in mice. *Vaccine.* 2014;32(26):3169–74.
 25. Novavax to commence human trial for Covid-19 vaccine [Internet]. *Clinical Trials Arena.* 2020 [citado el 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/novavax-covid-19-vaccine-trial/>
 26. Watterson D, Robinson J, Chappell KJ, Butler MS, Edwards DJ, Fry SR, et al. A generic screening platform for inhibitors of virus induced cell fusion using cellular electrical impedance. *Sci Rep* [Internet]. el 15 de marzo de 2016 [citado el 3 de septiembre de 2020];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792136/>
 27. Queensl TU of, Lucia ABS, Gatton Q 4072 +61 7 3365 1111 OCU, Maps UH, Queensl D© 2020 TU of. UQ vaccine scientists report positive results from pre-clinical testing [Internet]. *UQ News.* [citado el 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.uq.edu.au/news/article/2020/08/uq-vaccine-scientists-report-positive-results-pre-clinical-testing>
 28. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine.* mayo de 2020;55:102743.
 29. Ng WH, Liu X, Mahalingam S. Development of vaccines for SARS-CoV-2. *F1000Research.* 2020;9.
 30. Arora K, Rastogi R, Arora NM, Parashar D, Paliwal J, Naqvi A, et al. Multi-Antigenic Virus-like Particle of SARS CoV-2 produced in *Saccharomyces cerevisiae* as a vaccine candidate. *bioRxiv.* 2020;2020.05.18.099234.
 31. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):2601.
 32. Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in Healthy

Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>

33. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:594.
34. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, 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.* 2020;396(10249):467–78.
35. An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of “Gam-COVID-Vac Lyo” Vaccine Against COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437875>