

Конференция GLP-PLANET III

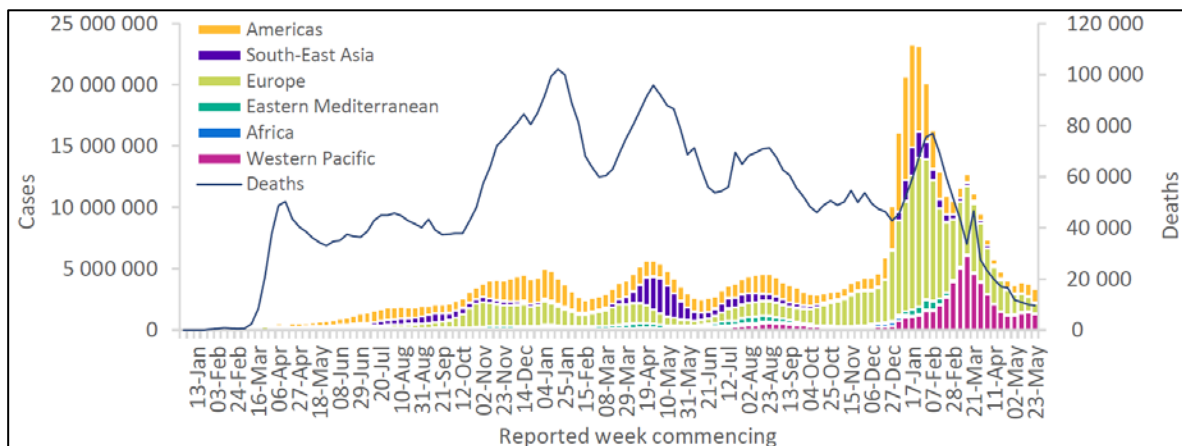
30 июня - 01 июля 2022 г.

Разработка и доклиническое изучение бивалентной вакцины против SARS-CoV-2 и гриппа

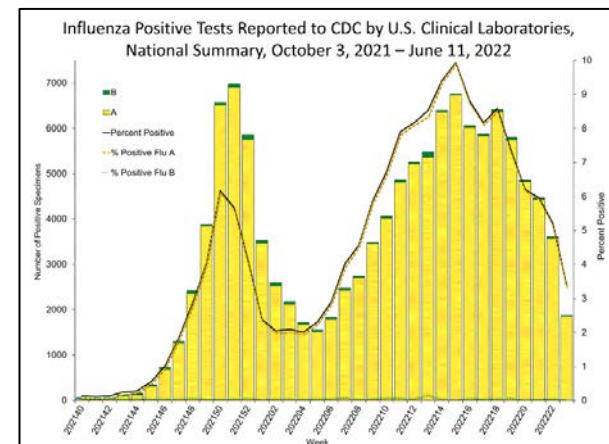
Исакова-Сивак И.Н., д.б.н., чл.-корр. РАН
Зав. лабораторией иммунологии и профилактики
вирусных инфекций
Отдел вирусологии им. А.А. Смородинцева
ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

НАИБОЛЕЕ АКТУАЛЬНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

COVID-19



Грипп

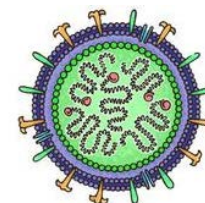
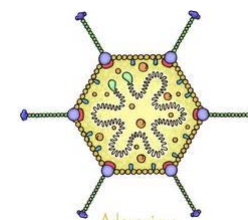
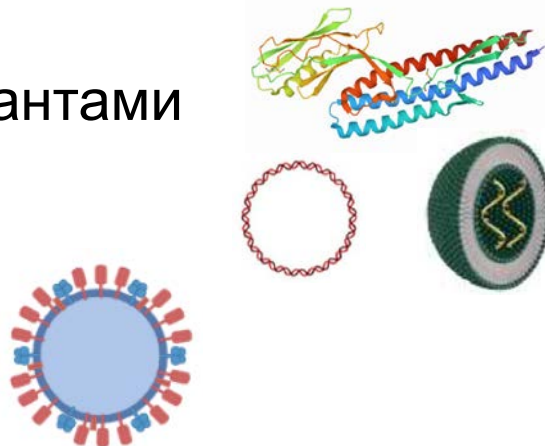


Поскольку ожидается, что оба вируса будут со-циркулировать в популяции людей, представляется целесообразным разработать бивалентную вакцину, которая могла бы одновременно защищать от SARS-CoV-2 и гриппа

КОМБИНИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ДВУХ И БОЛЕЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОРВИ

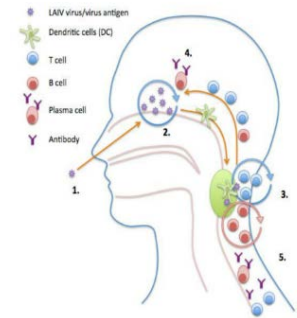
Доставка целевых вирусных антигенов в клетки-мишени с использованием:

- Рекомбинантных белков с адъювантами
- Нуклеиновых кислот (ДНК/РНК);
- Вирусоподобных частиц;
- Вирусного вектора, не относящегося к целевому патогену (AdV5/26, NDV, MVA, VSV и др.);
- Вирусного вектора, являющегося целевым антигеном (грипп, SARS-CoV-2, PIV3).

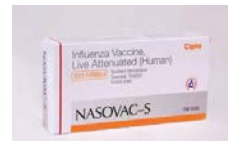


Преимущества использования вирусов гриппа в качестве вектора для создания бивалентной вакцины

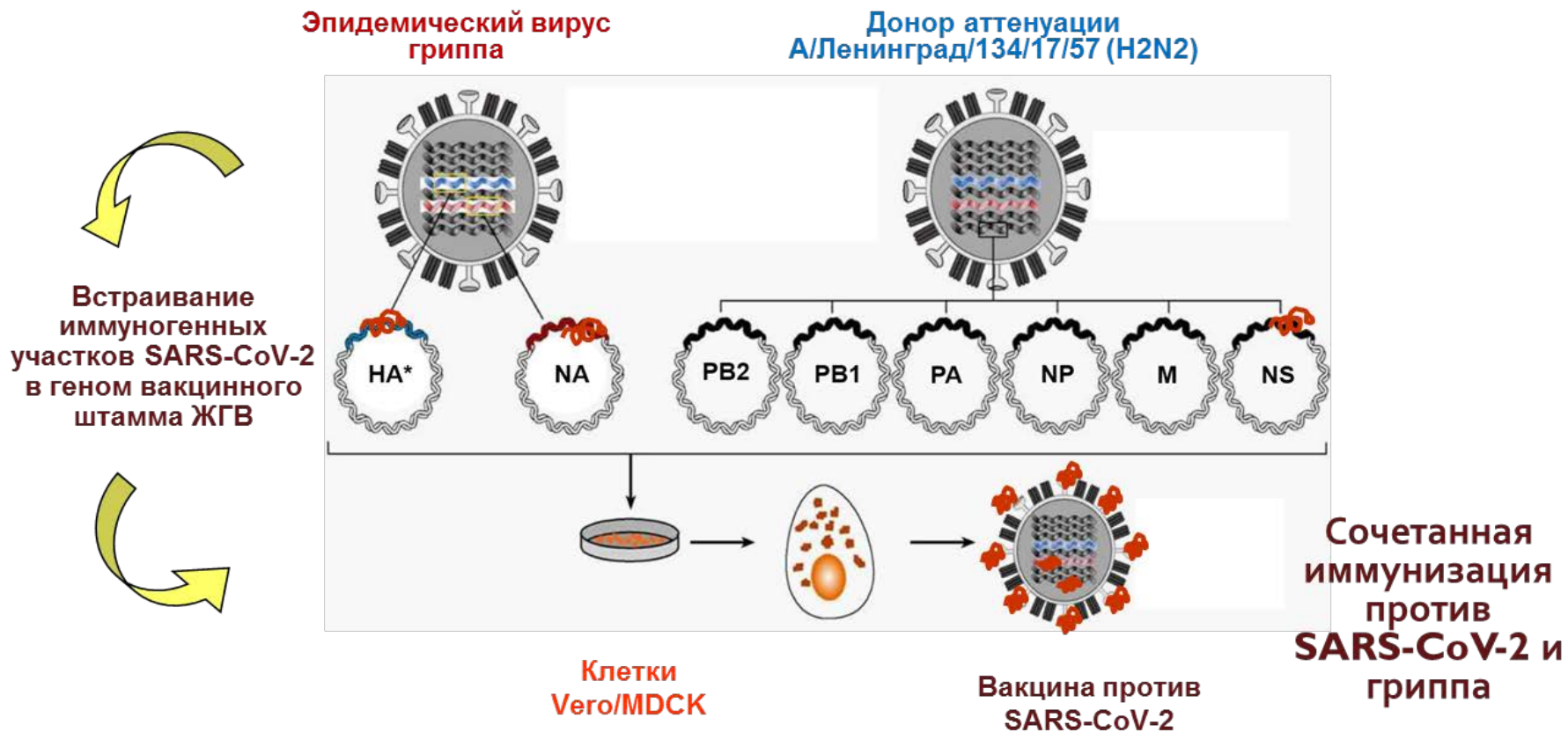
- Безболезненное интраназальное введение вакцины.
- Вакцина имитирует естественный путь заражения, вызывая индукцию локального (мукозального) и системного иммунного ответа, включая образование кросс-реактивных Т-клеток памяти.
- При создании вакцины от любого патогена сохранится защитный потенциал в отношении вируса гриппа.
- В качестве основы могут выступать штаммы лицензированной живой гриппозной вакцины (ЖГВ). Безопасность и эффективность вакцины доказана в многочисленных эпидемиологических испытаниях. Вакцина на основе российской технологии применяется для профилактики сезонного гриппа в Индии и Китае.



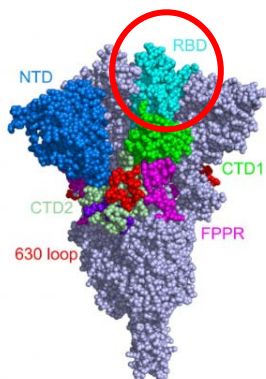
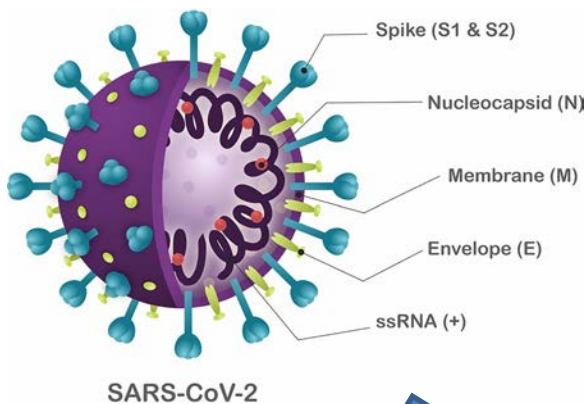
ВСНТ



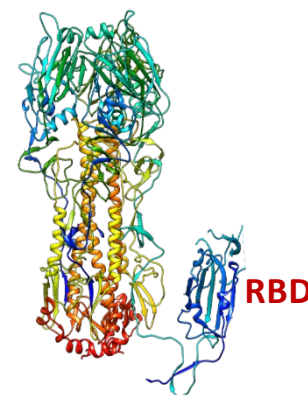
Разработка бивалентной вакцины от SARS-CoV-2 и гриппа



Стратегии создания бивалентной вакцины от SARS-CoV-2 и гриппа



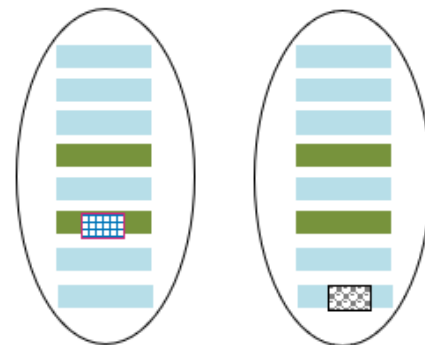
Структурный участок Spike белка (RBD)



Встраивание в молекулу HA вируса гриппа

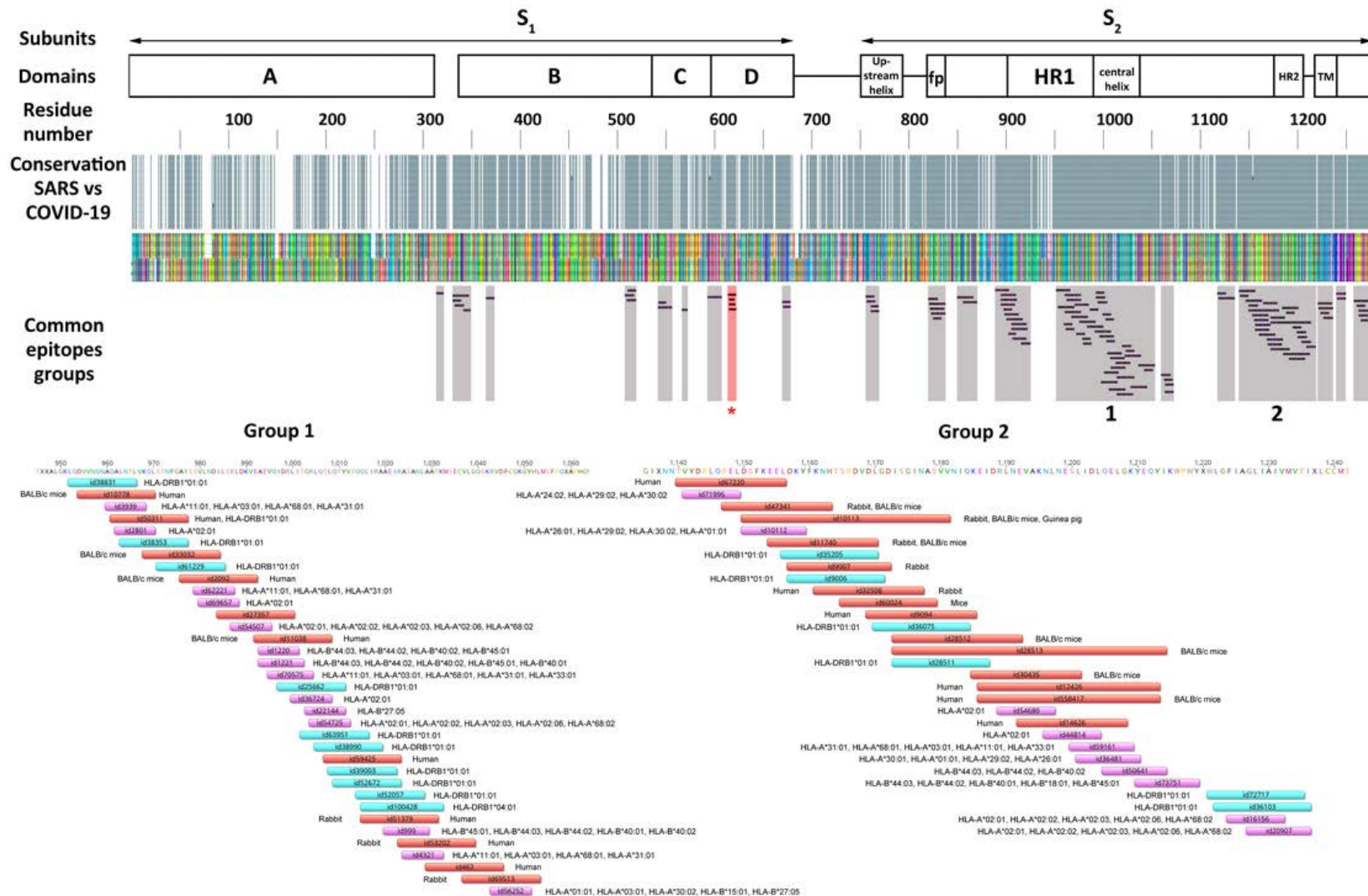
Nucleocapsid (94-118)	RRIRGGD G K M K D LSPRWYFYLLGTGPE
Nucleocapsid (345-360)	RQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFF GMSRIGMEV TPSGTWLT YTGAIKLDDKDPNFKDQV ILNKHID AYKTFPPEPK
Spike 947	KLQDVVNQNAQ ALNTLYKQI SSNEGAISSV LN DHLS RI DKV EA EV QIDRI ITGR LO SL QTYV YV QQLIR AA

Консервативные иммунодоминантные Т-клеточные эпитопы



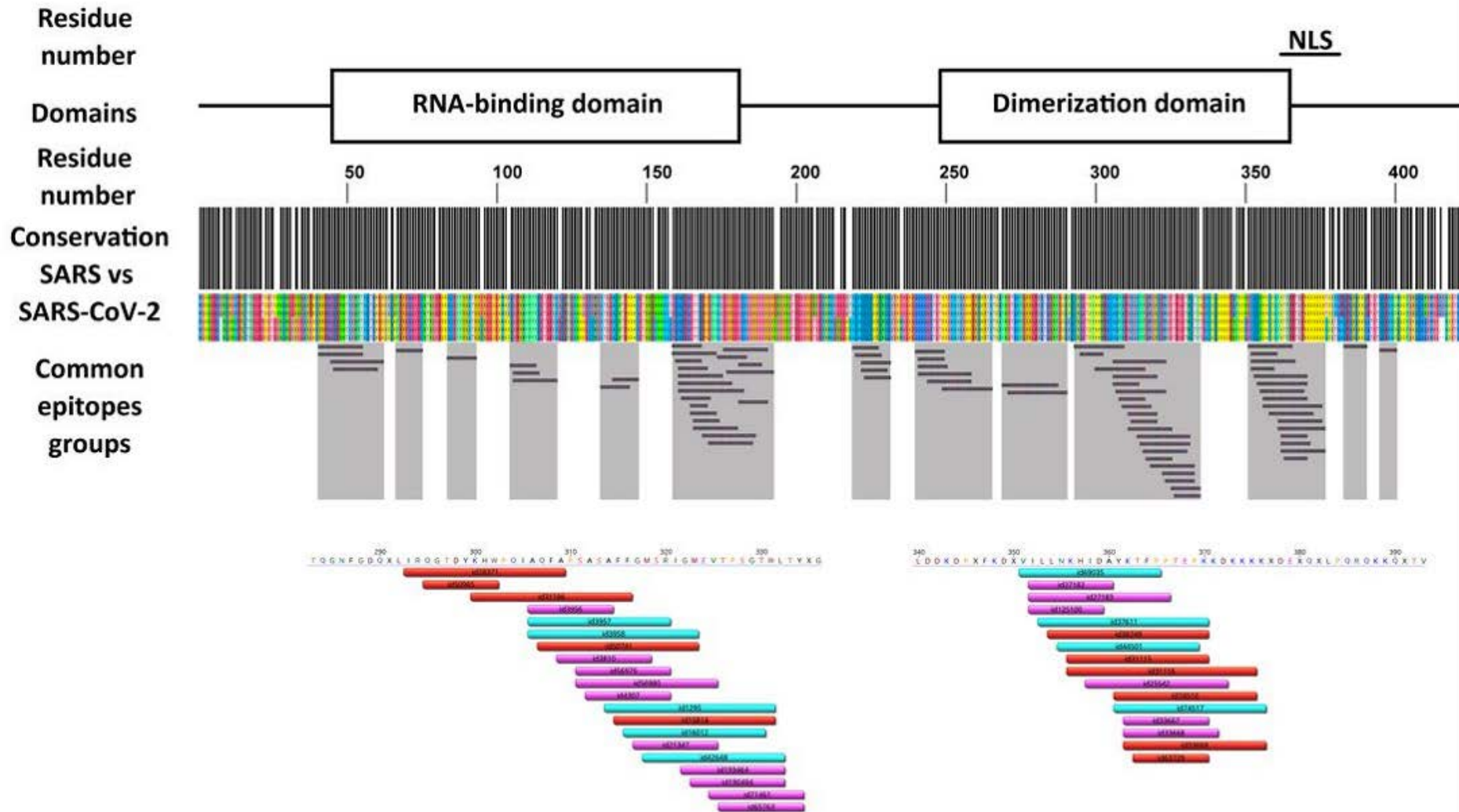
Встраивание в геном вируса гриппа

Картирование эпитопов Spike белка, подтвержденных для коронавируса SARS



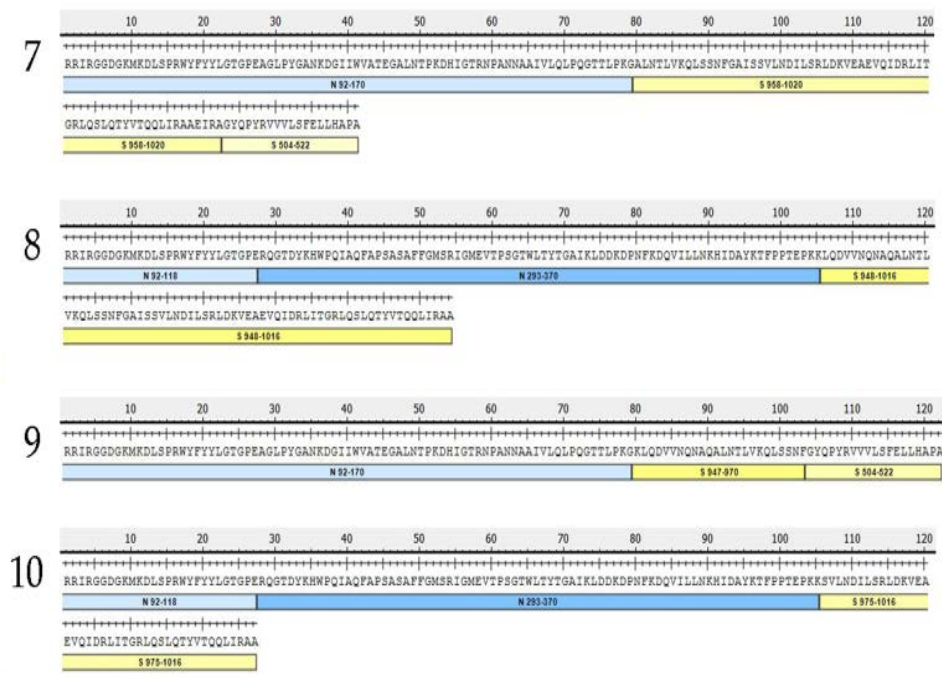
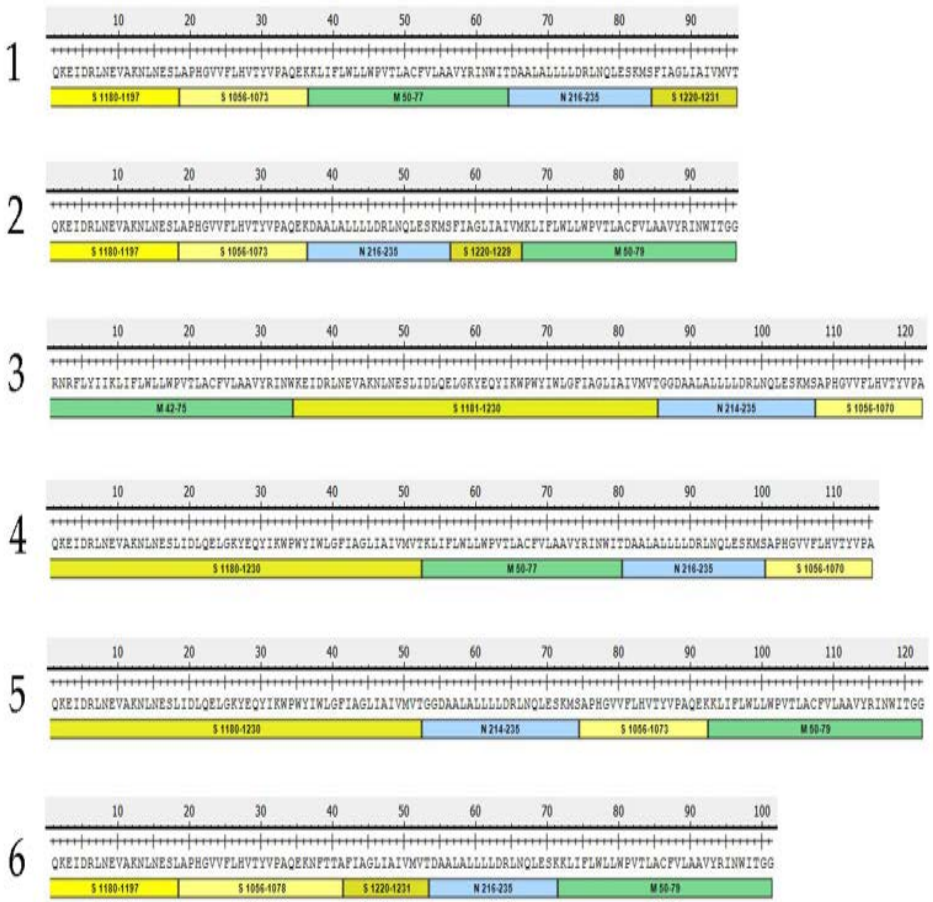
➤ Эпитопы выбираются из базы данных Immune Epitope Database (iedb.org)

Картирование эпитопов N белка, подтвержденных для коронавируса SARS



➤ Эпитопы выбираются из базы данных Immune Epitope Database (iedb.org)

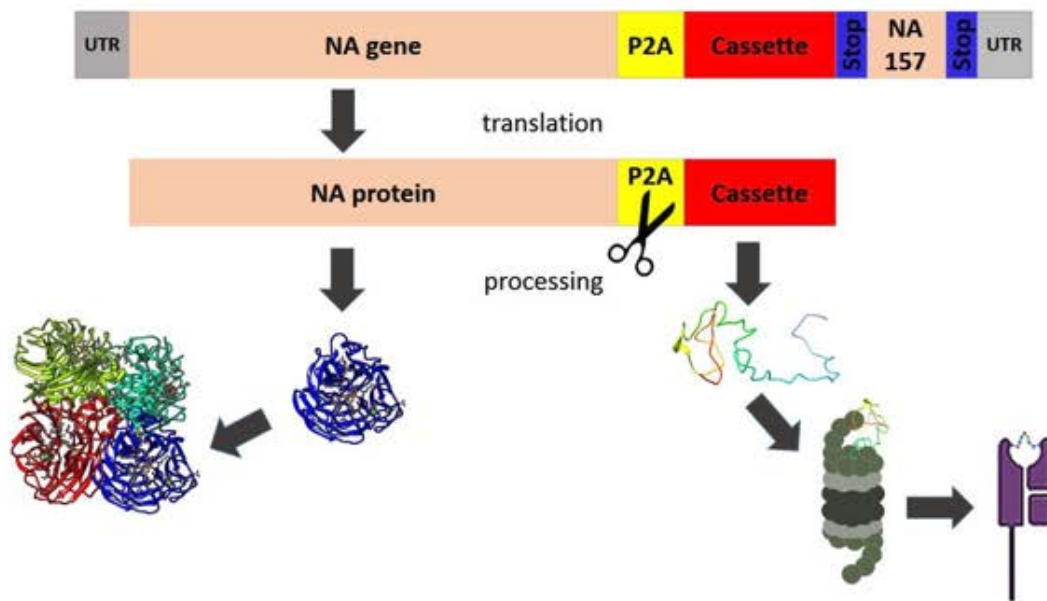
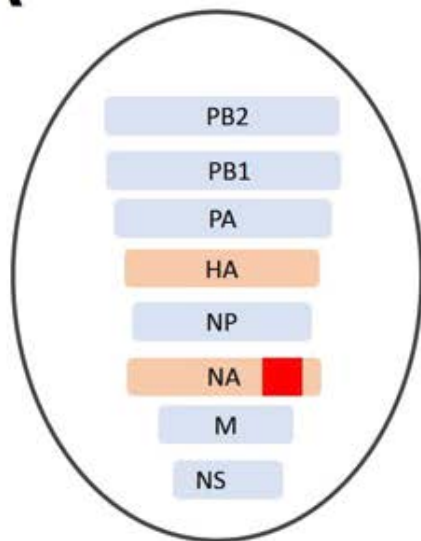
Конструирование полиэпитопных каскетов SARS-CoV-2 для последующего встраивания в геном вакцинного штамма ЖГВ



➤ Отобранные эпитопы SARS-CoV-2 объединены в полиэпитопные каскеты

Встраивание Т-клеточных кассет SARS-CoV-2 в геном вакцинного штамма ЖГВ

A

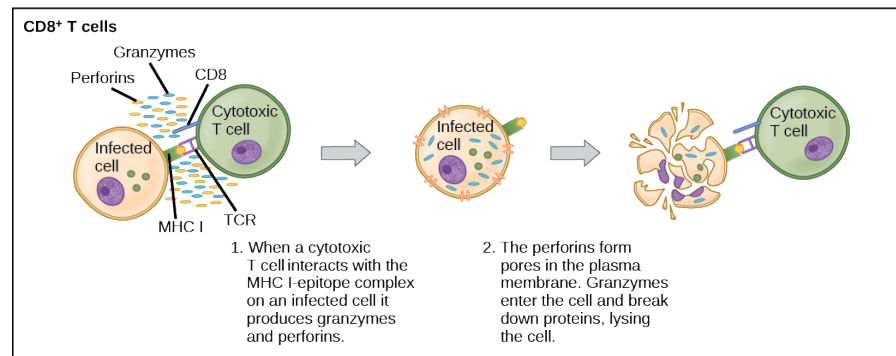
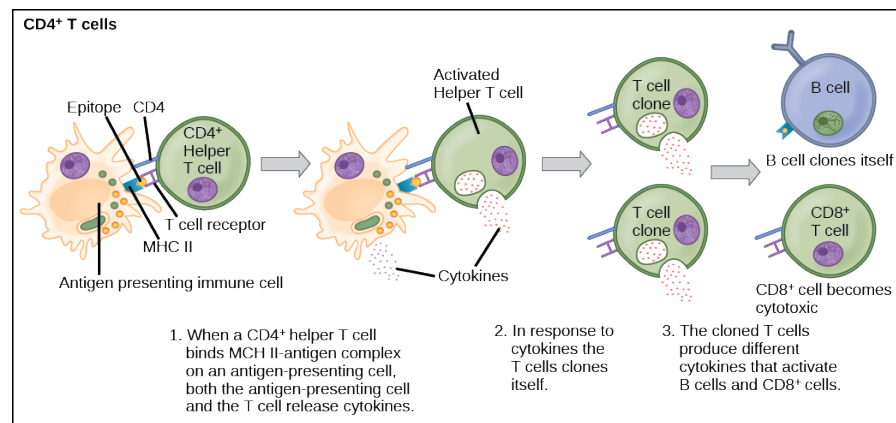
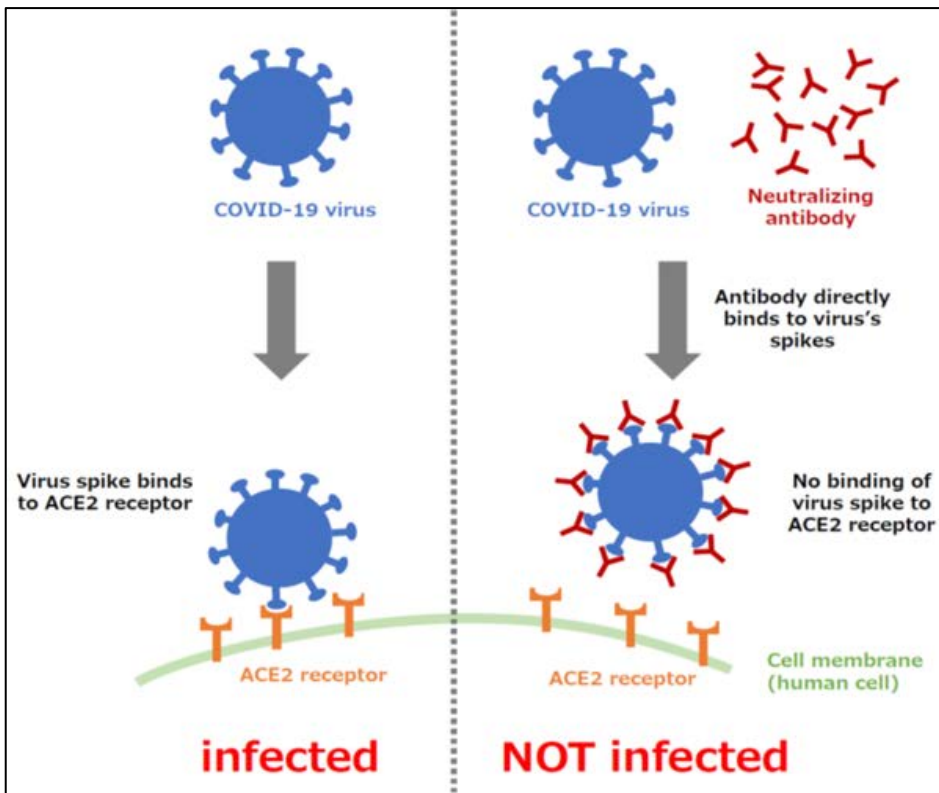


➤ Независимый процессинг антигенов вируса гриппа и встроенных Т-клеточных эпитопов

Типы адаптивного иммунного ответа

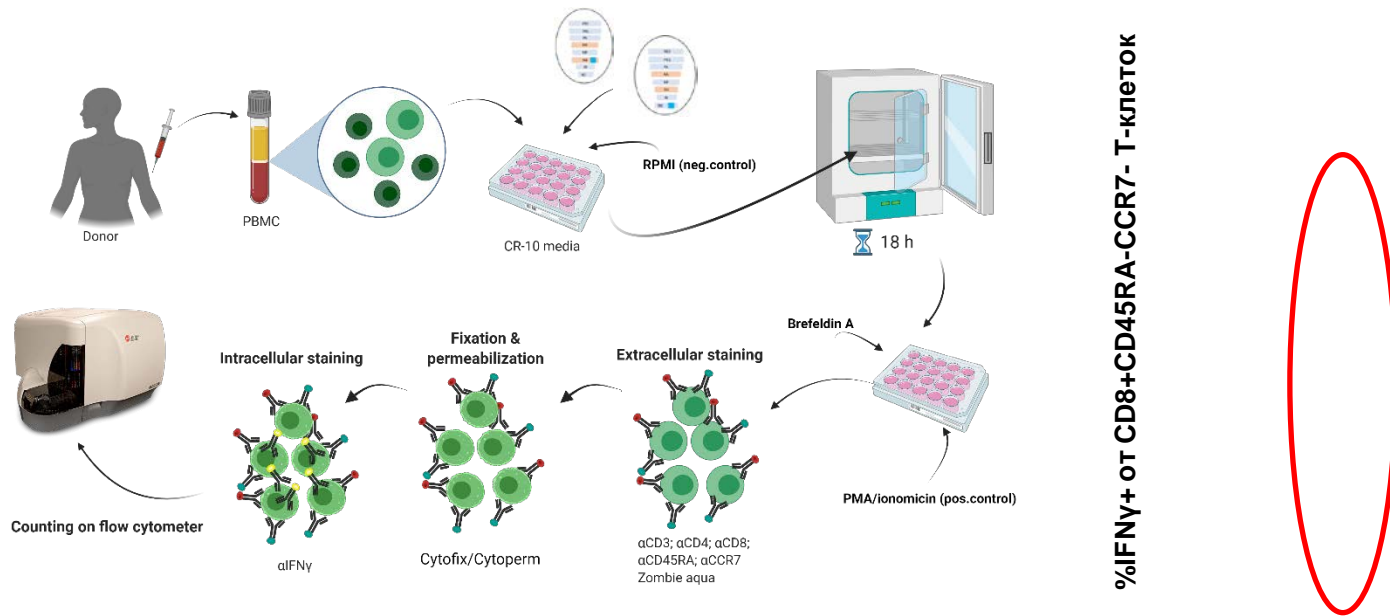
Гуморальный (антитела)

T-клеточный

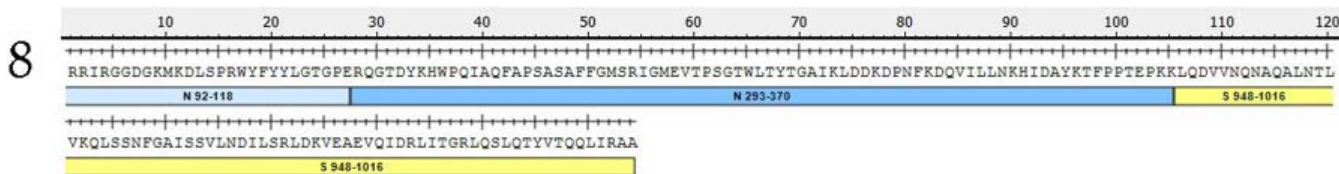


➤ Как оценивать иммуногенность человеческих T-клеточных эпитопов в доклинических исследованиях?

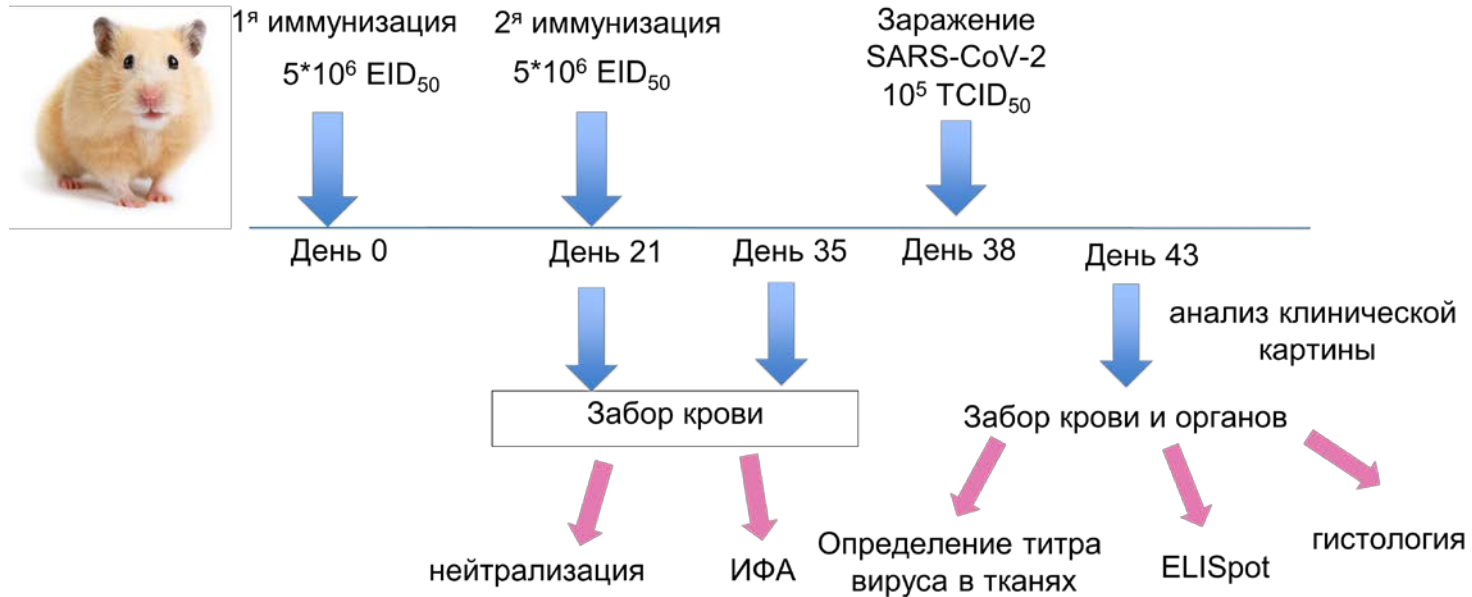
In vitro стимуляция мононуклеаров периферической крови (PBMC) COVID-19 реконвалесцентов рекомбинантными штаммами



- Вариант FluCoVac-28 (кассета №8 в гене NA) был выбран для дальнейших доклинических исследований на модели сирийских хомячков



Доклиническое изучение бивалентной вакцины от SARS-CoV-2 и гриппа



➤ **Иммуногенность и протективная активность в отношении вируса гриппа**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ❖ Аттенуированные вирусы гриппа являются перспективной векторной системой для конструирования бивалентной вакцины (интраназальное введение, стимуляция мукозального и Т-клеточного иммунитета, защита от гриппа за счет вирусного вектора);
- ❖ Направленный дизайн Т-клеточных вакцин от SARS-CoV-2 и других целевых патогенов требует наличия адекватной тест-системы для оценки иммуногенности встроенных эпитопов для людей;
- ❖ Трансгенные мыши, несущие человеческие молекулы главного комплекса гистосовместимости, не позволяют адекватно оценивать Т-клеточный ответ на целевые эпитопы коронавируса, встроенные в гриппозный вектор;
- ❖ Альтернативные *in vitro* модели могут быть использованы для подтверждения корректной экспрессии целевых эпитопов в составе рекомбинантного вируса гриппа.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

