



федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт гриппа
имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



GLP-PLANET

Опыт применения хлопковых крыс для моделирования РСВ инфекции и иммунопатологии

Сергеева М.В.

*лаборатория векторных вакцин ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.
Смородинцева» Минздрава России (зав. лаб. Стукова М.А.)*

1 июля 2022 г.

Эпидемиология РСВ инфекции

Сезонность РСВИ



- Эпидемии вызывают локально эволюционирующие варианты вируса
- Резервуар – больные ХОБЛ, лица с иммунодефицитными состояниями

Ежегодно (до 2019 г.):

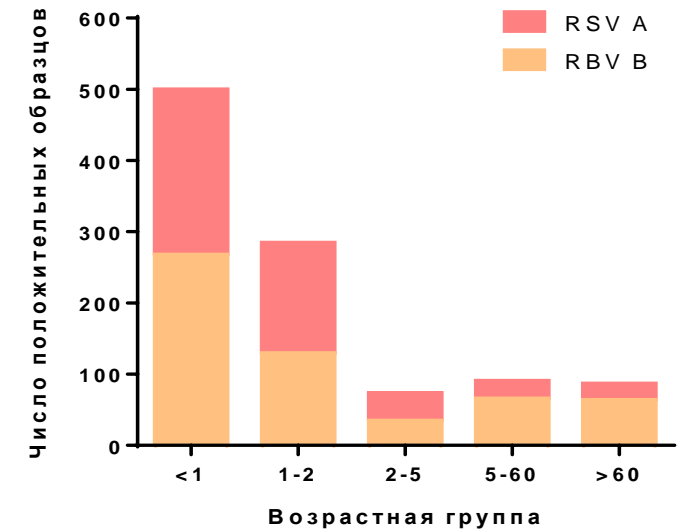
34 миллиона случаев РСВИ нижних дыхательных путей

от 66 до 234 тысяч смертей детей младшего возраста

Ruzin A et al. *PLoS ONE*. 2018

Заболеваемость РСВИ в зависимости от возраста

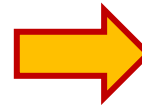
OUTSMART, USA, 2016-17



Nair H et al. *Lancet*. 2010.

РСВ инфекция во время пандемии COVID-19

- Циркуляция SARS-CoV-2 → вирусная интерференция
- Противоэпидемические меры, направленные на ограничение COVID-19



Северное полушарие:

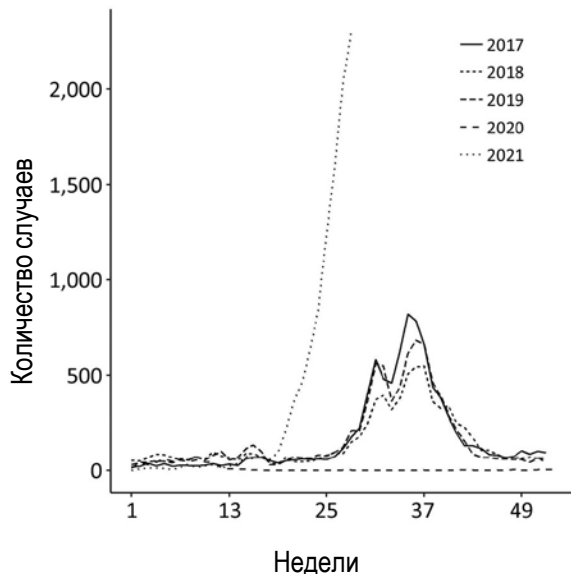
внезапное раннее окончание эпидемического сезона по РСВ (март 2020 г.): Италия, Финляндия, Бельгия, Израиль, Англия, США

Южное полушарие:

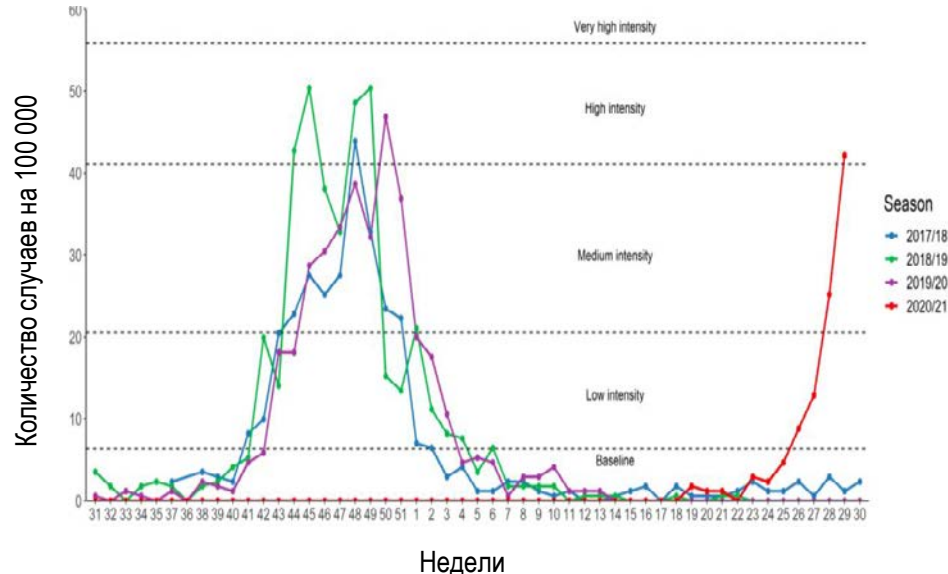
отсутствие случаев РСВИ в зимний период 2020 г. (Бразилия, Австралия)

Выявляемость РСВ в отдельных регионах 2017-2021 гг.

Токио



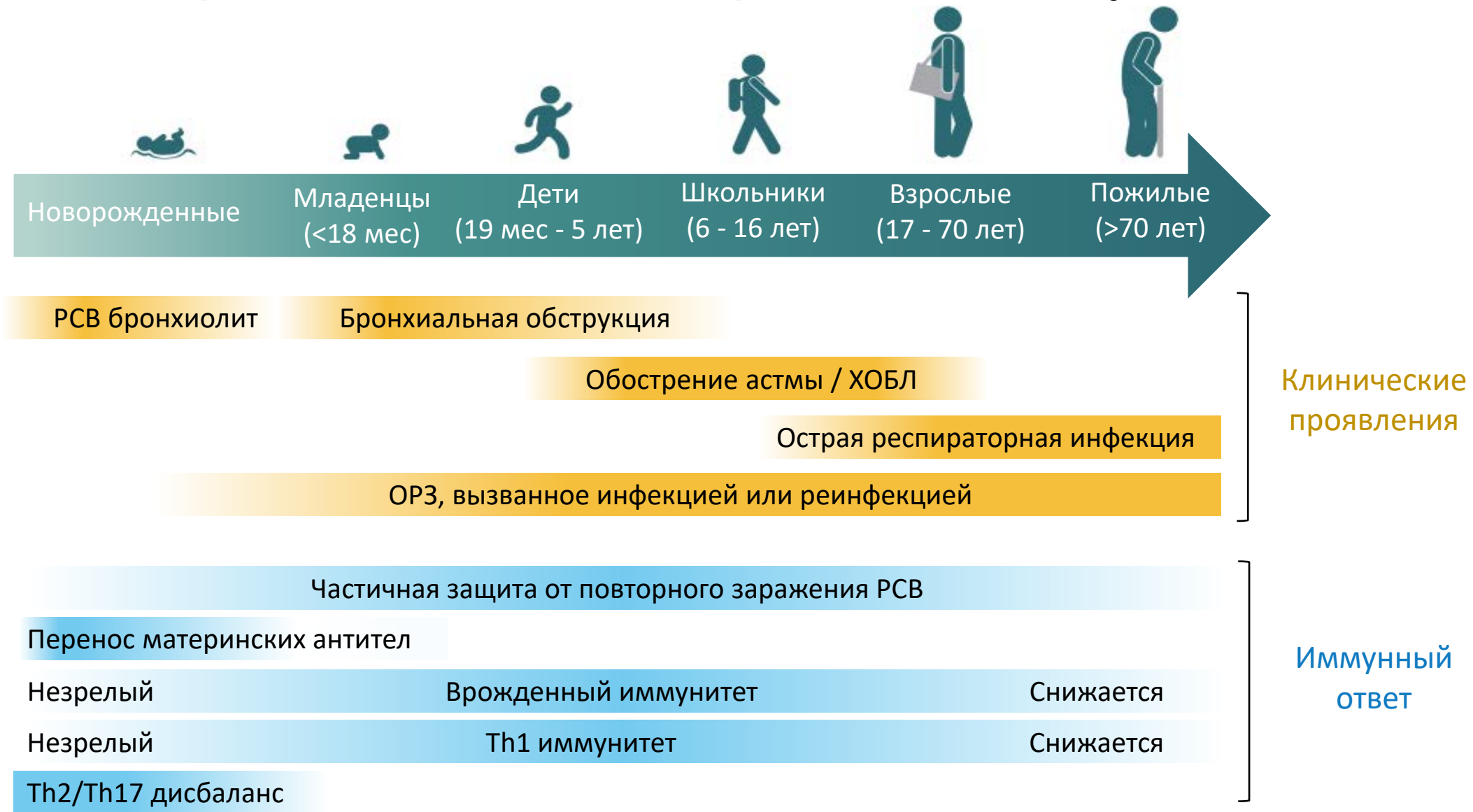
Уэльс



Высокий риск изменения эпидемиологических характеристик РСВИ на фоне снятия карантинных мероприятий:

- Изменения в сезонности
- Изменения в распределении по возрастам
- Более тяжелое течение

Проявления РСВ инфекции и иммунный ответ



Трагедия первой инактивированной вакцины против РСВ

1965-66, 1966-67 гг.

4 клинических исследования

формалин-инактивированная
вакцина с гидроксидом алюминия

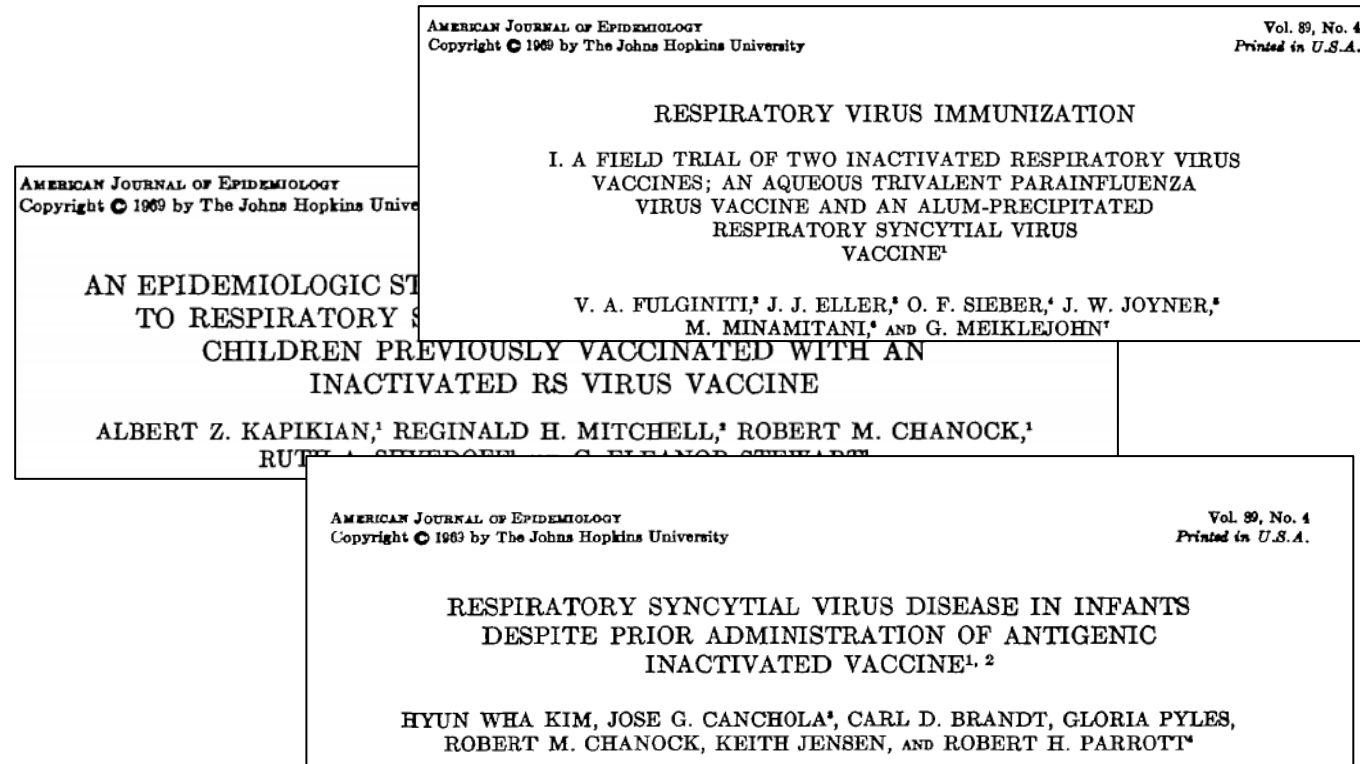
«lot 100»

Госпитализировано с РСВ инфекцией

Вакцина от РСВ "lot100" 80% (16/20)

Вакцина от ПГ 5% (1/21)

Kim HW et al. Am J Epidemiol. 1969
Kapikian AZ et al. Am J Epidemiol. 1969
Fulginiti VA et al. 1969



Вакцино-ассоциированное
усиление респираторной патологии
(VAERD)

Имунопатология

Перспективы разработки вакцин против РСВ инфекции



Специфическая профилактика РСВИ: вакцины и моноклональные антитела

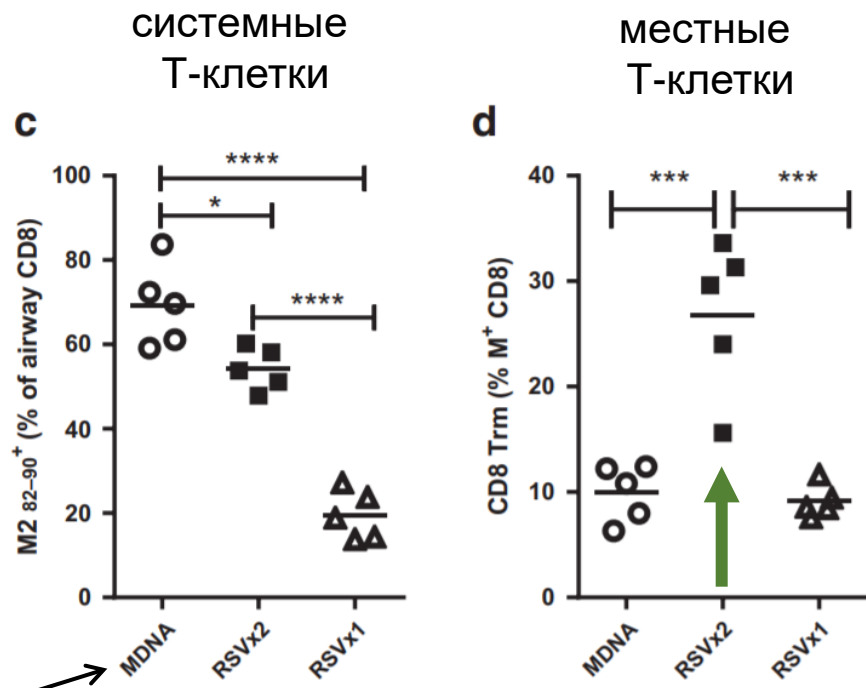
	ДКИ	→	КИ Фаза I	→	Фаза II	→	Фаза III	→	Одобрено
Живая аттенуированная/ Химерная	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>LID/NIAID/NIH PIV1-3/RSV</div> <div>LID/NIAID/NIH RSV</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Codagenix, LID/NIAID/NIH RSV</div> <div>Intravacc RSV-ΔG</div> <div>Pontificia Universidad Catolica de Chile BCG/RSV</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Meissa Vaccines RSV</div> </div>	→			
Инактивированная Субъединичная Вирусоподобные частицы	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Blue Willow Biologics Inactivated RSV</div> <div>Georgia State University VLP</div> <div>Icosavax VLP</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Immunovaccine, VIB RSV SH Protein</div> <div>NIH/NIAID/VRC RSV F Protein</div> <div>Virometix VLP</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Advaccine Biotechnology RSV G Protein</div> <div>Pfizer RSV F Protein</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>GlaxoSmithKline RSV F Protein</div> <div>GlaxoSmithKline RSV F Protein</div> </div>		
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Instituto de Salud Carlos III RSV F Protein</div> <div>Sanofi Nanoparticle</div> <div>Sciogen RSV G Protein</div> </div>	→					<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Pfizer RSV F Protein</div> <div>DISCONTINUED: • Novavax Nanoparticle</div> </div>		
Университет Джорджии RSV G Protein	→								
Университет Массачусеттса VLP	→								
Университет Саскатчевана RSV F Protein	→								
DISCONTINUED: • Blue Willow Biologics F Protein	→								
DISCONTINUED: • Fraunhofer VLP	→								
РНК-вакцина	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>CureVac RNA</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Moderna RNA</div> </div>	→					
Векторная вакцина	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>BravoVax Adenovirus</div> <div>Vaxart Adenovirus</div> </div>	→		→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Bavarian Nordic MVA</div> <div>GlaxoSmithKline Adenovirus</div> </div>	→			
		→			<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Janssen Pharmaceutical Adenovirus</div> </div>	→			
Иммунопрофилактика (mAb)	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Aridis Anti-F mAb</div> <div>Gates MRI Anti-F mAb</div> <div>Pontificia Universidad Catolica de Chile Anti-N mAb</div> </div>	→		→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Merck Anti-F mAb</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Astra Zeneca, Sanofi Anti-F mAb</div> </div>	→	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>Astra Zeneca Synagis</div> </div>
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>UCAB, mAbXience Anti-F mAb</div> </div>	→							

P = вакцинация детей

M = вакцинация беременных

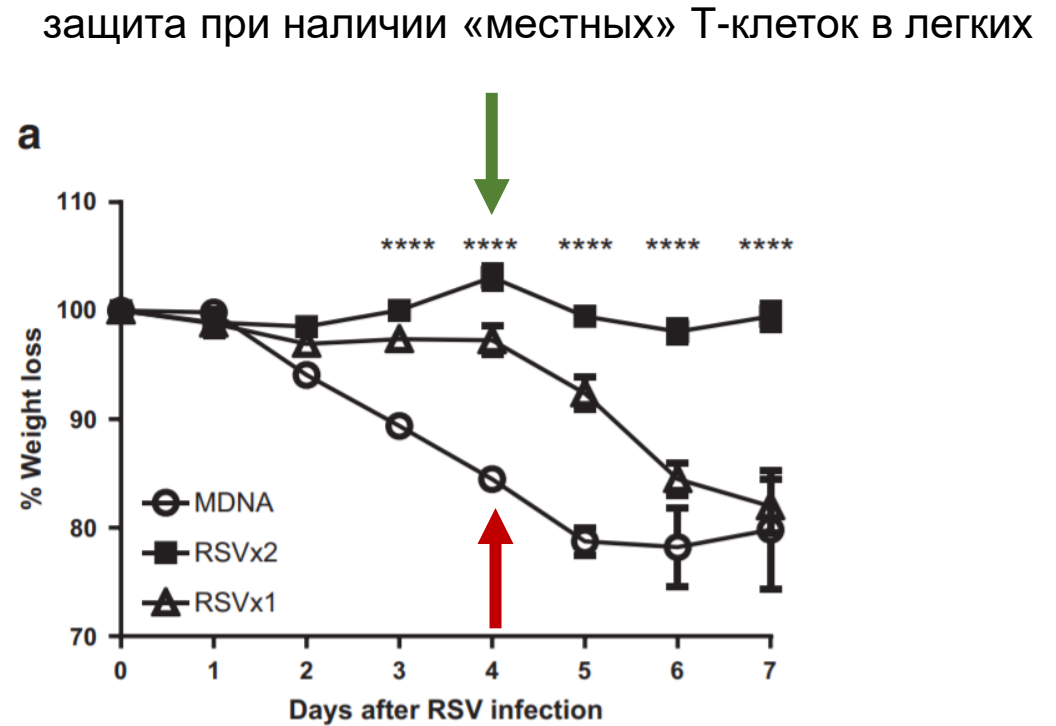
E = вакцинация лиц пожилого возраста

Местные Т-клетки респираторного тракта определяют защиту от инфекции и от иммунопатологии



внутримышечная ДНК-вакцина

интраназальное заражение



иммунопатология при наличии системных Т-клеток и отсутствии местных Т-клеток



Хлопковые крысы



Dreizin RS,
Vyshnevetskaia LO, Bagdamian
EE, Yankevich OD,
Tarasova LB, Klenova AV.
Vopr. Virusol. 16: 670 (1971)

Prince GA, Jenson AB,
Horswood RL, Camargo E,
Chanock RM.
Am J Pathol; 93:771–791 (1978)

BRIDGING THE GAP BETWEEN BIOTECHNOLOGY AND HUMAN HEALTH


 

Home Cotton Rat Model Research Sales and Contract Services Contact Us

June 27, 2022

Cotton Rat Model

An unusual rodent live-trapped in the wilderness of the New World shows surprising permissiveness to some of the most dangerous human pathogens and becomes the "gold standard" model of RSV.



The cotton rat is considered the model of choice for Respiratory Syncytial Virus (RSV) studies because it recapitulates several characteristic features in the human disease. The cotton rat model accurately predicted the success of immunoglobulin prophylaxis (RespiGam®, MedImmune Inc.) against RSV bronchiolitis in the newborn population. Clinical trials of a second, more potent generation of immunoprophylactic therapy against RSV (Synagis®, MedImmune Inc.) were consented by FDA relying on preclinical data solely generated in the cotton rat. In these clinical trials, Synagis® decreased the rate of hospitalization of high risk-infants up to 80%. In addition, the cotton rat closely recapitulated the devastating pathological outcome associated with the RSV-vaccine failure in the 1960's. These achievements place the RSV cotton rat model as the "gold standard" for testing vaccines, antivirals and anti-inflammatory therapies against RSV.

Cotton rat model for testing vaccines and antivirals against respiratory syncytial virus

Antiviral Chemistry and Chemotherapy
2018, Vol. 26: 1–13
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2040206618770518
journals.sagepub.com/home/avc


MS Boukhvalova, KC Yim and JCG Blanco

Abstract

Respiratory syncytial virus is the leading cause of pneumonia and bronchiolitis in infants and is a serious health risk for elderly and immunocompromised individuals. No vaccine has yet been approved to prevent respiratory syncytial virus infection and the only available treatment is immunoprophylaxis of severe respiratory syncytial virus disease in high-risk infants with Palivizumab (Synagis®). The development of respiratory syncytial virus vaccine has been hampered by the phenomenon of enhanced respiratory syncytial virus disease observed during trials of a formalin-inactivated respiratory syncytial virus in 1960s. A search for effective respiratory syncytial virus therapeutics has been complicated by the fact that some of the most advanced respiratory syncytial virus antivirals, while highly effective in a prophylactic setting, had not demonstrated clinical efficacy when given after infection. A number of respiratory syncytial virus vaccines and antivirals are currently under development, including several vaccines proposed for maternal immunization. The cotton rat *Sigmodon hispidus* is an animal model of respiratory syncytial virus infection with demonstrated translational value. Special cohort scenarios, such as infection under conditions of immunosuppression and maternal immunization have been modeled in the cotton rat and are summarized here. In this review, we focus on the recent use of the cotton rat model for testing respiratory syncytial virus vaccine and therapeutic candidates in preclinical setting, including the use of special cohort models. An overview of published studies spanning the period of the last three years is provided. The emphasis, where possible, is made on candidates in the latest stages of preclinical development or currently in clinical trials.



Available online at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Biologicals 37 (2009) 152–159



www.elsevier.com/locate/biologicals

The cotton rat model of respiratory viral infections

Marina S. Boukhvalova^a, Gregory A. Prince, Jorge C.G. Blanco

^aVirion Systems Inc., 9610 Medical Center Dr., Suite 100, Rockville, MD 20850, USA

Received 2 February 2009; accepted 2 February 2009

Abstract

Development of successful vaccines against human infectious diseases depends on using appropriate animal models for testing vaccine efficacy and safety. For some viral infections the task is further complicated by the frequently changing genetic make-up of the virus, as in the case of influenza, or by the existence of the little-understood phenomenon of vaccine-enhanced disease, as in the case of respiratory syncytial virus (RSV). The cotton rat *Sigmodon hispidus* has been used for years as an excellent small animal model of the RSV vaccine-enhanced disease. Recently, using cotton rats, we have demonstrated that vaccination against another paramyxovirus, human metapneumovirus (hMPV), can also lead to vaccine-enhanced disease. In addition to the study of paramyxoviruses, *S. hispidus* presents important advantages for the study of orthomyxoviruses such as influenza. The cotton rat is susceptible to infection with unadapted human influenza strains, and heterosubtypic immunity to influenza can be evoked in *S. hispidus*. The mechanisms of influenza, RSV, and hMPV pathogenesis and immunity can now be investigated in the cotton rat with the development of species-specific reagents for this animal model.

© 2009 The International Association for Biologicals. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Cotton rat; Respiratory virus; RSV; hMPV; Influenza

Обучающие ресурсы по модели хлопковых крыс

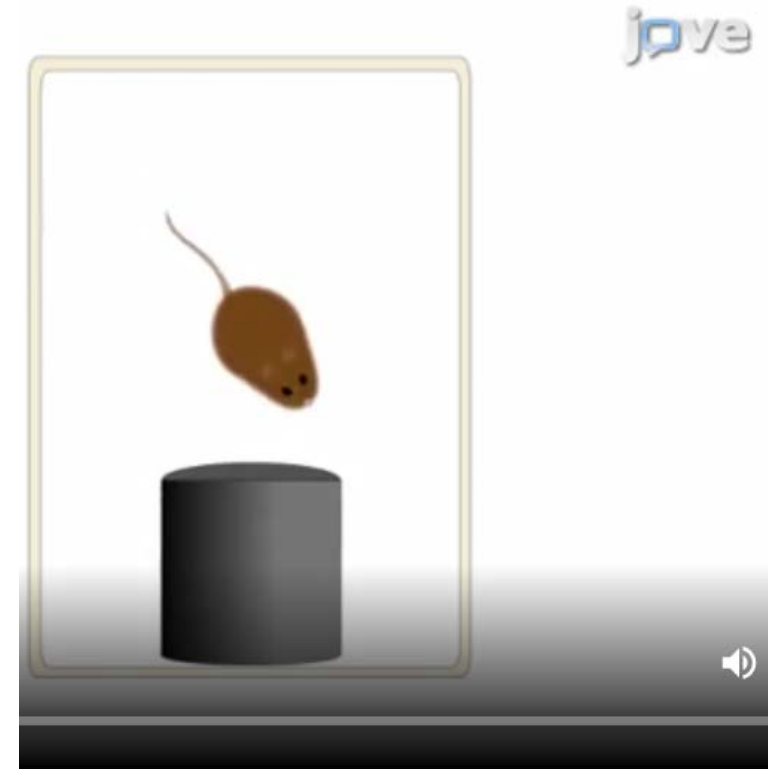
Niewiesk, Prince. Lab Anim 2002 36: 357

Nagate, Chino, Nishiyama et al. J. Vet. Med. Sci. 69(11): 1137–1143, 2007

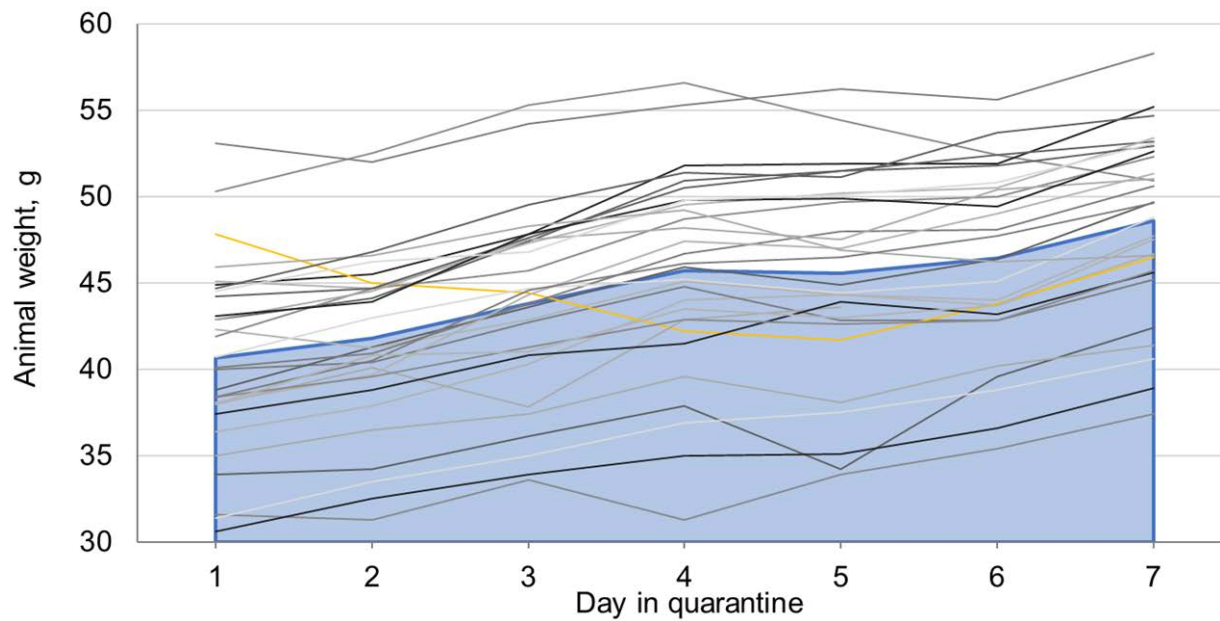
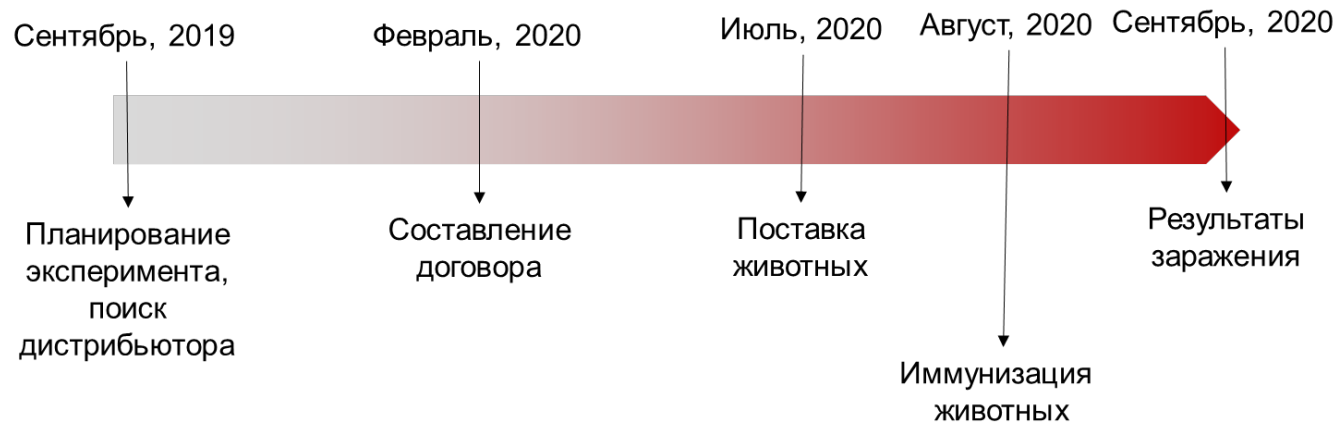
Green, Huey, Niewiesk. Lab Anim 2013 42: 170.

Hanson, Anderson, Williams, Jorquera & Tripp. Lan Anim 2016 45: 333.

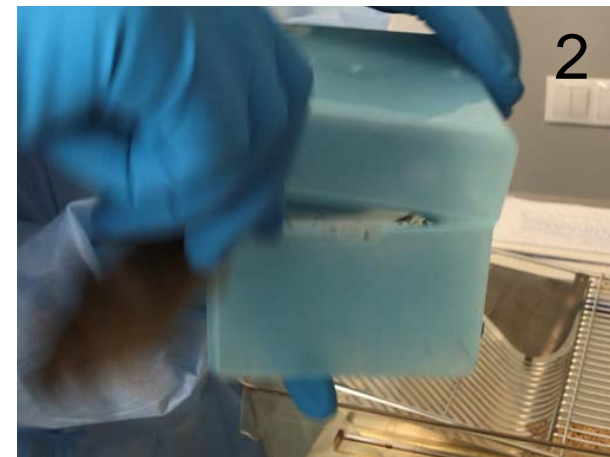
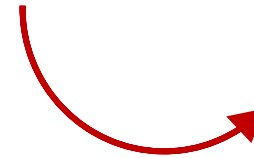
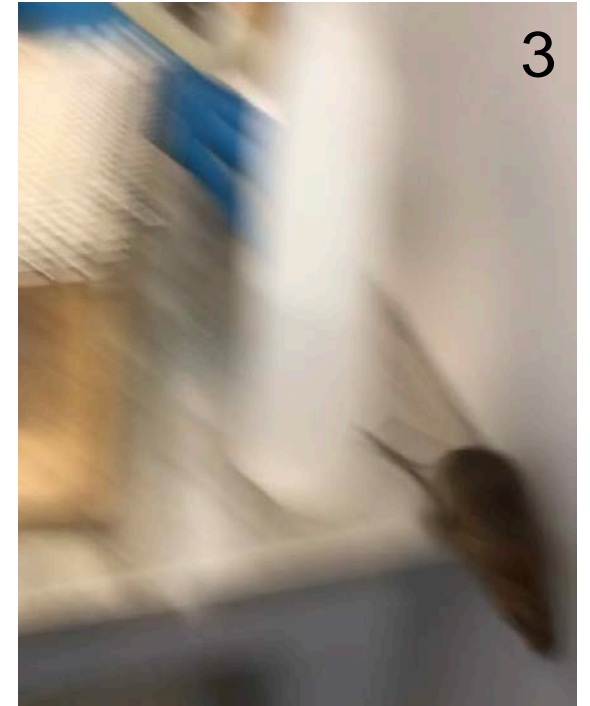
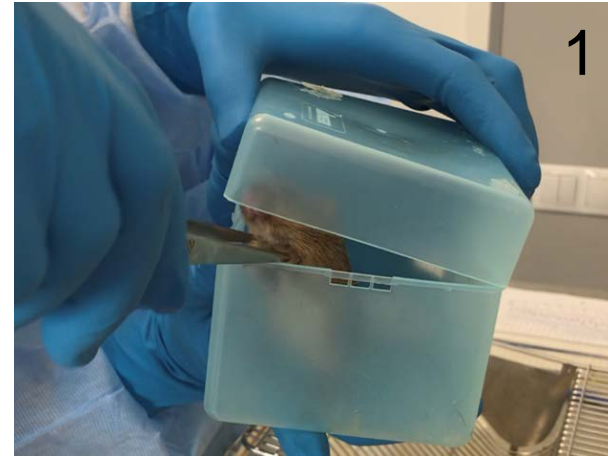
UK Research. Division of Laboratory Animal Resource. Open-Drop or Nose Cone Method of Isoflurane Anesthesia in Mice and Rats (electronic resource)



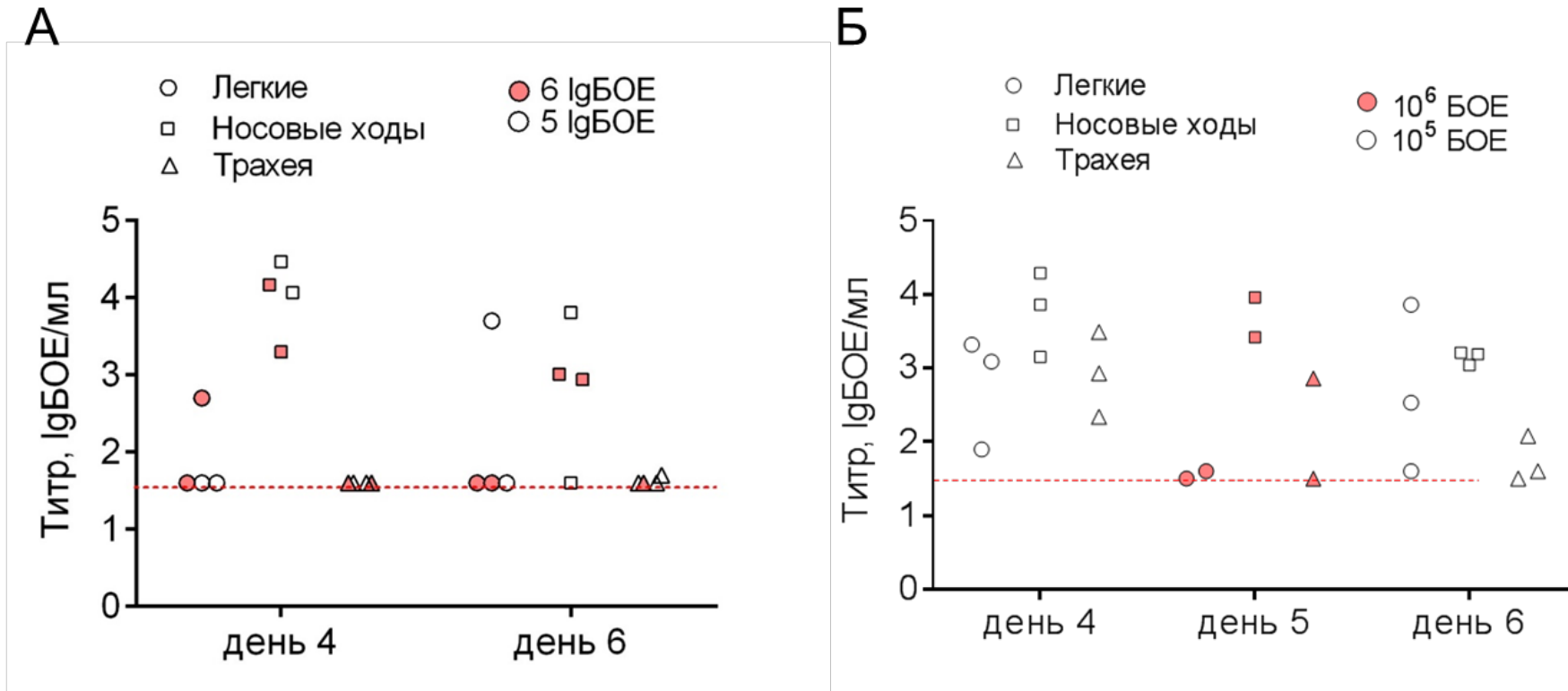
Получение животных и карантин



Интраназальное заражение хлопковой крысы



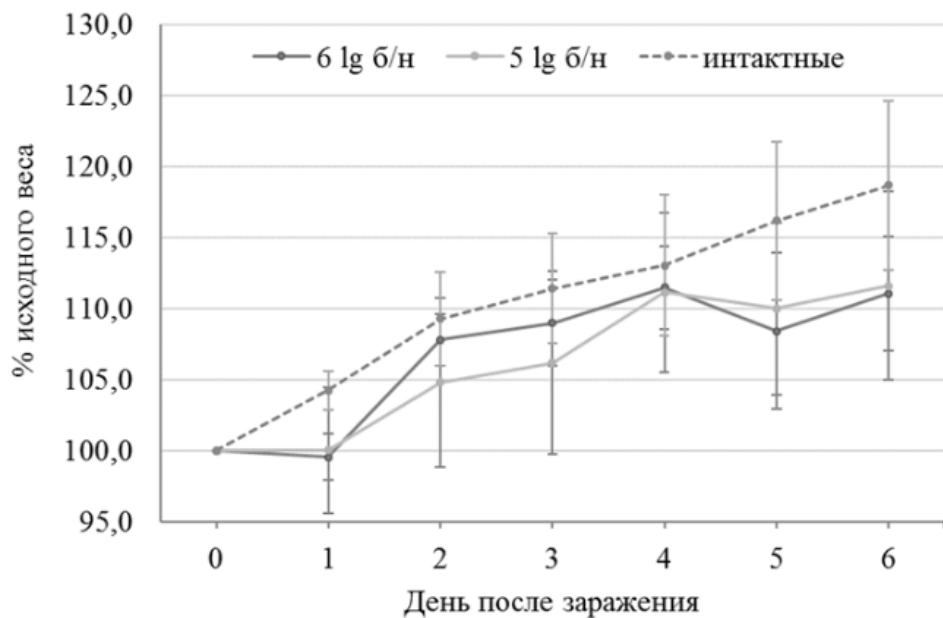
Подбор оптимальной инфекционной дозы вируса при моделировании РСВ инфекции у хлопковых крыс



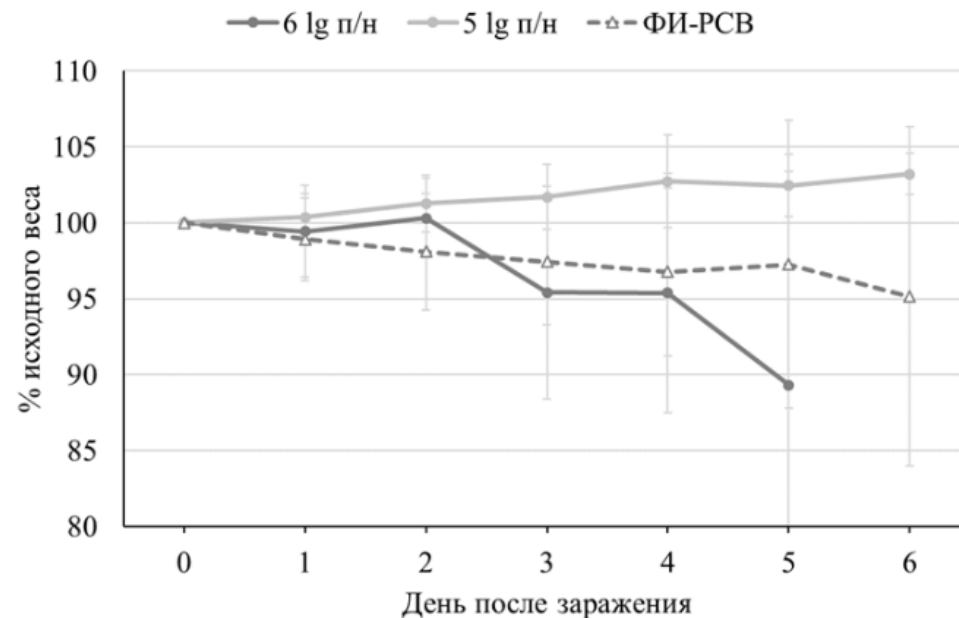
(А) без наркоза и (Б) под наркозом. Маркерами представлены индивидуальные значения титров для каждого животного. Красным выделены значения для животных, инфицированных в дозе 6 IgBOE, белым – 5 IgBOE.

Влияние наркоза на моделирование РСВ инфекции при интраназальном заражении животных

А



Б

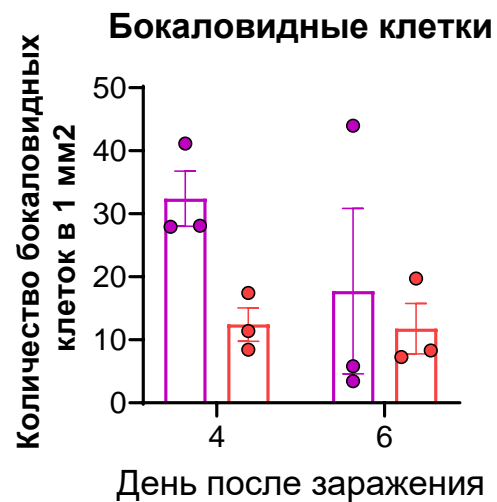
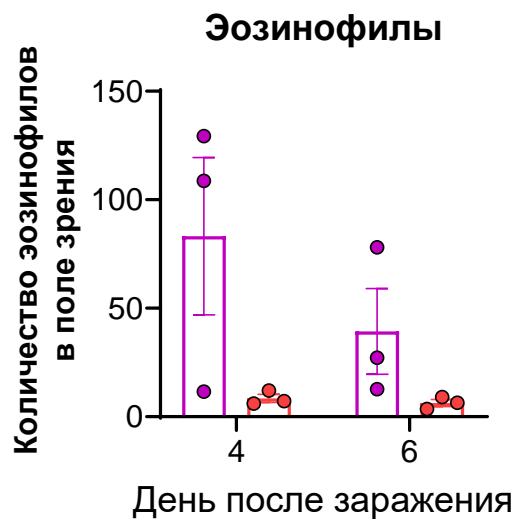
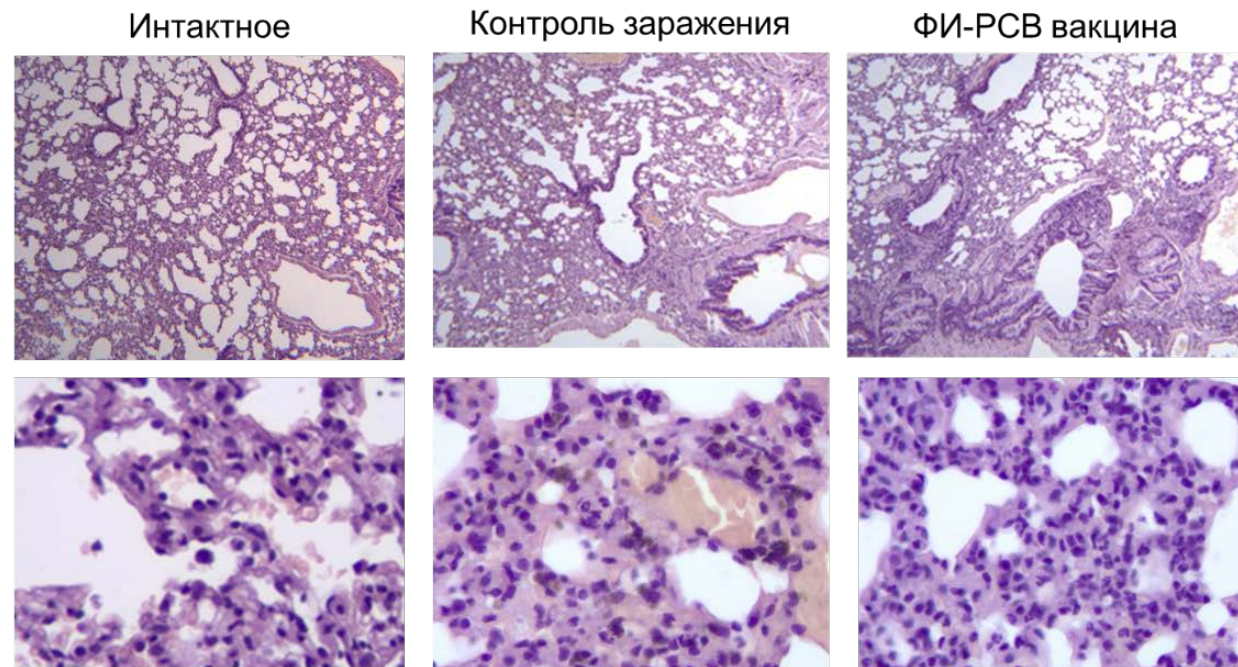


Изменение массы тела хлопковых крыс после интраназального заражения РСВ (А) без наркоза и (Б) под наркозом в указанных дозах. На графике представлены усредненные значения изменения массы тела по группам животных и стандартные отклонения (СО). На панели (Б) также представлено изменение массы тела животных, предварительно иммунизированных ФИ-РСВ и зараженных в дозе 5lg БОЕ.

Патологические изменения в легких хлопковых крыс при заражении РСВ и вакцино-ассоциированное усиление инфекции

Микроскопическое строение легких хлопковых крыс в процессе экспериментальной РСВИ (представлены микрофотографии с наиболее выраженными изменениями).

Легкое
x40



● ФИ-РСВ
● DPBS

Благодарности



Сотрудникам вивария,
лаборатории векторных
вакцин и лаборатории
химиотерапии вирусных
инфекций
ФГБУ «НИИ гриппа им.
А.А. Смородинцева»
Минздрава России

Исследование выполнено в рамках договора с ЦСП ФМБА России №0373100122120000007