

MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT GẤM NHẮM TRONG NGHIÊN CỨU VACCINE COVID-19

Văn Đức Huy^{1*},

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

*Tác giả liên hệ: huy.biotech@gmail.com

TÓM TẮT

Đại dịch COVID-19 đang diễn ra trên toàn cầu, gây ra những hậu quả nặng nề về kinh tế. Số lượng tử vong vì bệnh luôn ở mức cao và có dấu hiệu tăng vì sự xuất hiện của những biến chủng mới. Việc nghiên cứu cơ chế bệnh và phát triển vaccine điều trị bệnh có đóng góp rất lớn của những mô hình động vật, đặc biệt là mô hình động vật gặm nhấm được gây nhiễm SAR-CoV-2. Những mô hình được sử dụng phổ biến bao gồm chuột biến đổi gen (K18-hACE2, Ad-hACE2), Syrian Hamster, chồn sương. Chúng biểu hiện những triệu chứng giống trên người khi được gây nhiễm như viêm phổi, suy hô hấp, thở khó. Bên cạnh đó, những thử nghiệm vaccine tiền lâm sàng trên mô hình động vật gặm nhấm cũng cho ra kết quả khả quan, từ đó tạo tiền đề cho việc đưa ra thử nghiệm lâm sàng và lâm sàng.

Từ khóa: COVID-19, mô hình chuột COVID-19, vaccine

RODENT MODELS IN COVID-19 VACCINE RESEARCH

Van Duc Huy^{1*},

¹University of Science, VNU-HCM

* Corresponding Author: huy.biotech@gmail.com

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is taking place globally, causing severe economic consequences. The number of deaths of the disease stays high and because of the new virus variants, it is likely to increase. The study of disease and the development of therapeutic vaccines have been utilizing animal models, especially rodent models infected with SAR-CoV-2. Commonly used models include transgenic mice (K18-hACE2, Ad-hACE2), Syrian Hamster and Ferret. They show a lot of similar symptoms to human when infected such as pneumonia, respiratory failure, difficulty breathing. In addition, preclinical vaccine trials in rodent models have also yielded positive results, thereby paving the way for clinical and clinical trials.

Keywords: COVID-19, COVID animal mouse models, vaccine

COVID-19

Chủng virus SAR-CoV-2 xuất hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 ở Trung Quốc, gây nên đại dịch COVID-19 trên toàn cầu. Đây là một bệnh lây truyền qua đường hô hấp, gây ra những triệu chứng nguy hiểm trên người bệnh, điển hình nhất là viêm phổi, suy hô hấp cấp, ảnh hưởng đến đường tiêu hóa. Đây là chủng cùng họ với những chủng virus đã xuất hiện trước đây như SARS-CoV và MERS-CoV xuất hiện vào đầu những năm của thế kỷ 21 (Cui, Li, & Shi, 2019), tuy nhiên hậu quả chúng gây ra vô cùng nặng nề. Trải qua hai năm, bệnh gây ra nhiều thiệt hại về kinh tế, văn hóa, đặc biệt là tỉ lệ tử vong cao ở hầu hết các nước. Nhiều biện pháp đã được đề ra như đeo khẩu trang, khử khuẩn, giữ khoảng cách nơi công cộng. Đặc biệt những loại vaccine chủng ngừa được phát triển ngày càng nhiều và những loại thuốc ức chế virus cũng đang dần được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên hạn chế của việc này là vấn đề thời gian, sự phát triển và xuất hiện quá nhanh của những biến chủng mới (Fontanet et al., 2021; Wise, 2020). Hiện tại những biến chủng mới đang xuất hiện nhiều hơn, việc phát triển những loại vaccine mới cho hiệu quả tốt và giảm tác dụng phụ thì cần một hệ thống nghiên cứu mạnh cùng với mô

hình động vật phù hợp. Những mô hình động vật này được sử dụng để nghiên cứu những triệu chứng của bệnh, giúp giảm thời gian chẩn đoán và điều trị trên người. Ngoài ra những mô hình chuột còn giúp nghiên cứu được cơ chế của virus, sự đáp ứng của các dạng vaccine hoặc cơ chế bảo vệ của hệ miễn dịch.

Mô hình động vật COVID-19

Loài động vật được sử dụng để nghiên cứu về COVID-19 và đánh giá vaccine phải biểu hiện được những triệu chứng giống như khi virus xâm nhiễm trên con người. Hiện nay, nhiều loài động vật đã được sử dụng tùy theo mục đích và quy mô của thí nghiệm. Chúng bao gồm chuột biến đổi gen, hamster (Miao, Chard, Wang, & Wang, 2019; Roberts et al., 2005), chồn sương (Kim et al., 2020) hay cả những loài linh trưởng. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có một loài nào biểu hiện được đầy đủ những triệu chứng giống như trên con người. Đây cũng là một hạn chế lớn trong thử nghiệm vaccine COVID-19 tiền lâm sàng.

Syrian Hamster

Syrian Hamster (*Mesocricetus auratus*) từ lâu đã được sử dụng và là mô hình nghiên cứu ưa thích về bệnh truyền nhiễm và các bệnh về đường hô hấp. Nhiều loại virus đã được xâm nhiễm vào loài động vật này như virus Zika, virus Ebola (Ebihara et al., 2013). Syrian Hamster khi được xâm nhiễm sẽ xuất hiện triệu chứng sớm, thường là ngày thứ hai sau khi xâm nhiễm (tiếp xúc tự nhiên hoặc tiêm virus) (Sia et al., 2020). Hamster bị nhiễm có dấu hiệu suy hô hấp, đáng bị khom, xù lông, thờ gập, giảm cân vào ngày thứ 7 sau khi tiếp xúc, đồng thời chúng sẽ trở về trạng thái bình thường trong vòng 14 ngày khi kháng thể trung hòa xuất hiện. Về mặt mô học, sự giãn nở bên trong đường thở, các bóng khí xung quanh phổi được phát hiện, đồng thời dấu hiệu tế bào bị apoptosis cũng được nhận thấy ở trong đường hô hấp trên và dưới.

Chồn sương

Chồn sương (*Mustela putorius furo*) là một đối tượng nghiên cứu được chú trọng vì đây là loài động vật thể hiện rõ được dấu hiệu của bệnh cảm cúm (Enkirch & von Messling, 2015). Đồng thời đây cũng là loài có giá trị trong nghiên cứu về sự lây nhiễm của các loại virus. Cũng như Syrian Hamster, để tạo được mô hình nhiễm SAR-CoV-2, chồn sương được gây nhiễm bằng phương pháp tiếp xúc trực tiếp hoặc tiêm virus và theo dõi trong vòng từ 2 đến 12 ngày. Virus được phát hiện rất sớm, thường khoảng ngày thứ hai sau khi lây nhiễm là đã có thể xác định được virus trong mũi và dịch hầu họng của chồn sương. Những biểu hiện lâm sàng khi bị nhiễm bao gồm nhiệt độ cơ thể tăng cao, chảy nước mũi, hắt hơi liên tục, thở khó. Khi phân tích mô học, một số vùng phế quản và phế nang trong phổi xuất hiện tình trạng viêm, tuy nhiên tình trạng này không nhiều.

Chuột biến đổi gen

Đối với nghiên cứu trên chuột, đây là loài động vật được sử dụng nhiều nhất trong nghiên cứu và thử thuốc vì những lợi điểm như giá thành rẻ, dễ thao tác. Số lượng chủng hoang dại và chủng đột biến được tạo ra tới con số hàng nghìn và vẫn đang được phát triển. Tuy nhiên, khác với những chủng virus tiền nhiệm như SAR-CoV hay MER-CoV có thể xâm nhiễm dễ dàng trên chuột; nhược điểm khi nghiên cứu sự xâm nhiễm SAR-CoV-2 trên chuột là thụ thể ACE2 ở chuột không bám hiệu quả với gai protein của SARS-CoV-2 (thiếu thụ thể phù hợp để xâm nhiễm). Có nhiều chiến lược đã được đề ra để cải thiện nhược điểm này.

Chiến lược đầu tiên là điều chỉnh lại protein gai của SAR-CoV-2 để chúng có thể bám hiệu quả vào thụ thể ACE2 của chuột. Vì trong quần thể virus này sẽ có nhiều virus mang đột biến có lợi cho quá trình xâm nhiễm vào tế bào chuột, nên những đột biến có lợi cho quá trình bám thụ thể sẽ được chọn lọc. Đa số những đột biến này được xác định là đột biến amino acid trên vùng bám thụ thể của protein gai. Tuy nhiên, bất lợi lớn của hình thức này là tuy chuột có khả năng bị xâm nhiễm nhưng chỉ biểu hiện triệu chứng nhẹ. Một bất lợi khác là những đột biến này mang

tính ngẫu nhiên, vì vậy chúng có thể xâm nhiễm vào những tế bào khác ngoài mục tiêu, gây nên những biến chứng không mong muốn.

Chiến lược thứ hai là biến đổi gen của chuột để chúng biểu hiện thụ thể ACE2 của người. Hiện nay có 3 chủng chuột được sử dụng phổ biến, chúng được sửa đổi trình tự trong gen để biểu hiện các promoter chuyên biệt cho mô. Các promoter được sử dụng bao gồm *Krt18*, *β -actin* và *Ace2* của chuột. Vì hoạt động của những promoter này không tương đồng, vì vậy mức độ biểu hiện ACE2 người ở chuột không đều, từ đó dẫn đến sự khác nhau của mức độ bệnh khi xâm nhiễm bởi SAR-CoV-2. Những con chuột này đều biểu hiện những đặc điểm của người mắc COVID-19 như viêm phổi, đại thực bào xâm lấn vào phế nang. Ngoài ra tác động của chúng đến mô não cũng được ghi nhận. Ngoại trừ mô hình ACE2 người được điều khiển bởi *Ace2* promoter, các mô hình còn lại đều xuất hiện tình trạng viêm não sau khi xâm nhiễm bởi SAR-CoV hoặc SAR-CoV-2. Một trong những mô hình chuột cho COVID 19 tốt nhất hiện nay là K18-hACE2 (McCray Jr et al., 2007) và Ad-hACE2 (Bao et al., 2020).

Chiến lược thứ ba là biến đổi cấu trúc virus, giúp chúng dễ dàng xâm nhiễm vào tế bào chuột thông qua chính kênh ACE2 của chúng. Mô hình biến đổi để đáp ứng được SAR-CoV-2 trên chuột (SAR-CoV-2-MA) – là mô hình sử dụng một virus tái tổ hợp có thể tiếp xúc với tế bào thông qua thụ thể ACE2 của chuột BALB/c (Dinnon et al., 2020). Chủng này có thể nhân đôi ở vùng hô hấp trên và dưới. SARS-CoV-2 MA gây triệu chứng nghiêm trọng hơn ở chuột già. Những biểu hiện lâm sàng cũng nặng hơn chủng chuột chuyển gen Hfh4-ACE2, một chủng chuột biểu hiện ACE2 người dưới sự kiểm soát của Hfh4 (Foxj1) promoter (chuột được tạo trong chiến lược hai). Gu và cs đã gây đột biến Asn ở vị trí 501 thành Tyr (N501Y) trên vùng bám thụ thể protein gai của virus. Những con chuột BALB/c 9 tháng tuổi được truyền 7.2×10^5 PFU virus vào mũi của chuột. Virus sau đó được thu nhận mỗi 3 ngày và cho tiếp xúc con chuột kế tiếp. Kết quả cho thấy lượng RNA virus là $10^{8.32}$ bản sao/g được xác định ở ngày gây nhiễm đầu tiên, tăng lên $10^{10.68}$ bản sao/g ở lần gây nhiễm thứ 3 và lượng này duy trì ở những lần gây nhiễm tiếp sau đó (Gu et al., 2020). Kết quả tạo được chủng chuột BALB/c có đáp ứng viêm và viêm phổi dạng trung bình. Những con chuột già (trên 9 tháng tuổi) phát triển tình trạng viêm phổi nghiêm trọng hơn. Tuy nhiên, cân nặng của chuột không thay đổi trong suốt quá trình thí nghiệm..

Một số nghiên cứu trên động vật của những loại vaccine phổ biến hiện nay

Hiện tại có hơn 150 loại vaccine Covid-19 được phát triển ở các giai đoạn khác nhau (Le, Cramer, Chen, & Mayhew, 2020). Nhiều loại vaccine đã được cấp phép và được sử dụng khẩn cấp ở Việt Nam như vaccine vector adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) (Folegatti et al., 2020), vaccine mRNA-1273 của Moderna (Jackson et al., 2020) và BNT162b1 của Pfizer/BioNTech (Mulligan et al., 2020), vaccine bất hoạt BBIBP-CorV (Wang et al., 2020) của Sinopharm. Những loại vaccine này đã được nghiên cứu, thử nghiệm trên tế bào cũng như thực hiện đánh giá an toàn, tính hiệu quả, tính sinh miễn dịch trên những mô hình động vật khác nhau, từ đó tạo tiền đề cho những nghiên cứu lâm sàng trên người. Đặc biệt, việc lựa chọn chủng chuột mô hình phù hợp và có những đánh giá khách quan trên chúng mang ý nghĩa đặc biệt quan trọng

ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)

Chủng inbred BALB/c và outbred CD-1 được sử dụng trong thử nghiệm khả năng sinh miễn dịch ở chuột. Chuột được tiêm ChAdOx1 nCoV-19 hoặc ChAdOx1 GFP – đối chứng. Các phản ứng miễn dịch thể dịch và tế bào được nghiên cứu trong 9-14 ngày sau đó. IgG tổng số đã được tìm thấy để chống lại protein gai trong những con chuột đã được tiêm vaccine. IgG cảm ứng tế bào T_H1 nhờ cảm ứng biểu hiện IFN γ , TNF và cảm ứng các kháng thể IgM (van Doremalen et al., 2020).. Một mũi vaccine cho hiệu quả bảo vệ tốt trên chuột trưởng thành, nhưng giảm hiệu quả ở những con chuột già. Vì vậy mũi tiêm thứ hai được khuyến khích để tăng đáp ứng miễn

dịch ở những con chuột già. (Silva-Cayetano et al., 2021). Một nghiên cứu gần đây kiểm tra tác động của vaccine lên khả năng sinh sản và các biến đổi trong quá trình mang thai trên chuột cái outbred CD-1. Không có bất thường nào được thấy giữa vaccine với bào thai và con non được sinh ra. Các phản ứng kháng thể tăng lên trong suốt thời kỳ mang thai và sau sinh. Nghiên cứu này được sử dụng kết hợp với kết quả lâm sàng ở những người bình thường được tiêm vaccine giúp đẩy nhanh việc thử nghiệm và tiêm chủng vaccine trên phụ nữ mang thai và trẻ em (Stebbing et al., 2021)

mRNA-1273 (Moderna)

mRNA-1273 cảm ứng sản xuất kháng thể đáp ứng với cả chủng D614 và chủng đột biến D614G, cũng như tăng đáp ứng tế bào T CD8⁺, bảo vệ chuột khỏi sự xâm nhiễm của SAR-CoV-2 vào mũi và phổi của chuột (Corbett, Edwards, et al., 2020). Thí nghiệm này được thực hiện nhằm đảm bảo tính an toàn và cung cấp cơ sở ban đầu để thực hiện những nghiên cứu sâu hơn trên linh trưởng và người (Corbett, Flynn, et al., 2020). Một nghiên cứu khác kiểm tra sự bảo vệ bằng cách xâm nhiễm SARS-CoV-2 MA10 vào chuột BALB/cJ (DiPiazza et al., 2021). Những con chuột cái BALB/cJ từ 6-10 tuần tuổi được sử dụng. Chúng được tiêm mRNA-1273 với liều 0,1 hoặc 1µg. mRNA-1273 cho hiệu quả tạo kháng thể trung hòa mạnh. Đặc biệt ở liều 1µg, chuột được bảo vệ khỏi sự nhân lên của virus cũng như giảm triệu chứng viêm phổi, trong khi chuột đối chứng được tiêm chủng với virus SARS bất hoạt hay protein S bị biến tính cho đáp ứng yếu hơn.

BBIBP-CorV (SinoPharm)

Để đánh giá khả năng sinh miễn dịch, chuột BALB/c được tiêm các liều miễn dịch khác nhau (2,4,8 µg/liều) trộn với tác dược nhôm hydroxit vào xoang phúc mạc (Wang et al., 2020). Ngoài ra, thỏ, Hamster, chuột cống cũng được khảo sát bằng cách tiêm những liều tương tự. Kết quả cho thấy mức độ kháng thể tăng cao trên tất cả những mô hình động vật được sử dụng.

Nanocovax (Nanogen)

Thử nghiệm hiệu quả tạo kháng thể trung hòa IgG chuyên biệt cho protein S được thực hiện trên BALB/c, Syrian hamsters (Tran et al., 2021). Hai chủng này được tiêm các liều khác nhau (25 µg; 50 µg; 75 µg; 100 µg) cùng với 0.5 mg tác dược nhôm hydroxit. Các mũi tiêm được thực hiện vào ngày 0 và ngày 7. Máu được thu nhận vào ngày 14 để thực hiện các xét nghiệm. Đồng thời kháng thể sẽ được thu nhận ở Syrian hamsters ở ngày 28 và ngày 45 sau tiêm. Kết quả cho thấy hiệu quả bảo vệ chuột ở những liều tiêm đều tốt hơn so với đối chứng, đồng thời lượng kháng thể cũng cao hơn rất nhiều.

KẾT LUẬN

Đại dịch COVID 19 vẫn đang lây lan và gây nguy hiểm trên toàn cầu. Sự xuất hiện những biến chủng mới đã gây khó khăn và tạo ra những thách thức lớn hơn với các nhà khoa học. Việc tạo được một loại vaccine thực sự tốt và có hiệu quả thực sự tốt với những biến chủng mới đang là việc làm cấp thiết. Một mô hình động vật tốt được tạo ra sẽ là tiền đề để rút ngắn thời gian nghiên cứu và chiến thắng được đại dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bao, L., Deng, W., Huang, B., Gao, H., Liu, J., Ren, L., . . . Qin, C. (2020). The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, 583(7818), 830-833. doi:10.1038/s41586-020-2312-y
- Corbett, K. S., Edwards, D. K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A., . . . Graham, B. S. (2020). SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*, 586(7830), 567-571. doi:10.1038/s41586-020-2622-0

- Corbett, K. S., Flynn, B., Foulds, K. E., Francica, J. R., Boyoglu-Barnum, S., Werner, A. P., . . . Graham, B. S. (2020). Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*, 383(16), 1544-1555. doi:10.1056/NEJMoa2024671
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17(3), 181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- Dinnon, K. H., 3rd, Leist, S. R., Schafer, A., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Montgomery, S. A., . . . Baric, R. S. (2020). A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. *Nature*, 586(7830), 560-566. doi:10.1038/s41586-020-2708-8
- DiPiazza, A. T., Leist, S. R., Abiona, O. M., Moliva, J. I., Werner, A., Minai, M., . . . Schäfer, A. J. I. (2021). COVID-19 vaccine mRNA-1273 elicits a protective immune profile in mice that is not associated with vaccine-enhanced disease upon SARS-CoV-2 challenge. 54(8), 1869-1882. e1866.
- Ebihara, H., Zivcec, M., Gardner, D., Falzarano, D., LaCasse, R., Rosenke, R., . . . Feldmann, H. (2013). A Syrian golden hamster model recapitulating ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 207(2), 306-318. doi:10.1093/infdis/jis626
- Enkirch, T., & von Messling, V. (2015). Ferret models of viral pathogenesis. *Virology*, 479-480, 259-270. doi:10.1016/j.virol.2015.03.017
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., . . . Oxford, C. V. T. G. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10249), 467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
- Fontanet, A., Autran, B., Lina, B., Kieny, M. P., Karim, S. S. A., & Sridhar, D. (2021). SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 397(10278), 952-954. doi:10.1016/S0140-6736(21)00370-6
- Gu, H., Chen, Q., Yang, G., He, L., Fan, H., Deng, Y. Q., . . . Zhou, Y. (2020). Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science*, 369(6511), 1603-1607. doi:10.1126/science.abc4730
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., . . . Stevens, L. J. J. N. E. J. o. M. (2020). An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report.
- Kim, Y. I., Kim, S. G., Kim, S. M., Kim, E. H., Park, S. J., Yu, K. M., . . . Choi, Y. K. (2020). Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*, 27(5), 704-709 e702. doi:10.1016/j.chom.2020.03.023
- Le, T. T., Cramer, J. P., Chen, R., & Mayhew, S. (2020). Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*, 19(10), 667-668. doi:10.1038/d41573-020-00151-8
- McCray Jr, P. B., Pewe, L., Wohlford-Lenane, C., Hickey, M., Manzel, L., Shi, L., . . . Sigmund, C. D. J. J. o. v. (2007). Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. 81(2), 813-821.
- Miao, J., Chard, L. S., Wang, Z., & Wang, Y. J. F. i. i. (2019). Syrian hamster as an animal model for the study on infectious diseases. 10, 2329.
- Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Jansen, K. U. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586(7830), 589-593. doi:10.1038/s41586-020-2639-4

- Roberts, A., Vogel, L., Guarner, J., Hayes, N., Murphy, B., Zaki, S., & Subbarao, K. (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters. *J Virol*, 79(1), 503-511. doi:10.1128/JVI.79.1.503-511.2005
- Sia, S. F., Yan, L. M., Chin, A. W. H., Fung, K., Choy, K. T., Wong, A. Y. L., . . . Yen, H. L. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, 583(7818), 834-838. doi:10.1038/s41586-020-2342-5
- Silva-Cayetano, A., Foster, W. S., Innocentin, S., Belij-Rammerstorfer, S., Spencer, A. J., Burton, O. T., . . . Linterman, M. A. (2021). A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. *Med (N Y)*, 2(3), 243-262 e248. doi:10.1016/j.medj.2020.12.006
- Stebbing, R., Maguire, S., Armour, G., Jones, C., Goodman, J., Maguire, A. K., . . . Harris, J. (2021). Developmental and reproductive safety of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) in mice. *Reprod Toxicol*, 104, 134-142. doi:10.1016/j.reprotox.2021.07.010
- Tran, T. N. M., May, B., Ung, T. T., Nguyen, M. K., Nguyen, T. T., Khong, H., . . . Ha, T. P. J. b. (2021). PRE-CLINICAL IMMUNE RESPONSE AND SAFETY EVALUATION OF THE PROTEIN SUBUNIT VACCINE NANOCOVAX FOR COVID-19. *bioRxiv*.
- van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., . . . Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 578-582. doi:10.1038/s41586-020-2608-y
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., . . . Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713-721 e719. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
- Wise, J. (2020). Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. In: British Medical Journal Publishing Group.