

# Een coronavirusvaccin voor ouderen binnen recordtijd: wat zijn de uitdagingen onderweg?

Wouter Koudstaal, Jaap Goudsmit

## Samenvatting

Ouderen boven 60 jaar lopen de meeste kans om in het ziekenhuis of op de intensive care te belanden en zelfs uiteindelijk te sterven na een acute SARS-CoV-2-infectie. Vaccinatie met een effectief en veilig SARS-CoV-2-vaccin voor ouderen vanaf 60 jaar, zoals nu is aanbevolen voor griep, pneumokokkenpneumonie en gordelroos, is dan ook de beste remedie om in de nabije toekomst progressief verlopende COVID-19, de ziekte die SARS-CoV-2 veroorzaakt, te voorkomen. Het productprofiel en het ontwikkelingstraject van een SARS-CoV-2-vaccin voor ouderen en de hindernissen die het succes van het vaccin in de weg kunnen staan, worden hier besproken.

## Summary

*A coronavirus vaccine for elderly in record time: what are the hurdles?*

Elderly over 60 years of age have the highest risk to suffer from a progressive SARS-CoV-2 infection requiring hospitalization and admission to the Intensive Care. Vaccination of the elderly, as is also recommended for influenza, pneumococcal pneumonia and shingles, is the best remedy to prevent severe COVID-19. This review summarizes the target product profile and the development trajectory for a safe and effective SARS-CoV-2 vaccine as well as the hurdles to overcome on the way.

## Inleiding

Onze overheid en vele overheden van landen om ons heen rekenen erop dat er binnen een jaar een vaccin beschikbaar is. Tot die tijd wordt de maatregel om 1,5 meter afstand te bewaren als voorname middel gezien om de meest kwetsbare groepen te beschermen. We weten van het SARS-CoV-2-virus dat kinderen zelden geïnfecteerd raken en weinig last hebben van het virus als ze al geïnfecteerd worden. Uit onderzoek van het RIVM blijkt dat het virus niet van hun klasgenootjes komt, maar van hun ouders, oudere zussen en broers of

zelfs grootouders.[1] Dit in tegenstelling tot de griep, waarbij kinderen de ouderen infecteren. Jongvolwassenen brengen de infectie vooral over op andere jongvolwassenen en diezelfde trend is ook bij ouderen te zien: de bron van infectie van mensen boven de zeventig zijn vooral mensen van dezelfde generatie. De leeftijdspiek van mensen met een bewezen SARS-CoV-2-infectie die zich progressief ontwikkelt en ziekenhuisopname vereist, ligt tussen de 70 en 79 jaar, terwijl de piek van de mensen die sterven aan de infectie ligt tussen de 80 en 89 jaar.[2] In de bijna twee maanden die de epidemie nu (i.e. het moment van schrijven, medio mei 2020) aanhoudt, lijken maar weinig mensen een infectie te hebben doorgemaakt. Onderzoek door Sanquin bij Nederlandse bloeddonoren tussen de 18 en 65 komt uit op een percentage van ongeveer 3,3 procent. Dat percentage ligt aanmerkelijk lager in de noordelijke provincies en loopt op tot 8 of 9 procent in Brabant en Limburg.[1] Dit wijst erop dat mensen boven de 60 het meeste baat hebben bij vaccinatie omdat die groep vooral elkaar lijkt te infecteren en ook het grootste risico loopt op ernstige complicaties van de infecties. Voor de leeftijdsgroep boven de 60 wordt vaccinatie tegen influenza, pneumokokkenpneumonie en gordelroos al aanbevolen, en het SARS-CoV-2-vaccin kan zo ook in het Rijksvaccinatieprogramma voor ouderen worden opgenomen. In 2019 waren er ongeveer 4,3 miljoen Nederlanders boven de 60 jaar die voor dit vaccin in aanmerking kwamen. Daarnaast komen ook jongere mensen in aanmerking, indien ze te maken

Human Vaccines Project, Boston, Massachusetts, dr. W. Koudstaal; Harvard T.H. Chan School of Public Health and Human Vaccines Project, Human Immunomics Initiative, Boston, Massachusetts, prof. dr. J. Goudsmit. Correspondentieadres: [jgoudsmit@hsph.harvard.edu](mailto:jgoudsmit@hsph.harvard.edu).

hebben met een aandoening, een verslechterd immuunsysteem, of ziekten waarbij de longen zijn verzwakt zoals bij COPD. Ook werkers in de gezondheidszorg komen in aanmerking voor het vaccin vanwege hun hoge kans met het virus in aanraking te komen en hun kritieke rol in de bestrijding van COVID-19.

## Hoe een vaccin voor de ouderen eruit moet zien: ervaringen met SARS en MERS

Een vaccinproducent gaat anders te werk dan een academisch onderzoeker. Het eerste wat een vaccinproducent zich afvraagt, is: voor wie is het vaccin bedoeld? Daar wordt alles van afgeleid. Het SARS-CoV-2-virus heeft niet eerder een epidemie veroorzaakt, waardoor je moet vertrouwen op de ervaring met gelijkende virussen of situaties met uitbraken/epidemieën door andere virussen. Voorbeelden uit het recente verleden zijn de ebola-epidemieën in Afrika, de westnijlvirusepidemieën in de Verenigde Staten, de zika-epidemie in Zuid-Amerika en de SARS- en MERS-epidemieën in Azië en het Midden-Oosten. Alleen voor ebola zijn vaccins beschikbaar en al meer dan honderdduizend mensen in Afrika zijn gevaccineerd. Hierdoor weten we bijvoorbeeld dat de techniek die voor dat vaccin gebruikt is, als heel veilig beschouwd kan worden. Dat is van groot belang bij de keuze voor het SARS-CoV-2-vaccin.

Voor de andere genoemde uitbraken zijn op dit moment geen vaccins beschikbaar. Westnijl- en zikavirus worden door muskieten overgebracht, waarbij ook de muskiet kan worden aangepakt. SARS, dat Azië teisterde in 2003, is nooit teruggekomen en MERS wordt wel elk jaar door contact met dromedarissen overgedragen op mensen, maar deze infectie blijft tot op heden beperkt tot het Midden-Oosten. Er zijn ook geen vaccins voor de vier endemische varianten van het coronavirus die al tientallen jaren mensen infecteren en een goedaardige verkoudheid veroorzaken. Het SARS-CoV-2-virus lijkt meer op SARS en MERS dan op de coronavirussen die de bovenste luchtweg infecteren bij de mens.[3-5]

Om een werkzaam en veilig vaccin te ontwerpen is een zogeheten 'Target Product Profile' (TPP) nodig. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft in 2017 een profiel gemaakt voor een MERS-vaccin, hetgeen heel behulpzaam is voor het ontwerpen van een SARS-CoV-2-vaccin.[6] De WHO stelde drie soorten MERS-vaccins voor, met

verschillende doelgroepen voor ogen:

1. een dromedarisvaccin, om overdracht van het virus van dromedarissen op mensen en van dromedarissen onderling te voorkomen;
2. een vaccin voor mensen, voor langdurige bescherming van gezondheidswerkers en diervverzorgers;
3. een vaccin voor mensen om te reageren op een uitbraak van MERS, dat wel heel snel maar niet noodzakelijk langdurig hoeft te beschermen tegen het virus.

In veel opzichten moet het plan voor MERS bijgesteld worden, wil het toepasbaar zijn voor SARS-CoV-2. Het MERS-CoV waart rond zonder ziekteverschijnselen te geven bij kamelen en dromedarissen, net als honden en katten ook gedomesticeerde dieren. Uit het genoom van SARS-CoV-2 is afgeleid dat het van oorsprong een vleermuisvirus is[7], dat in de afgelopen jaren is overgedragen op schubdieren.[8,9] Schubdieren worden levend verkocht en geslacht op markten in China, zoals die in Wuhan in de provincie Hubei. Omdat het verre van gedomesticeerde diersoorten betreft, is vooral een verbod op het vangen en verhandelen van deze dieren een effectieve maatregel. Vaccineren zou in principe kunnen via het voer in het wild, zoals nu bij vossen gebeurt in de strijd tegen hondsdolheid.[10]

Het tweede vaccin dat de WHO voorstelt, is bestemd voor gezondheidswerkers in en buiten ziekenhuizen. Het TPP omschrijft exact hoe zo'n vaccin eruit moet zien en aan welke eisen het vaccin moet voldoen. Een dergelijk vaccin staat ons ook voor SARS-CoV-2 voor ogen voor mensen van 60 en ouder en andere kwetsbare groepen naast gezondheidswerkers. Dit vaccin kan uit een schema van twee of drie injecties bestaan, toe te dienen met een tussenpoos van drie of zes maanden.

Het derde type vaccin, met effectieve bescherming na één of enkele injecties, kan apart worden ontwikkeld dan wel bestaan uit de eerste twee injecties van het tweede type vaccin.

## Wat vergt het om een vaccin voor ouderen te maken?

De huidige pandemie is er een zonder weerga: een nieuw virus dat de wereld stillegt en de wereldeconomie ontwricht. Er is nog nooit eerder in zo korte tijd zoveel energie gestoken in het vinden van een vaccin. Gezien de mate van verspreiding en de ernst van de ziekte is het heel belangrijk dat dat snel beschikbaar is. Het vaccin moet de progressieve infectie voorkomen die kan leiden tot opname op de intensive care, met grote kans op overlijden. Het grootste probleem bij het ontwikkelen van een vaccin specifiek bedoeld voor een doelgroep boven de 60 jaar is dat het immuunsysteem afneemt in kracht met het stijgen van de leeftijd.

Het is bekend dat deze afnemende afweer op oudere leeftijd ertoe leidt dat allerlei ziekten uit de jeugd terugkeren, zoals kinkhoest, waardoor de vraag om revaccinatie ontstaat.[11] Daarnaast leidt het slechter functionerende immuunsysteem op hogere leeftijd tot een verminderde aanmaak van beschermende antistoffen en T-cellen na vaccinatie.[12,13] Dit probleem kan worden voorkomen door vaccins voor ouderen te ontwikkelen met een verhoogde dosis antigeen of toevoeging van adjuvantia die de afweer bij gelijke dosis versterken, zoals aangetoond met respectievelijk een hogedosisgriepvaccin en een geadjuveerd vaccin tegen gordelroos.[14,15] Over het algemeen wordt een vaccin echter eerst voor volwassenen ontwikkeld en op die groep getest, en later pas aan kinderen en ouderen gegeven, omdat juist in die twee groepen zorgen zijn over bijwerkingen. De uitdaging met het vaccin tegen SARS-CoV-2 is om het snel te ontwikkelen en dat het bescherming biedt aan mensen met een slechter immuunsysteem. Het is aan te bevelen al in de eerste fase van het testen van een vaccin een 60-plussersgroep op te nemen in de trial.

## Kandidaat-SARS-vaccins als model voor de huidige SARS-CoV-2-vaccins

Het SARS-CoV-2 lijkt in virologisch opzicht het meest op het SARS-CoV-virus dat in 2003 de SARS-epidemie veroorzaakte. Beide virussen gebruiken, anders dan MERS-CoV[16], de ACE2-receptor die aanwezig is op de epitheelcellen van de bovenste luchtwegen. Het zogeheten *spike* (S)-eiwit, dat de kroon vormt waaraan deze groep virussen de naam ontleent, kent een specifiek deel dat bindt aan de ACE2-receptor, het receptorbindend domein (RBD). Vlak na de SARS-epidemie in 2003 zijn er vele kandidaatvaccins tegen dit virus ontwikkeld, variërend van vaccins gebaseerd op het inspuiten van heel verzwakt of geïnactiveerd virus of gezuiverde viruseiwitten, tot het gebruik van zogeheten virusvectoren, zoals adenovirussen, waarin genen zijn ingebouwd die coderen voor SARS-eiwitten, en DNA-vaccins.[17] Bij SARS is het uiteindelijk nooit tot een goedgekeurd vaccin gekomen omdat de epidemie niet terugkwam, maar we kunnen wel veel informatie halen uit de verschillende pogingen die ondernomen zijn om tot een goed beschermend vaccin te komen.

De belangrijkste studies met een SARS-CoV-vaccin zijn gedaan bij kleine proefdieren omdat het virus zich bij muizen goed vermeerdt in de bovenste luchtwegen en daardoor ziekte veroorzaakt. Er zijn twee vaccins uitvoerig getest en de respons van jonge en oude muizen is vergeleken: één vaccin op basis van het S-eiwit en één op basis van het nucleocapside N.[18] Beide vaccins waren gemaakt op basis van een virusreplicon dat zich bij de productie wel vermeerdt maar uiteindelijk replicatiedeficiënt is. Een bijzondere bevinding – en direct op SARS-CoV-2 van toepassing – was dat het S-vaccin jonge muizen compleet en oude muizen beperkt beschermde tegen de SARS-CoV-infectie. Het N-vaccin bood daarentegen totaal geen bescherming en verhevigde de immunopathologie in de longen van de geïnfecteerde muizen. Het is dan ook van belang hiermee rekening te houden bij het ontwerpen en uittesten van een SARS-CoV-2-vaccin. Dit risico geldt vooral bij vaccins die uit het hele virus bestaan, in verzwakte of geïnactiveerde vorm.[19]

Verreweg de meeste vaccins die tegen SARS-CoV-2 worden ontwikkeld, en dat zijn er volgens de laatste telling bijna honderd[20], bevatten het S-eiwit als belangrijkste component. De zogeheten N-terminale helft van het S-eiwit, S1, bevat het RBD, en antistoffen opgewekt tegen dit domein

zijn dus in staat aanhechting van het virus aan de cel te blokkeren. Door gebruik te maken van het S-eiwit, gokken veel vaccinemakers erop dat inductie van antistoffen die binden aan S1, en het virus in een reageerbuis neutraliseren, genoeg is voor bescherming in het dagelijkse leven. Het is echter goed mogelijk dat er ook antistoffen nodig zijn tegen het S2-eiwit, de C-terminale helft van het S-eiwit, aangezien deze in staat zijn de fusie van de cel met het virusmembraan te blokkeren. Vertrouwen op een enkel domein op het S-eiwit brengt het risico met zich mee dat het RNA-virus door enkele mutaties makkelijker kan ontsnappen aan de afweer en daarmee het effect van het vaccin tenietdoet. In theorie kan het toevoegen van andere eiwitten aan het vaccin, naast het S-eiwit, het voordeel hebben dat ook de T-cel-immuniteit tegen het virus wordt versterkt. Maar het verhoogt ook de kans op zogeheten immuungemedieerde pathologie, zoals eerder is waargenomen bij het kandidaat-N-vaccin voor SARS-CoV. Het risico van immuunpathologie moet bij het evalueren van de veiligheid van het vaccin nauwlettend worden gevolgd.[21] De eerste symptomen van de ziekte met name in de bovenste luchtwegen worden veroorzaakt door het virus zelf, maar de ziekte van de onderste luchtwegen, die de patiënt op de IC doet belanden, wordt vooral gekenmerkt door een ARDS-beeld, met infiltratie door immuuncellen, stollingsstoornissen, complement activatie, en een cytokinestorm.[22,23] Naast directe effecten door het uitschakelen van ACE2-receptoractiviteit door virusrepletie, is de verwachting dat andere eiwitten van SARS-CoV-2 hier een bijdrage aan leveren.

### **Goede SARS-CoV-2-diermodellen cruciaal voor de ontwikkeling van het COVID-19-vaccin**

Voor een snelle ontwikkeling van een SARS-CoV-2-vaccin zijn goede diermodellen van cruciaal belang. Diermodellen worden gebruikt voor de selectie van verschillende kandidaatvaccins, de schatting van de dosis en het beste schema van injecties voor optimale bescherming. Het is echter ook van belang er zeker van te zijn dat het vaccin als middel niet erger is dan de kwaal. Bij een vaccin tegen het SARS-virus gemaakt met behulp van een virusvector leidde het injecteren van dit vaccin bij fretten tot het afsterven van delen van de lever. [24] Ook bleken antistoffen tegen bepaalde delen van het S-eiwit een ernstige aandoening van de

long te veroorzaken bij een SARS-CoV-infectie bij resusapen.[25] Dit wijst erop dat men erop moet toezien dat het vaccin geen antistoffen opwekt die de infectie verergeren in plaats van voorkomen. [26] Een goed diermodel is van essentieel belang om zowel de werkzaamheid van het vaccin aan te tonen als de bijwerkingen te voorspellen voordat het vaccin bij mensen wordt getest. Diermodellen zijn echter niet alleen belangrijk in de fase voordat het vaccin voor het eerst bij mensen op veiligheid wordt getest (First-in-Humans Studie, fase I), maar ook in de late klinische fase (fase III) als het niet mogelijk blijkt om in een grote trial de werkzaamheid van het vaccin bij mensen aan te tonen. Dit is niet zo onwaarschijnlijk als we het beloop van de epidemie wereldwijd in ogenschouw nemen. Het kan zijn dat de epidemie snel voorbij is, waardoor er geen gecontroleerd onderzoek gedaan kan worden. Zelfs als in bepaalde delen van de wereld nog steeds een epidemie gaande is, kan het een probleem worden om een zogeheten fase III-trial uit te voeren. Deze situatie kan ontstaan als blijkt dat 10 of 20 vaccins veilig zijn, maar er nog niet bekend is of ze COVID-19 kunnen voorkomen. Als die allemaal moeten worden getest om te bepalen welke vaccins een licentie krijgen, ontstaat er competitie om patiënten.

### **Wat zijn goede diermodellen?**

Een diermodel moet aan een aantal voorwaarden voldoen. De diersoort moet vatbaar zijn voor infectie met het virus dat ook ziekte veroorzaakt bij mensen. De infectie bij de betreffende diersoort moet een verscheidenheid aan ziekteverschijnselen bij de dieren veroorzaken, waarbij het merendeel van de dieren alleen een lichte bovenste luchtweginfectie krijgt en een substantieel deel van de dieren een progressieve infectie van de lage luchtwegen ontwikkelt, met de dood tot gevolg. Kortom, het verloop van de SARS-CoV-2-infectie in het diermodel moet zoveel mogelijk lijken op de infectie bij de mens.

Het beste voor de ontwikkeling van het vaccin is als het proefdier klein en makkelijk te fokken is. Dit geldt vooral voor de selectie van verschillende kandidaatvaccins, de schatting van de dosis en het beste schema van injecties voor optimale bescherming. Het liefst gebruiken we hiervoor de muis. Als we de muisexperimenten hebben afgerond is een tweede model wenselijk, waarbij het dier zoveel mogelijk op een mens lijkt, meestal een lagere aapsoort, zoals de makaak. Dit is ook nodig

om te kunnen voldoen aan wat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) de 'Two Animal Rule' noemt: de effectiviteit van het vaccin moet bewezen worden in een knaagdier en in een groter, meer op de mens lijkend dier. In beide diersoorten moet bescherming tegen een experimentele infectie met een dosis en/of schema dat bij de mens goede afweer zou moeten opwekken. Momenteel is nog geen goed muis- of ratmodel beschikbaar, mede doordat de ACE2-receptor van deze dieren relatief veel afwijkt van die van mensen, waardoor deze dieren niet erg bevattelijk zijn voor dit virus.[27] Hoewel fretten wel geïnfecteerd kunnen worden met SARS-CoV-2 en koorts ontwikkelen, repliceert het virus niet tot hoge niveaus en laten fretten geen andere symptomen zien.[28] Veelbelovender zijn resultaten met hamsters die na infectie duidelijke ziekteverschijnselen vertonen en hoge niveaus van SARS-CoV-2-virus in hun longen en darmen ontwikkelen, weefsels waarin de ACE2-receptor in ruime mate aanwezig is.[29] Het beste 'op de mens lijkende model' lijkt toch het diermodel te zijn waarin gebruik wordt gemaakt van apen. Een Chinese groep van het Peking Union Medical College in Beijing heeft een resusmakaakmodel gepubliceerd waarbij het SARS-CoV-2-virus zich in de bovenste luchtwegen vermenigvuldigt en een lichte pneumonie veroorzaakt. [30] Een tweede model met cynomolgus-makaken ziet er nog beter uit als het gaat over effectiviteit van een van vaccin voor ouderen en is ontwikkeld door onderzoekers van de Erasmus Universiteit. [31] Zij bestudeerden de infectie bij vier jonge makaken in de leeftijd van 4 tot 5 jaar en vier oudere in de leeftijd van 15 tot 20 jaar. In de neuskeelholte vermeerderde het virus zich beter bij de oude dan bij de jonge dieren en op COVID-19 lijkende pneumonieën werden gezien bij een oud en een jong dier.

## Conclusie

De eerste generatie SARS-CoV-2-vaccins moet de 60-plussers beschermen tegen de progressieve vormen van COVID-19 als gevolg waarvan ouderen in het ziekenhuis en op de IC belanden.

De snelheid waarmee een SARS-CoV-2-vaccin op de markt komt, zal sterk afhangen van de diermodellen, oudere dieren inclusief, om de beschermende werking van vaccins aan te tonen en om toxische effecten uit te sluiten. Verder hangt het van de incidentie van de infectie in endemische SARS-CoV-2-gebieden af of een klinische trial voor

effectiviteit met genoeg statistische kracht kan worden gedaan. Als dat niet zo is, zal het opnieuw van de diermodellen afhangen of aannemelijk kan worden gemaakt dat het vaccin werkt. Ten slotte zal het vaccin in voldoende mate voorradig moeten zijn om aan de wereldwijde vraag te voldoen.

## Referenties

1. Dissel J v. Presentatie Technische Briefing Tweede Kamer, 2020. <https://www.tweedekamer.nl/downloads/document?id=df1fab72-9b13-41d2-9c5e-adf65eedd1b5&title=Presentatie%20de%20heer%20van%20Dissel%20RIVM.pdf>.
2. RIVM. Ontwikkeling COVID-19 in grafieken, 2020. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/grafieken>.
3. Boni MF, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *BioRxiv*. 2020;doi:10.1101/2020.03.30.015008.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
5. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12:e7423.
6. WHO. WHO Target Product Profiles for MERS-CoV Vaccines, 2017. <https://www.who.int/who-documents-detail/who-target-product-profiles-for-mers-cov-vaccines>.
7. Zhu N, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
8. Lam TT, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020; doi:10.1038/s41586-020-2169-0.
9. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30:1346-51.
10. DIRECTORATE-GENERAL, E. C. H. C. P. The oral vaccination of foxes against rabies, 2002.
11. Ridda I, Yin JK, King C, Raina MacIntyre C, McIntyre P. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine*. 2012;30:6745-52.
12. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immunity & Ageing*. 2019;16:25.
13. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immunity & Ageing*. 2018;15:3.
14. Cunningham AL, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-32.
15. Wilkinson K, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2775-80.
16. Lu G, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227-31.
17. WHO. List of candidate vaccines developed against SARS-CoV, 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/list-of-candidate-vaccines-developed-against-sars.pdf>.
18. Deming D, et al. Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants. *PLoS Med*. 2006;3:e525.
19. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52:583-9.

20. Callaway E. Scores of coronavirus vaccines are in competition - how will scientists choose the best? *Nature*. 2020;doi:10.1038/d41586-020-01247-2.
21. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020;doi:10.1126/science.abb8923.
22. Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
23. Risitano AM, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;doi:10.1038/s41577-020-0320-7.
24. Weingartl H, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol*. 2004;78:12672-6.
25. Liu L, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:doi:10.1172/jci.insight.123158.
26. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol*. 2018;9:2991.
27. Cohen J. Mice, hamsters, ferrets, monkeys. Which lab animals can help defeat the new coronavirus? *Science*. 2020;doi:10.1126/science.abc2335.
28. Kim YI, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020;27:704-9.
29. Chan JF-W, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020;doi:10.1093/cid/ciaa325.
30. Bao L, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv*. 2020;doi:10.1101/2020.03.13.990226.
31. Rockx B, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;doi:10.1126/science.abb7314.