

## **V4-2038      DNK cepiva in peptidni inhibitorji proti SARS-CoV-2** **DNA vaccines and peptide inhibitors against SARS-CoV-2**

**Vodja projekta:**  
*Dr. Roman Jerala*

### **1. VSEBINSKI OPIS PROJEKTA:**

Pandemija Covid-19 predstavlja eno največjih groženj svetu v zadnjem stoletju tako za zdravstvo kot za vse segmente družbe od ekonomskih do socialnih. Kaže, da bo učinkovita in trajna rešitev le zdravilo, s katerim bi lahko preprečili virusno razmnoževanje, in predvsem cepivo, ki bi povzročilo dolgotrajno zaščito in s pomočjo katerega bi lahko zaustavili širitev okužb brez ohromitve družbe.

Cilj projekta je načrtovanje in priprava peptidnih inhibitorjev virusne vezave na celice, načrtovanje in priprava dveh tipov cepiva, testiranje cepiva na živalih in analiza primernosti in tehnološke pripravljenosti za pripravo na 1.fazo klinične študije cepiva.

Projektni konzorcij, združuje pomembne slovenske kapacitete na vseh segmentih razvoja cepiva, od temeljnih sintezno-bioloških in imunoloških raziskav, biološkega testiranja, virologije do produkcija DNK-cepiv na pilotni skali ter farmacevtskih in kliničnih raziskav.

Cilji projekta so:

1. načrtovanje in priprava peptidnih inhibitorjev fuzije virusa s tarčno celico,
2. načrtovanje in priprava DNK cepiva proti virusu SARS-CoV-2, ki bo imelo prednosti v primerjavi z doslej znanimi pristopi, ter testiranje učinkovitosti cepiv na živalih in
3. razvoj tehnološke platforme za pripravo učinkovitega DNK cepiva z analizo regulatornih zahtev za pripravo na 1. fazo klinične študije cepiva.

The Covid-19 pandemic poses one of the greatest threats to the world in the last century, both for healthcare as well as for all segments of society, from economic to social. It seems that an effective and lasting solution will only be a drug that can prevent viral replication and, above all, a vaccine that will cause long-term protection and that can stop the spread of infections without paralyzing society.

The aim of the project is the design and preparation of peptide inhibitors of viral binding to cells, design and preparation of two types of vaccines, testing of vaccines on animals and analysis of suitability and technological readiness for preparation for the 1st phase of clinical study of a vaccine.

The project consortium brings together important Slovenian capacities in all segments of vaccine development, from basic synthetic-biological and immunological research, biological testing, and virology to the production of DNA vaccines on a pilot scale and pharmaceutical and clinical research.

The objectives of the project are:

1. Design and preparation of peptide inhibitors of virus fusion with the target cell,
2. Design and preparation of DNA vaccine against SARS-CoV-2 virus, which will have advantages over previously known approaches, and testing of vaccine efficacy in animals; and
3. Development of a technological platform for the preparation of an effective DNA vaccine, with the analysis of regulatory requirements for the preparation for the 1<sup>st</sup> phase of a clinical study of a vaccine.

### **Sodelujoče organizacije:**

**Veterinarska fakulteta, Gerbičeva ulica 60, 1000 Ljubljana**  
**Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana**  
**UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana**  
**Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik**  
**Jafral d.o.o., Stegne 13A, 1000 Ljubljana**

### a. osnovni podatki glede financiranja:

Projekt je sofinanciran v okviru cenovne kategorije C za obdobje 2 let v skupni višini 500.000,00 EUR, od tega 205.000,00 EUR iz sredstev ARRS in 295.000,00 EUR iz sredstev Ministrstva za obrambo. Pričetek sofinanciranja je 1.10.2020.

### b. sestava projektne skupine s povezavami na SICRIS

Na Kemijskem inštitutu v projektne skupini sodelujejo:

6628	<b>Roman Jerala</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=5855">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=5855</a>
34069	<b>Duško Lainšček</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=38518">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=38518</a>
34529	<b>Vida Forstnerič</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=39144">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=39144</a>
35277	<b>Tina Fink</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=40263">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=40263</a>
21426	<b>Mateja Manček Keber</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=13349">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=13349</a>
23563	<b>Iva Hafner Bratkovič</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=16734">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=16734</a>
53354	<b>Petra Dekleva</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=49796">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=49796</a>
39111	<b>Plaper Tjaša</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=45131">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=45131</a>
23939	<b>Martina Mohorčič</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=17172">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=17172</a>
38337	<b>Žiga Strmšek</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=44236">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=44236</a>
36853	<b>Lucija Kadunc</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=42368">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=42368</a>
37644	<b>Petra Sušjan</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=43456">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=43456</a>
15686	<b>Gregor Anderluh</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=8956">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=8956</a>
35544	<b>Neža Omersa</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=40584">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=40584</a>
14360	<b>Mojca Benčina</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=8380">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=8380</a>
53437	<b>Sara Orehek</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=49889">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=49889</a>
53734	<b>Peter Pečan</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=50195">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=50195</a>
53665	<b>Špela Malenšek</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?opt=1&amp;lang=slv&amp;id=50120">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?opt=1&amp;lang=slv&amp;id=50120</a>
52001	<b>Vid Jazbec</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=48320">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=48320</a>
53421	<b>Hana Esih</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=49872">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=49872</a>
50616	<b>Arne Praznik</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=46785">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=46785</a>
38163	<b>Jana Aupič</b>	<a href="http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=44051">http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&amp;id=44051</a>

## 2. faze projekta in njihova realizacija

Projekt se izvaja v sledečih delovnih svežnjih (DS):

- DS1 Načrtovanje, priprava in testiranje peptidov, ki nevtralizirajo interakcijo med proteinom S in receptorjem ACE2
- DS2 Zasnova, priprava in testiranje DNK cepiva na osnovi nanostrukturirane domene RDB
- DS3 Priprava DNK-cepiva, ki je usmerjeno v domeno HRC proteina S
- DS4 Testiranje imunskega odziva na DNK cepiva v miših
- DS5 Testiranje zaščite pred infekcijo z virusom s cepivi v hrčkih
- DS6 Priprava DNK cepiva za predklinične študije v procesu, ki je skladen z GMP procesom
- DS7 Priprava vloge in protokola za 1. fazo kliničnega testiranja DNK cepiva ter odločitev o ustreznosti nadaljevanja s klinično raziskavo

### 3. bibliografske reference, ki izhajajo neposredno iz izvajanja projekta

RAJH, Eva, ŠKET, Tina, PRAZNIK, Arne, SUŠJAN, Petra, ŠMID, Alenka, URBANČIČ, Dunja, MLINARIČ-RAŠČAN, Irena, KOGOVSŠEK, Polona, DEMŠAR, Tina, MILAVEC, Mojca, PROSENC, Katarina, JENSTERLE, Žiga, ZIDARN, Mihaela, TOMIČ, Viktorija, TUREL, Gabriele, LEJKO-ZUPANC, Tatjana, JERALA, Roman, BENČINA, Mojca. Robust saliva-based RNA extraction-free one-step nucleic acid amplification test for mass SARS-CoV-2 monitoring. *Molecules*. 2021, vol. 26, iss. 21, art. 6617, str. 1-19, ISSN 1420-3049. <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=136425>, <https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?id=14590>, DOI: [10.3390/molecules26216617](https://doi.org/10.3390/molecules26216617). [COBISS.SI-ID [83744003](https://www.cobiss.si/record/83744003)]

MANČEK KEBER, Mateja, HAFNER BRATKOVIČ, Iva, LAINŠČEK, Duško, BENČINA, Mojca, GOVEDNIK, Tea, OREHEK, Sara, PLAPER, Tjaša, JAZBEC, Vid, BERGANT, Valter, GRASS, Vincent, PICHLMAIR, Andreas, JERALA, Roman. Disruption of disulfides within RBD of SARS-CoV-2 spike protein prevents fusion and represents a target for viral entry inhibition by registered drugs. *The FASEB journal*. Jun. 2021, vol. 35, iss. 6, [article no.] e21651, str. 1-14, ISSN 0892-6638. DOI: [10.1096/fj.202100560R](https://doi.org/10.1096/fj.202100560R). [COBISS.SI-ID [64554755](https://www.cobiss.si/record/64554755)]

LAINŠČEK, Duško, FINK, Tina, FORSTNERIČ, Vida, HAFNER BRATKOVIČ, Iva, OREHEK, Sara, STRMŠEK, Žiga, MANČEK KEBER, Mateja, PEČAN, Peter, ESIH, Hana, MALENŠEK, Špela, AUPIČ, Jana, DEKLEVA, Petra, PLAPER, Tjaša, VIDMAR, Sara, KADUNC, Lucija, BENČINA, Mojca, OMERSA, Neža, ANDERLUH, Gregor, POJER, Florence, LAU, Kelvin, HACKER, David, CORREIA, Bruno E., PETERHOFF, David, WAGNER, Ralf, BERGANT, Valter, HERRMANN, Alexander, PICHLMAIR, Andreas, JERALA, Roman. A nanoscaffolded spike-RBD vaccine provides protection against SARS-CoV-2 with minimal anti-scaffold response. *Vaccines*. May 2021, 9, 431, 1-21. DOI: [10.3390/vaccines9050431](https://doi.org/10.3390/vaccines9050431). [COBISS.SI-ID [62539779](https://www.cobiss.si/record/62539779)]

JERALA, Roman, FINK, Tina, FORSTNERIČ, Vida, MALENŠEK, Špela, AUPIČ, Jana, LAINŠČEK, Duško, BENČINA, Mojca, HAFNER BRATKOVIČ, Iva, MANČEK KEBER, Mateja, PEČAN, Peter, DEKLEVA, Petra, PLAPER, Tjaša, OREHEK, Sara, STRMŠEK, Žiga, ESIH, Hana. Vaccines based on an antigen protein fused to a nanostructuring scaffold : LU102016, 2020-08-26. Luxembourg: Office de la propriété intellectuelle Ministère de l'Économie, 2020. 5 str., ilustr. [COBISS.SI-ID [43483395](https://www.cobiss.si/record/43483395)]

PLAPER, Tjaša, AUPIČ, Jana, DEKLEVA, Petra, LAPENTA, Fabio, MANČEK KEBER, Mateja, JERALA, Roman, BENČINA, Mojca. Coiled-coil heterodimers with increased stability for cellular regulation and sensing SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell fusion. *Scientific reports*. 28 Apr. 2021, vol. 11, [article no.] 9136, str. 1-16. ISSN 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-021-88315-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88315-3). [COBISS.SI-ID [64544771](https://www.cobiss.si/record/64544771)]

JERALA, Roman. Razvoj cepiv proti SARS-COV-2 = Development of vaccines against SARS-COV-2. V: GABROVEC, Branko (ur.), et al. Javno zdravje in COVID-19 : znanstvena in strokovna konferenca : Ljubljana, 29. september 2021 : zbornik povzetkov in recenziranih prispevkov. Elektronska izd. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2021. Str. 214. ISBN 978-961-6945-43-1. [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zbornik\\_povzetkov\\_in\\_recenziranih\\_prispevkov\\_javno\\_zdravje\\_in\\_covid-19.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zbornik_povzetkov_in_recenziranih_prispevkov_javno_zdravje_in_covid-19.pdf). [COBISS.SI-ID [83704579](https://www.cobiss.si/record/83704579)]

RAJH, Eva, ŠKET, Tina, SUŠJAN, Petra, PRAZNIK, Arne, JERALA, Roman, BENČINA, Mojca, URBANČIČ, Dunja, ŠMID, Alenka, MLINARIČ-RAŠČAN, Irena, MILAVEC, Mojca, KOGOVSŠEK, Polona, DEMŠAR, Tina. Stabilizacijski pufer za zaščito RNA v slini. Ljubljana: Kemijski inštitut: Univerza v Ljubljani, Nacionalni inštitut za biologijo: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2021. [COBISS.SI-ID [100963843](https://www.cobiss.si/record/100963843)]

**4. Financerji projekta:**



**arrs**

JAVNA AGENCIJA ZA RAZISKOVALNO DEJAVNOST  
REPUBLIKE SLOVENIJE



**REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA OBRAMBO**