

Next-generation Vaccines for Infectious Viral Diseases

Sun-Woo Yoon^{1,2*}

¹Department of Vaccine Biotechnology, Andong National University, Andong 36729, Korea

²Vaccine Industry Research Institute, Andong National University, Andong 36729, Korea

Received August 7, 2023 /Revised September 19, 2023 /Accepted September 20, 2023

Viral infectious diseases have been regarded as one of the greatest threats to global public health. The recent coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a stark reminder of the threat posed by emerging viral infections. Developing and producing appropriate and efficient vaccines and therapeutics are the only options to combat this pandemic. The COVID-19 pandemic has highlighted the need for novel vaccine platforms to control and prevent emerging viral diseases. Conventional vaccine platforms, including live-attenuated vaccine and inactivated vaccines, pose limitations in the speed of vaccine development, manufacturing capacity, and broad protection for emergency use. Interestingly, vaccination with the SARS-CoV-2 vaccine candidate based on the mRNA-lipid nanoparticle (LNP) platform protected against COVID-19, confirming that the nucleoside-modified candidate is a safe and effective alternative to conventional vaccines. Moreover, the prophylactic strategies against the COVID-19 pandemic have been mRNA nucleic acid-based vaccines and nanoparticle-based platforms, which are effective against SARS-CoV-2 and its variants. Overall, the novel vaccine platform has presented advantages compared with the traditional vaccine platform in the COVID-19 pandemic. This review explores the recent advancements in vaccine technologies and platforms, focusing on mRNA vaccines, digital vaccines, and nanoparticles while considering their advantages and possible drawbacks.

Key words : Digital vaccine, infectious disease viruses, messenger RNA, nanoparticle vaccine next-generation vaccine

서 론

World Health Organization (WHO, 세계보건기구)는 2018년 미래 발생가능성이 높은 병원균과 바이러스를 Disease-X (미래감염병)라 언급하면서 이로 인한 신·변종 감염병에 대한 대응 전략이 필요하다고 발표하였다. 2003년 중증급성호흡기증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS), 2009년 H1N1형 신종플루, 2012년 중동호흡기증후군(middle east respiratory syndrome, MERS), 그리고 2019년 신종 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 발생에서 볼 수 있듯이 최근 바이러스에 의한 감염병 발생 주기가 빨라지고 있음을 알 수 있다[51, 70]. 특히 주목해야 할 것은 2000년 이후 전 세계적으로 이슈가 되었던 감염병들은 인수공통감염병(zoonosis) 바이러스에 의해 발

생되었다.

2019년 12월 중국 우한에서 처음 발견되었던 신종 코로나바이러스(SARS-CoV-2)는 COVID-19를 발생시켰고, 2020년 3월에 WHO는 COVID-19 팬데믹(pandemic)을 선언하였고, 2023년 5월에 WHO에서 COVID-19 종식을 선언하였다[68, 71]. 하지만, COVID-19 팬데믹을 극복할 수 있었던 것은 방역 수칙 준수, 사회적 거리 두기 등의 정책과 더불어 messenger RNA (mRNA) 백신 개발로 SARS-CoV-2의 확산을 막고 변종의 출현에 대한 신속한 대응 전략이 있었기 때문일 것이다[16, 37]. 특히, mRNA 백신 플랫폼은 백신 항원 유전자의 유전정보가 포함되어 있기 때문에 백신 항원 생산이 용이하여 전통적인 백신 플랫폼으로 알려진 약독화 바이러스 또는 바이러스 유래 항원 단백질을 이용하는 방법 등에 비해 신속한 백신이 개발될 수 있다[33].

mRNA 백신 연구는 거의 30년 전 암 백신으로의 활용 가능성에 관한 연구로부터 진행되어 왔으나 그동안 임상 시험 성공 사례가 없어 그 효과가 입증되지 않았다[42]. 하지만, SARS-CoV-2 mRNA는 성공적인 백신 효능과 상용화를 기반으로 앞으로 감염병 확산을 제어하고 신·변종 바이러스의 출현에 신속하게 대응할 수 있는 차세대 백신

*Corresponding author

Tel : +82-54-820-7818, Fax : +82-54-820-7705

E-mail : syoon@anu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Advantages and disadvantages of vaccine platforms

Vaccine platform	Advantages	Disadvantages
RNA vaccine	<ul style="list-style-type: none"> - Rapid development and production process - Noninfectious and safety - Application of multiple vaccine - Highly adaptable to new pathogens - Safety and good tolerance 	<ul style="list-style-type: none"> - Requirement of vaccine delivery system - Requirement of low temperature storage and transportation system - Inflammation due to enhanced type I IFN activation - Poor stability against endonuclease
Nanoparticle vaccine	<ul style="list-style-type: none"> - Rapid and safety of vaccine development - Broad antigenic profile - Simultaneous induction of humoral and cellular immunity 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicated manufacturing process - Poor physical stability <i>in vivo</i> - Toxicity
Digital vaccine	<ul style="list-style-type: none"> - Only require genetic information encoding the antigen: genetic information can be shared via the internet - Overcome time and space constraints 	<ul style="list-style-type: none"> - Initial vaccine platform

플랫폼으로 기대되고 있다[19]. 하지만, COVID-19 팬데믹 상황에서 긴급히 승인된 백신 플랫폼이기 때문에 백신 전달체 기술, 열 안정성 극복 기술, 백신 투여 방법, 효율적인 생산 및 정제 시스템과 백신 전달체 등의 한계를 극복하기 위한 기술 개발 연구가 필요한 상황이다(Table 1) [23, 49, 53, 69].

본 론

바이러스성 감염병 제어를 위한 백신

백신은 면역 체계를 자극하고 전염병으로부터 개인을 보호하도록 설계된 가공된 항원(핵산 또는 단백질) 등의 생물학적 제품을 말한다. 백신은 대상 병원체의 종류에 따라 달라질 수 있으며 오래전부터 바이러스 및 세균성 질병에 대한 인간과 동물의 면역화를 위해 사용되었다 [36].

과거의 백신 플랫폼은 숙주 내에서 복제 능력을 상실했지만 강력한 면역 반응을 유도할 수 있는 live-attenuated virus (약독화 바이러스) 기반의 생백신은 소아마비, 풍진 및 계절성 인플루엔자 백신 등이 상용화에 성공하였다 [26]. 하지만, 2002년도 소아마비 경구백신의 부작용 등이 보고되면서[32], 생백신의 효과적인 면역반응 유도보다 안전성에 대한 문제가 제기되었다. 생백신의 안전성 극복을 위해 바이러스를 열, 방사선 또는 화학물질들을 처리하여 숙주에서 복제될 수 없는 형태의 백신인 inactivated vaccine (비활성화 백신)이 개발되어 일본뇌염[2], 광견병 [22], A형 간염 백신[10]이 상용화되었다. 생백신 플랫폼에 비해 안전성 및 내열성과 같은 장점이 확보되었지만, 낮은 면역 반응의 한계가 발생되어 이를 극복하기 위해 aluminum salts와 같은 면역보강제(adjuvant)가 필요하게 되었다[14]. 바이러스를 활용한 전통적인 백신 플랫폼은

현재도 많은 감염병 예방을 위해 상용화가 되고 있지만, 안전성과 긴 백신 생산 기간의 한계가 존재하고 있어 이를 극복하기 위한 차세대 백신 플랫폼 연구들이 진행되고 있다[14]. 특히, COVID-19와 같은 팬데믹 발생과 최근 WHO에서 강조하고 있는 Disease-X 대응을 위해 mRNA vaccine [50, 65], nanoparticle vaccine [12, 14] 및 digital vaccine [50] 등과 같은 차세대 백신 플랫폼 기술들이 개발되고 있다.

감염병 mRNA 백신 플랫폼

RNA는 핵산의 하나로 유전자 발현 및 조절 등의 다양한 생명현상에 관여하고 있으며 1960년대 mRNA 발견을 시작으로 리포좀(liposome)의 발견과 이를 이용한 전달체 연구들이 진행되면서 mRNA 백신 연구들이 진행되었다 [7]. 2000년대 이전까지는 mRNA의 리포좀 패키징 및 세포 내 전달과 마우스 모델동물에서 안정적으로 단백질이 합성되는 것을 확인하여 mRNA가 약물과 백신 적용에 대한 연구들이 주류를 이루었다[17, 26, 57]. 2000년대 이후에는 대형 제약회사들이 mRNA 분야에 관심을 갖게 되면서 핵산과 지방과의 안정적인 포몰러 연구를 진행하였다 [4, 29]. COVID-19가 발생했을 때, 모더나(Moderna)와 화이자(Pfizer)-바이오엔테크(BioNTech)는 mRNA 기반의 COVID-19 백신을 개발하였고, U.S. Food and Drug Administration (FDA, 미국식품의약국)의 긴급 승인을 받았으며 [21, 34], 이는 인간에게 사용이 승인된 최초의 mRNA 백신이 되었다.

mRNA 백신은 숙주세포의 DNA와 통합되지 않는 비감염성 물질이기에 안전하고, 구조적 변형을 쉽게 조절할 수 있으며 특히 cell-free 환경에서 생산이 가능하여 생산 비용 및 신속성에서 기존의 백신 플랫폼과 차별성이 있다 [21, 31]. 현재 mRNA 백신은 non-replicating (비자가증폭)

mRNA과 self-amplifying (자가증폭) mRNA의 두가지 플랫폼으로 백신이 개발되고 있다[31]. 기존의 mRNA 백신 플랫폼은 타깃 항원을 포함하고 5'과 3'에 untranslated region (UTR, 비번역영역)과 40~120개의 poly-A-tail을 포함하고 있다. 하지만, self-amplifying mRNA 백신 플랫폼은 alpha-virus, flavivirus 및 picornavirus에서 유래된 바이러스 복제 시스템을 활용하여 지속적으로 세포 내 RNA를 만들어낼 수 있는 시스템이다[3, 18, 19, 64]. 기존의 mRNA 백신 구조에 복제유전자(replicase)를 삽입하여 인체 세포 안에서 mRNA 항원이 지속적으로 복제될 수 있도록 자가증폭하여 항원 단백질을 보다 많이 생산할 수 있는 장점이 있다. Self-amplifying mRNA 백신 플랫폼은 백신의 사용량을 줄일 수 있고, 1회 접종만으로 항체를 충분히 형성할 수 있어서 비교적 적은 비용으로 백신 접종이 가능할 수 있어 최근에는 non-replicating mRNA 백신 플랫폼에서 self-amplifying mRNA 백신 플랫폼으로 전환되고 있다[9, 34]. 또한, self-amplifying mRNA 백신 플랫폼은 소량의 항원으로 백신 효과가 유도되기 때문에, 다양한 감염병 백신을 제어할 수 있는 멀티 백신 개발로도 연구되고 있다[24]. 현재 mRNA 백신 플랫폼은 SARS-CoV-2를 포함하여 nipah virus [38], ebola virus [43], zika virus [52] 및 범용성 (universal) 독감백신 개발에 활용되고 있다(Table 2) [5]. 또한, 바이러스성 난치성 질병인 후천성 면역결핍 증후군의 원인체인 human immunodeficiency virus (HIV) 예방을 위한 mRNA 백신도 개발되고 있으며[61], 기후 변화에 따라 국내 발생빈도 가능성이 높은 dengue virus 예방을 위한 백신도 개발되고 있다[54]. 또한, 사람을 포함한 포유류의 뇌에 염증을 유발하는 인수공통감염병 바이러스로 광견병의 원인 병원체인 rabies virus에 대한 백신 개발이 진행되고 있다[12].

나노입자백신(Nanoparticle vaccine)

나노 크기의 입자(<100 nm)를 갖는 소제로 만들어진 나노입자백신은 1960년대에 처음으로 약물전달체시스템 (drug delivery system, DDS)으로 제안되었다[8, 40]. 지질 나노입자(lipid nanoparticle, LNP) 내부에 약물을 담아, 혈액 내 순환 시간과 안정성을 증가시킨 것을 시작으로 연구가 진행되었지만 1995년에 이르러서야 FDA로부터 사

용 승인을 받았고[2], 다양한 형태의 LNP가 주요 약물전달체로 개발되었다[8]. 하지만, 최근에는 신·변종 바이러스 감염병에 대한 백신 플랫폼으로 나노 입자를 활용한 기술들이 개발되고 있다[28, 58].

LNP는 이온화 지질(ionizable lipid), 콜레스테롤(cholesterol), 인지질(phospholipid), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG) 등에 핵산(DNA 또는 mRNA)을 내재하여 사용한다[56]. LNP는 살아있는 세포를 사용하지 않고도 생산이 용이하기 때문에 약물 전달을 위해 지난 수십 년 동안 광범위하게 연구되었으며, SARS-CoV-2 mRNA 기반 백신에서도 백신전달체로 사용되었다. 최근에는 SARS-CoV-2를 포함하여 influenza virus 및 HIV 바이러스를 제어하기 위한 나노 입자 기반 백신이 개발되었고 임상시험 중에 있다(Table 3).

생분해성 고분자 재료들로 알려진 바이러스-유사 입자 (virus-like particle, VLP), 리포솜, poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) 등이 백신에 응용되고 있다[41, 62]. PLGA의 경우 미국 FDA과 유럽 EMA에서 의료용 승인을 받았으며 생체 적합성과 생분해성이 높고 구조적 변형이 용이하며 특히 PLGA가 체내로 흡수되면 PLGA 입자는 당분해 경로의 부산물인 젖산 및 글리콜산(glycolic acid) 같은 monomer로 분해되어 독성이 없는 장점이 있기 때문에 인체 백신과 치료용 약물 전달체 연구에 많이 사용되고 있다[45, 47]. VLP는 전통적인 바이러스의 구조와 유사하지만 바이러스 유전물질을 포함하고 있지 않는 비감염성 특징과 세포주를 이용한 생산법으로 감염병의 신속한 대응이 가능할 수 있다[44]. 또한, 항원 특이적인 중화항체 생성뿐만 아니라 세포독성 유도에도 효과적인 보고들이 있으며, human papillomavirus (HPV) 백신[55] 및 hepatitis B virus (HBV) 백신[46]에 적용된 사례가 있다.

디지털 백신(Digital vaccine)

디지털 백신은 백신 타깃 항원을 포함하는 유전정보를 인터넷 기반으로 전 세계에 공유하여 백신 생산시설이 확보된 공간에서 자체적 백신을 생산할 수 있는 방법이다. 1990년대 초, 백신의 항원을 생산하지 않고 핵산(DNA 또는 RNA)과 같은 항원 유전자를 주입하는 것만으로도 백신을 만들 수 있다는 사실이 밝혀졌다[7]. 전통적으로

Table 2. mRNA vaccine platform for viral infectious disease

Target virus	Vaccine antigen	Delivery platform	Reference
Influenza A virus	Hemagglutinin (HA)	Lipid nanoparticle	[5, 6]
Ebola virus	Glycoprotein E	Lipid nanoparticle	[43]
Nipah virus	Glycoprotein	Lipid nanoparticle	[38]
Zika virus	Premembrane (prM), Glycoprotein E	Lipid nanoparticle	[52]
Dengue virus	NS3, NS4B, NS5	Lipid nanoparticle	[54]
Rabies virus	Glycoprotein	Lipid nanoparticle	[6]

Table 3. Nanoparticle-based vaccine platform for viral diseases

Target virus	Vaccine candidate	Nanoparticles	Clinical trials	Reference
SARS-CoV-2	BNT162b2/	Lipid NPs	Phase IV (Recruiting)	[60]
	ARCT-021	Lipid NPs	Phase I/II (completed)	[25]
	Covac 1	Lipid NPs	Phase I (completed)	[27]
Influenza virus	HA ferritin	Ferritin-NPs	Phase I (completed)	[66]
HIV	MPER-656	Liposome	Phase I (completed)	[66]

백신을 만들려면 박테리아, 바이러스 또는 기생충을 키우고 이를 사용하여 약독화, 사멸 또는 소단위 백신, 소위 아날로그 백신을 생산하는 과정이 필요하지만, 디지털 백신은 살아있는 병원체에서 파생된 구성 요소를 기반으로 하지 않는다는 장점을 갖고 있다[28].

COVID-19 mRNA 백신은 디지털 백신의 좋은 예시라고 할 수 있다(Fig. 1) [6]. 2020년, 중국질병통제센터에서는 SARS-CoV-2의 게놈 서열을 온라인으로 공유하였고, 전 세계 수백 개의 실험실에서 SARS-CoV-2 바이러스 없이 스파이크 단백질을 암호화하는 합성 SARS-CoV-2 유전자를 이용하여 mRNA 백신을 만드는데 사용되었다 [39]. SARS-CoV-2의 유전정보가 온라인으로 공유된 지 불과 60여일 만에 모더나(Moderna) mRNA 백신이 임상 시험에 들어갔고, 10개월 후 모더나와 화이자-바이오엔테크의 mRNA 백신은 FDA로부터 긴급 사용 승인을 받았다. 이렇듯 디지털 백신은 팬데믹 상황에 필요한 백신을 사람들에게 신속하게 공급했을 뿐만 아니라 백신 제조 과정에서도 혁명을 일으켰다고 할 수 있을 것이다[35].

디지털 백신은 인공지능 기술을 활용하여 다양한 백신 후보물질의 라이브러리를 분석하고 염기서열 분석 등의 정보를 확보할 수 있으며, 임상시험이 진행될 경우 다양한 환자의 변수(나이, 성별, 기저질환 등)에 따른 백신 적용 후 발생할 수 있는 부작용 사례들을 데이터화할 수 있어 백신의 이론적인 설계와 생산이 완전히 자동화될 수 있고 원격지에서도 지침을 제공할 수 있다는 장점을 갖고 있다[48].

차세대 백신의 한계와 극복

최근 SARS-CoV-2 대유행 이후, 기존에 사용되었던 여러 백신들의 단점이 부각되었고 많은 전문가들이 mRNA 백신과 디지털백신과 같이 개발 속도와 간단한 제조 등의 장점을 갖고 있는 차세대 백신 플랫폼의 필요성을 주장하였고, 특히 mRNA 백신 플랫폼의 경우 신·변종 바이러스 감염병 예방에 잠재력을 지닌 새로운 종류의 백신이 될 것으로 전망하고 있다[21]. 하지만, mRNA 백신 플랫폼은 콜드 체인(cold chain) 유통 시스템과 체내 핵산분해효소

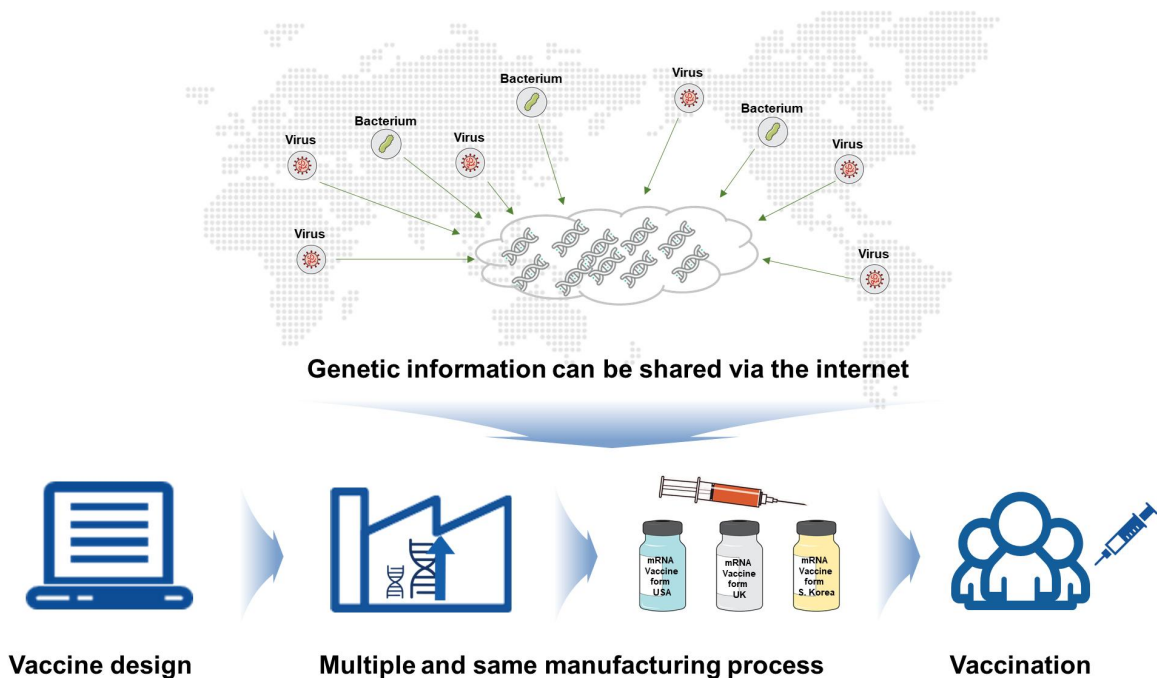


Fig. 1. Overview of digital vaccine platform.

를 회피할 수 있는 안전성의 단점과 mRNA 백신이 선천적 면역 반응에 어떻게 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요할 것이다[59, 67]. 특히, 백신 효능을 개선시킬 수 있는 투여 경로 및 전달 방식에 대한 다양한 연구와 지속적인 바이러스 변이에 대응할 수 있는 변이체 정보와 이를 극복할 수 있는 범용성의 백신 개발 전략이 필요한 실정이다[31]. VLP 기반의 백신은 안전성과 신속성 및 높은 면역원성 유도의 장점들이 있어서 mRNA와 더불어 전통적인 백신의 대안으로 개발되었지만, 백신 생산 중에 숙주세포의 불순물들이 유입되지 않도록 기술적인 개선이 필요하다[63]. COVID-19 백신 개발이 신속하게 진행되었던 이유 중 하나는 인터넷을 기반으로 병원체 유전정보가 전 세계적으로 공유되었고 유전정보를 인공지능과 빅데이터를 활용하여 백신이 디자인되었기 때문에 전통적인 백신과는 비교할 수 없이 단기간에 mRNA 백신이 개발될 수 있었다. 이로 인해 디지털 백신이라는 새로운 용어가 생겨났지만, 디지털 백신 개발을 위해 개인의 정보를 필요로 할 가능성도 있어서 빅데이터 활용을 위한 사회적 합의가 될 수 있는 정책적 제도도 필요할 것이다.

mRNA 백신 플랫폼은 백신의 안정성 확보와 효능 개선을 위해 UTR 및 코딩 mRNA의 지속적인 최적화 연구들이 진행되고 있다[1, 11]. 또한, mRNA의 효과적인 전달을 위해 전달체 개선 연구들이 진행되고 있다[13]. 예를 들면, 나노입자, 바이러스 벡터 등 다양한 전달체의 개선이 진행되고 있으며 전달체의 효율성, 세포 내 투입 효율, 세포 내 안정성 등을 향상시켜 mRNA의 전달 효율을 개선하는 방향으로 연구가 진행 중이다[30].

결론

감염병은 지속적으로 인류를 위협하고 있으며 생태계의 변화, 교통 수단의 발달 및 도시화 등은 사람을 위협할 수 있는 동물바이러스들의 출현과 확산을 가속화시키고 있어 신·변종 인수공통바이러스의 제어를 위한 다양한 제어 기술 개발 및 정책 등이 필요한 실정이다. 2009년 발생되었던 신종플루와 최근 COVID-19 팬데믹 발생으로 감염성 바이러스의 대유행을 신속하게 대응하기 위해서는 전통적인 백신 플랫폼이 개선된 차세대 백신 플랫폼 개발 필요성을 알게 되었다. 특히, 신·변종 감염병은 사전 예측이 어렵고, 팬데믹 발생 가능성이 높기 때문에 차세대 백신 플랫폼은 신·변종 감염병 발생에 신속한 대응과 백신 공급이 가능할 것이다. 특정 백신 플랫폼만으로 모든 바이러스성 감염병을 제어하기는 어렵지만, mRNA 백신 플랫폼은 COVID-19를 통해서 백신의 효능과 안전성 등이 검증되었고 이를 통해서 감염병 예방 백신뿐만 아니라 난치성 암, 면역 관련 질환 및 유전적인 질병 등 다양한 의료 분야에서 활용할 수 있어 개인 맞춤형 백신 개발

및 치료제 개발의 잠재적 가치와 가능성을 기대할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 안동대학교 기본연구지원사업에 의하여 연구되었음.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Ai, L., Li, Y., Zhou, L., Yao, W., Zhang, H., Hu, Z., Han, J., Wang, W., Wu, J., Xu, P., Wang, R., Li, Z., Li, Z., Wei, C., Liang, J., Chen, H., Yang, Z., Guo, M., Huang, Z., Wang, X., Zhang, Z., Xiang, W., Sun, D., Xu, L., Huang, M., Lv, B., Peng, P., Zhang, S., Ji, X., Luo, H., Chen, N., Chen, J., Lan, K. and Hu, Y. 2023. Lyophilized mRNA-lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and high antigenicity against SARS-CoV-2. *Cell Discov.* **9**, 9.
2. Allen, T. M. and Cullis, P. R. 2004. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* **303**, 1818-1822.
3. Anderluzzi, G., Lou, G., Gallorini, S., Brazzoli, M., Johnson, R., O'Hagan, D. T., Baudner, B. C. and Perrie, Y. 2020. Investigating the impact of delivery system design on the efficacy of self-amplifying RNA vaccines. *Vaccines (Basel)* **8**, 212.
4. Anderson, B. R., Muramatsu, H., Nallagatla, S. R., Bevilacqua, P. C., Sansing, L. H., Weissman, D. and Karikó, K. 2010. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res.* **38**, 5884-5892.
5. Arevalo, C. P., Bolton, M. J., Sage, V. L., Ye, N., Furey, C., Muramatsu, H., Alameh, M. -G., Pardi, N., Drapeau, E. M., Parkhouse, K., Garretson, T., Morris, J. S., Moncla, L. H., Tam, Y. K., Fan, S. H. Y., Lakdawala, S. S., Drew, W. and Hensley, S. E. 2022. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science* **378**, 899-904.
6. Bahl, K., Senn, J. J., Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, L. A., Hassett, K. J., Laska, M. E., Smith, M., Almarsson, Ö., Thompson, J., Ribeiro, A. M., Watson, M., Zaks, T. and Ciaramella, G. 2017 Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Mol. Ther.* **25**, 1316-1327.
7. Benner, S., Jacob, F. and Meselson, M. 1961. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* **190**, 576-581.

8. Biju, V. 2014. Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 744-764.
9. Bloom, K., van den Berg, F. and Arbuthnot, P. 2021. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther.* **28**, 117-129.
10. Brundage, S. C. and Fitzpatrick, A. N. 2006. Hepatitis A. *Am. Fam. Physician* **73**, 2162-2168.
11. Chen, S. C., Xu, C. T., Chang, C. F., Chao, T. Y., Lin, C. C., Fu, P. W. and Yu, C. H. 2023. Optimization of 5'UTR to evade SARS-CoV-2 Nonstructural protein 1-directed inhibition of protein synthesis in cells. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **107**, 2451-2468.
12. Chen, T., Ding, Z., Lan, J. and Wong, G. 2023. Advances and perspectives in the development of vaccines against highly pathogenic bunyaviruses. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **13**, 1174030.
13. Cheng, F., Wang, Y., Bai, Y., Liang, Z., Mao, Q., Liu, D., Wu, X. and Xu, M. 2023. Research advances on the stability of mRNA vaccines. *Viruses* **15**, 668
14. Christensen, D. 2016. Vaccine adjuvants: why and how. *Hum. Vaccin. Immunother.* **12**, 2709-2711.
15. Conry, R. M., LoBuglio, A. F., Wright, M., Sumerel, L., Pike, M. J., Johanning, F., Benjamin, R., Lu, D. and Curiel, D. T. 1995. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res.* **55**, 1397-1400.
16. Corbett, K. S., Edwards, D. K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A., Himansu, S., Schäfer, A., Ziwawo, C. T., DiPiazza, A. T., Dinnon, K. H., Elbashir, S. M., Shaw, C. A., Woods, A., Fritch, E. J., Martinez, D. R., Bock, K. W., Minai, M., Nagata, B. M., Hutchinson, G. B., Wu, K., Henry, C., Bahl, K., Garcia-Dominguez, D., Ma, L., Renzi, I., Kong, W. P., Schmidt, S. D., Wang, L., Zhang, Y., Phung, E., Chang, L. A., Loomis, R. J., Altaras, N. E., Narayanan, E., Metkar, M., Presnyak, V., Liu, C., Louder, M. K., Shi, W., Leung, K., Yang, E. S., West, A., Gully, K. L., Stevens, L. J., Wang, N., Wrapp, D., Doria-Rose, N. A., Stewart-Jones, G., Bennett, H., Alvarado, G. S., Nason, M. C., Ruckwardt, T. J., McLellan, J. S., Denison, M. R., Chappell, J. D., Moore, I. N., Morabito, K. M., Mascola, J. R., Baric, R. S., Carfi, A. and Graham, B. S. 2020. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* **586**, 567-571.
17. Dimitriadis, G. J. 1978. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature* **274**, 923-924.
18. Erasmus, J. H., Khandhar, A. P., O'Connor, M. A., Walls, A. C., Emily, A. H., Murapa, P., Archer, J., Leventhal, S., Fuller, J. T., Lewis, T. B., Draves, K. E., Randall, S., Guerriero, K. A., Duthie, M. S., Carter, D., Reed, S. G., Hawman, D. W., Feldmann, H., Gale, M. Jr., Veessler, D., Berglund, P. and Fuller, D. H. 2020. An alphavirus-derived replicon RNA vaccine induces SARS-CoV-2 neutralizing antibody and T cell responses in mice and nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* **12**, eabc9396.
19. Fang, E., Liu, X., Li, M., Zhang, Z., Song, L., Zhu, B., Wu, X., Liu, J., Zhao, D. and Li, Y. 2022. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal. Transduct. Target Ther.* **7**, 94.
20. Fischer, M., Lindsey, N., Staples, J. E. and Hills, S. 2010. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* **59**, 1-27.
21. Gergen, J. and Petsch, B. 2022. mRNA-based vaccines and mode of action. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* **440**, 1-30.
22. Griffin, D. E. and Metcalf, T. 2011. Clearance of virus infection from the CNS. *Curr. Opin. Virol.* **1**, 216-221.
23. Hajj, K. A. and Whitehead, K. A. 2017. Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery. *Nat. Rev. Mater.* **2**, 17056.
24. He, C., Yang, J., Hong, W., Chen, Z., Peng, D., Lei, H., Alu, A., He, X., Bi, Z., Jiang, X., Jia, G., Yang, Y., Zhou, Y., Yu, W., Tang, C., Huang, Q., Yang, M., Li, B., Li, J., Wang, J., Que, H., Chen, L., Ren, W., Wan, D., Li, J., Wang, W., Shen, G., Zhao, Z., Yang, L., Yang, J., Wang, Z., Su, Z., Wei, Y., Cen, X., Tanaka, Y., Song, X., Lu, S., Peng, X., Lu, G. and Wei, X. 2022. A self-assembled trimeric protein vaccine induces protective immunity against Omicron variant. *Nat. Commun.* **13**, 5459.
25. Heitmann, J. S., Bilich, T., Tandler, C., Nelde, A., Maringer, Y., Marconato, M., Reusch, J., Jäger, S., Denk, M., Richter, M., Anton, L., Weber, L. M., Roerden, M., Bauer, J., Rieth, J., Wacker, M., Hörber, S., Peter, A., Meisner, C., Fischer, I., Löffler, M. W., Karbach, J., Jäger, E., Klein, R., Rammensee, H. G., Salih, H. R. and Walz, J. S. 2022. A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity. *Nature* **601**, 617-622.
26. Holmgren, J. and Czerkinsky, C. 2005. Mucosal immunity and vaccines. *Nat. Med.* **11**, S45-53.
27. Houser, K. V., Chen, G. L., Carter, C., Crank, M. C., Nguyen, T. A., Burgos Florez, M. C., Berkowitz, N. M., Mendoza, F., Hendel, C. S., Gordon, I. J., Coates, E. E., Vazquez, S., Stein, J., Case, C. L., Lawlor, H., Carlton, K., Gaudinski, M. R., Strom, L., Hofstetter, A. R., Liang, C. J., Narpala, S., Hatcher, C., Gillespie, R. A., Creanga, A., Kanekiyo, M., Raab, J. E., Andrews, S. F., Zhang, Y., Yang, E. S., Wang, L., Leung, K., Kong, W. P., Freyn, A. W., Nachbagauer, R., Palese, P., Bailer, R. T., McDermott, A. B., Koup, R. A., Gall, J. G., Arnold, F., Mascola, J. R., Graham, B. S. and Ledgerwood, J. E. 2022. Safety and immunogenicity of a ferritin nanoparticle H2 influenza vaccine in healthy adults: A phase I trial. *Nat. Med.* **28**, 383-391.
28. Jackson, N. A. C., Kester, K. E., Casimiro, D., Gurunathan, S. and DeRosa, F. 2020. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Npj Vaccines* **5**, 3-8.
29. Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F. A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S. and Weissman, D. 2008. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol. Ther.* **16**, 1833-1840.

30. Karunakaran, B., Gupta, R., Patel, P., Salave, S., Sharma, A., Desai, D., Benival, D. and Kommineni, N. 2023. Emerging trends in lipid-based vaccine delivery: a special focus on developmental strategies, fabrication methods, and applications. *Vaccines (Basel)* **11**, 661.
31. Kelvin, A. A. and Falzarano, D. 2022. The influenza universe in an mRNA vaccine. *Science* **378**, 827-828.
32. Kew, O., Morris-Glasgow, V., Landaverde, M., Burns, C., Shaw, J., Garib, Z., André, J., Blackman, E., Freeman, C. J., Jorba, J., Sutter, R., Tambini, G., Venczel, L., Pedreira, C., Laender, F., Shimizu, H., Yoneyama, T., Miyamura, T., van Der Avoort, H., Oberste, M. S., Kilpatrick, D., Cochi, S., Pallansch, M. and de Quadros, C. 2002. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* **296**, 356-359.
33. Kis, Z., Kontoravdi, C., Dey, A. K., Shattock, R. and Shah, N. 2020. Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response. *J. Adv. Manuf. Process.* **2**, e10060.
34. Kowalski, P. S., Rudra, A., Miao, L. and Anderson, D. G. 2019. Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery. *Mol. Ther.* **27**, 710-728.
35. Kramer, F. 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* **586**, 516-527.
36. Larson, H. J. 2018. The state of vaccine confidence. *Lancet* **392**, 2244-2246.
37. Lazarus, J. V., Ratzan, S. C., Palayew, A., Gostin, L. O., Larson, H. J., Rabin, K., Kimball, S. and El-Mohandes, A. 2020. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat. Med.* **27**, 225-228.
38. Lo, M. K., Spengler, J. R., Welch, S. R., Harmon, J. R., Coleman-McCray, J. D., Scholte, F. E. M., Shrivastava-Ranjan, P., Montgomery, J. M., Nichol, S. T., Weissman, D. and Spiropoulou, C. F. 2020. Evaluation of a single-dose nucleoside-modified messenger RNA vaccine encoding hendra virus-soluble glycoprotein against lethal nipah virus challenge in syrian hamsters. *J. Infect. Dis.* **221**, S493-S498.
39. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W. J., Wang, D., Xu, W., Holmes, E. C., Gao, G. F., Wu, G., Chen, W., Shi, W. and Tan, W. 2022. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565-574.
40. MaHam, A., Tang, Z., Wu, H., Wang, J. and Lin, Y. 2009. Protein-based nanomedicine platforms for drug delivery. *Small* **5**, 1706-1721.
41. Mahapatro, A. and Singh, D. K. 2011. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed *in-vivo* delivery of drugs and vaccines. *J. Nanobiotechnology* **9**, 55.
42. Martinon, F., Krishnan, S., Lenzen, G., Magné, R., Gomard, E., Guillet, J. G., Lévy, J. P. and Meulien, P. 1993. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA. *Eur. J. Immunol.* **23**, 1719-1722.
43. Meyer, M., Huang, E., Yuzhakov, O., Ramanathan, P., Ciaramella, G. and Bukreyev, A. 2018. Modified mRNA-based vaccines elicit robust immune responses and protect guinea pigs from ebola virus disease. *J. Infect. Dis.* **217**, 451-455.
44. Mohsen, M. O. and Bachmann, M. F. 2022. Virus-like particle vaccinology, from bench to bedside. *Cell Mol. Immunol.* **19**, 993-1011.
45. Moon, J. J., Suh, H., Polhemus, M. E., Ockenhouse, C. F., Yadava, A. and Irvine, D. J. 2012. Antigen-displaying lipid-enveloped PLGA nanoparticles as delivery agents for a Plasmodium vivax malaria vaccine. *PLoS One* **7**, e31472.
46. Qian, C., Liu, X., Xu, Q., Wang, Z., Chen, J., Li, T., Zheng, Q., Yu, H., Gu, Y., Li, S. and Xia, N. 2020. Recent progress on the versatility of virus-like particles. *Vaccines (Basel)* **8**, 139.
47. Moradi Vahdat, M., Hemmati, F., Ghorbani, A., Rutkowska, D., Afsharifar, A., Eskandari, M. H., Rezaei, N. and Niazi, A. 2021. Hepatitis B core-based virus-like particles: a platform for vaccine development in plants. *Biotechnol. Rep.* **29**, e00605.
48. Palma, E., Pasqua, A., Gagliardi, A., Britti, D., Fresta, M. and Cosco, D. 2018. Antileishmanial activity of amphotericin B-loaded-PLGA nanoparticles: an overview. *Materials* **11**, E1167.
49. Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W. and Weissman, D. 2018. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* **17**, 261-279.
50. Pardi, N., Hogan, M. J. and Weissman, D. 2020. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr. Opin. Immunol.* **65**, 14-20.
51. Pizza, M., Pecetta, S. and Rappuoli, R. 2021. Vaccines 2020: The era of the digital vaccine is here. *Sci. Transl. Med.* **13**, eabm3249.
52. Plowright, R. K., Parrish, C. R., McCallum, H., Hudson, P. J., Ko, A. I., Graham, A. L. and Lloyd-Smith, J. O. 2017. Pathways to zoonotic spillover. *Nat. Rev. Microbiol.* **15**, 502-510.
53. Richner, J. M., Himansu, S., Dowd, K. A., Butler, S. L., Salazar, V., Fox, J. M., Julander, J. G., Tang, W. W., Shresta, S., Pierson, T. C., Ciaramella, G. and Diamond, M. S. 2017. Modified mRNA vaccines protect against zika virus infection. *Cell* **169**, 176.
54. Rosa, S. S., Prazeres, M. F., Azevedo, A. M. and Marques, M. P. C. 2021. Marques mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine* **39**, 2190-2200.
55. Roth, C., Cantaert, T., Colas, C., Prot, M., Casadémont, I., Levillayer, L., Thalmensi, J., Langlade-Demoyen, P., Gerke, C., Bahl, K., Ciaramella, G., Simon-Loriere, E. and Sakuntabhai, A. 2019. A Modified mRNA Vaccine targeting immunodominant NS epitopes protects against dengue virus infection in HLA class I transgenic mice. *Front. Immunol.* **10**, 1424.

56. Schiller, J. and Lowy, D. 2018. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine* **36**, 4768-4773.
57. Shae, D., Postma, A. and Wilson, J. T. 2016. Vaccine delivery: where polymer chemistry meets immunology. *Ther. Deliv.* **7**, 193-196.
58. Stacey, D. 1976. Microinjection studies of duck globin messenger RNA translation in human and avian cells. *Cell* **9**, 725-732.
59. Sulczewski, F. B., Liszbinski, R. B., Romão, P. R. T. and Rodrigues Junior, L. C. 2018. Nanoparticle vaccines against viral infections. *Arch. Virol.* **163**, 2313-2325.
60. Uddin, M. N. and Roni, M. A. 2021. Challenges of Storage and Stability of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *Vaccines (Basel)* **9**, 1033.
61. Vu, M. N., Kelly, H. G., Kent, S. J. and Wheatley, A. K. 2021. Current and future nanoparticle vaccines for COVID-19. *eBioMedicine* **74**, 103699.
62. Venkatesan, P. 2021. Preliminary phase 1 results from an HIV vaccine candidate trial. *Lancet Microbe* **2**, e95.
63. Venkatraman, S. S., Ma, L. L., Natarajan, J. V. and Chattopadhyay, S. 2010. Polymer-and liposome-based nanoparticles in targeted drug delivery. *Front. Biosci. (Schol Ed)* **2**, 801-814.
64. Vicente, T., Mota, J. P. B., Peixoto, C., Alves, P. M. and Carrondo, M. J. T. 2011. Rational design and optimization of downstream processes of virus particles for biopharmaceutical applications: current advances. *Biotechnol. Adv.* **29**, 869-878.
65. Vogel, A. B., Lambert, L., Kinnear, E., Busse, D., Erbar, S., Reuter, K. C., Wicke, L., Perkovic, M., Beissert, T., Haas, H., Reece, S. T., Sahin, U. and Tregoning, J. S. 2018. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against influenza to mRNA vaccines but at much lower doses. *Mol. Ther.* **26**, 446-455.
66. Wang, Y. and Grainger, D. W. 2019. Lyophilized liposome-based parenteral drug development: reviewing complex product design strategies and current regulatory environments. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **151-152**, 56-71.
67. Williams, W. B., Wiehe, K., Saunders, K. O. and Haynes, B. F. 2021. Strategies for induction of HIV-1 envelope-reactive broadly neutralizing antibodies. *J. Int. AIDS Soc.* **24**, e25831.
68. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C. and Zhang, Y. Z. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265-269.
69. Zeng, C., Zhang, C., Walker, P. G. and Dong, Y. 2022. Formulation and delivery technologies for mRNA vaccines. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* **440**, 71-110.
70. Zhou, P. and Shi, Z. L. 2021. SARS-CoV-2 spillover events. *Science* **371**, 120-122.
71. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D, Xu, W., Wu, G., Gao, F. G. and Tan, W. 2020. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727-733.

초록 : 차세대 감염병 백신

윤선우^{1,2*}

(¹국립안동대학교 백신생명공학과, ²국립안동대학교 백신산업연구소)

바이러스성 전염병은 전 세계 공중 보건에 가장 큰 위협 중 하나로 간주된다. 최근 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2)로 인한 COVID-19 대유행은 신종 바이러스 감염의 위협을 극명하게 상기시켜 주었다. 효율적인 백신과 치료제 개발 및 생산은 팬데믹을 퇴치할 수 있는 유일한 대안일 것이며 COVID-19 대유행은 새로운 바이러스성 질병을 통제하고 예방하기 위한 새로운 백신 플랫폼의 필요성을 보여주었다. 기존의 백신 플랫폼인 약독화 생백신, 불활성화 백신은 백신 개발 속도, 제조 등이 광범위한 백신 적용을 위한 긴급 사용에 한계가 있다. 흥미롭게도, COVID-19 예방을 위한 SARS-CoV-2 mRNA-지질 나노입자(LNP) 플랫폼은 기존 백신 플랫폼 한계에 대한 효과적인 대안임이 확인되었다. 또한 COVID-19 mRNA 핵산 백신과 나노입자 기반 플랫폼은 SARS-CoV-2 및 변종 SARS-CoV-2 모두에 효과적인 백신임이 확인되었다. 이 논문에서는 mRNA 백신, 디지털 백신 및 나노입자백신 등의 차세대 백신 플랫폼을 중심으로 백신 기술 및 플랫폼의 장단점에 대해 기술하였다.