

News & Highlights

## 新冠病毒变异株——新型 mRNA 疫苗能否经受挑战?

Jennifer Welsh

Senior Technology Writer

2021年2月24日,在宣布新型疫苗研制项目的一个月后,生物技术公司Moderna(美国马萨诸塞州剑桥)向美国国家卫生研究院(NIH)发送了其应对首次在南非出现的严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的B.1.351变异株而研制的最新的新冠病毒肺炎疫苗的加强针样本[1]。人们希望已获授权疫苗的快速更新能够阻止SARS-CoV-2新毒株的迅速传播。此类新毒株存在令人不安的免疫逃避现象[2]。

这些疫苗及加强针凸显了新型的、基于信使核糖核酸(mRNA)的疫苗开发平台的独特优势。Moderna以及合作伙伴辉瑞公司(美国)和拜恩泰科公司(德国)利用这项新技术在数月之内史无前例地制作且交付了新冠病毒疫苗——这与为期几年的典型时间表形成了鲜明对比[3]。现在,因为这种技术有助于解决迅速变异的病毒所带来的挑战,所以其应对速度以及灵活性具有双重价值。

目前,世界范围内传播的几个变异株似乎更容易在人类之间进行传播,并且可能更致命[4]。此外,某些病毒突变可能使那些已康复的人士重新感染病毒,而自然感染的康复者身上所产生的抗体显示出对几种新变异株具有较弱的抵御作用[5]。

美国华盛顿大学医学院医学助理教授兼传染病学专家Hana Akselrod表示:“我最大的担忧在于病毒会继续以逃避免疫的方式发生变异。一些新变异株简直就是一场噩梦,因为至少在试管研究中,它们似乎逃避了之前因感染或疫苗接种而产生的抗体。”

与所有病毒一样,冠状病毒由包裹在蛋白质和脂肪外壳中的基因组构成[6]。SARS-CoV-2外表面的刺突蛋白与人体细胞结合,在插入RNA基因组后,病毒劫持细胞机器进行自我复制。当从被劫持的细胞中释放时(图1),新复制的病毒会感染其他细胞,并最终感染其他宿主。

在理想情况下,身体可通过自身抗体以及特殊的免疫细胞而成功进行免疫反应,阻止病毒感染更多细胞,进而避免疾病发生。在存活宿主中,免疫系统还可以记住病毒并防止再次感染。由于疫苗可引发(但不会引

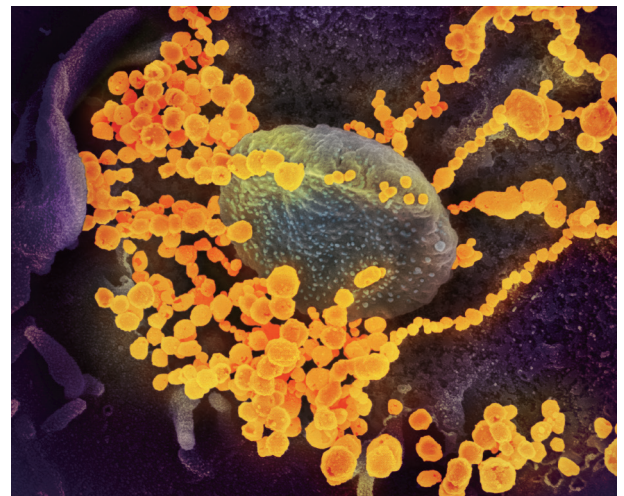


图1. 扫描电子显微镜图像中严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)显示为圆形金色物体。病毒在复制过程中,从宿主细胞表面冒出。图片来源: US National Institute of Allergy and Infectious Disease (CC BY 2.0)。

起疾病)至少一部分免疫反应[7],在公共卫生工作中,它们是抗击疫情的关键工具。截至2021年2月,世界卫生组织在批准过程的各个阶段列出了15种新冠病毒疫苗(其中包括授权批准在美国紧急使用的两种mRNA疫苗)[8]。

然而,疫苗均有一个明显缺点。它们的病毒靶点实际上是移动靶点,缺失标记会产生不足的免疫反应。病毒并不善于复制其基因组,因此会犯很多错误。感染、病毒和复制越多,变异株就越可能进化成逃避预存免疫性(无论是感染还是疫苗接种后产生)的毒株。这意味着很多被称为变异株、突变株、毒株的进化病毒可能会发生变化,进而使它们更容易传播,更难中和,以及更危险[9]。

Akselrod表示:“通常,病毒基因组中出现的大多数突变要么是中性的,要么对该病毒具有负面影响。但每隔一段时间,病毒就会遇到真正有利于它突变的情况。”

与传统全病毒疫苗不同,mRNA疫苗可快速且相对容易地调整以瞄准新变异株。mRNA平台利用mRNA转译,这是细胞用以将基因转化为蛋白质的自然过程的一部分。疫苗接种可提供包裹在脂质膜中的病毒刺突蛋白(图2)的mRNA复制[10]。在吸收这些脂质胶囊时,接种疫苗的人的细胞使用了其中的mRNA,该mRNA会在几天后降解,从而产生病毒刺突蛋白复制[11,12]。当机体对这些刺突蛋白出现反应时,免疫系统会产生针对它们的抗体,然后将刺突蛋白标记为“侵入物”,并且让免疫细胞也参与战斗。在接触到真正的病毒后,当机体

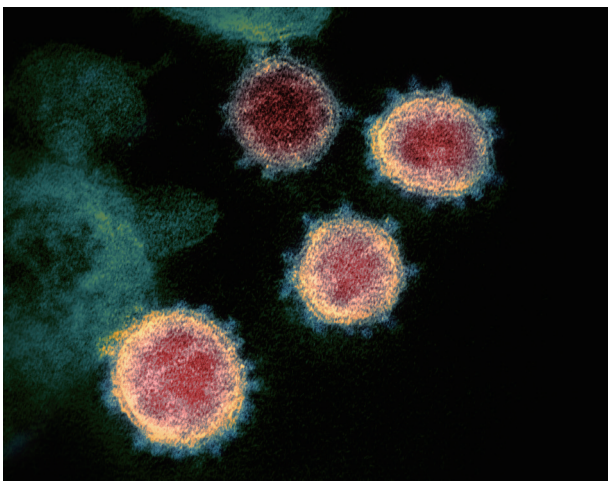


图2. 导致新冠病毒肺炎的SARS-CoV-2的透射电子显微镜图像。外部可见的突起物为刺突蛋白,病毒利用刺突蛋白附着并进入宿主细胞,这些刺突蛋白在未患病宿主细胞中通过接种mRNA疫苗产生,旨在建立针对病毒的免疫力。图片来源:US National Institute of Allergy and Infectious Disease (CC BY 2.0)。

看到这些刺突蛋白时,免疫系统会攻击该病毒,从而预防疾病或降低疾病风险。除新冠病毒疫苗外,这项技术也为诸如流感疫苗和获得性免疫缺陷综合征之类的其他传染病疫苗的研制带来希望[13,14],以及为基因型疾病(如镰状细胞性贫血)的抗癌疗法和修复疗法带来希望[14,15]。

大量临床试验显示:美国授权批准的两种mRNA新冠病毒疫苗达到前所未有的有效性水平,第二剂接种后两种疫苗的有效性均约为95% [16]。例如,这比每年提供的标准流感疫苗约30%~50%的有效性要高得多[17]。专家认为,有效性提高的部分原因可归因于此类基因型疫苗与免疫系统T细胞的强大结合能力,使其产生强大而持久的免疫力[18,19]。

另一个基因型疫苗平台,用以制作美国最近(2021年2月28日)授权批准的强森疫苗[20],该平台使用良性病毒(腺病毒)作为载体,以提供刺突蛋白编码,然后由受感染细胞产生这种刺突蛋白。但是,有些人可能已对腺病毒具有预存免疫性,因此可能会降低这种方法的有效性。此外,当再次接种相同的腺病毒疫苗时,人体的免疫系统可能会在腺病毒产生刺突蛋白之前清除腺病毒,这对使用该平台开发针对新型病毒变异株的加强针而言可能是个问题[21]。

美国宾夕法尼亚州费城儿童医院疫苗教育中心主治医师兼主任、疫苗专家Paul A. Offit表示:“在接种第二剂疫苗时,针对病毒载体的抗体可能会限制其进入细胞并传递对刺突蛋白进行编码的基因的能力,这始终是一个问题。”

对Moderna以及辉瑞和拜恩泰科疫苗进行测试的结果表明:它们对某些变异株的功效可能较低,但仍可提供足够保护。这两种疫苗所产生的抗体都能很好地对抗B.1.1.7毒株(英国首次报道的毒株),但针对B.1.351变异株的效果较差[5,22,23]。威斯康星大学麦迪逊分校的医学博士、SARS-CoV-2免疫应答研究小组成员Anna Heffron表示:“mRNA疫苗的防护水平很高,即使它们对变异株的防护性稍差,但仍具有很高的防护水平。”此外,这些实验并未考虑基于细胞的免疫,而该免疫可提供针对变异株的关键保护作用,而且该作用超过了中和抗体自身产生的作用[24]。确定新变异株的实际威胁程度可能需要进行临床研究,如奥地利正进行的一项研究[25],以及英国目前正在进行的受控暴露试验的未来潜在变化[26]。

公共卫生专家担心的问题是之前康复的患者或接种

过疫苗的人是否会死于进化变异株引起的疾病。此类所谓的突破性感染事件表明变异株已逃避已建立的免疫力。Offit表示，若发生这种情况，则很可能需要升级款疫苗。

识别与跟踪此类新出现的变异株需对病毒样本进行常规遗传分析，而美国在这方面，如同通常开展的新冠病毒检测一样[27]，已落后于其他国家。不过在拜登政府新举措的支持下，日益增长的病毒基因组测序需求已开始得到解决[28]。

在最简单的迭代中，mRNA加强针疫苗会提供针对突变刺突蛋白的mRNA编码[1]。Akselrod表示：“mRNA疫苗之所以如此惊人，是因为它非常简单——它仅仅是刺突蛋白的编码。理论上，更改该编码以反映循环刺突蛋白应该可以产生针对该变异株的免疫力。”

除针对这种单变异株的加强针之外，Moderna还制作了一种多价mRNA疫苗，该疫苗结合了B.1.351变异株和原始疫苗刺突蛋白的编码[1]。该公司计划开展临床试验，以测试这种针剂既可作为已接种疫苗的加强针，又可作为疫苗首剂的双重用途疫苗针剂。Heffron表示：“在疫苗中纳入多种SARS-CoV-2毒株，病毒在理论上可能无法通过变异逃脱。但我们尚无法对此进行测试。”

Moderna、强森以及辉瑞和拜恩泰科均计划将其原始疫苗作为加强针进行第三剂注射，并开展相关测试，以增强针对变异株的免疫力[29]；辉瑞和拜恩泰科还在制定专门针对B.1.351毒株和（或）其他变异株的升级款疫苗的临床试验计划[30]。

美国国家过敏症和传染病研究所（US National Institutes of Allergy and Infectious Diseases）结合Moderna于2021年2月提供的加强针配方，进行了第一期试验，试验结果预计将在短短几个月内就可获得[1]。该试验将研究免疫系统对注射疫苗的反应，而不是长期的研究疫苗对病毒的防护作用[31]。美国食品药品监督管理局以及全球监管机构访问联盟（Global Access Consortium of Regulatory Authorities）已提供了一些指南，该指南放弃了大规模且漫长的临床试验，并依靠免疫学研究来证明加强针配方的有效性，这类似于季节性流感疫苗确立的监管原则[32,33]。面对有关病毒与疫情的许多悬而未决的问题，大家都在迅速采取行动，试图去预测需要什么。Akselrod表示：“我们都在等着病毒采取下一步行动。”

## References

- [1] Moderna announces it has shipped variant-specific vaccine candidate, mRNA-1273.351, to NIH for clinical study [Internet]. Cambridge: Moderna; 2021 Feb 24 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-it-has-shipped-variant-specific-vaccine>.
- [2] COVID-19 virus mutation tracker [Internet]. Thuwal: Computational Bioscience Research Center, King Abdullah University of Science and Technology; 2021 Feb 26 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/>.
- [3] COVID-19 vaccines were developed in record time—but are these gamechangers safe? [Internet]. Waltham: The Conversation; 2020 Nov 20 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://theconversation.com/covid-19-vaccines-were-developed-in-record-time-but-are-these-game-changers-safe-150249>.
- [4] About variants of the virus that causes COVID-19 [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2021 Feb 12; cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html>.
- [5] Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *Cell Host Microbe* 2021;29(3):463–76.e6.
- [6] Boopathi S, Poma AB, Koldaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*. In press.
- [7] Understanding how COVID-19 vaccines work [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2021 Mar 9; cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>.
- [8] Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Geneva: World Health Organization; 2021 Feb.
- [9] Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol* 2018;16(8):e3000003.
- [10] Abbasi J. COVID-19 and mRNA vaccines—first large test for a new approach. *JAMA*. 2020;324(12):1125–7.
- [11] Understanding and explaining mRNA COVID-19 vaccines [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/hcp/mrna-vaccine-basics.html>.
- [12] Answers to all your questions about getting vaccinated for COVID-19 [Internet]. New York City: The New York Times; 2021 Feb 19 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/well/covid-vaccine-questions.html>.
- [13] Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychov A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol Ther* 2017;25(6):1316–27.
- [14] Regalado A. The next act for messenger RNA could be bigger than COVID vaccines [Internet]. Boston: MIT Technology Review; 2021 Feb 5 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.technologyreview.com/2021/02/05/1017366/messenger-rna-vaccines-covid-hiv/>.
- [15] Liu A. An mRNA vaccine delivered in hydrogel shows promise as a durable cancer immunotherapy [Internet]. Framingham: Fierce Pharma; 2021 Feb 17 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.fiercebiotech.com/research/mrna-vaccine-delivered-hydrogel-shows-promise-as-a-durable-cancer-immunotherapy>.
- [16] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603–15.
- [17] Past seasons vaccine effectiveness estimates [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 Jan 29 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html>.
- [18] Wu KJ. The body is far from helpless against coronavirus variants [Internet]. Washington, DC: The Atlantic; 2021 Feb 12 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/02/antibody-evolution/618004/>.
- [19] Hewitt EW. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. *Immunology* 2003;110(2):163–9.
- [20] Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021. In press.
- [21] Ahi YS, Bangari DS, Mittal SK. Adenoviral vector immunity: its implications and circumvention strategies. *Curr Gene Ther* 2011;11(4):307–20.
- [22] Weintraub A. Pfizer and Moderna haven't proven their COVID-19 vaccines shield against new variants: analysts [Internet]. Framingham: Fierce Pharma; 2021 Jan 28 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizer-and-moderna-have-not-yet-proven-their-covid-19-vaccines-shield-against-new-variants>.
- [23] Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. In press.

- [24] Ledford H. How 'killer' T cells could boost COVID immunity in face of new variants [Internet]. London: Nature; 2021 Feb 12 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00367-7>.
- [25] Eddy M. An Austrian region becomes a coronavirus vaccine laboratory [Internet]. New York City: The New York Times; 2021. Mar 4 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.nytimes.com/2021/03/04/world/europe/austria-south-africa-variant.html?smid=em-share>.
- [26] Lambert J. The UK approved the world's first COVID-19 human challenge trial [Internet]. Washington, DC: Science News; 2021 Feb 18 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-uk-first-human-challenge-trial-covid-19>.
- [27] Weiss P. Pandemic woes: antigen tests to the rescue? *Engineering* 2021;7 (1):3-5.
- [28] Genomic surveillance for SARS-CoV-2 variants [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [updated 2021 Feb 2; cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance.html>.
- [29] Chappell B. COVID-19 vaccine makers' booster shots aim at a moving target: coronavirus variants [Internet]. Washington, DC: National Public Radio; 2021 Feb 25 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2021/02/25/971345409/covid-19-vaccine-makers-booster-shots-aim-at-a-moving-target-coronavirus-variant>.
- [30] Pfizer and BioNTech initiate a study as part of broad development plan to evaluate COVID-19 booster and new vaccine variants [Internet]. New York: Pfizer; 2021 Feb 25 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-study-part-broad-development>.
- [31] Garde D, Herper M. Moderna ready to test version of COVID-19 vaccine aimed at worrisome variant [Internet]. Boston: STAT News; 2021 Feb 24 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.statnews.com/2021/02/24/moderna-ready-to-test-version-of-covid-19-vaccine-aimed-at-worrisome-variant/>.
- [32] Lupkin S. FDA aims to be 'nimble' on COVID-19 vaccine changes for variants [Internet]. Washington, DC: National Public Radio; 2021 Feb 11 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2021/02/11/966510470/fda-aims-to-be-ni>.
- [33] Oakes K. How to handle COVID variants? Global regulators turn to flu vaccines [Internet]. Rockville: Regulatory Focus; 2021 Mar 4 [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/3/how-to-handle-covid-variants-tur>.