

تقييم رد الفعل المناعي للقاح مبتكر قائم على الادينو فايروس ومستهدف للجزء
البروتيني السطحي لفايروس S1 سارس ٢

إعداد

نجوى ضيف الله سالم الجهني

بحث مقدم لنيل درجة الدكتوراه في العلوم

(الكيمياء الحيوية)

إشراف

د. وسام بن حسين عبد العال

أ.د. أنور بن محمد هادي هاشم

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

جدة - المملكة العربية السعودية

١٤٤٤هـ - ٢٠٢٢م

المستخلص

أصبح تطوير لقاح آمن وفعال ضد الفيروس المتسبب للمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة ٢- فيروس كورونا سارس ٢- أولوية عالمية بسبب الجائحة المستمرة كوفيد-١٩. بالإضافة الى ذلك، أدى ظهور متغيرات الفيروس سارس ٢ إلى ظهور الحاجة إلى المزيد من اللقاحات البديلة باستخدام استراتيجيات و / أو مستضدات مختلفة. في هذه الدراسة، قمنا بتطوير وتقييم مناعة لقاح جديد غير مؤهل للتكرار المترابط باستخدام جزيء بروتيني من البروتين الشوكي الخارجي للفيروس التاجي سارس ٢ استناداً على الفيروس الغدي ذو النمط المصلي ٥ ويعبر ربيطة كتلة التمايز 40 (CD40L) التي ترتبط بدورها بكتلة التمايز 40 على الخلايا المقدمة للمستضد. بالإضافة للقاح محل الدراسة تم استخدام لقاحين آخرين كضابط، وهي الفيروس الغدي ذو النمط المصلي 5 الذي يعبر الجزيء البروتيني (S1) من البروتين الشوكي الخارجي للفيروس التاجي سارس ٢ فقط، والآخر يحمل جين البروتين الفلوري الأخضر. للتأكد من أن اللقاحات تم بنائها بنجاح تم التأكد من تسلسل النيوكليوتيدات عن طريق التعبير عن البروتين الشوكي من الشفرة الجينية عن طريق التعبير البروتيني وصبغة التألق المناعي في الخلايا الحية. تم اختبار قدرة اللقاح على توليد المناعة بحقنه في فئران التجارب (BALB/c) وذلك عن طريق الحقن العضلي. استحث اللقاح انتاج الأجسام المضادة للبروتين الشوكي الخارجي، الخلايا الخلية المناعية، والأجسام المضادة المعادلة للفيروس ومتحوراته بشكل كبير بعد الجرعة الثانية. التحصين بهذا اللقاح المبتكر نتج عنه تحسين وزيادة في الاستجابة المناعية متضمناً اجسام مضادة طويلة الأمد (IgG) ، وخلايا تائية وبائية بالإضافة الى الاجسام المضادة المعادلة للفيروس التاجي ومتحوراته محل الدراسة في الفئران. نتائج الدراسة تثبت فعالية هذا اللقاح وإمكانية اعتماده كلقاح مرشح ضد فيروس سارس ٢.

**Evaluation of the immunogenicity of Adenovirus-
based SARS-S1-CoV-2 vaccines in BALB/c mice**

By

Najwa DifAllah Salem Aljehani

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Doctorate
of Philosophy [Biochemistry]**

Supervised by

**Dr. Wesam Hussain Abdulaal
Prof. Anwar Mohammad Hashem**

**FACULTY OF SCIENCE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH - SAUDI ARABIA
1444H –2022 G**

Abstract

The development of safe and effective vaccine against the severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) become a global priority due to the ongoing pandemic of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Additionally, the emergence of SARS-CoV-2 variants has generated a need for more alternative vaccines using different strategies and/or antigens. In this study, we developed and assessed the immunogenicity of a novel recombinant replication-incompetent SARS-CoV-2 vaccines based on adenovirus serotype 5. Our generated construct expresses the CD40-targeted subunit 1 (S1) of SARS-CoV-2 spike protein (rAd5-SARS2-S1/tlhCD40L), and as a control we generated a construct expressing S1 alone (rAd5- SARS2-S1-S1), and as other one expressing Green Fluorescent Protein (rAd5-GFP). The efficacy and immunogenicity of our vaccine candidates have been evaluated in BALB/c mice. Intramuscular immunization with two doses of rAd5-SARS2-S1/tlhCD40L and rAd5- SARS2-S1-S1 induced robust and sustained specific immunoglobulin G (IgG), neutralizing antibodies (nAbs), B-cell and T-cell immune responses compared to rAd5-GFP. Although, both vaccine candidates could elicit strong humoral and cellular immune responses, integration of the molecular adjuvant CD40L enhanced the SARS-CoV-2-specific levels of IgG, nAbs, and B-cell. Importantly, we demonstrated that rAd5-SARS2-S1/tlhCD40L and rAd5- SARS2-S1-S1 induced cross-reactive neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concerns. These results show that a replication-deficient human adenovirus serotype 5-based vaccine that expresses the S1 subunit fused to human CD40 ligand (CD40L) (rAd5-SARS2-S1/tlhCD40L) could be an effective potential vaccine for COVID-19.