

Вакцинопрофилактика: сегодня и завтра

*Шпеер Е.Л., г. Москва
8 сентября 2016*

Технологии конструирования вакцин, используемые сегодня, развились с конца 18-го века



*Реассортант; **Живая аттенуированная реассортантная вакцина (человеческие и животные изоляты); вакцина против пандемического гриппа была создана в 2009 г. на основе технологий, которые уже применялись в разработке вакцин против сезонного гриппа
 Bonanni et al. Chapter 1 in: Garçon et al. Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011;p1-24

29 инфекционных заболеваний предотвращаются вакцинацией

Herpes zoster¹ Грипп¹ Грипп H1N1¹
Эпидемический паротит¹ Коклюш¹ Ветряная оспа¹
Брюшной тиф¹ Сибирская язва¹ Столбняк¹ Гепатит А¹ Желтая лихорадка¹
Натуральная оспа¹ Холера² Японский энцефалит¹ Бешенство¹
Обезьянья оспа¹ Рак шейки матки¹

‘Вакцины – одно из величайших достижений биомедицинской науки и общественного здравоохранения’

Дифтерия¹ Пневмококковая инфекция¹ *Haemophilus influenzae* типа b¹ Клещевой энцефалит³
Полиомиелит¹ Гепатит В¹ Корь¹ Краснуха¹ Менингококковая инфекция¹
ВПЧ - инфекция¹ Туберкулез¹ Ротавирусная инфекция¹

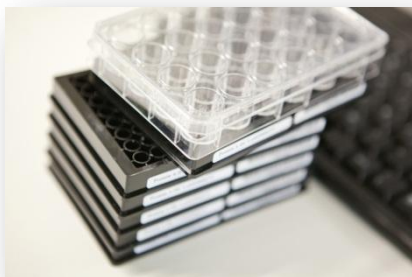
Как найти необходимый антиген?

Развитие научной экспертизы



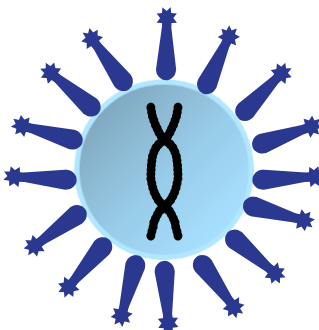
Цельнопатогенные антигены

Последовательные
пассажи в
клеточных линиях



Courtesy of GSK

Инфекционный
патоген

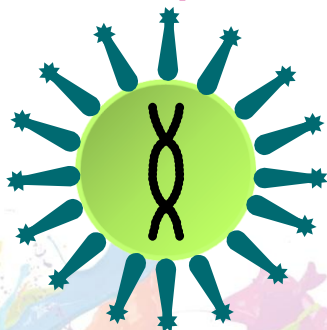


Нагревание

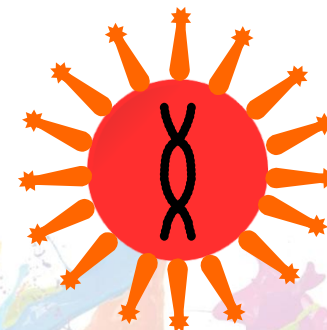
Воздействие
химических
агентов



Живые аттенуированные
вакцины



Убитые/ инактивированные
вакцины



Преимущества и недостатки аттенуированных и убитых вакцин

Живые аттенуированные вакцины (например, ОПВ, MMR, VZV, грипп, БЦЖ)

- Имитируют естественную инфекцию и воздействуют на главные защитные/ иммуногенные факторы; могут активировать механизмы ухода от иммунного ответа
- Эффективное праймирование достигается введением 1-2-х доз
- Длительный иммунитет

- Индуцируют симптомы инфекции
- Феномен реверсии; не могут вводиться иммунокомпрометированным пациентам
- Потенциально – иммунологическая интерференция с другими живыми вакцинами
- Менее стабильны, более чувствительны к температурным изменениям
- Эффект может быть снят введением крови и препаратов крови или присутствием материнских антител

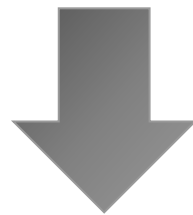
Инактивированные вакцины (например, ИПВ, ВГА, цельноклеточная коклюшная вакцина)

- Требуют введения адъювантов из-за снижения иммуногенности
- Многодозовые схемы праймирования
- Для поддержания иммунитета необходимы ревакцинации

- Не вызывают симптомов болезни
- Нет риска реверсии, показаны пациентам с иммунодефицитами
- Низкий риск иммунологической интерференции
- Относительно стабильны, устойчивы к отклонениям в режиме холодной цепи
- В целом – не инактивируются введением препаратов крови

Цельнопатогенные антигены не всегда могут быть использованы в вакцинах

- Высоко реактогенны
- Не всегда реплицируются *in vivo* или *in vitro*



Необходимо получить материал от возбудителя (расщепленные или субъединичные антигены)

Субъединичные технологии: анатоксины

- Анатоксины – инактивированные дериваты токсинов
- Анатоксины – это субъединичные антигены (например, дифтерия, столбняк)
- Введение анатоксинов индуцирует образование антител, которые инактивируют токсины, но не предотвращают заболевание



Столбняк

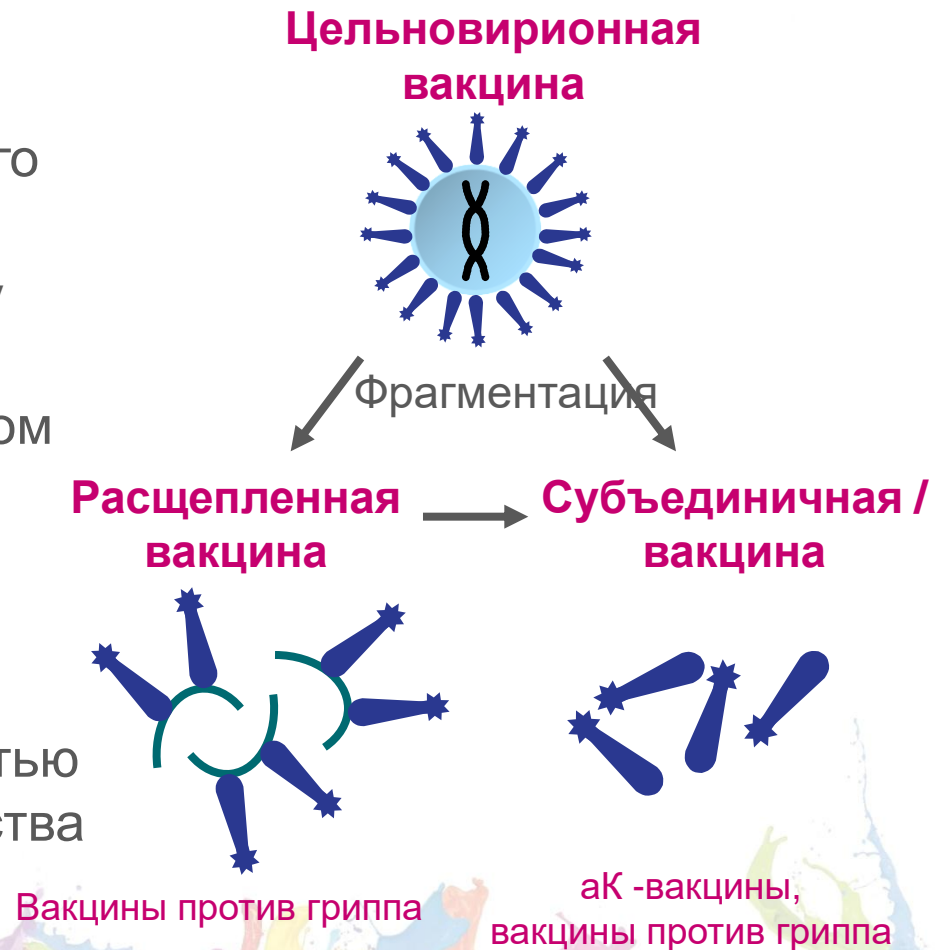


Дифтерия



Расщепленные и субъединичные вакцины

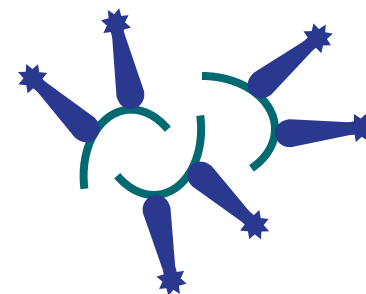
- Идентификация патогенных структур в последней трети 20-го века позволила разработать:
 - первую расщепленную вакцину против гриппа
- Субъединичные вакцины в целом обладают меньшей реактогенностью и лучше переносятся
- Выбор антигена диктуется иммуногенностью и возможностью технологического воспроизводства



Характеристика расщепленных/ субъединичных вакцин

- Индуцируют сфокусированный, специфический ответ
- В целом, менее иммуногенны по сравнению с цельнопатогенными вакцинами
- Не инфекционны, мало реактогенны, обладают приемлемой переносимостью
- Не стимулируют факторы врожденного иммунитета
- Как правило требуют введения адъювантов для компенсации низкой иммуногенности
- Возможно производство методом синтеза

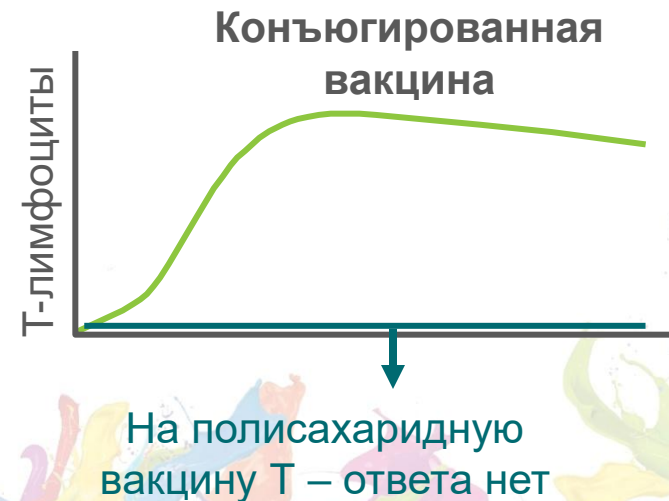
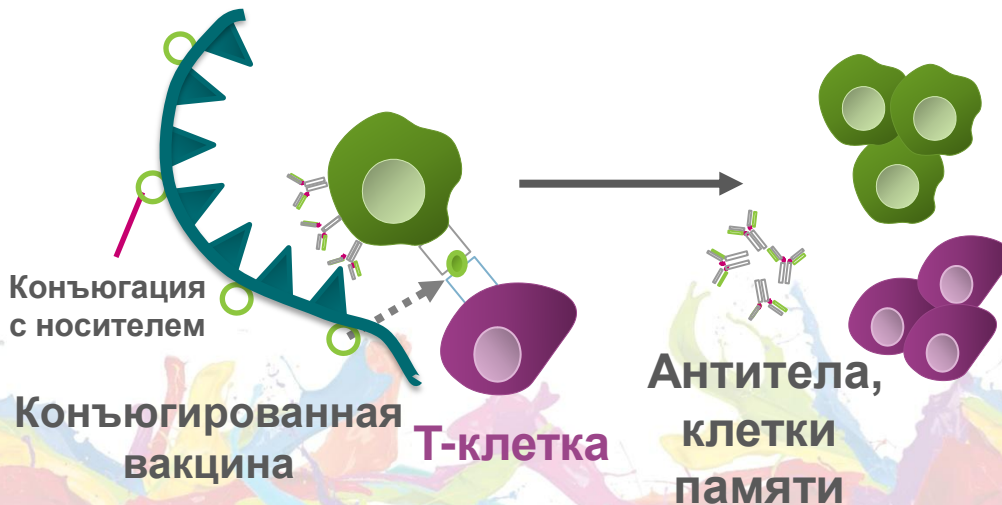
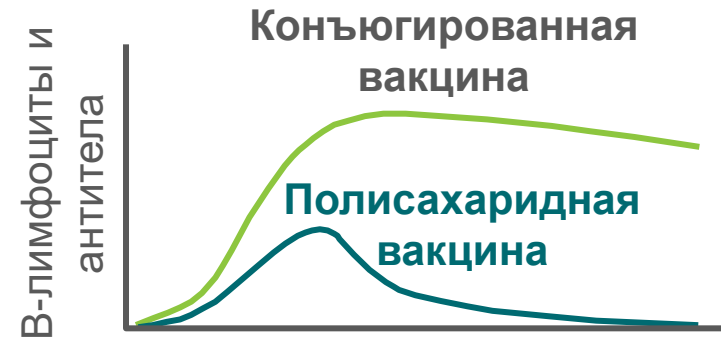
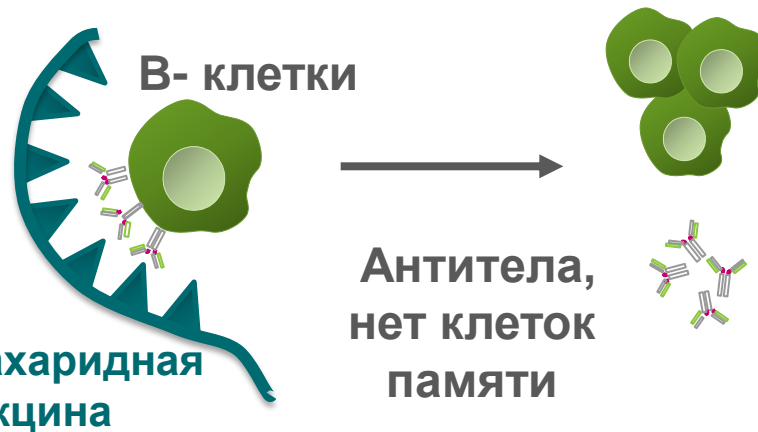
Расщепленные вакцины



Субъединичные вакцины

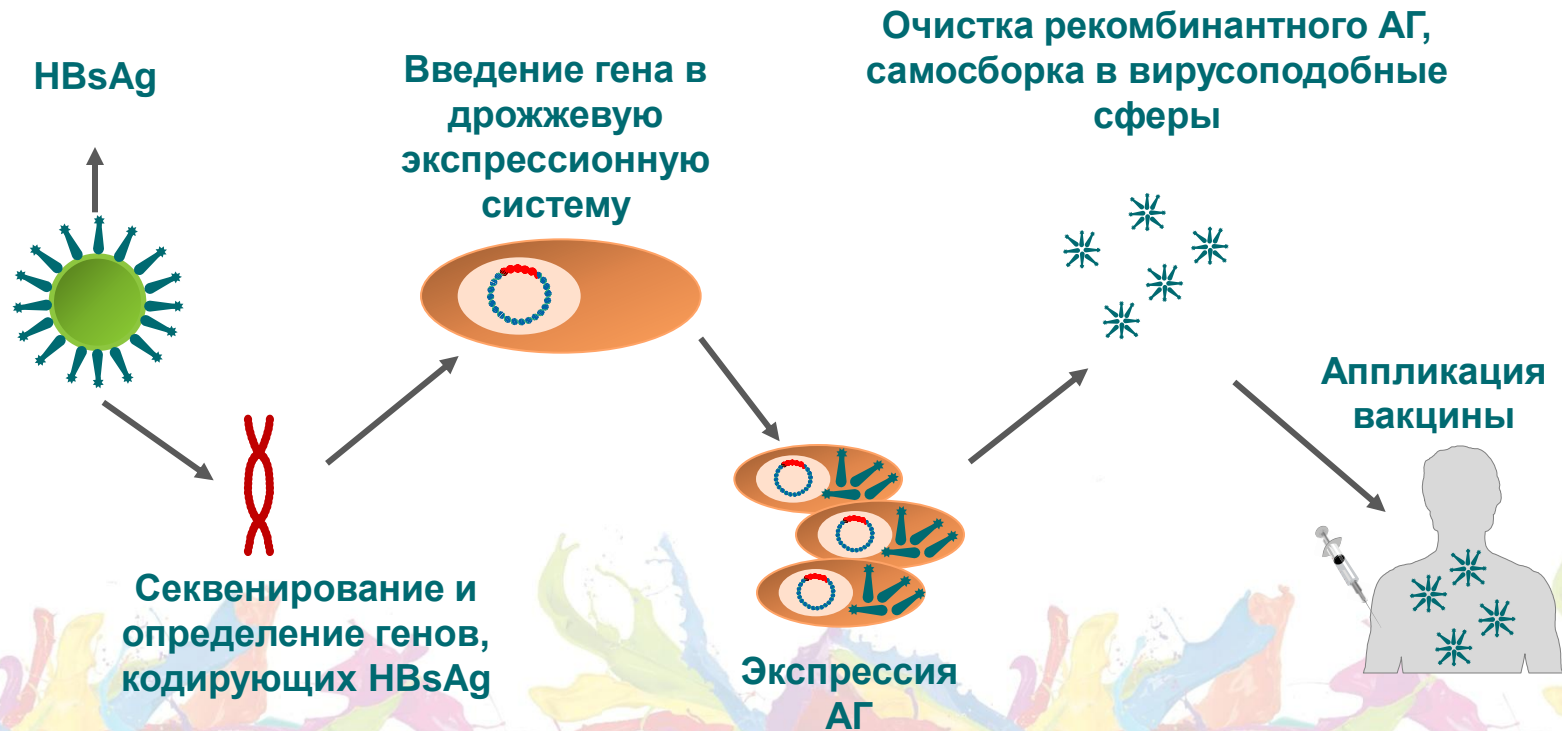


Полисахаридные антигены и конъюгаты

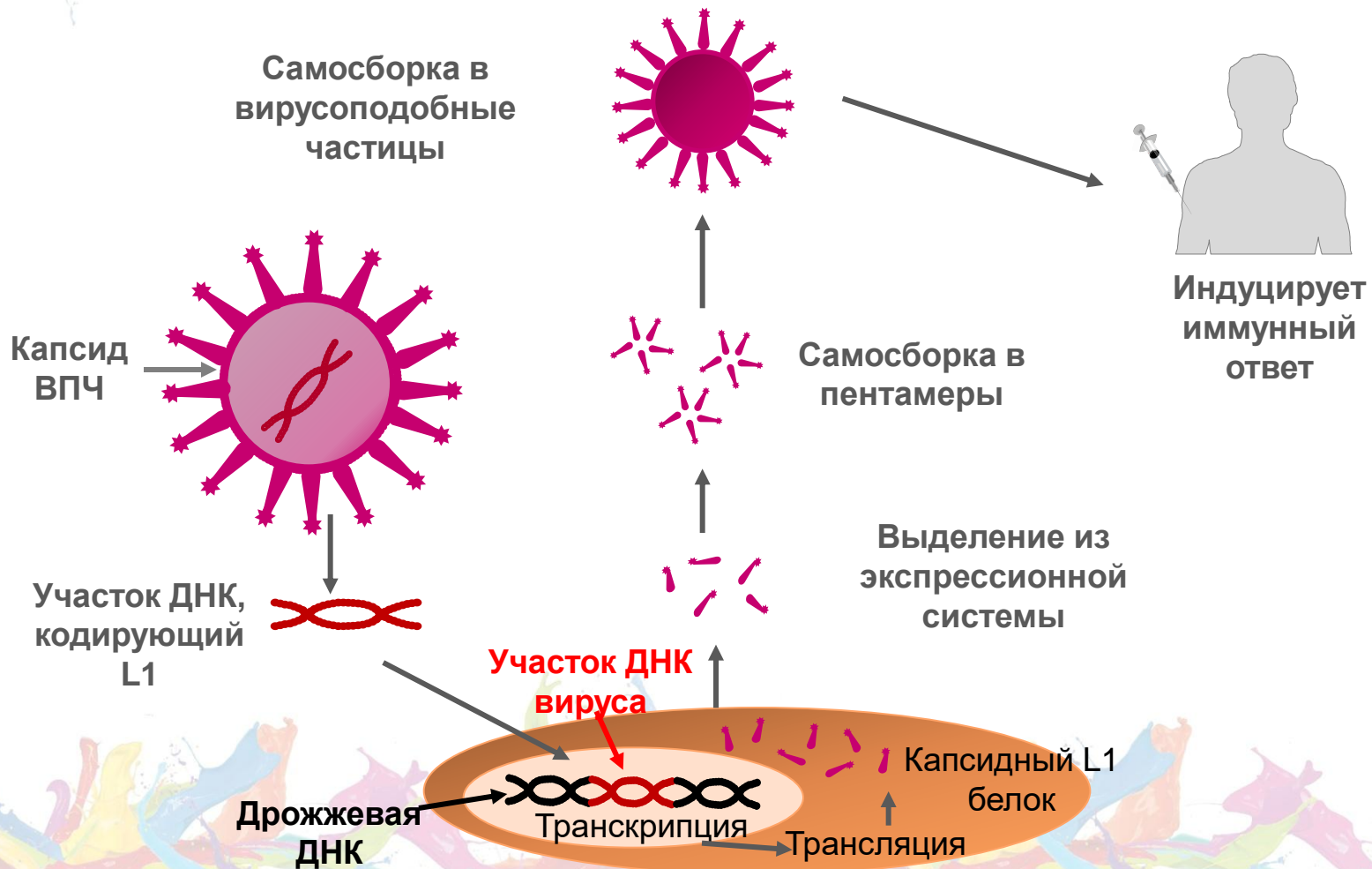


Рекомбинантные вакцины: HBV (1980е)

- ДНК – рекомбинантная технология – колоссальный прорыв в разработке вакцин

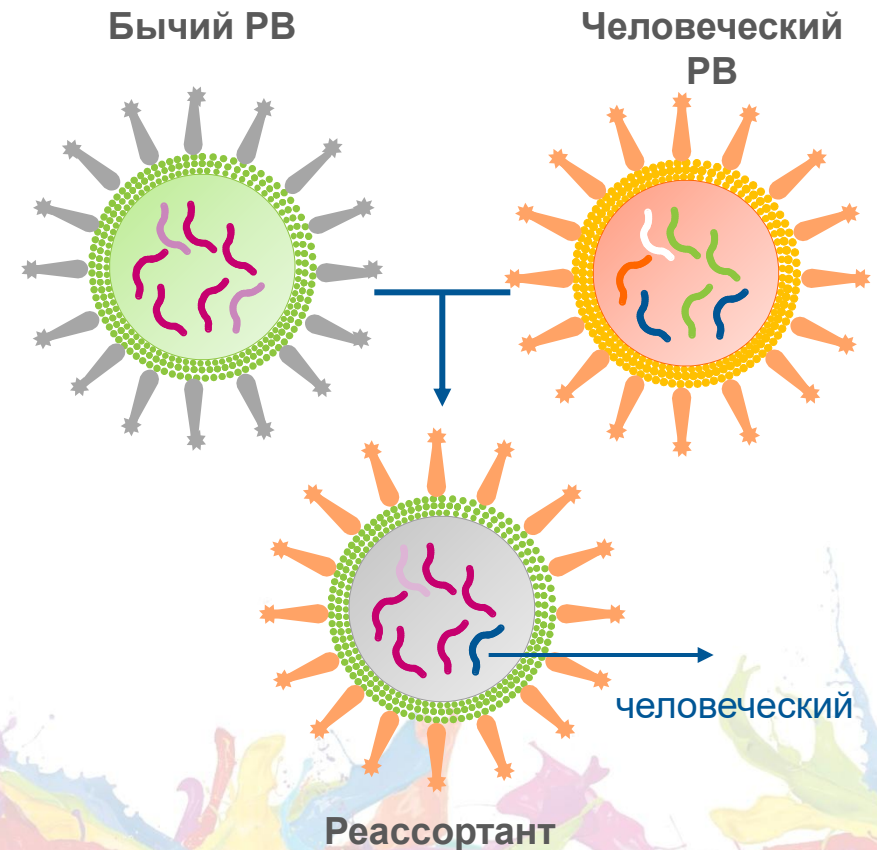


Рекомбинантные антигены для создания вакцины против ВПЧ (1990е)



Реассортантные аттенуированные вакцины

- **1990е:** новые технологии разработки вакцин позволили использовать реассортацию дикого и ослабленного вирусов, которая привела к обмену сегментами генома (человеческий и бычий вирусы)

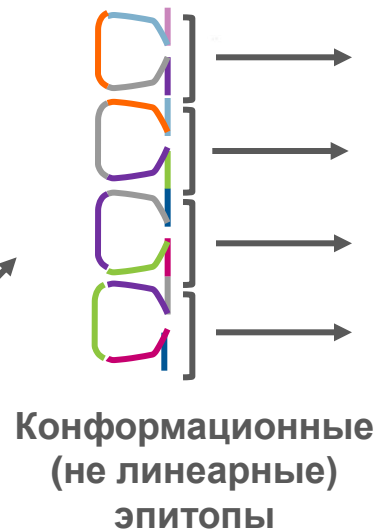


Синтетические пептидные антигены

Конформационные
эпитопы, которые
распознаются В-
клетками

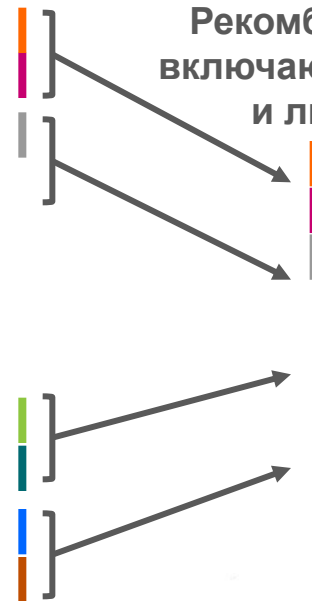
Оригинальный
АГ

Линейные
эпитопы,
которые
распознаются
Т-клетками

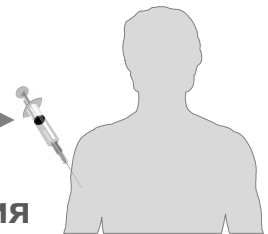


Эффективные
структуры эпитопов

Рекомбинантные пептиды
включают конформационные
и линейные сайты



Аппликация
рекомбинантных
пептидных вакцин



Первичная
структура

Линейные эпитопы

Альтернатива: классическая или обратная вакцинология?

Классическая вакцинология

Изучение взаимодействия «Возбудитель – хозяин»

Мутация/ делеция генов, кодирующих факторы вирулентности

Установка роли отдельных АГ детерминант

Идентификация ключевых факторов вирулентности

Ретестирование мутантного возбудителя на моделях

Изучение кандидатных белков с т.з. иммуногенности и безопасности

Обратная вакцинология

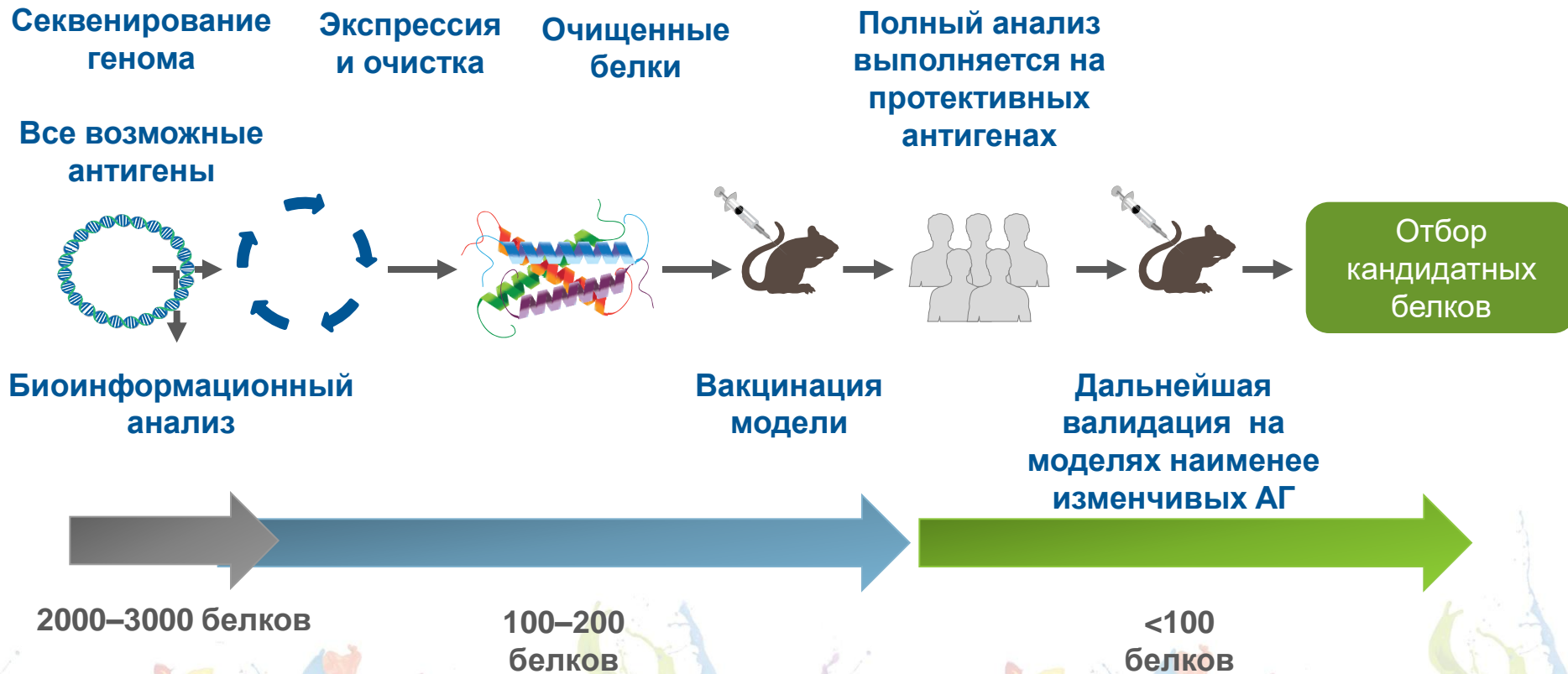
Изучение иммуногенности и безопасности; валидация

Идентификация генов, кодирующих «хорошие» АГ

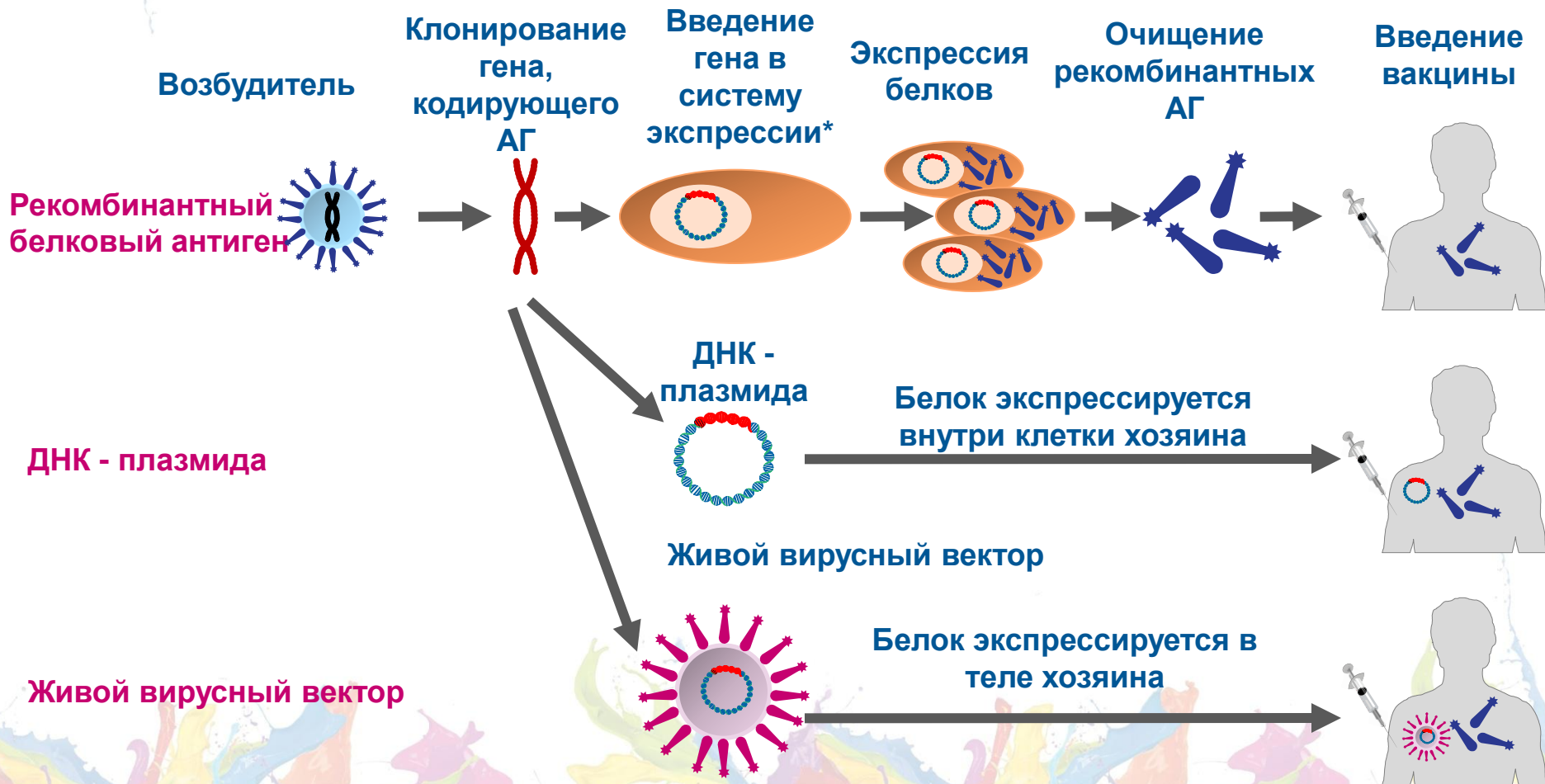
Клонирование и экспрессия кандидатных АГ

Изучение генома возбудителя

Обратная вакцинология



Идентификация и продуцирование вакцинных антигенов



*yeast or insect cell

Новые подходы к доставке антигена (1)

Вирусные векторы

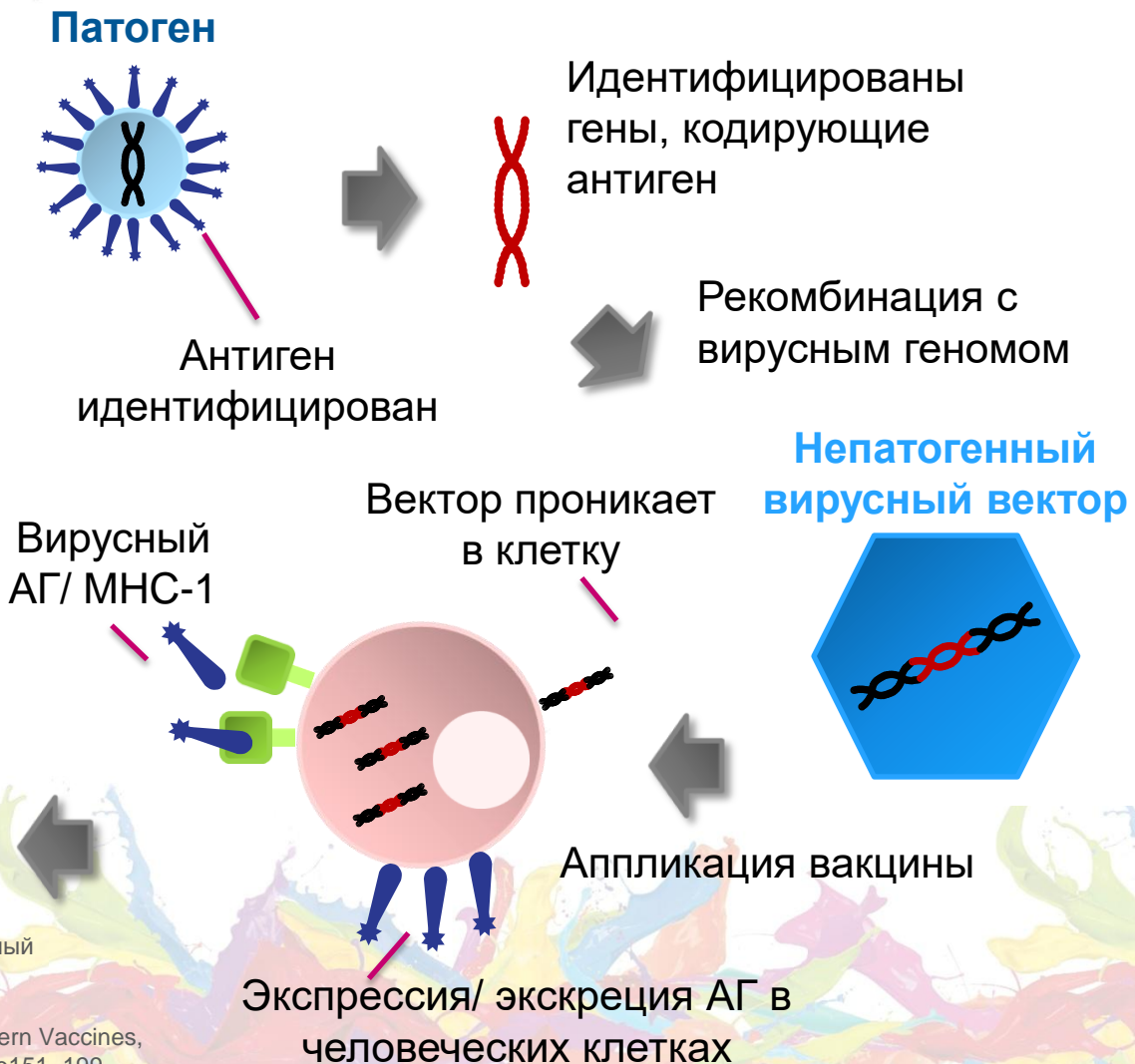
- Аденовирус
- rMVA
- CNPV
- Вирус желтой лихорадки

Использовались при конструировании вакцин против ВИЧ, ВГС, туберкулеза, малярии, японского энцефалита, денге, противораковых вакцин

Стимуляция иммунного ответа против патогена

rMVA, рекомбинантный модифицированный вакцинооспенный вирус штамма Анкара; МНС, главный комплекс гистосовместимости

Stanberry *et al.* Chapter 6 in: Garçon *et al.* Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011; p151–199



Новые подходы к доставке антигенов (2)

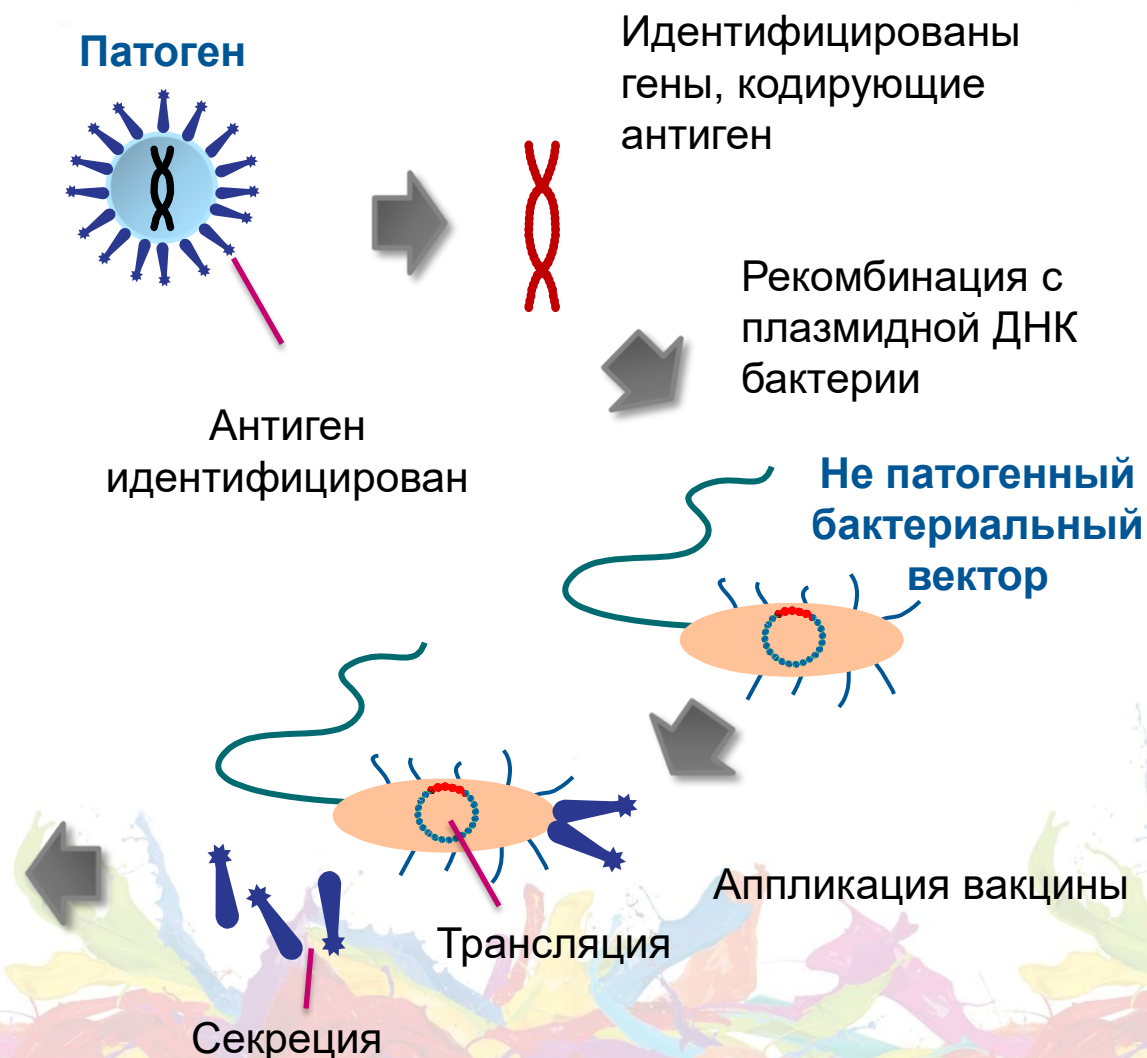
Бактериальные векторы

- *Salmonella typhi*
- *Vibrio cholerae*
- *Listeria monocytogenes*

Использовались при конструировании вакцин против ВИЧ, холеры, ETEC, и *H. pylori*

Стимуляция иммунного ответа против патогена

H. pylori, *Helicobacter pylori*
ETEC, энтеротоксигенная *E. coli*



Вакцинные антигены: будущие направления

- Таргетная аттенуация:
 - удаление отдельных генов, кодирующих факторы вирулентности и белки, позволяющие избежать эффективную атаку иммунной системы – что устранил риск феномена реверсии
- Рекомбинантные белки:
 - олигомеры, с точной конформационной структурой
 - могут нуждаться в структурной привязке к мембранам или вирусоподобным частицам для оптимальной индукции нейтрализующих антител
- Малые пептиды:
 - конъюгированные, построенные из иммунодоминантных CD4 – и CD8 – зависимых эпитопов, что позволяет индуцировать Т-ответ
- Живые вирусные векторы:
 - более ослабленные и иммуногенные
 - сконструированные таким образом, чтобы избежать фоновый иммунитет на вектор в популяции
- Режимы введения «прайм – бустер» :
 - первичная вакцинация с помощью одной системы доставки, ревакцинация – с помощью другой, а возможно – и другим антигеном

Выводы

- Окончательный выбор технологии получения антигена обусловлен иммунологическими свойствами при учете реактогенности
- Из-за сложности таких инфекционных агентов как ВИЧ, ВГС, РСВ, туберкулеза – при создании вакцин против них, возможно, потребуются высоко очищенные рекомбинантные антигены
- Инновации в области создания вакцин потребуют детального знания антигенной структуры возбудителя и особенностей протективного иммунного ответа против структур патогена
- Между тем, подбор антигена и его доставка - это лишь один из компонентов в разработке вакцин