



针对严重急性呼吸综合征冠状病毒2变异株 Omicron的疫苗研究进展*

刘明娅 戚菲菲 鲍琳琳**

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,
新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

摘要 2021年底, 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 Omicron变异株迅速取代Delta突变株在世界范围内广泛流行, 其S蛋白具有36个位点突变, 导致致病力和传播力发生明显变化, 并且具备了免疫逃逸的能力。疫苗接种是目前疫情防控最普适的手段, 研究发现, 现有疫苗针对Omicron突变株的保护效果明显下降。新的免疫策略或特异性疫苗/多价疫苗针对Omicron有效性的评估均需要动物模型的支撑。在实验室条件下, 利用动物模型进行活病毒攻击实验, 是在体内验证保护性中和抗体、疫苗有效性的关键技术手段, 本文将从动物模型方向综述国内外针对Omicron变异株的疫苗研究进展。

关键词 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 Omicron变异株, 动物模型, 加强免疫, Omicron特异性疫苗, 多价疫苗, 体内有效性评价
中图分类号 Q95



恒河猴 (*Macaca mulatta*), 传染病、行为学、神经科学和免疫学研究的重要模式动物。

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0112

严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 作为RNA病毒, 其在基因组复制过程中不断发生遗传密码变化 (基因突变), 演化出一系列变异体。当前WHO报告了多种SARS-CoV-2关切变异株 (VOCs), 包括Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Delta (B.1.617.2) 和Omicron (B.1.1.529) 等^[1]。2021年11月, Omicron突变株首次在南非发现, 并迅速席卷全球。相比原始毒株, Omicron变异株在S段有36处突变, 其受体结合域RBD段有15处突变^[2]。

1 Omicron突变株流行情况

1.1 人群中的流行情况

Omicron突变株迅速取代Delta突变株在全世界范围内流行, 且在流行过程中不断进化, 目前已出现55种Omicron亚型^[3], 流行情况由主流分支BA.1转化为现如今主导的BA.2亚型^[4-6]。当前每日新增新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 确诊患者

中约有90%以上为Omicron突变株感染者^[1]。研究表明, SARS-CoV-2原始株在武汉流行时 $R_0=2.5$, Delta突变株 $R_0=5.08$, Omicron突变株BA.1 $R_0=7.0$, BA.2 R_0 约为9.1^[7-8], 相比于D614G、Beta和Delta突变株, Omicron突变株的感染力与传播能力显著增强。然而, Omicron突变株的重症病例与死亡人数显著降低。流行病学统计发现, 与Delta突变株相比, 感染Omicron的患者住院率约下降60%, ICU住院率下降50%, 死亡风险降低70%^[9-11]。这些调查结果均表明, 与以往流行的毒株相比, Omicron突变株的传播力增强, 致病力减弱。

1.2 动物模型中的致病力比较

为了进一步探究Omicron变异株致病力的变

* 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-035) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-67761941, E-mail: blmlsl@aliyun.com

收稿日期: 2022-03-25, 接受日期: 2022-05-05

化,研究者建立了 Omicron 感染的小鼠和仓鼠模型,并从病毒学、病理学和免疫学等方面进行对比分析。由于 Omicron 变异株在 RBD 受体结合域有多个关键位点(如 K417、E484、Q493、Q498 和 N501)的突变,因此与以往的 SARS-CoV-2 动物模型相比, Omicron 感染的动物模型在适应性方面也发生变化。SARS-CoV-2 501 位点突变可能赋予 SARS-CoV-2 突变株跨物种传播的能力^[12-14],研究发现, Omicron 突变株可直接感染野生型小鼠。且与 Beta 突变株相比, BALB/c 小鼠感染 Omicron 突变株后鼻甲和肺组织病毒载量和滴度均显著下降。同时,在对 K18-hACE2 转基因小鼠的研究中也发现,感染原始病毒株和 Beta 突变株后, K18-hACE2 转基因小鼠的体重减轻,肺组织中检测到较高的病毒载量。而 K18-hACE2 转基因小鼠感染 Omicron 突变株后,体重并未减轻,且肺组织病毒载量显著降低, CXCL1、IL-12 等炎性细胞因子表达水平也显著下降^[15]。

金黄仓鼠的 ACE2 受体与人类 ACE2 受体具有高度同源性,仓鼠感染 SARS-CoV-2 后的病程较长,可模拟重症患者,用于疫苗、药物的评价以及恢复期治疗措施的评估。使用仓鼠比较不同毒株的致病力,发现与原始病毒株、Beta 和 Delta 突变株相比,仓鼠感染 Omicron 突变株后临床症状与肺部病变程度明显减轻。感染原始株、Beta 或 Delta 突变株后,仓鼠的体重下降约 10%~15%,而感染 Omicron 突变株后,仓鼠体重并未减轻,且在 6 dpi 时仅观察到肺泡和支气管周围区域的轻微病变。与感染 Delta 突变株相比,仓鼠感染 Omicron 后,肺部的病毒复制效率和肺炎严重程度均明显降低。另外,研究者们建立了 K18-hACE2 转基因仓鼠,也发现类似的结果,与感染 D614G 病毒株相比, Omicron 感染后转基因仓鼠的体重下降和死亡情况均明显减轻,肺部病毒载量降低至原来的 1/1 000~1/10 000^[16]。

以上对于 Omicron 突变株感染的动物模型研究表明,与原始病毒株及 Beta、Delta 突变株相比,感染 Omicron 突变株后小鼠和仓鼠的临床症状、病毒复制和肺部病变均明显减轻, Omicron 突变株的致病力下降。通过人群中的统计调查与实验室数据,初步了解 Omicron 突变株的传播力和致病力的变化。另外,研究表明利用高通量酵母展示筛选技术发现,85% 的 RBD 靶向单克隆抗体被 Omicron 突变株逃逸^[17],变异株单个位点突变和协同突变均

可能降低疫苗和抗体的保护作用。因此当前的疫苗是否还能继续发挥保护作用及其保护效力如何成为人们密切关注的问题。

2 接种现有疫苗对 Omicron 的保护作用

2.1 人群中疫苗接种情况

当前上市使用的 COVID-19 疫苗主要包括灭活疫苗、mRNA 疫苗、腺病毒载体疫苗和重组蛋白疫苗几种,其中灭活疫苗接种最多(占比 41%;科兴 CoronaVac 占 22%,中国生物 BBIBP-CorV 占 19%),其次是 mRNA 疫苗(占比 24%;辉瑞 BNT162b2 占 19%,莫德纳 mRNA-1273 占 5%)和腺病毒载体疫苗(牛津-阿斯利康 ChAdOx1 nCoV-19 占比 17%)^[18-19],现阶段全世界接种疫苗剂次已超过 100 亿^[20]。

研究发现接种两针灭活疫苗(CoronaVac)1 个月后,血清针对 Omicron 的中和抗体几何平均滴度(GMT)均小于 8,血清转换率仅为 3.3%(2/60)^[21];接种两针灭活疫苗(BBIBP-CorV)14 d 后,80%(8/10)的接种者血清针对 Omicron 的中和抗体滴度(NT_{50})低于检测下限,血清针对原始病毒株、Beta、Delta 和 Omicron 的 GMT 分别为 1:67.4、1:8.85、1:35.07 和 1:6.04,针对 Omicron 突变株的 GMT 分别下降至原始病毒株和 Delta 突变株的 1/11 和 1/7^[22]。接种两针 mRNA 疫苗(BNT162b2)2~4 周后,血清中对 Omicron 突变株的中和抗体滴度分别降至原始病毒株和 Beta 突变株的 1/30 和 1/5.4^[23]。使用病例对照研究评估接种两针 mRNA 疫苗(mRNA-1273)不同时间后的有效性,随着时间延长,有效性显著降低,接种 14~90 d、91~180 d 和大于 270 d 时有效性分别为 44.0%、23.5% 和 5.9%^[24]。接种两针灭活疫苗和 mRNA 疫苗后,血清针对 Omicron 突变株的 GMT 分别为 7 和 17,与野生株相比,平均下降至原来的 1/10 和 1/30,两种疫苗的保护效果均显著下降。

COVID-19 疫苗的完全接种可能已经无法对 Omicron 提供有效的保护,接种两针疫苗(多种技术路线的疫苗)后血清对于 Omicron 的中和活性均显著下降,且针对 Omicron 突变株的保护效力明显低于原始病毒株、Beta 和 Delta 突变株,需要探索新的接种方案来增强疫苗接种者对 Omicron 突变株及其他具有潜在威胁的突变株的预防和保护作用(图 1)。

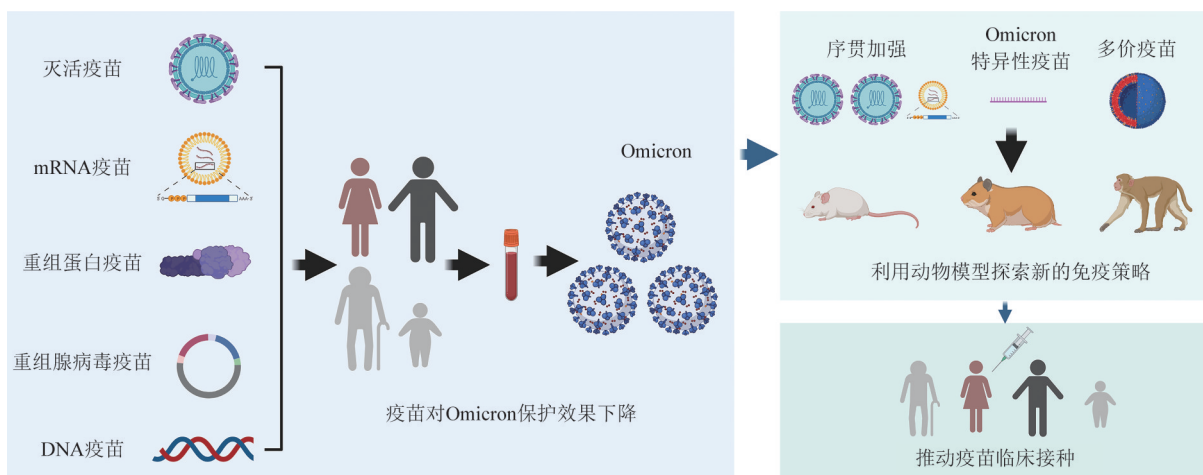


Fig. 1 Vaccine studies on SARS-CoV-2 variant Omicron

图1 SARS-CoV-2变异株Omicron的疫苗研究

2.2 加强免疫策略的推行

加强免疫是指按照常规程序完成COVID-19疫苗接种后,根据抗体保护效果消退情况进行补充接种,从而保持人体对SARS-CoV-2的免疫力。基于对两针疫苗接种后机体免疫持久性的研究,并综合考虑疫苗的安全性、免疫原性等因素,专家提出在完成COVID-19疫苗完全接种后6个月进行加强免疫,根据自身情况选择同源加强或异源加强免疫。

同源加强免疫指继续采用与之前相同技术路线疫苗进行加强,当前采用最多的同源免疫接种策略主要为灭活疫苗、mRNA疫苗的同源加强。灭活疫苗(CoronaVac)加强针免疫1个月后,血清针对Omicron的中和抗体滴度由接种两针后的1:8升高为1:15.4,血清转化率由3.3%(2/60)升高至95%(57/60)。从接种3针灭活疫苗(CoronaVac)受试者的PBMC中分离到的93%的单克隆抗体均对大多数SARS-CoV-2关切变异株和关注变异株具有广泛的结合活性,其中85%的单克隆抗体对Omicron的RBD有交叉反应性。接种加强针后血清针对Omicron的中和抗体滴度显著高于接种两针mRNA疫苗(BNT162b2)。加强针免疫1个月后,血清对于野生型、Delta和Omicron的GMT分别为1:240、1:160和1:60,针对Omicron的中和抗体滴度分别下降至野生型和Delta突变株的1/4和2/3^[25],与接种两针相比,中和抗体滴度下降程度也显著降低。利用假病毒进行中和抗体滴度检测,发现接种加强针1个月后,血清针对Omicron假病毒的ID₅₀为1:1195,较接种两针

后5个月升高了100倍^[26]。

由于全世界灭活疫苗和mRNA疫苗的接种剂次最多,因此当今的异源加强策略也大多建立在这两种疫苗的完全接种基础上。接种两针灭活疫苗或mRNA疫苗后,针对Omicron突变株的中和抗体水平显著下降。而接种两针灭活疫苗(CoronaVac)并使用mRNA疫苗(BNT162b2)作为加强针后,接种者的血浆中针对Omicron变异株的抗RBD IgG水平与接种后2剂灭活疫苗后相比升高14.3倍。在mRNA加强针接种28d后,接种者的血浆对Omicron产生的中和抗体滴度比仅接种两针mRNA疫苗的个体高2倍,且这种异源加强显著增强了特异的记忆T细胞和B细胞反应^[19, 27]。另外,应用灭活疫苗与重组蛋白疫苗序贯加强的策略发现,使用重组蛋白疫苗ZF2001进行异源接种14d后,针对原始毒株、Delta和Omicron的中和抗体滴度分别为加强接种前的48.03、49.60和5.17倍,加强针接种28d后,针对Omicron突变株的几何平均滴度升高至1:108^[22]。

在加强免疫接种策略的选择上,越来越多的研究显示异源加强可以通过激发不同的免疫机制提高疫苗的免疫原性,有助于克服单个疫苗免疫的局限,增强免疫反应的强度、广度和持久性,从而带来更全面且持久的保护。因此,异源加强成为近来研究者们研究热点之一,许多国家和地区也开始选择异源加强接种的策略。无论是同源还是异源加强,都可增强疫苗对Omicron突变株的中和效力,能够在一定程度上预防Omicron的感染,尤其是重

症感染,是探索对抗Omicron突变株接种策略的重要方向之一。当前对于同源和异源加强的研究大多集中在体外研究,未来还需要更多的动物实验数据来评价加强针的体内免疫效能。

2.3 加强免疫在动物模型中的研究

研究发现,恒河猴免疫3针灭活疫苗1个月和3个月后,血清针对Omicron突变株的中和抗体滴度下降至WH-09病毒株的10/49和5/26,恒河猴免疫3针重组蛋白疫苗1、3个月后,血清针对Omicron突变株的中和抗体滴度下降至WH-09病毒株的1/15和1/9。同源接种3针灭活疫苗后针对Omicron突变株效价下降至WH-09病毒株的1/5,作用优于接种3针重组蛋白疫苗,但仍都有保护作用^[28]。从接种3针灭活疫苗(CoronaVac)受试者的PBMC中分离到的强效抗体XGv347,并用其治疗感染Omicron的hACE2小鼠,发现与模型组相比,经过XGv347治疗后小鼠体重下降率显著改善,且肺部炎症损伤显著减轻。另外,使用XGv347治疗感染Omicron的K18-hACE2小鼠后,小鼠肺部和气管的病毒载量完全清除,与模型组的中度间质性肺炎相比,XGv347治疗组肺部无明显病理损伤。这些结果证实从接种3针灭活疫苗的受试者体内获得的抗体具有治疗Omicron突变株的潜力^[21]。

另外,恒河猴接种两针灭活疫苗(CoronaVac)后,使用二价灭活疫苗(β + δ)进行异源加强,加强免疫30 d后,针对Omicron变异株的中和抗体平均滴度为1:25.3。使用Omicron病毒攻击后发现,与对照组高水平的肺组织载量相比($10^{6.49}/L$),加强免疫后恒河猴肺组织载量显著降低,仅在一只猴的肺下叶发现低水平病毒($10^{4.89}/L$)。病理学结果显示,肺组织无病变或仅表现出轻度病变,且无任何血栓、血管炎或血管周围炎出现。这些结果表明,灭活疫苗的序贯免疫策略可以保护恒河猴抗Omicron变异株的感染^[29]。

3 Omicron特异性疫苗和多价疫苗的开发

3.1 Omicron特异性疫苗

疫苗加强针的接种在一定程度上增强了现有疫苗对Omicron的保护效力,同时研究者们也在积极探究更加有效的疫苗接种策略。由于大多数疫苗产生免疫逃逸的原因主要因为Omicron突变株的关键位点突变,因此研究者们设计了针对Omicron的特异性疫苗,并评估其在感染不同突变株的动物体内

的保护作用。

使用仓鼠模型评价接种单剂Omicron特异性疫苗的有效性,对免疫单剂Omicron特异性疫苗28 d的仓鼠进行Omicron攻毒实验,发现与模型组和原始mRNA疫苗组相比,Omicron特异性疫苗的接种显著降低了仓鼠的组织病毒载量,缓解了肺部炎症浸润。与原始mRNA疫苗相比,Omicron特异性疫苗可以提供理想的保护效果^[30]。

单独接种Omicron特异性疫苗虽然可以提高针对Omicron突变株的保护,但对其他突变株无保护效果,因此研究者在原始mRNA疫苗完全接种的基础上将Omicron特异性疫苗作为加强针进行研究。Fang等^[31]将Omicron S段的cDNA进行密码子优化,并克隆到含有UTR和poly A的mRNA载体上,开发出可以编码带有HexaPro突变(可提高刺突蛋白的稳定性)的Omicron S段全长的mRNA-LNP疫苗,在C57BL/6小鼠接种两针mRNA疫苗4个月后接种Omicron特异性疫苗,发现异源接种Omicron特异性疫苗后,针对Omicron突变株的中和抗体滴度比接种2针和3针WT-LNP-mRNA疫苗升高了46倍和11倍,且接种后产生的中和抗体对野生型、Beta和Delta株也具有广泛的中和作用。Zhang等^[32]开发出编码Omicron RBD段的LNP-mRNA疫苗,在ICR小鼠接种两针mRNA疫苗(ARCoV)14 d后,异源接种ARCoV-Omicron特异性疫苗,发现接种14 d后产生高滴度的Omicron RBD特异性IgG抗体,利用Omicron假病毒进行滴定, NT_{50} 高达1:7 781。

在接种两针mRNA-1273疫苗10个月后进行加强针接种,发现无论使用mRNA-1273疫苗还是Omicron特异性疫苗作为加强针均能显著增强恒河猴血清针对Omicron的中和抗体滴度。同源加强和Omicron特异性疫苗异源加强针对Omicron的中和抗体滴度分别为1:2 980和1:1 930,且两种接种策略中80%的S特异性B细胞都对野生病毒株和Omicron突变株具有交叉保护反应^[33]。对BALB/c小鼠进行mRNA同源加强和Omicron特异性疫苗异源加强免疫1个月后,检测小鼠血清中和抗体滴度,发现两种接种策略均能提升血清中针对Omicron突变株的中和抗体滴度,同源加强和Omicron特异性疫苗异源加强的中和抗体滴度分别升高2~5倍和22~42倍,免疫后3~4周进行Omicron攻毒实验,发现异源加强组小鼠的肺组织载量为同源加强组的1/27^[34]。动物实验证实了

Omicron 特异性疫苗异源加强策略可以有效对抗 Omicron 的感染, 但是可能由于不同物种的种属差异, 同源加强后恒河猴血清针对 Omicron 的中和抗体滴度高于 Omicron 特异性疫苗异源加强, 而小鼠 Omicron 特异性疫苗异源加强的中和抗体滴度更高。由于恒河猴在生理上与人类更相似, 后续还需对恒河猴进行 Omicron 的攻毒实验以确定最佳的接种方案。

3.2 多价疫苗

在 SARS-CoV-2 迅速传播, 突变株瞬息万变的当下, 缺乏能够对野生病毒株和突变株提供强大和持久保护的疫苗。多价疫苗不需频繁更新, 但可增强第一代疫苗诱导的特异性免疫, 这是目前抵御不断突变病毒的有效手段。开发针对现有和潜在突变株的多价疫苗, 对疫情的防控具有重大意义。

通过结构分析将3种不同毒株(野生株、Beta 和 Kappa)的 RBD 结合域整合为三聚体(mutI-tri-RBD)并将其作为候选疫苗, 与来自野生株的同源 RBD 三聚体疫苗相比, 假病毒中和实验发现 mutI-tri-RBD 疫苗对 23 种 SARS-CoV-2 突变株具有广泛且强效的中和活性, 其中 mutI-tri-RBD 疫苗对 Delta、Beta 的中和抗体效价提高了 3 倍。此外, 接种两针 mutI-tri-RBD 疫苗的 hACE2 小鼠分别感染野生株、Delta 和 Beta 突变株, 疫苗组小鼠肺组织中病毒载量完全清除^[35]。同样, 研究者构建了表达 SARS-CoV-2 病毒的 S、N 和 RdRp 抗原的三价腺病毒载体疫苗, 鼻内接种三价腺病毒载体疫苗后, Beta 突变株感染的 K18-hACE2 小鼠肺部病毒滴度下降至模型组的 1/3 200^[36]。虽然当前尚无在小鼠中进行的多价疫苗针对 Omicron 保护效力的研究, 但是其对 Delta、Beta 等突变株的强效中和活性也给针对 Omicron 的研究提供有力的依据与支撑, 未来需要更多的体内和体外实验数据来对多价疫苗的安全性和有效性进行验证。

非人灵长类动物与人类在遗传背景、病理生理学、解剖学等方面具有更高的相似性, 因此研究者们使用非人灵长类动物也进行了多价疫苗对 Omicron 保护作用的研究。使用 Omicron 突变株感染二价灭活疫苗($\beta + \delta$)异源加强免疫的恒河猴, 发现与对照组相比, 其肺组织载量显著降低, 肺组织病变程度明显减轻^[29]。这些结果初步证实了多价疫苗针对 Omicron 的有效性, 后续的临床前试验也正在逐步推进。

4 结论与展望

纵观 SARS-CoV-2 病毒的变异过程, 从 Beta、Delta 突变株的流行到 Omicron 突变株爆发, Omicron 突变株又经过 BA.1 分支到 BA.2 分支的进化, SARS-CoV-2 的变异株还在日益增多。虽然接种疫苗或感染者康复后对于 SARS-CoV-2 病毒的持久保护力可达到 6~12 个月, 但是 SARS-CoV-2 病毒的不断变异, 持续冲击着人体接种疫苗建立的免疫屏障。安全有效的疫苗仍然是遏止病毒传播最有效的措施, 而疫苗有效性的评价离不开动物模型的支撑。建立可稳定模拟人类感染 SARS-CoV-2 的临床症状的动物模型, 可极大促进相关疫苗药物的研发及应用的顺利进行, 对于抗病毒药物筛选、疫苗研制、病毒感染机制研究、疫情防控策略的制定等均具有重要意义。

致谢 感谢中国医学科学院医学实验动物研究所秦川教授在本文撰写中给予的指导与帮助。

参 考 文 献

- [1] BII. Timecourse of variant distribution in all submitted sequences [M/OL]. Singapore: GISAID, 2022[2022-03-27]. <https://www.epicov.org/epi3/frontend#>
- [2] Anon. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions [M/OL]. Washington: Department of Health & Human Services, 2022[2022-03-27]. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html#anchor_1632154493691
- [3] Latif AA, Mullen JL, Alkuzweny M, et al. Omicron variant report [M/OL]. Bethesda: outbreak, 2022[2022-04-01]. <https://outbreak.info/situation-reports/omicron>
- [4] Chen J, Wei G W. Omicron BA.2 (B.1.1.529.2): high potential to becoming the next dominating variant. Res Sq, 2022: rs. 1362445
- [5] Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. Nat Med, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5
- [6] Yu J, Collier A Y, Rowe M, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 variants. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1579-1580
- [7] Dashraath P, Wong J L J, Lim M X K, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(6): 521-531
- [8] Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2

- virus. *J Travel Med*, 2021, **28**(7):124
- [9] Ledford H. How severe are Omicron infections?. *Nature*, 2021, **600**(7890): 577-578
- [10] Menni C, Valdes A M, Polidori L, *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* (London, England), 2022, **399**(10335): 1618-1624
- [11] Nyberg T, Ferguson N M, Nash S G, *et al.* Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* (London, England), 2022, **399**(10332): 1303-1312
- [12] Niu Z, Zhang Z, Gao X, *et al.* N501Y mutation imparts cross-species transmission of SARS-CoV-2 to mice by enhancing receptor binding. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 284
- [13] Huang H, Zhu Y, Niu Z, *et al.* SARS-CoV-2 N501Y variants of concern and their potential transmission by mouse. *Cell Death Differ*, 2021, **28**(10): 2840-2842
- [14] Bayarri-Olmos R, Johnsen L B, Idorn M, *et al.* The alpha/B.1.1.7 SARS-CoV-2 variant exhibits significantly higher affinity for ACE-2 and requires lower inoculation doses to cause disease in K18-hACE2 mice. *Elife*, 2021, **10**:e70002
- [15] Halfmann P J, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. *Nature*, 2022, **603**(7902): 687-692
- [16] Abdelnabi R, Foo C S, Zhang X, *et al.* The omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant of concern does not readily infect Syrian hamsters. *Antiviral Res*, 2022, **198**:105253
- [17] Cao Y, Wang J, Jian F, *et al.* Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*, 2022, **602**(7898): 657-663
- [18] Anon. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic[M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2022[2022-04-01]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- [19] Zuo F, Abolhassani H, Du L, *et al.* Heterologous immunization with inactivated vaccine followed by mRNA booster elicits strong humoral and cellular immune responses against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *medRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.04.22268755>
- [20] Ritchie H, Mathieu E, Rod s-Guirao L, *et al.* Coronavirus pandemic (COVID-19)[M/OL]. London: Our World in Data, 2022 [2022-04-27]. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [21] Wang K, Jia Z, Bao L, *et al.* Memory B cell repertoire from triple vaccinees against diverse SARS-CoV-2 variants. *Nature*, 2022, **603**(7903): 919-925
- [22] Ai J, Zhang H, Zhang Y, *et al.* Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerging Microbes Infect*, 2022, **11**(1): 337-343
- [23] Edara V V, Manning K E, Ellis M, *et al.* mRNA-1273 and BNT162b2 mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against the SARS-CoV-2 omicron variant. *Cell Rep Med*, 2022, **3**(2): 100529
- [24] Tseng H F, Ackerson B K, Luo Y, *et al.* Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med*, 2022. doi: [10.1038/s41591-022-01753-y](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y)
- [25] Basile K, Rockett R J, Mcphie K, *et al.* Improved neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant after Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 vaccine boosting. *bioRxiv*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472252>
- [26] Gruell H, Vanshyla K, Tober-Lau P, *et al.* mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med*, 2022, **28**(3): 477-480
- [27] Pérez-Then E, Lucas C, Monteiro V S, *et al.* Immunogenicity of heterologous BNT162b2 booster in fully vaccinated individuals with CoronaVac against SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron: the Dominican Republic Experience. *medRxiv*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.27.21268459>
- [28] Lv Q, Zhou S, Qi F, *et al.* Sequentially immune-induced antibodies could cross-neutralize SARS-CoV-2 variants. *Animal Model Exp Med*, 2022, **5**(1): 89-93
- [29] Deng W, Lv Q, Li F, *et al.* Sequential immunizations confer cross-protection against variants of SARS-CoV-2, including Omicron in Rhesus macaques. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 124
- [30] Hawman D W, Meade-White K, Clancy C, *et al.* Replicating RNA platform enables rapid response to the SARS-CoV-2 Omicron variant and elicits enhanced protection in naïve hamsters compared to ancestral vaccine. *bioRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.31.478520>
- [31] Fang Z, Peng L, Filler R, *et al.* Omicron-specific mRNA vaccination alone and as a heterologous booster against SARS-CoV-2. *bioRxiv*, 2022. doi: [10.1101/2022.02.14.480449](https://doi.org/10.1101/2022.02.14.480449)
- [32] Zhang N N, Zhang R R, Zhang Y F, *et al.* Rapid development of an updated mRNA vaccine against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell Res*, 2022, **32**(4):401-403
- [33] Gagne M, Moliva J I, Foulds K E, *et al.* mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits comparable B cell expansion, neutralizing antibodies and protection against Omicron. *bioRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.03.479037>
- [34] Ying B, Scheaffer S M, Whitener B, *et al.* Boosting with Omicron-matched or historical mRNA vaccines increases neutralizing antibody responses and protection against B.1.1.529 infection in mice. *bioRxiv*, 2022. doi: [10.1101/2022.02.07.479419](https://doi.org/10.1101/2022.02.07.479419)
- [35] Liang Y, Zhang J, Yuan R Y, *et al.* Design of a mutation-integrated trimeric RBD with broad protection against SARS-CoV-2. *Cell Discov*, 2022, **8**(1): 17
- [36] Afkhami S, D'agostino M R, Zhang A, *et al.* Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. *Cell*, 2022, **185**(5): 896-915.e819

Progress in Vaccine Research Against SARS-CoV-2 Variant Omicron*

LIU Ming-Ya, QI Fei-Fei, BAO Lin-Lin**

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious, Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Key Laboratory of Human Diseases Animal Model, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

Abstract By the end of 2021, the Omicron mutant of SARS-CoV-2 rapidly replaced the Delta mutant and became widely prevalent worldwide. Its S protein was mutated at 36 sites, resulting in significant changes in virulence and transmissibility, and was capable of immune escape. Both human and animal studies showed that the Omicron mutant was less virulent than the previous circulating strains. Vaccination is currently the most common means of epidemic prevention and control. Studies have found that the protection of vaccines against Omicron mutant strains has significantly decreased. Therefore, animal models are needed to evaluate the effectiveness of new immunization strategies or specific/polyvalent vaccines against Omicron. Animal experiments showed that booster immunization can prevent Omicron infection to a certain extent, which is one of the important directions to explore the immunization strategy against Omicron mutant. Besides, protective effects of specific and polyvalent vaccines have also been preliminarily confirmed, and subsequent preclinical trials are progressing. The development of polyvalent vaccines against existing and potential mutant strains is of great significance for epidemic prevention and control. In laboratory conditions, using animal model to carry out live virus attack experiment is a key technical means to verify the effectiveness of protective neutralizing antibody and vaccine *in vivo*. This article will review the research progress of vaccine against Omicron variant strain from the direction of animal model.

Key words SARS-CoV-2 Omicron variant, animal model, booster immunization, Omicron-specific vaccine, polyvalent vaccine, *in vivo* effectiveness evaluation

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0112

* This work was supported by a grant from The CAMS Initiative for Innovative Medicine of China (2021-I2M-1-035).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-67761941, E-mail: blmlsl@aliyun.com

Received: March 25, 2022 Accepted: May 5, 2022