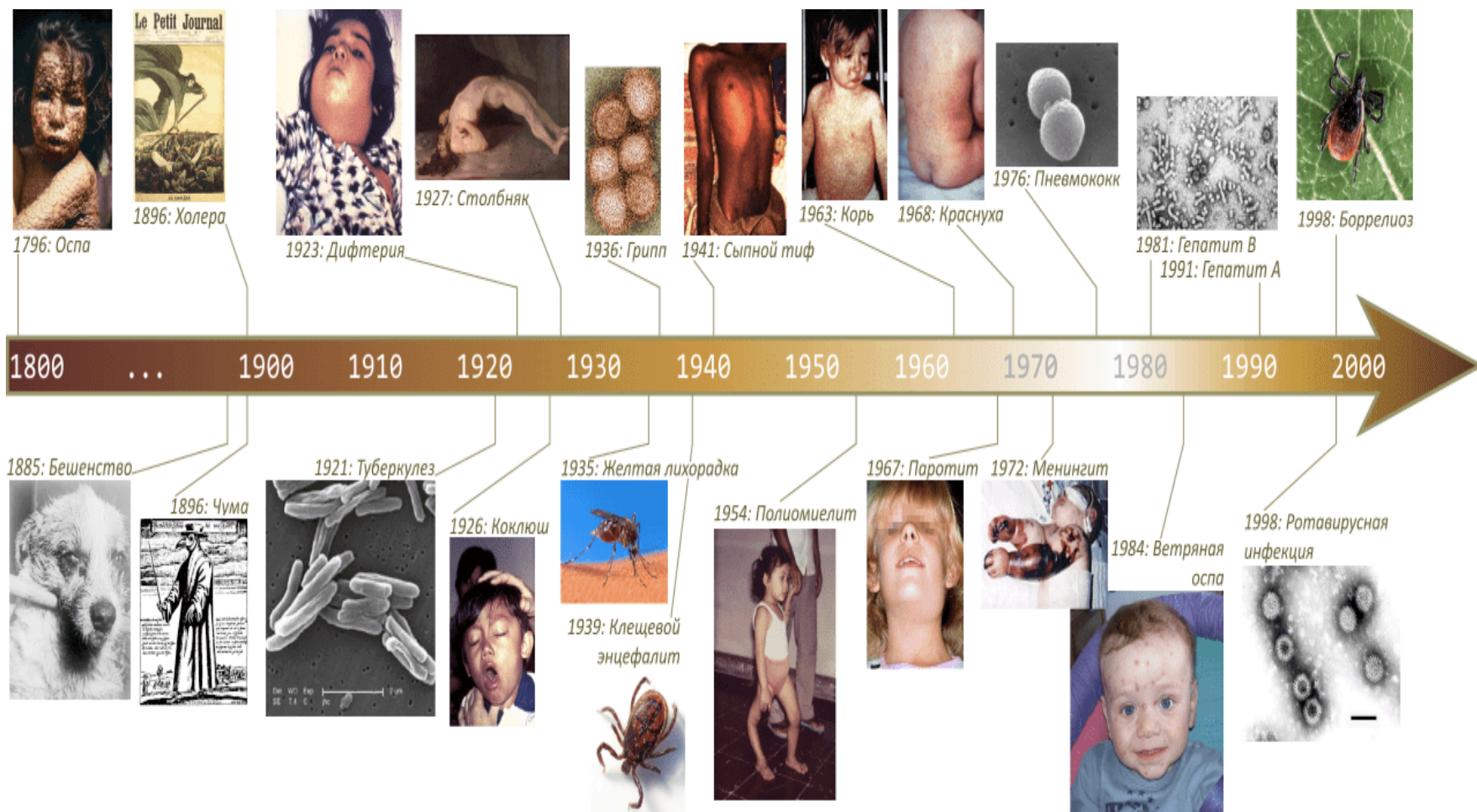


**Иммунобиологические лекарственные
препараты. Классификация,
иммунологические основы
вакцинации. Вакцины, сыворотки,
анатоксины и иммуноглобулины.**

**Дисциплина выбора
«Иммунобиологические и генотерапевтические препараты»**

Хронология создания вакцин



Вакцины. История вакцинации.

Основные типы вакцин

История вакцинирования берет свое начало в конце 18 века – в это время появляются работы Эдуарда Дженнера. Вакцинация – одно из важнейших открытий в истории человечества.

Основные типы вакцин:

- Использование конкретного антигена
- Использование фрагментов бактерии или вируса
- Использование убитой бактерии целиком
- Использование живых вариантов, но ослабленных настолько, чтобы реальное заболевание не возникало
- Использование бактериальных токсинов
- Использование рекомбинантной ДНК

! *Важен момент выбора: если вводить некоторое количество антигенов, то воздействие на иммунную систему будет кратковременным - иммунитет может не сформироваться. Эффективность такой вакцины – 90%. Выход? Повторная вакцинация. Именно такой тип вакцин сейчас широко используется. С другой стороны – использование ослабленных штаммов бактерий или вирусов. История вакцинации начиналась с такого типа вакцин.*

Классификация вакцин

❖ Живые аттенуированные (ослабленные) вакцины

В частности, это вакцина Кальметта-Герена – БЦЖ, созданная на основе *Mycobacterium tuberculosis bovis* – бычьего туберкулеза. Живая вакцина используется также против полиомиелита, кори, паротита (свинки), краснухи, ветряной оспы/опоясывающего лишая и вирусного гепатита А.

❖ Убитые цельноклеточные вакцины

Организм человека получает большое количество антигенов, самых разных. В следствие чего активируется большое количество клонов (b и т-клеток), так как это целая вирусная частица или бактерия. Происходит тотальная активация иммунной системы, организм настраивается на чужеродные молекулы. Такая вакцина используется против коклюша, брюшного тифа, бешенства, холеры, чумы и т.д.

❖ Вакцины на основе фрагментов микробных клеток

В таком случае берут, например, только клеточную стенку бактерии, белковую оболочку вируса. Сюда – гепатит В.

❖ Вакцины на основе токсинов

Используются против столбняка, дифтерии, холеры, газовой гангрены. Антигены, продуцируемые бактериями, могут быть токсинами, атакующими иммунную систему. Поэтому порой важно работать именно на токсинах, обезвреживая их, создавая тем самым анатоксины.

❖ Вакцины на основе рекомбинантной ДНК

Способ этот связан с генной модификацией вируса, заведомо безвредного, искусственно выращенного.

Классификация вакцин

(в зависимости от природы иммуногена вакцины)

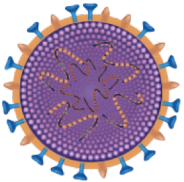
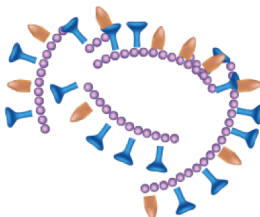
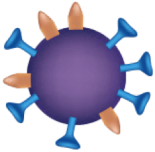
1. **цельномикробные или целновирионные**, состоящие из микроорганизмов, соответственно бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность;
2. **химические вакцины** из продуктов жизнедеятельности микроорганизма (анатоксины) или его интегральных компонентов, т.ч. субмикробные или субвирионные вакцины;
3. **генно-инженерные вакцины**, содержащие продукты экспрессии отдельных генов микроорганизма, наработанные в специальных клеточных системах;
4. **химерные, или векторные вакцины**, в которых ген, контролирующий синтез протективного белка, встроен в безвредный микроорганизм в расчете на то, что синтез этого белка будет происходить в организме привитого.
5. **синтетические вакцины**, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом прямого химического синтеза

Сравнение разных типов вакцин

Тип вакцины	Источник антигена	Плюсы	Минусы
Живая вакцина	Живые ослабленные патогены	•Как правило, более сильный, эффективный и продолжительный иммунный ответ	•Риск вакцино-ассоциированных заболеваний •Малое количество подходящих инфекционных агентов
Инактивированная вакцина	Убитые целые патогены	•Подходят практически любые инфекционные агенты	•иммунный ответ слабее
Субъединичная вакцина; анатоксин	Фрагменты и отдельные белки патогенов, инактивированные токсины	•Точное нацеливание антител •Защита от токсинов, а не только от бактерий или вирусов •Возможность масштабирования производства	•Некоторые вакцины требуют периодического повторения введения •Сложная разработка
Генная вакцина	Клетки пациента, в которые ввели отдельные гены патогена	•Простота производства •Низкая стоимость	•Этические проблемы •Сложность доставки

Совершенствование технологии производства гриппозных вакцин

С каждым поколением увеличивается безопасность вакцин

Типы вакцин	Основные характеристики	Иммуногенность Реактогенность
I этап цельновирионные (живые и инактивированные)	 Инактивация вируса и незначительная очистка	Высокая Высокая
II этап сплит (расщепленные)	 Содержат по 15 мкг каждого штамма вируса гриппа и реактогенные липопротеиды стенки вируса	Высокая Средняя
III этап субъединичные	 Содержат по 15 мкг антигенов вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу)	Средняя Ниже средней
IV этап субъединичные адьювантные (Гриппол плюс, Гриппол Квадριвалент)	 Содержат сниженное количество антигенов вируса гриппа: по 5 мкг на каждый штамм и 500 мкг адьюванта Полиоксидоний	Высокая Низкая

СВОЙСТВА ИДЕАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ



Безопасность

После введения вакцины количество проявившихся нежелательных явлений должно быть минимальным.



Высокая эффективность

Вакцина должна существенно уменьшать риск заражения для вакцинированного человека и снижать скорость распространения инфекции в популяции.



Длительный эффект

Сформированный иммунный ответ после вакцинации должен сохраняться надолго, в идеальном случае — на всю жизнь.



Полноценный иммунный ответ

В ответ на вакцину должны активироваться обе ветви иммунитета: и гуморальный, и клеточный.



Пероральный приём

Идеальная вакцина должна вызывать иммунный ответ особенно сильный в том месте, через которое обычно проникает инфекция. В большинстве случаев SARS-CoV-2 попадает в людей через рот или нос.



Отсутствие толерантности

Если вакцина вызовет толерантность, то при столкновении с реальной инфекцией организм не распознает её как что-то опасное.



Производство, хранение

В условиях пандемии очень важно, чтобы вакцину легко и быстро можно было произвести в каком угодно количестве доз, а транспортировка не требовала специальных условий.



Одна доза

Даже среди тех, кто инициирует вакцинацию самостоятельно, только 40-60% пациентов приходит, чтобы ввести повторную дозу.

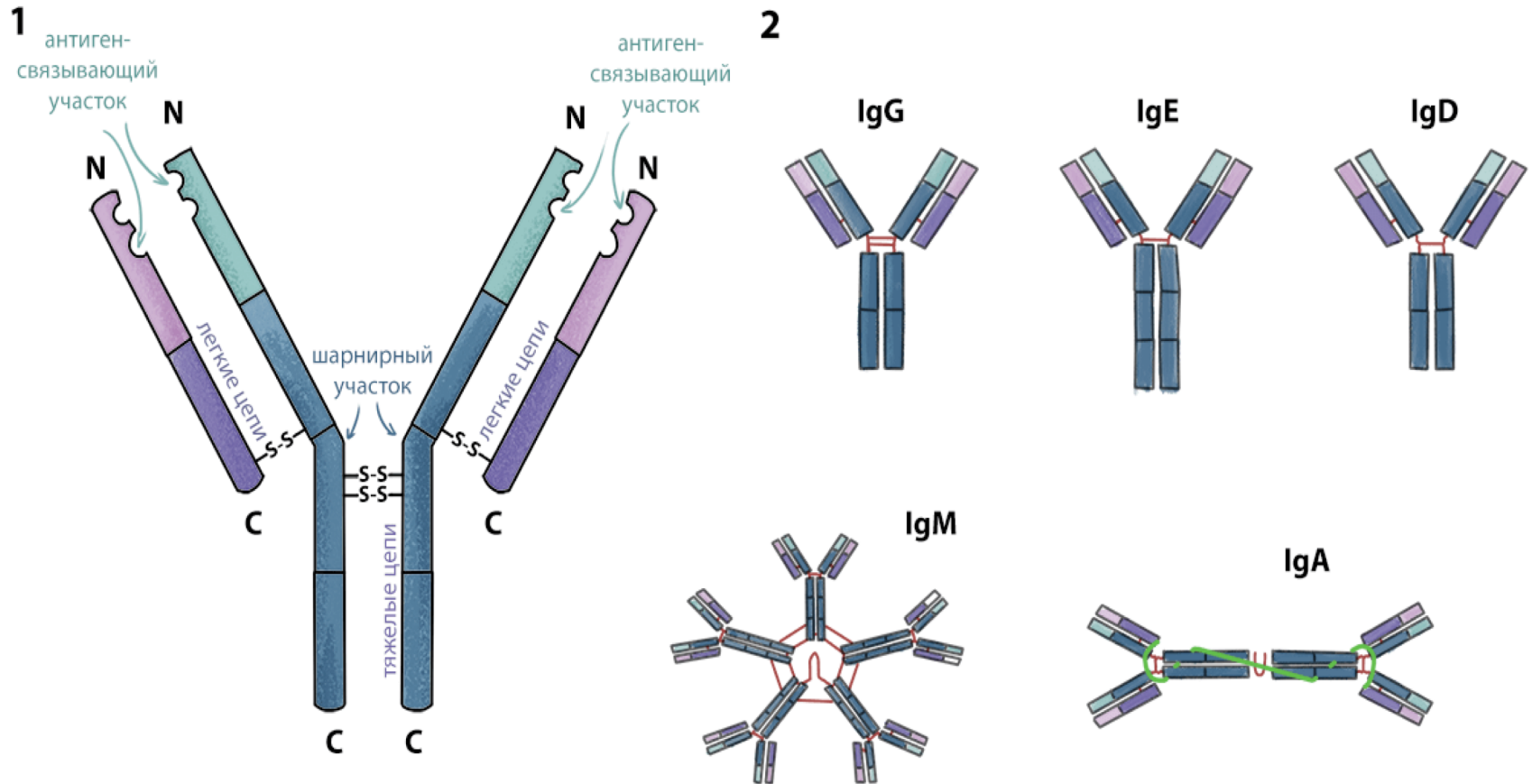
Вакцины: имитация заболевания

Когда мы хотим искусственно заставить организм выработать адаптивный иммунитет, нам нужно повторить заболевание «в миниатюре» и активировать иммунную систему подобно тому, как это делает патоген.

Молекулярные сигналы для активации В-лимфоцитов, продуцирующих антитела:

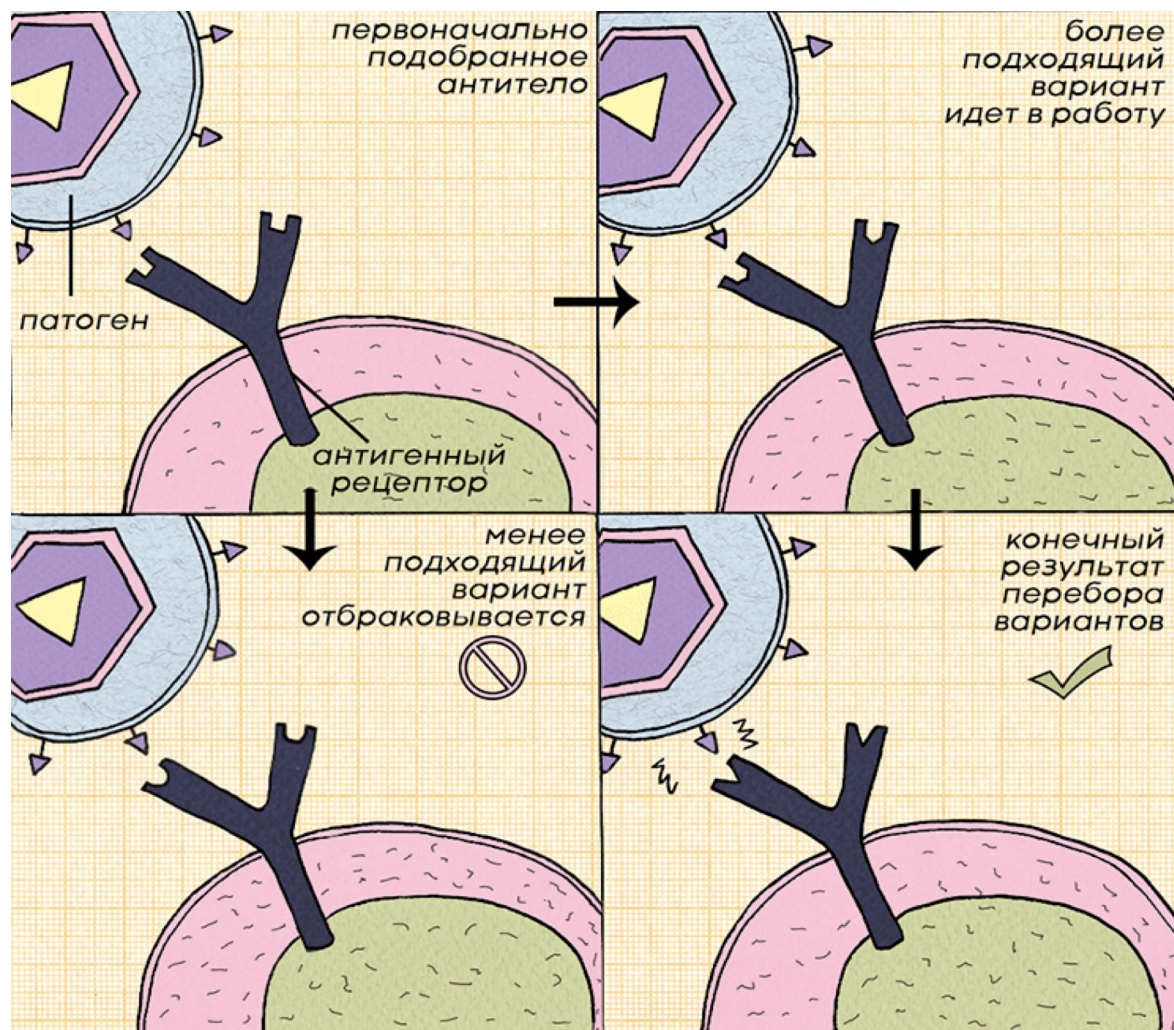
- ❖ **Первым** сигналом служат фрагменты поверхности вируса или бактерии — антигены. Они поступают в лимфоузлы с клетками иммунной системы, лимфой и кровью, попадающими туда из воспаленной ткани.
- ❖ **Второй** сигнал — это само воспаление в той области, откуда поступают антигены. Многочисленные факторы (молекулы) воспаления показывают, что источник антигенов опасен для организма. Если антигены есть, а воспаления нет, то возникает риск, что иммунитет отнесется к этим белкам, как обычно относится, например, к компонентам пищи. Тогда вместо иммунизации возникнет *толерантность*. Иммунная система признает эти белки за безопасные и не будет их атаковать.

Строение и классы антител.



Вне зависимости от класса, антитела имеют два основных участка. Антигенсвязывающий участок «подбирается» лимфоцитами под каждый конкретный антиген и прилипает к нему при контакте. Константный же обеспечивает связывание с рецепторами и белками самого организма.

Схема процесса селекции и созревания антител.



Крайне редко организм сразу находит антитело, идеально подходящее к патогену - лимфоцитам нужно некоторое время, чтобы доработать имеющуюся более-менее подходящую «заготовку» до нужной силы связывания. Для этого они случайным образом меняют структуру антиген-связывающего участка и постоянно тестируют его эффективность, конкурируя за антиген. Этот процесс происходит в лимфоузлах и белой пульпе селезенки и называется *соматическим гипермутагенезом*

Эндогенные вещества, участвующие в реакциях иммунитета

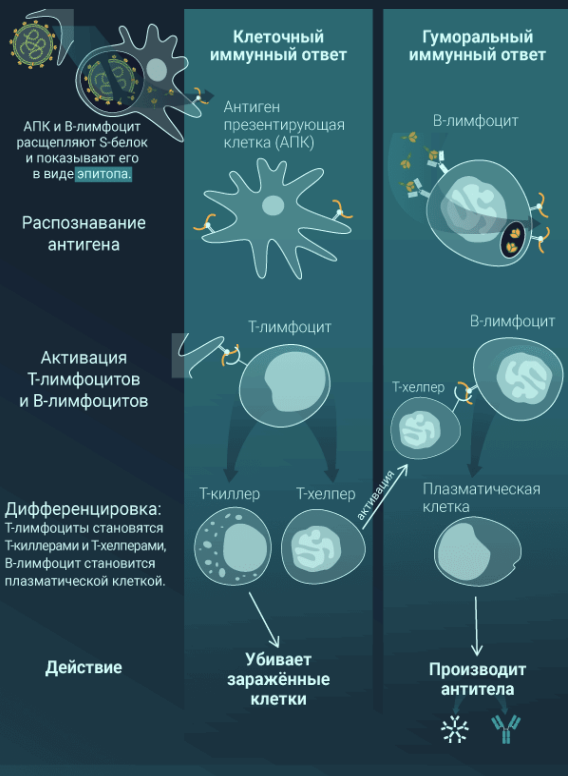
- **Цитокины:**
интерлейкины (1-35)
интерфероны (альфа, бета, гамма)
колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, макрофагальный, гранулоцитарно-макрофагальный)
цитотоксины (фактор некроза опухолей, лимфотоксин)
- **Иммуноглобулины (Ig):**
IgG – мономеры (аглотинация антигенов, разрушение бактерий, гемолиз)
IgM – пентамеры (антитела первичного иммунного ответа, антиген-распознающие рецепторы В-лимфоцитов)
IgA – мономеры, димеры и тримеры – т.н. секреторные (нейтрализация антигенов, защита от чужеродного на уровне слизистых);
IgD – мономеры (антиген-распознающие рецепторы В-лимфоцитов);
IgE – мономеры (реагины) (рецепторы тучных клеток и базофилов)

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Чтобы вакцина сработала, необходимо выполнение двух условий:

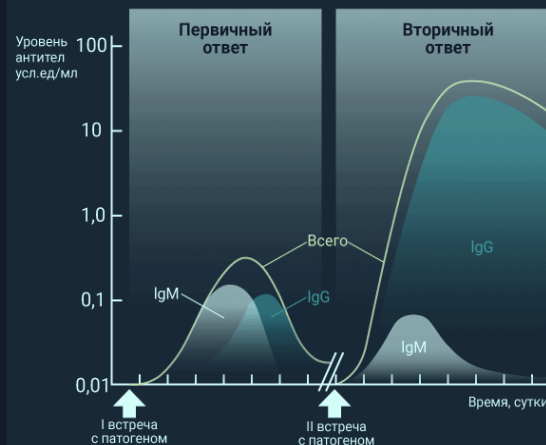
- присутствие **антигенов**
- воспаление

Если воспаления не будет, к антигену может выработаться **толерантность**.



Антитела

Антитела — важные участники иммунного ответа: они распознают и блокируют антигены, а также помогают иммунным клеткам их найти. Сначала появляются IgM-антитела, потом IgG-антитела, поэтому по количеству разных типов антител можно судить о стадии инфекции.



Антиген — любое вещество, которое распознаётся иммунной системой как чужеродное, против него вырабатывается иммунный ответ. У SARS-CoV-2 антигенами могут быть и вирус, и его деталь, например, S-белок.

Эпитоп — часть антигена, которая распознаётся иммунной системой.

Толерантность к антигену — это такое состояние иммунной системы, в котором она не реагирует на присутствие антигена.

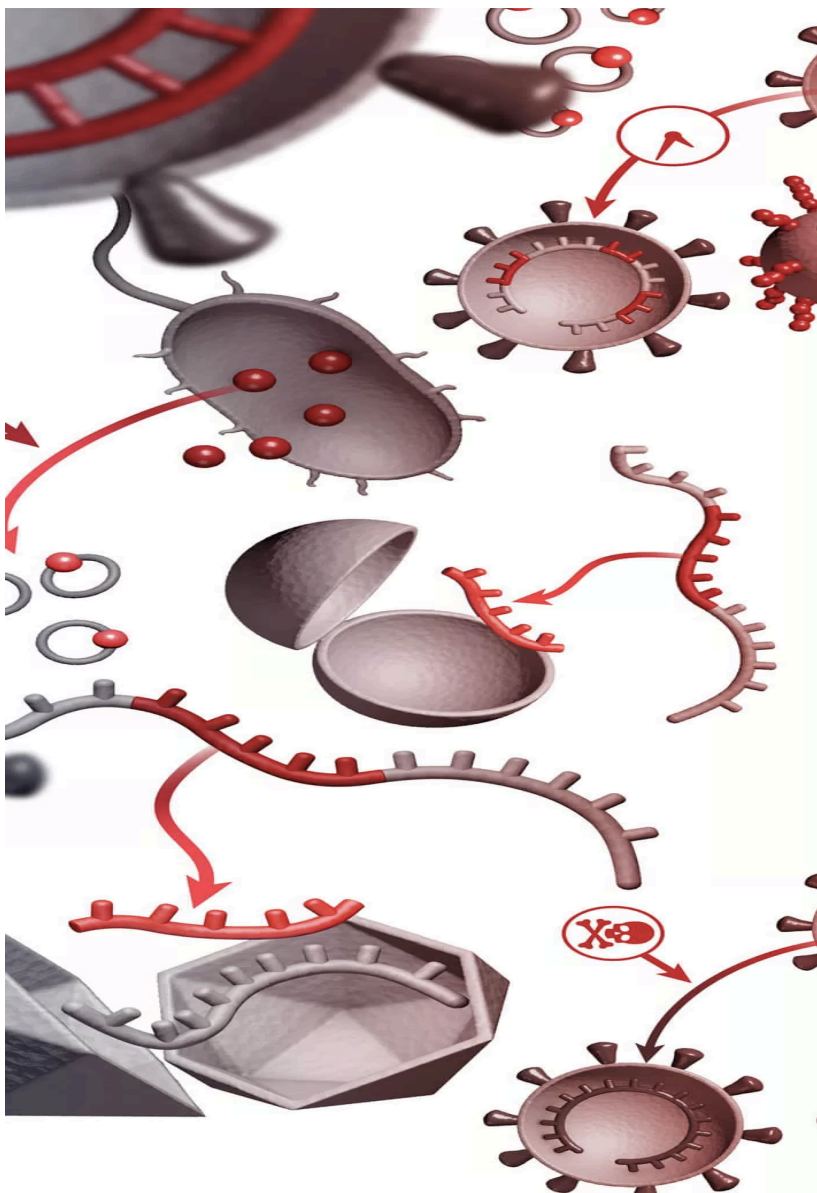
IgM и IgG антитела с разной специфичностью распознают антиген: IgM менее специфичные, IgG более специфичные.



Другие типы антител:
IgA
IgD
IgE

Естественный иммунитет к коронавирусам обычно затухает довольно быстро, про SARS-CoV-2 пока нет данных об этом.

Шесть платформ вакцинных технологий



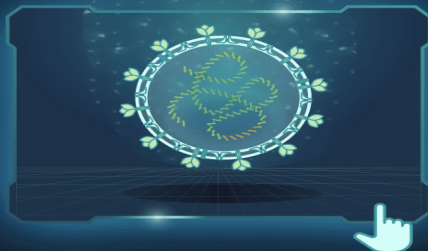
С тех пор, как в 1796 году была разработана первая вакцина для лечения оспы, вакцинные технологии, стали более продвинутыми и используют новейшие технологии, чтобы помочь защитить мир от предотвратимых заболеваний.

В зависимости от патогена (бактерии или вируса), на который направлено воздействие, для создания эффективной вакцины используются различные технологии вакцинации. Так же, как существует множество способов разработки вакцины, они могут также принимать множество форм — от инъекционных и назальных спреев до пероральных форм.

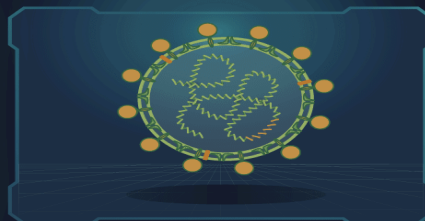
CHOOSE YOUR FIGHTER!

Для создания вакцин используются различные биотехнологические подходы — платформы. Некоторые из них известны давно и проверены временем, другие же начали активно разрабатываться только в последние десятилетия.

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ
УБИТОГО ВИРУСА



ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ
ОСЛАБЛЕННОГО ВИРУСА



ДНК-ВАКЦИНА



РНК-ВАКЦИНА



ВЕКТОРНАЯ ВАКЦИНА



БЕЛКОВАЯ ВАКЦИНА



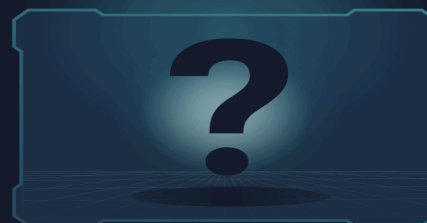
ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ
ИСКУССТВЕННЫХ АПК



ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ
ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ



CUSTOMIZE YOUR
VACCINE



ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ ОСЛАБЛЕННОГО ВИРУСА



Ослабленный вирус похож на обычный, но из-за изменения его свойств иммунная система проще с ним справиться.

Плюсы:

- + хорошо исследованная платформа
- + быстрое производство
- + высокая эффективность

Минусы:

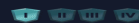
- риск более серьезного протекания заболевания
- возможно возвращение вируса к своему исходному патогенному состоянию
- плохо хранится
- сложности при работе с живым опасным вирусом
- длительная разработка



Первое применение в 1796
Эдвард Дженнер
Вакцина от оспы

Успешные вакцины, созданные на этой платформе:

Вакцины от оспы, полиомиелита, кори, ветрянки, краснухи, свинки.

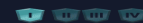


США
MV-014-210
Meissa



Турция

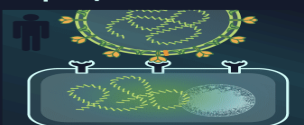
Acibadem Health Group
Acibaden University



Индия, США
Codagenix
Serum Institute

ПОЛУЧЕНИЕ ВАКЦИНЫ

Выращивание нескольких поколений вируса в клеточных культурах



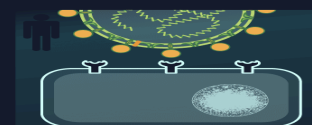
Вирус выращивают в культуре человеческих клеток.



Культура вируса используется, чтобы инфицировать клетки животных (например, обезьян).

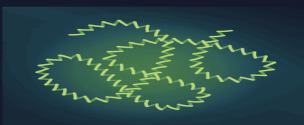


S-белок мутирует так, что вирус больше не может заражать человеческие клетки.



Культура вируса ослаблена, может использоваться как вакцина.

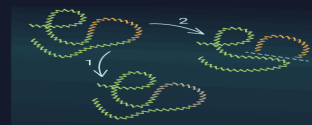
Генетические исправления в генах, влияющих на вирулентность вируса



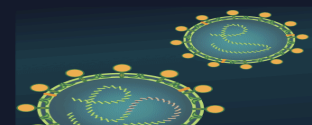
Геном коронавируса секвенируют и расшифровывают.



Сравнивая геном SARS-CoV-2 с геномами родственных вирусов, находят гены, ответственные за вирулентность.



Эти гены изменяют (1) или вырезают (2) из генома вируса.



Вирус теряет вирулентность, но все еще вызывает иммунный ответ и может использоваться как вакцина.

Кодонная деоптимизация



Генетический код устроен так, что одну аминокислоту может кодировать несколько синонимичных кодонов. Но эти кодоны не равнозначны и используются с неодинаковой частотой, отличающейся у разных организмов. От выбора кодона зависит скорость трансляции белка: если кодон редко встречается, соответствующий ему транспортный РНК будет мало, рибосома будет ждать их долго, и синтез белка замедлится. Эту особенность можно использовать для создания медленно размножающейся версии SARS-CoV-2, что даст иммунной системе больше времени на ответ.

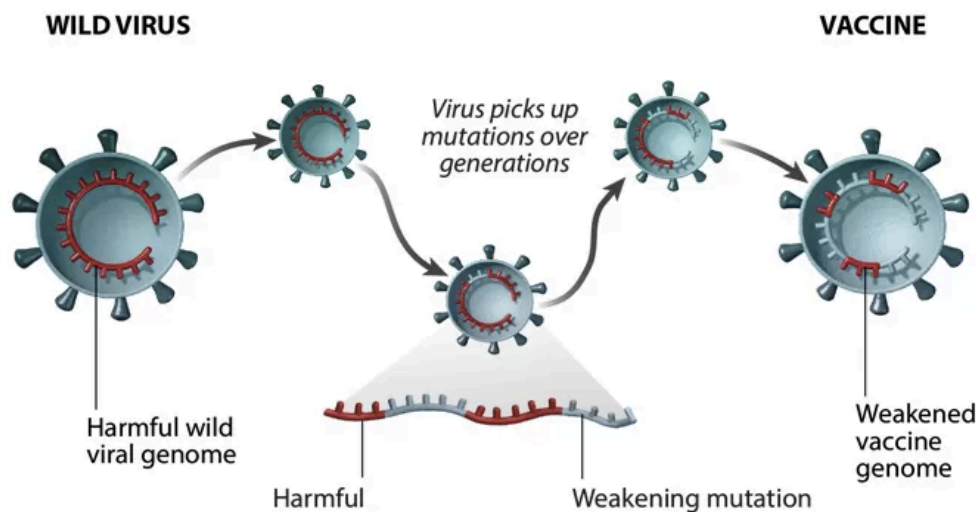
Скорость репликации SARS-CoV-2



Живые ослабленные вакцины

What are Live, Attenuated Vaccines?

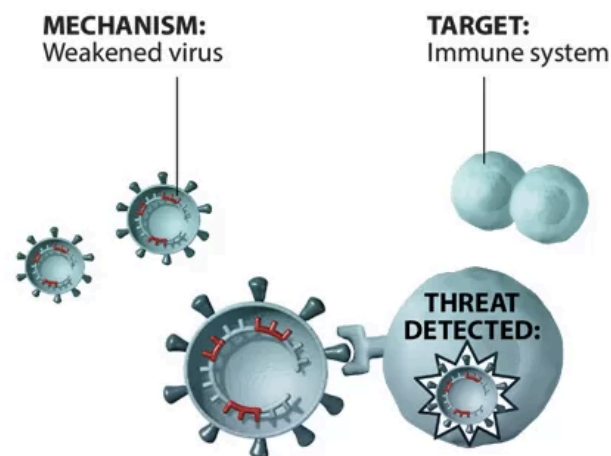
Live vaccines are “wild” viruses or bacteria that have been weakened.* In the lab, generally the virus is passed through many generations of cells to pick up genetic mutations which weaken it - so much it won't cause disease in your body.



*Did You Know?: “Attenuated” means weakened.

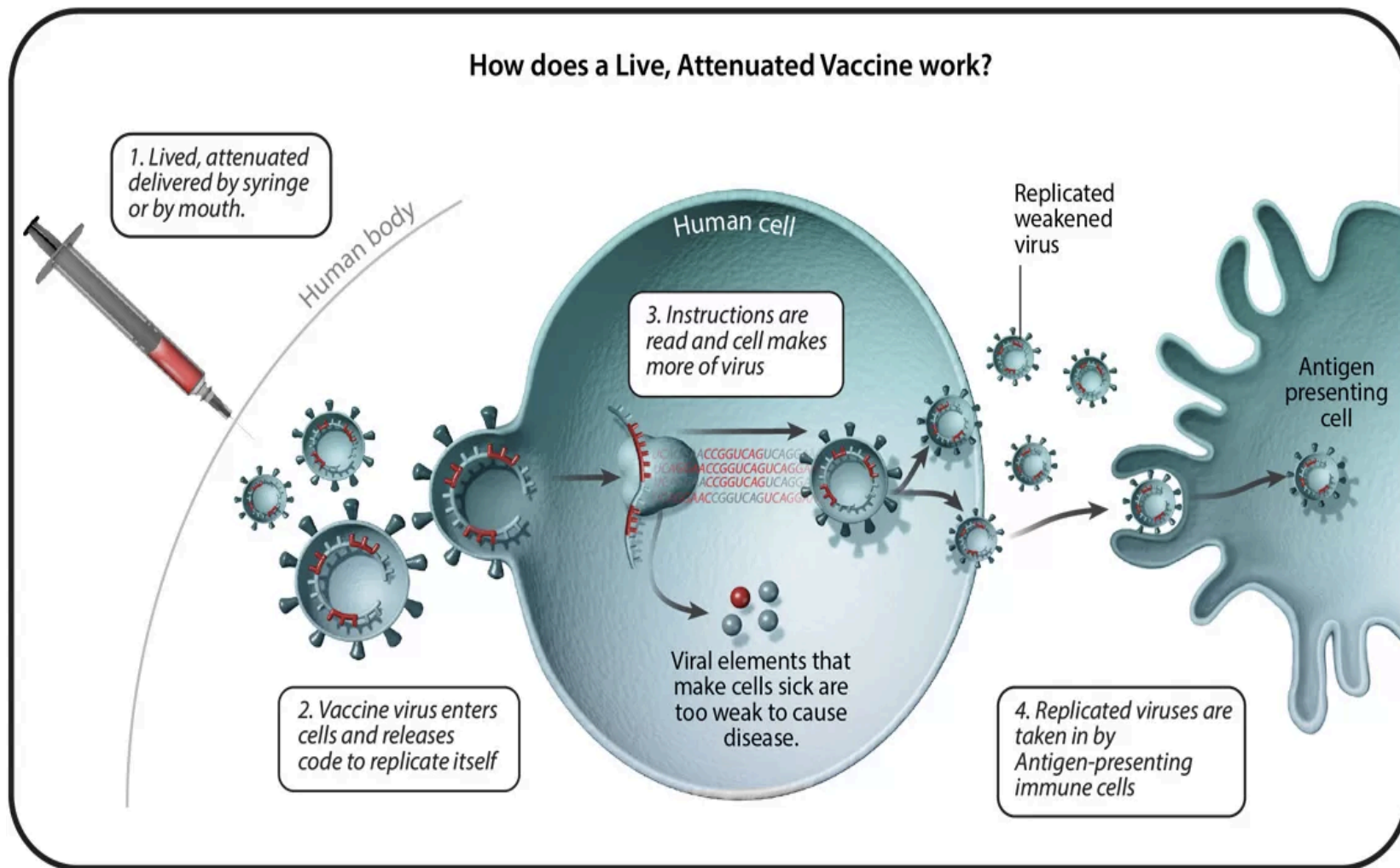
Vaccine Target

Live, attenuated vaccines target your body's immune system directly. They are strong enough to trigger the immune response, but too weak to cause disease.



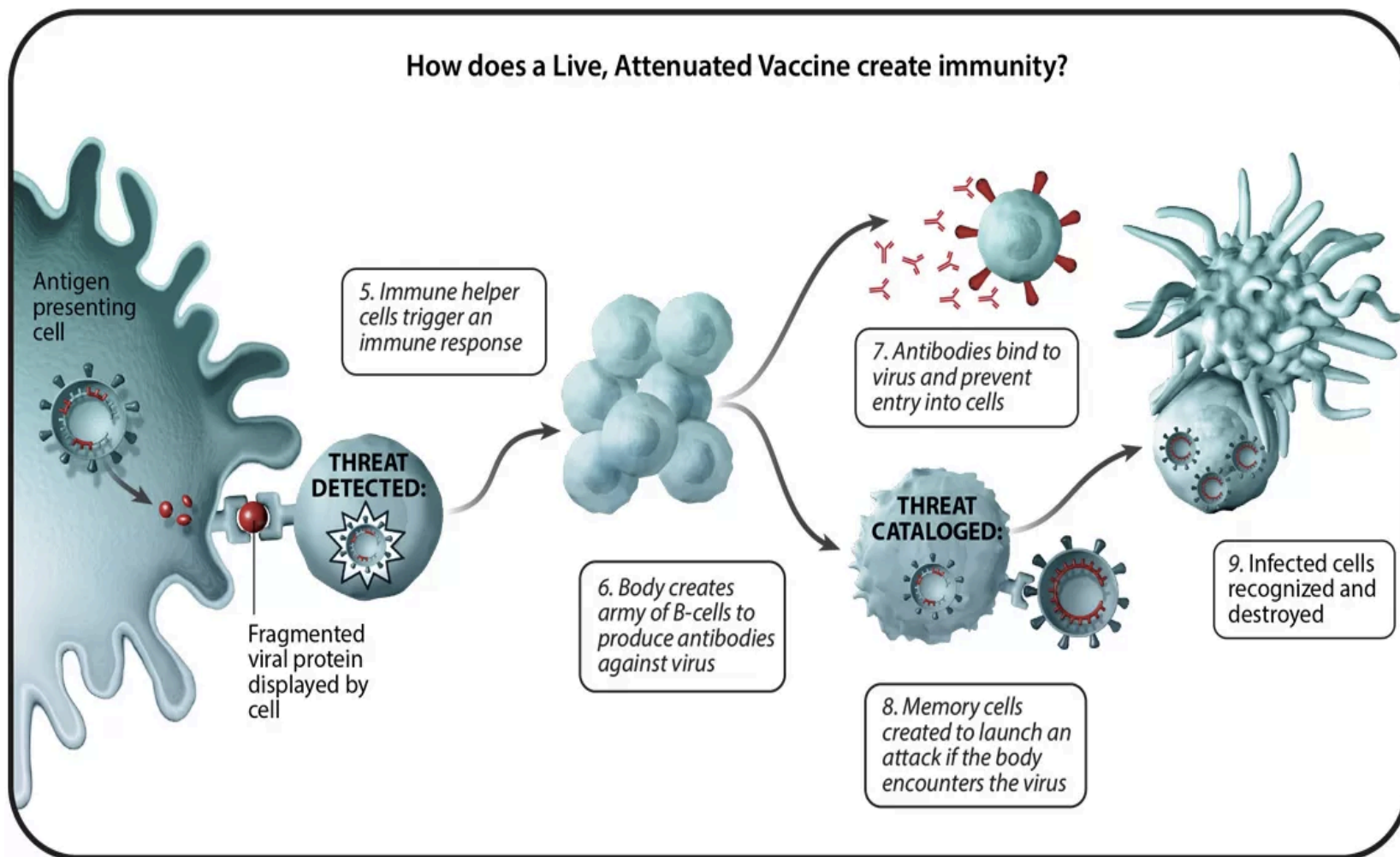
Живые аттенуированные вакцины содержат живые патогены из бактерий или вирусов, которые были «аттенуированы» или ослаблены. Эти вакцины производятся путем отбора штаммов бактерий или вирусов, которые все еще вызывают достаточно сильный иммунный ответ, но не вызывают заболевание. Ослабленные вирусы были одним из самых ранних методов вызывания защитных иммунных реакций. «Vaccinia», первая в мире вакцина, которая защищает от оспы, и откуда в обиход вошел термин «вакцинация».

Живые ослабленные вакцины



Преимущества: Поскольку эти типы вакцин содержат живой патоген, иммунная система реагирует на них очень хорошо и обычно помнит патоген очень долго. Дополнительные дозы или ревакцинации не всегда необходимы.

Живые ослабленные вакцины



Примеры: вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR), вакцина против ветряной оспы.

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ УБИТОГО ВИРУСА



Убитый вирус вызывает иммунный ответ, но не приводит к развитию заболевания.

Плюсы:

- + быстрое производство
- + изученная платформа
- + легко хранить и перевозить

Минусы:

- риск более серьезного протекания заболевания
- сложности при работе с живым опасным вирусом
- только гуморальный иммунный ответ



Первое применение в 1935
Морис Броди
Вакцина от полиомиелита

Успешные вакцины, созданные на этой платформе:

Вакцины от полиомиелита, гепатита А, гриппа.



Китай
CoronaVac
Sinovac Biotech



Россия
КовиВак
ФНЦ им. М.П. Чумакова



Китай
BBIBP-CorV
Sinopharm

На каком этапе клинических испытаний находится исследуемая вакцина

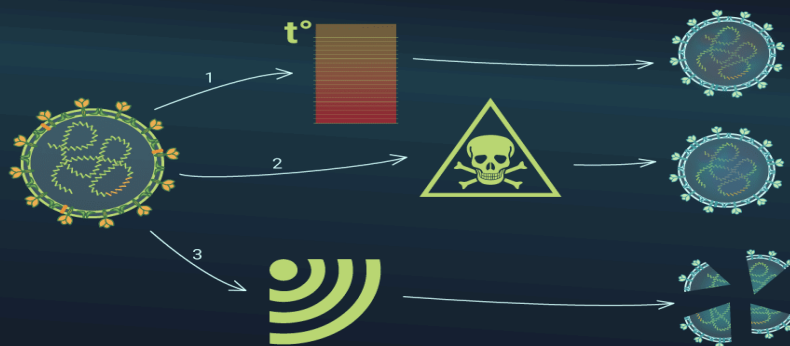
Где разрабатывается

Название вакцины

Институт

ПОЛУЧЕНИЕ ВАКЦИНЫ

Убитый вирус



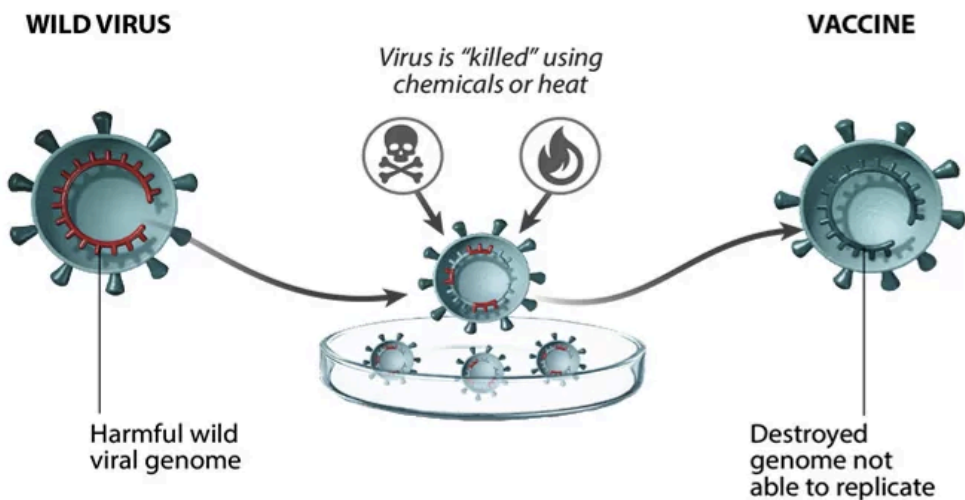
Вирус убивают разными способами:

1. Термически — нагреванием вирусной культуры до 92° по Цельсию.
2. Химически — при помощи химических агентов, которые необратимо повреждают вирус, например, формальдегида или бета-пропиолактона.
3. Физически — разбиванием вируса на кусочки (например, ультразвуком). Убитый вирус может использоваться как вакцина.

Инактивированные вакцины

What are Inactivated Vaccines?

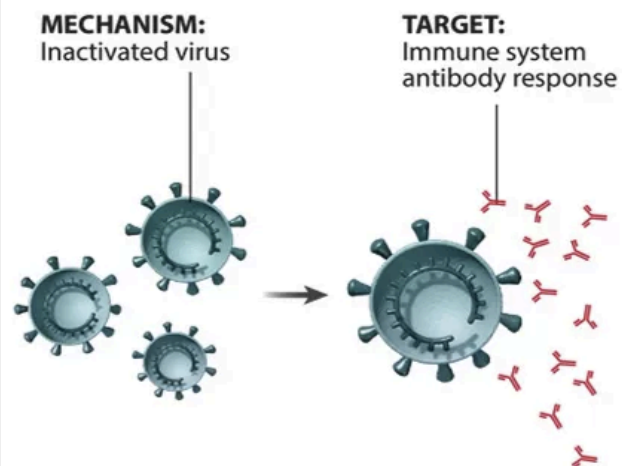
Live vaccines are “wild” viruses or bacteria that have been inactivated.* In the lab, a wild virus is “killed” with heat or chemicals so it cannot replicate or cause disease in your body, and is safe for immunodeficient people.



*Did You Know?: “Inactivated” means the virus cannot replicate or cause harm.

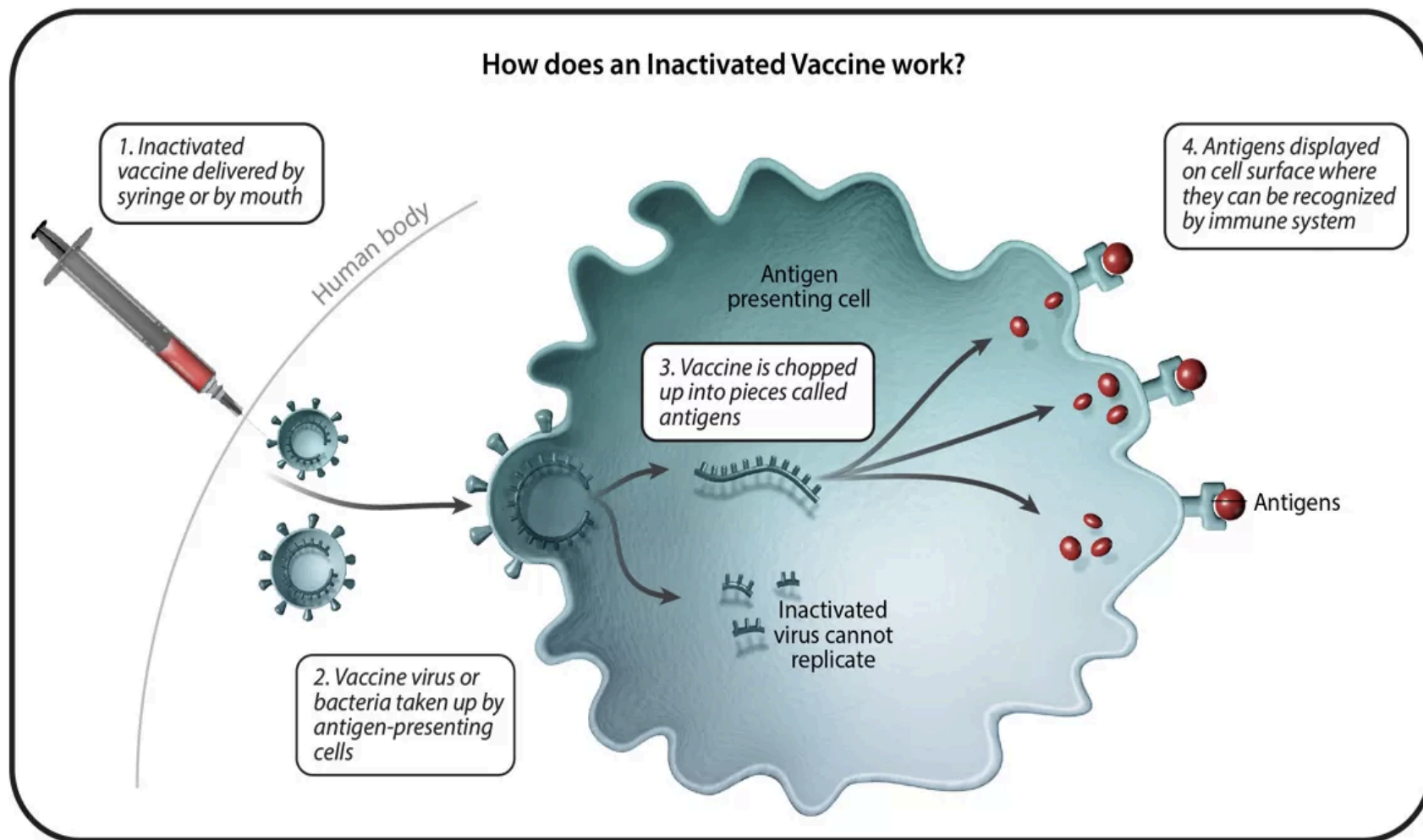
Vaccine Target

Inactivated vaccines target your body's antibody production. This is weaker than natural infection or live vaccines, so inactivated vaccines often require multiple doses.



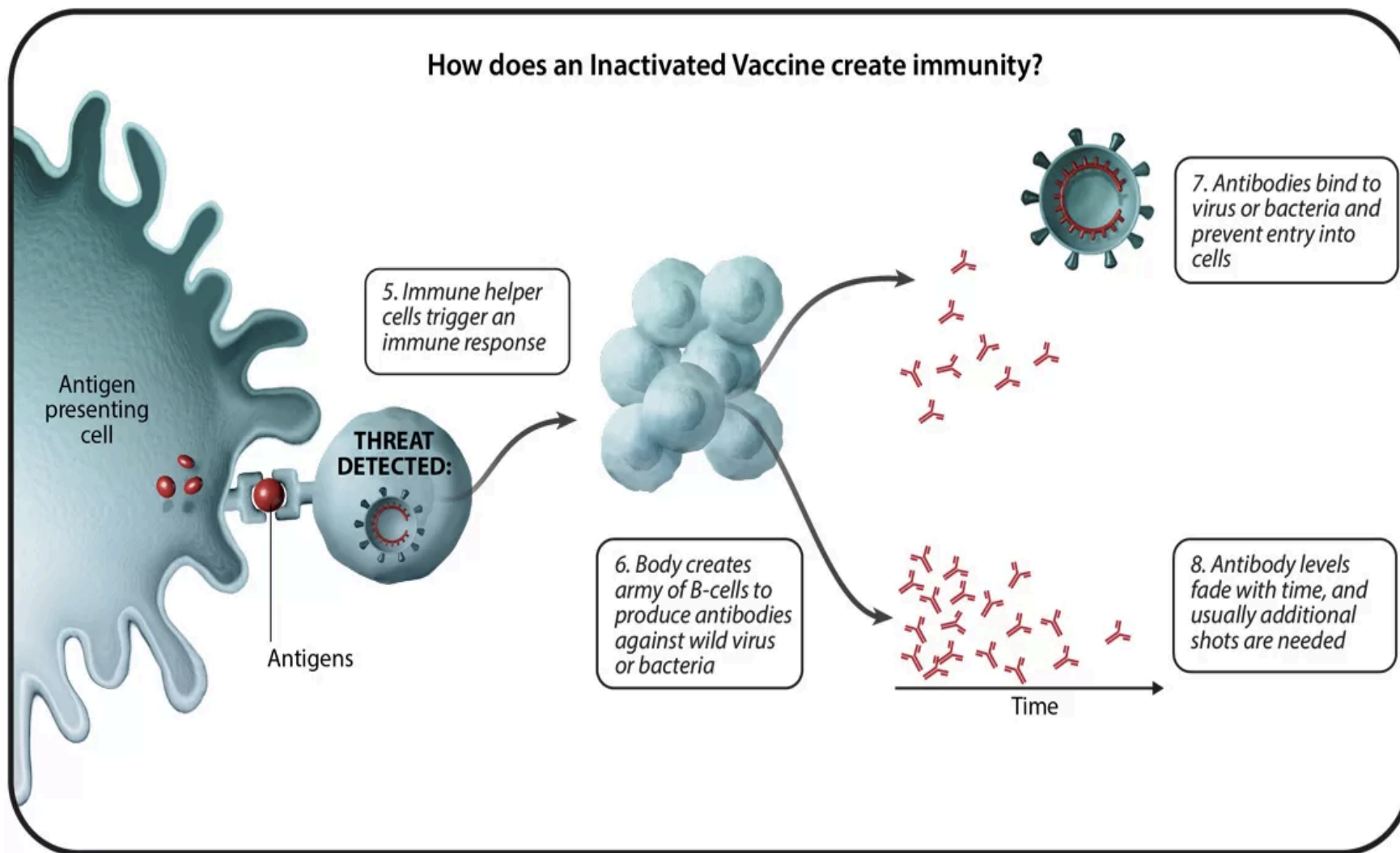
Инактивированные вакцины берут живой патоген и инактивируют или убивают его. Когда вакцина затем вводится человеку, инактивированный патоген достаточно силен, чтобы создать иммунный ответ, однако не способен вызвать заболевание. Часто требуется несколько доз, чтобы создать иммунитет и обеспечить полную защиту.

Инактивированные вакцины



Преимущества: инактивированные вакцины можно производить массово, и их изготовление относительно недорого

Инактивированные вакцины



Примеры: вакцина против полиомиелита, вакцина против гриппа.

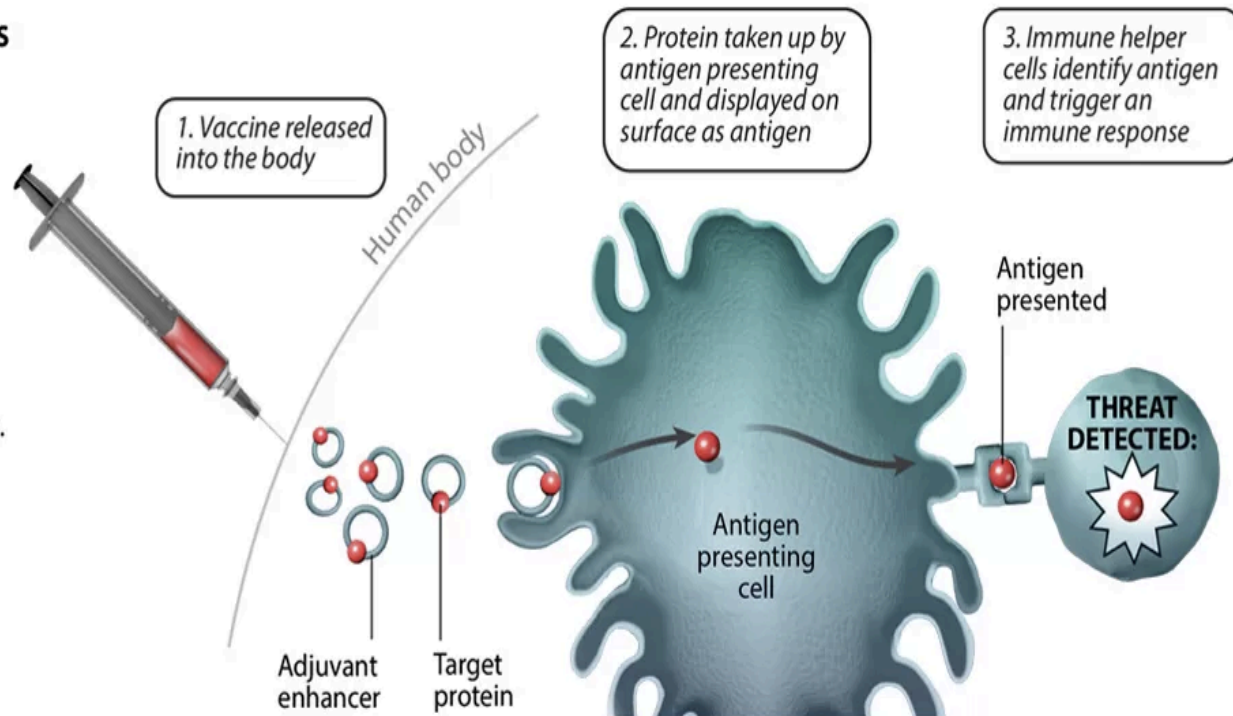
Субъединичные вакцины

What are Subunit (recombinant, polysaccharide, and conjugate) vaccines?

Subunit vaccines use a portion of a bacteria or virus to cause an immune response independent of its virus or bacteria of origin. Elements of subunit vaccines can be proteins, polysaccharide chains, or a combination of these.

PROTEIN VACCINES

Viral proteins are isolated in a lab, mixed with an adjuvant immune-system stimulator, and injected into the body to cause an immune response without the virus that makes you sick.

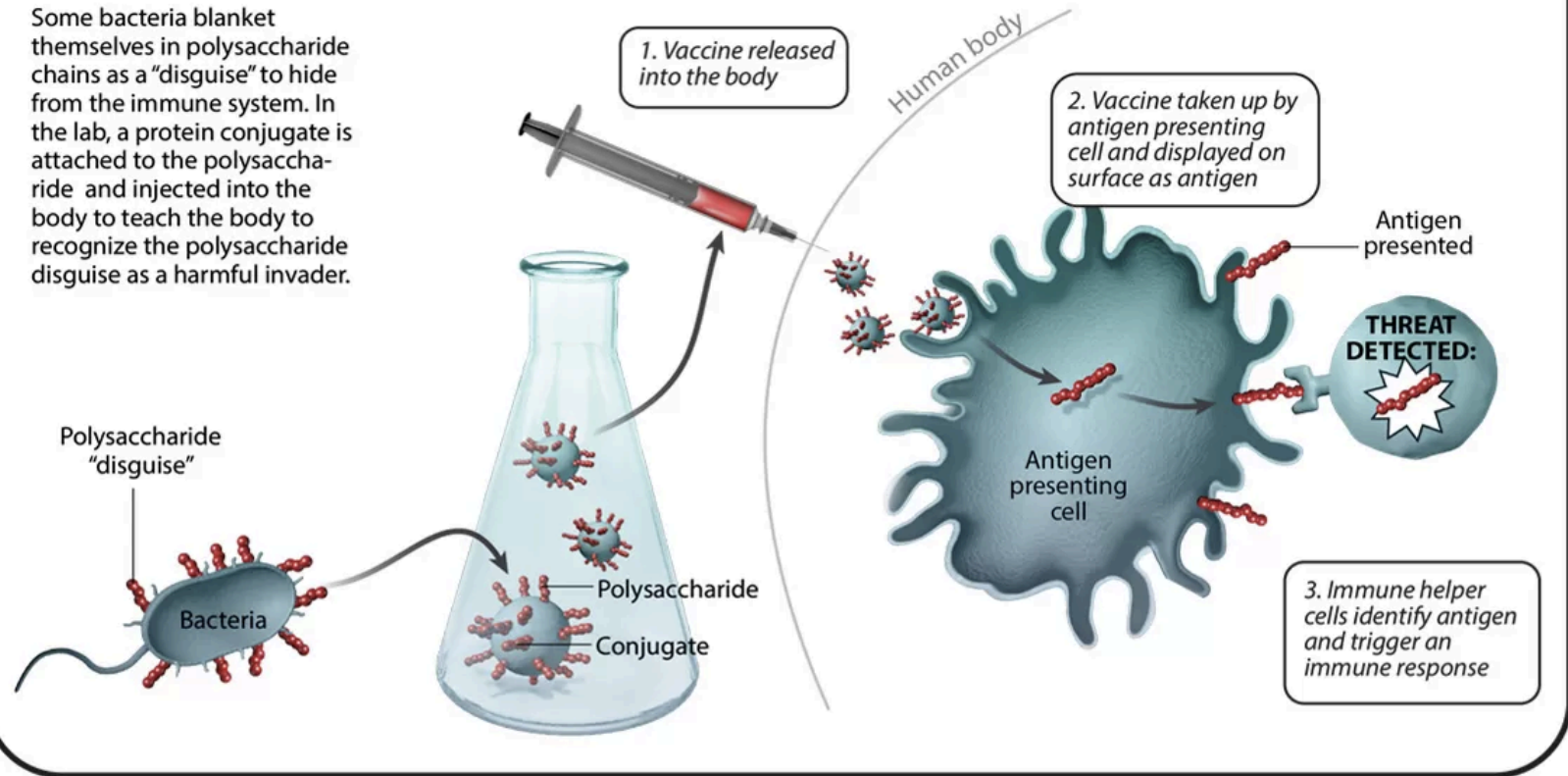


Субъединичные вакцины изготавливаются из части патогена, а не из целого организма, поэтому они не содержат живых патогенов. Некоторые важные субъединичные вакцины — это полисахаридные вакцины, конъюгированные вакцины и вакцины на основе белка.

Субъединичные вакцины

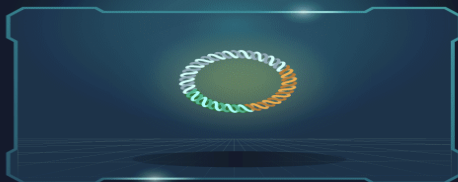
POLYSACCHARIDE AND CONJUGATE VACCINES

Some bacteria blanket themselves in polysaccharide chains as a "disguise" to hide from the immune system. In the lab, a protein conjugate is attached to the polysaccharide and injected into the body to teach the body to recognize the polysaccharide disguise as a harmful invader.



Преимущества: Субъединичные вакцины содержат только части патогена, а не весь организм, поэтому они не могут сделать вас больным или вызвать инфекцию. Это делает их подходящими для людей, которым не следует получать «живые» вакцины, например, для маленьких детей, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом.

ДНК-ВАКЦИНА



ДНК-вакцина запускает производство антигена собственными клетками организма, на что и реагирует иммунная система.

Плюсы:

- + быстрое производство
- + недорогое производство
- + безопасное производство

Минусы:

- ДНК плохо проникает в клетки
- плохо изученный на человеке способ
- изредка ДНК интегрируется в геном хозяина, но эта частота ниже частоты спонтанных мутаций



Публикация статьи о методе в 1992
Де-чу Танг, Майкл ДеВит, Стефан А. Джонсон

Успешные вакцины, созданные на этой платформе:

Вакцины для человека проходят разные фазы клинических испытаний. Есть вакцины, одобренные для ветеринарного использования.



Индия
ZyCoV-D
Zydus Cadila



Япония
AG0301-COVID19
Osaka University



США
INO-4800
Inovio Pharmaceuticals



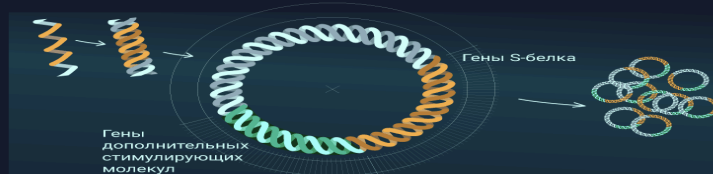
Южная Корея
GX-19
Genexine Consortium

ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИНЦИП РАБОТЫ ВАКЦИНЫ

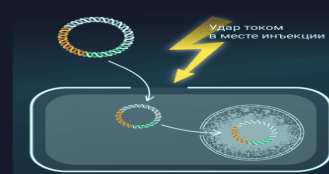
Изготовление плазмиды



На основе вирусной РНК производят искусственную одноцепочечную ДНК S-белка SARS-CoV-2.



Одноцепочечную ДНК удваивают и вставляют в плазмиду. Также в неё могут вставить дополнительные гены для повышения эффективности вакцины — например, гены цитокинов. После этого плазмиду **амплифицируют** (увеличивают количество) — и вакцина готова!



Удар током «продырявливает» клеточные мембраны, открывая доступ ДНК. Это называется **электропорацией**.

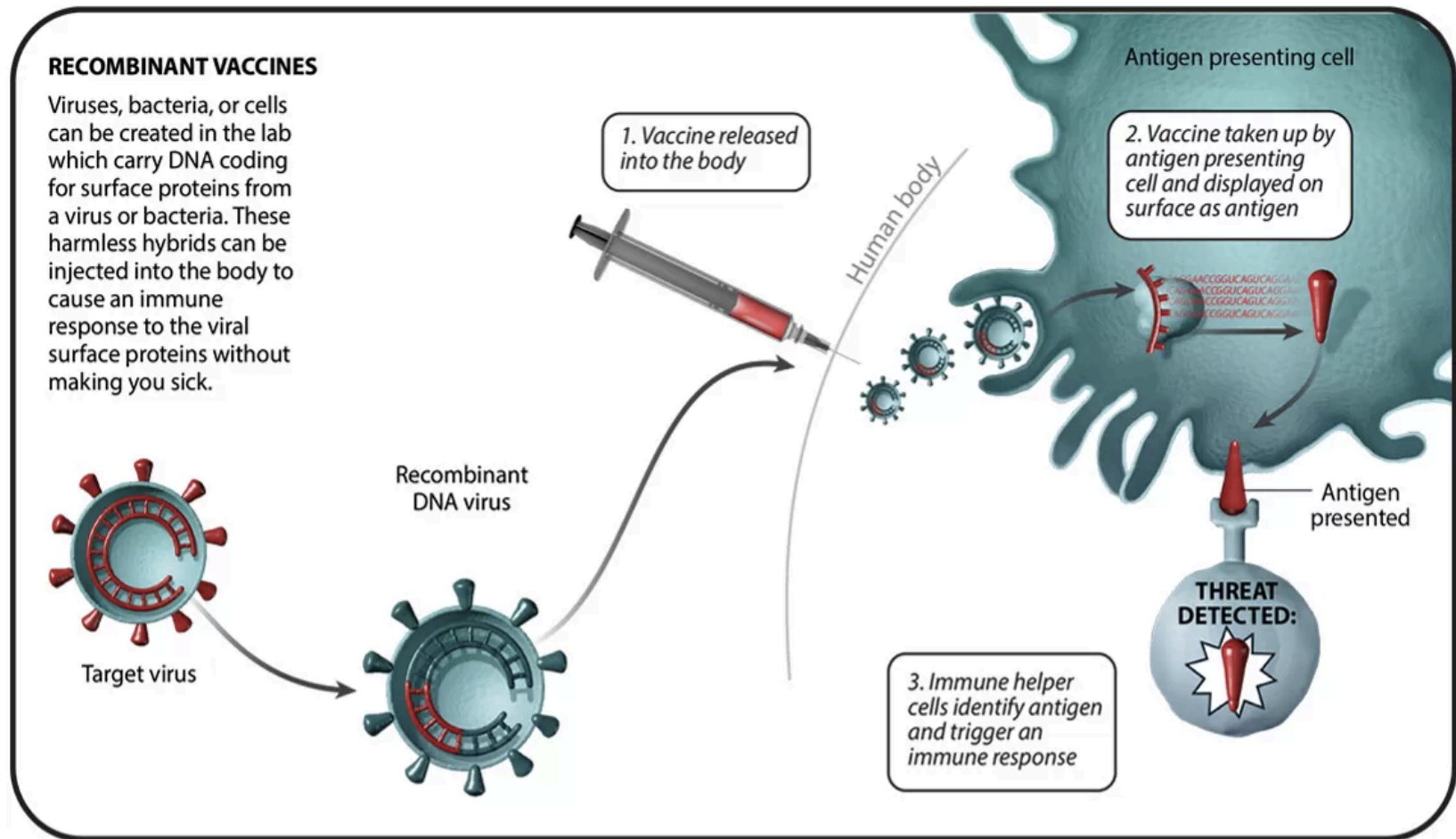
Принцип работы

Цитокины и другие стимулирующие молекулы способствуют более сильной иммунной реакции.



После того, как ДНК попала в ядро, с неё производится матричная РНК (мРНК). Используя мРНК, рибосома синтезирует аминокислотную последовательность, которая сворачивается в S-белок. Затем пузырьки с S-белком сливаются с клеточной мембраной. Иммунитет распознаёт S-белок как антиген, и организм запускает полноценный иммунный ответ.

Рекомбинантные и конъюгированные вакцины



Примеры: вакцина против гемофильной инфекции типа В (Hib) (конъюгированная), пневмококковая вакцина (полисахаридная или конъюгированная), вакцина против опоясывающего лишая (рекомбинантный белок), вакцина против гепатита В (рекомбинантный белок), бесклеточная вакцина против коклюша, MenACWY (конъюгированная).

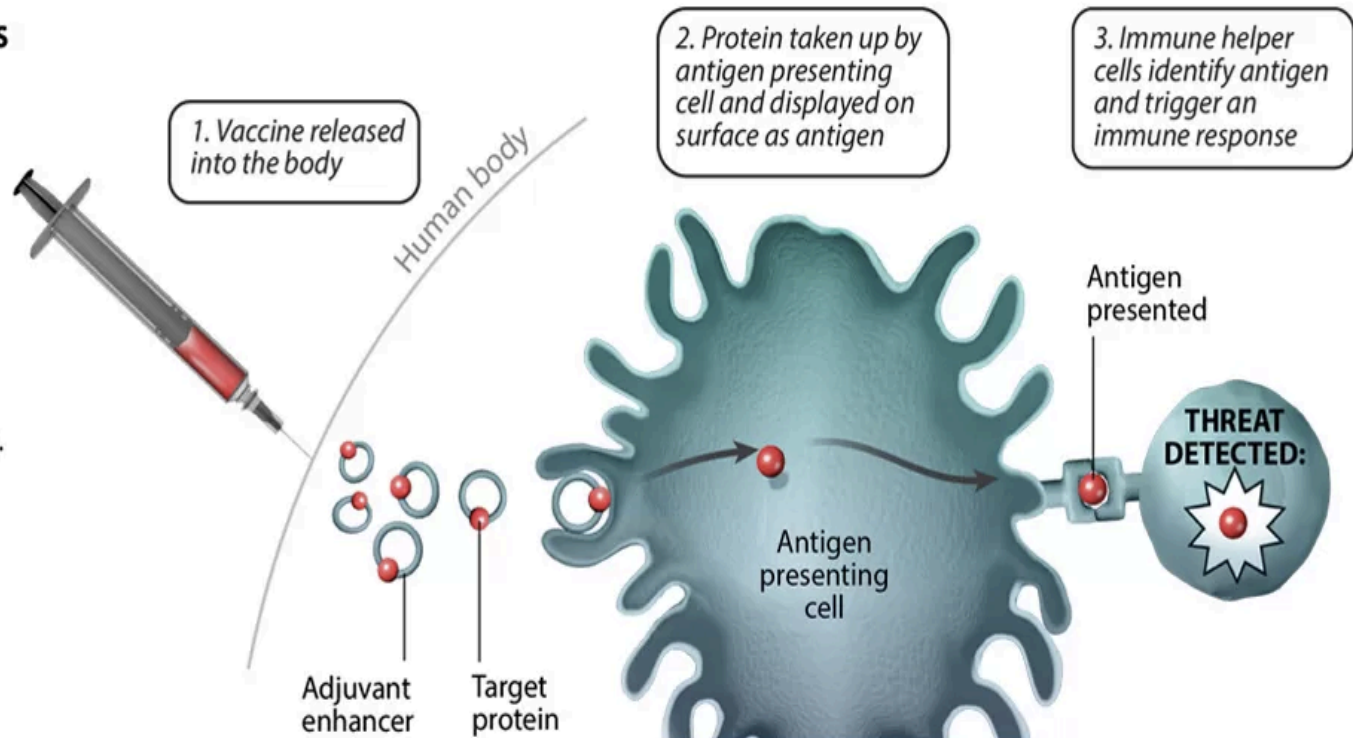
Рекомбинантные и конъюгированные вакцины

What are Subunit (recombinant, polysaccharide, and conjugate) vaccines?

Subunit vaccines use a portion of a bacteria or virus to cause an immune response independent of its virus or bacteria of origin. Elements of subunit vaccines can be proteins, polysaccharide chains, or a combination of these.

PROTEIN VACCINES

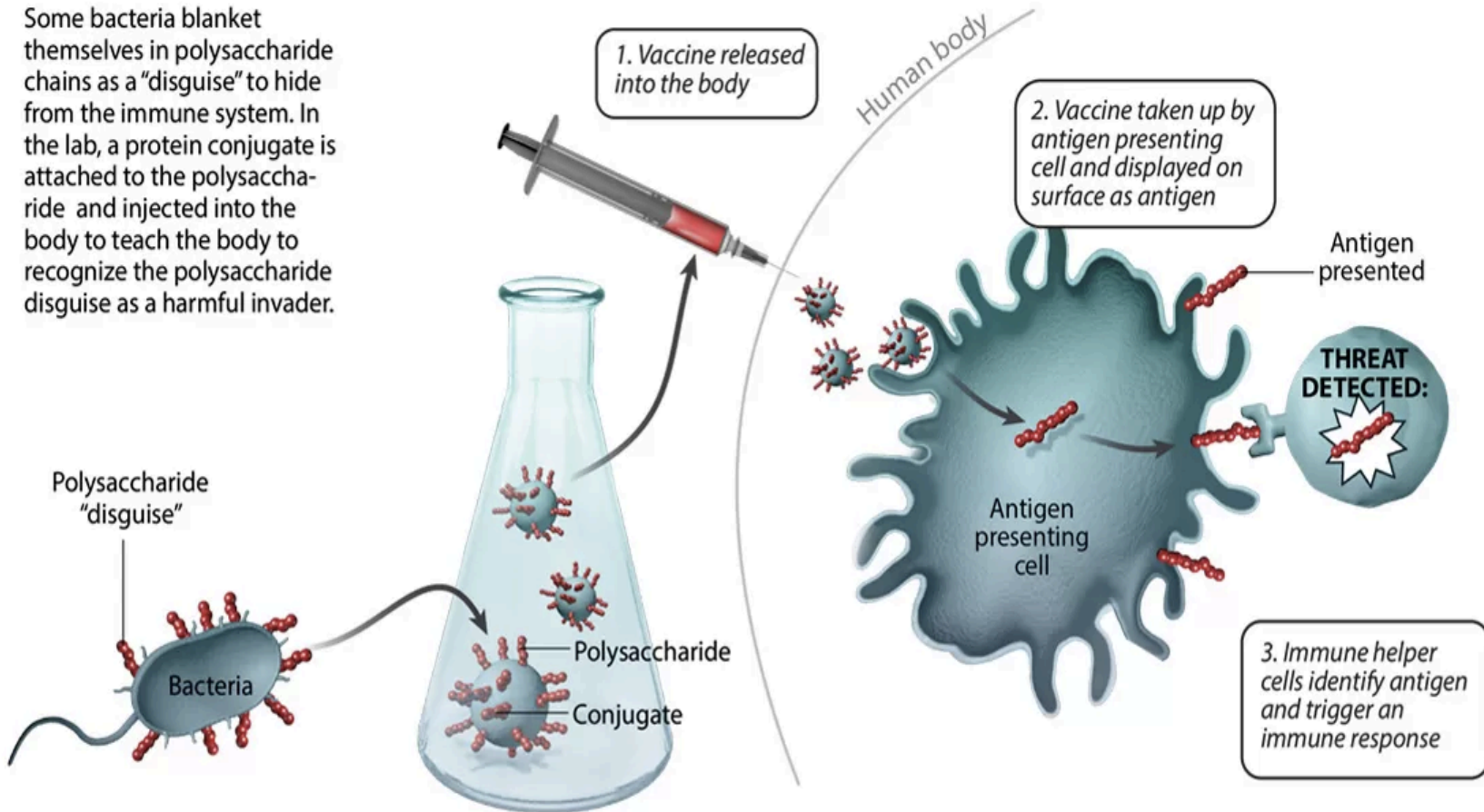
Viral proteins are isolated in a lab, mixed with an adjuvant immune-system stimulator, and injected into the body to cause an immune response without the virus that makes you sick.



Рекомбинантные и конъюгированные вакцины

POLYSACCHARIDE AND CONJUGATE VACCINES

Some bacteria blanket themselves in polysaccharide chains as a "disguise" to hide from the immune system. In the lab, a protein conjugate is attached to the polysaccharide and injected into the body to teach the body to recognize the polysaccharide disguise as a harmful invader.



РНК-ВАКЦИНА



РНК-вакцина запускает производство антигена собственными клетками организма, на что и реагирует иммунная система.

Плюсы:

- + быстрое производство
- + безопасное производство
- + высокая эффективность

Минусы:

- новая, еще не до конца изученная платформа
- вакцину нужно хранить при низких температурах



Публикация статьи о методе в 1993
Фредерик Мартинон и другие

Успешные вакцины, созданные на этой платформе:

Различные вакцины, в том числе для лечения рака, проходят разные фазы клинических испытаний.



США
mRNA-1273
Moderna



Германия
CVnCoV
CureVac



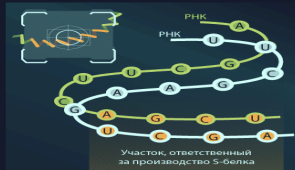
США, Индия
HGC019
HDT Bio,
Gennova Biopharmaceuticals



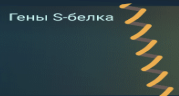
Германия, США
BNT162
Pfizer/BioNTech

ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИНЦИП РАБОТЫ ВАКЦИНЫ

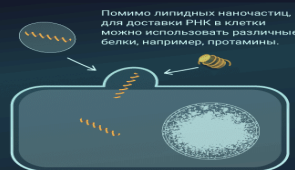
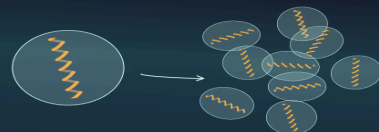
Изготовление липидных наночастиц с РНК



На основе вирусной РНК производят искусственную. Её часть, кодирующую S-белок, реплицируют в больших количествах.



Многие вирусы обладают РНК-геномом, и наш организм с осторожностью относится к любой РНК, которую он встречает вне клеток. Следовательно, если не защищать РНК, большая её часть будет уничтожена ферментами до попадания в клетку. Поэтому РНК упаковывают в липидные наночастицы — это и есть вакцина.



Полученные наночастицы сливаются с клеточной мембраной, и РНК выбрасывается внутрь клетки.

Принцип работы

Так как РНК не нужно проникать в ядро, и система доставки в липидных наночастицах довольно эффективна, РНК-вакцины вызывают более сильный иммунный ответ, чем ДНК-вакцины.



Используя мРНК (матричную РНК), попавшую в клетку, рибосома синтезирует аминокислотную последовательность, которая сворачивается в S-белок. Затем пузырьки с S-белком сливаются с клеточной мембраной. Иммунитет распознаёт S-белок как антиген, и организм запускает полноценный иммунный ответ.



Рекомбинантные и конъюгированные вакцины

RECOMBINANT VACCINES

Viruses, bacteria, or cells can be created in the lab which carry DNA coding for surface proteins from a virus or bacteria. These harmless hybrids can be injected into the body to cause an immune response to the viral surface proteins without making you sick.

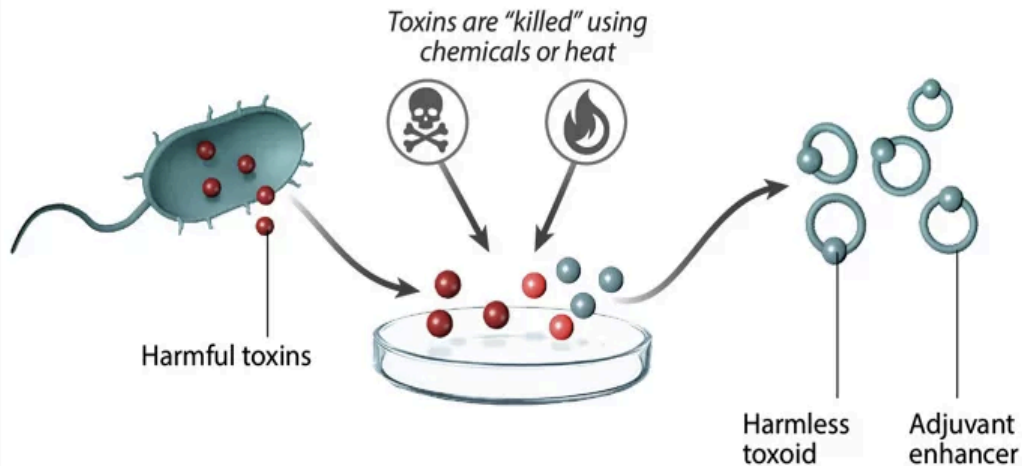


Анатоксиновые вакцины

What are Toxoid Vaccines?

Toxoid* vaccines neutralize the toxic activity created by bacteria, instead of the harmful bacteria itself, neutralizing activity which normally makes you sick.

WILD BACTERIA PRODUCING TOXINS



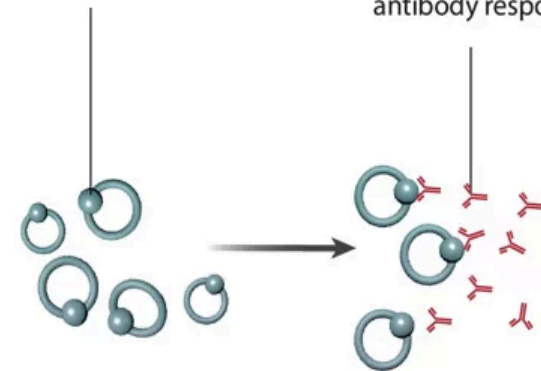
*Did You Know?: A toxoid is an inactivated, harmless form of a toxin.

Vaccine Target

The vaccine targets toxic activity, creating an antibody response to that toxin.

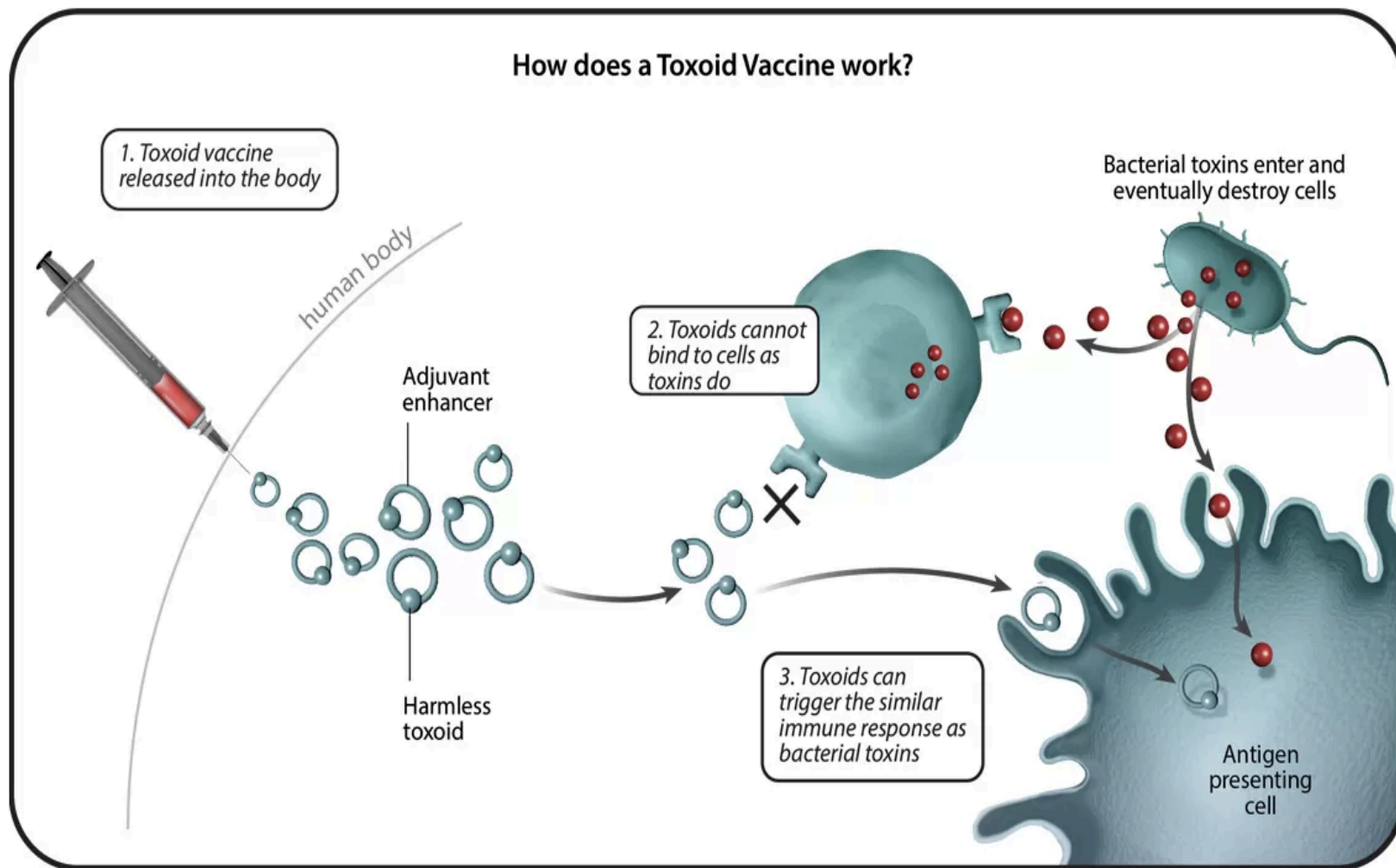
MECHANISM: Inactivated toxins

TARGET: Immune system antibody response



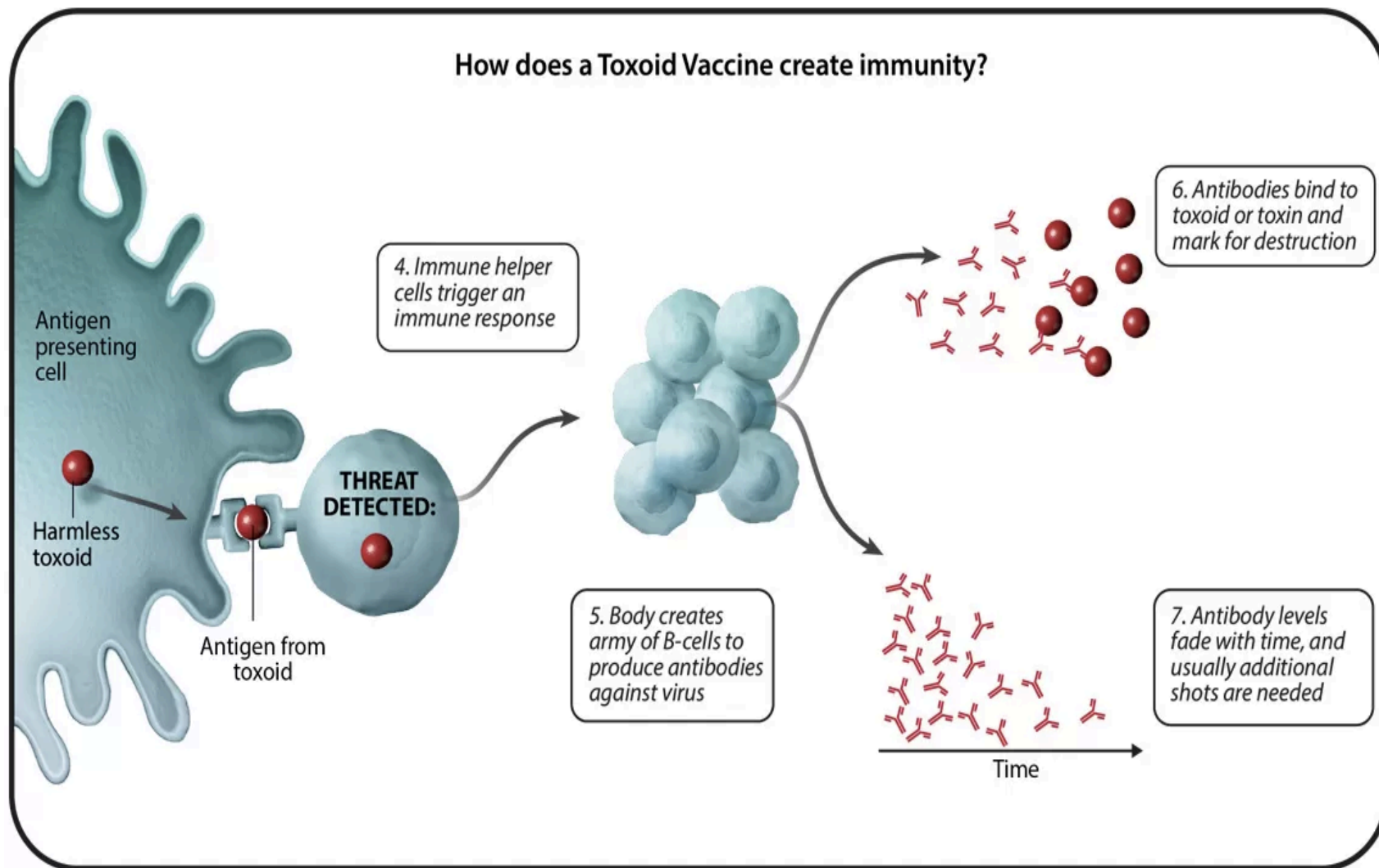
Анатоксиновые вакцины используют инактивированные токсины для воздействия на токсическую активность, создаваемую бактериями, а не на сами бактерии. «Цель анатоксиновых вакцин — дать людям возможность нейтрализовать эти токсины с помощью антител посредством вакцинации»

Анатоксиновые вакцины



Преимущества: Вакцины с анатоксином особенно хороши для профилактики некоторых заболеваний, вызываемых токсинами, таких как столбняк, дифтерия и коклюш. Ревакцинации обычно рекомендуются каждые 10 лет

Анатоксиновые вакцины



Примеры: вакцина против столбняка, вакцина против дифтерии.

ВЕКТОРНАЯ ВАКЦИНА



Векторная вакцина запускает производство антигена собственными клетками организма, на что и реагирует иммунная система.

Плюсы:

- + быстрое производство
- + безопасное производство
- + сильный клеточный иммунный ответ

Минусы:

- возможность иммунитета к выбранному вектору, из-за чего эффективность будет понижена, а повторное введение бессмысленно



Публикация статьи о методе в 1972
Дэвид А. Джексон,
Роберт Х. Симонс, Поль Берг

Успешные вакцины, созданные на этой платформе:

Вакцина от лихорадки Эболы.
Вакцины против других возбудителей проходят разные фазы клинических испытаний.



Китай
Convdecia (Ad5-nCoV)
CanSino Biologics



Великобритания
AZD1222
AstraZeneca,
Oxford University



США
Ad26.COV2.S
Johnson & Johnson



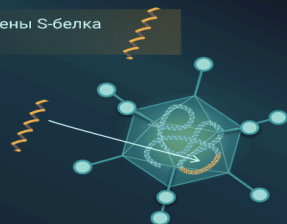
Россия
Спутник-V
НИЦЭМ
им. Н.Ф. Гамалеи

Векторные вакцины могут быть изготовлены на основе бактерий или вирусов — векторов. Большинство разрабатываемых в 2020 году векторных вакцин от COVID-19 сделаны на основе аденовирусов.

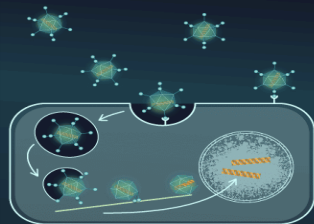
ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИНЦИП РАБОТЫ ВАКЦИНЫ

Объединение аденовируса с генами коронавируса

Гены S-белка



В геном аденовируса, у которого удалили необходимые для репликации гены, вставляют ДНК S-белка. Полученный вирус используют как вакцину.



После инъекции аденовирус внедряется в клетки и на микротрубочках подвезжает к ядру, где его ДНК проникает внутрь.



Иногда используется живой, способный к репликации вектор, в который вставляют необходимый ген. Такие вакцины будут более эффективными, но и менее безопасными.

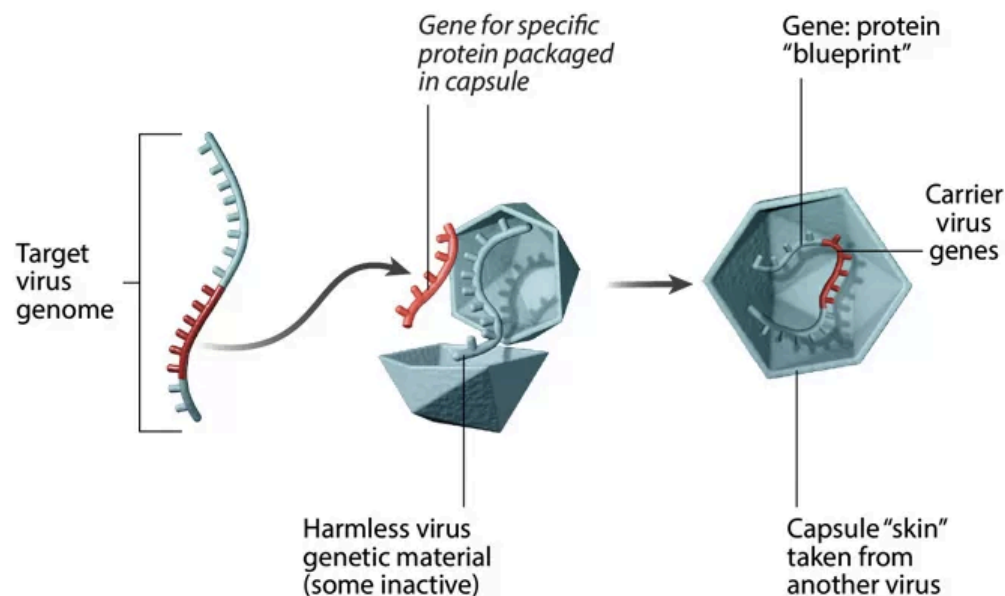
В ядре происходит синтез мРНК на основе ДНК, с помощью мРНК рибосомы синтезируют аминокислотную последовательность. Затем она сворачивается в S-белок, и пузырьки с S-белком сливаются с клеточной мембраной. Иммунитет распознаёт S-белок как антиген, и организм вырабатывает иммунный ответ.



Вакцины на основе вирусных векторов

What is a Viral Vector Vaccine?

Made of a small section of a virus' genetic material - the instructions or 'blueprint' for a specific protein. The viral capsule or shell from another virus carries the gene safely to your cells.



Vaccine Target

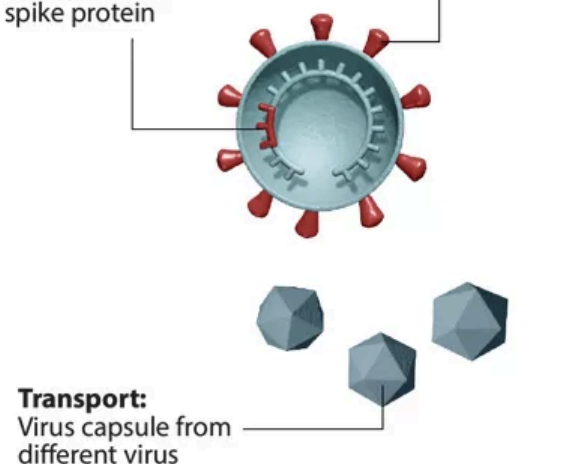
The AstraZeneca and Johnson & Johnson COVID viral vector vaccines carry genetic code for the spike protein, and build immunity against invaders carrying it on their surface.

MECHANISM:

Genetic "blueprint" for spike protein

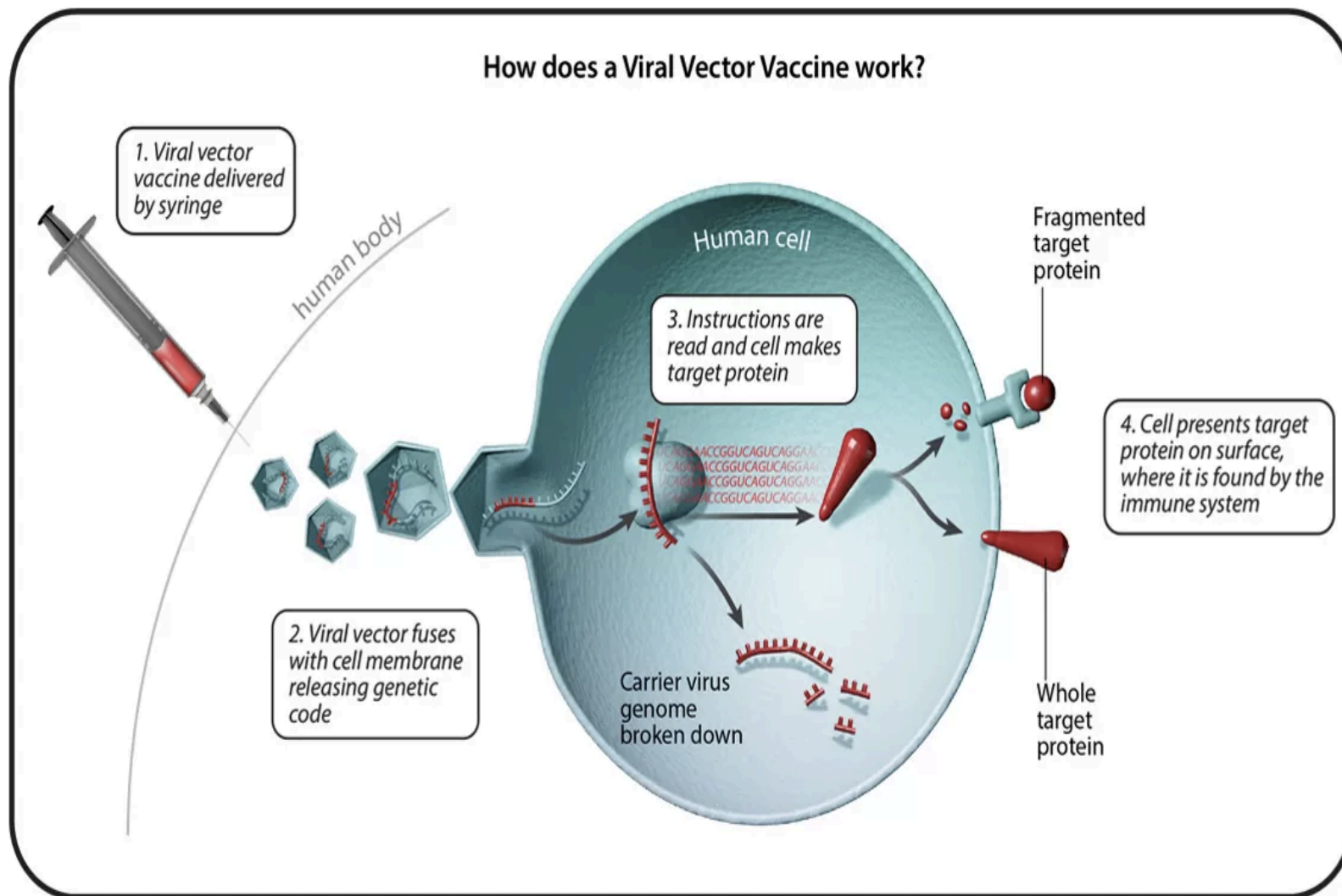
TARGET:

Spike protein



Вакцины на основе вирусных векторов используют безвредный вирус для доставки в клетки хозяина генетического кода антигена, с которым должна бороться иммунная система. По сути, они представляют собой систему доставки генов. При этом доставляется информация об антигене, которая запускает иммунный ответ организма.

Вакцины на основе вирусных векторов

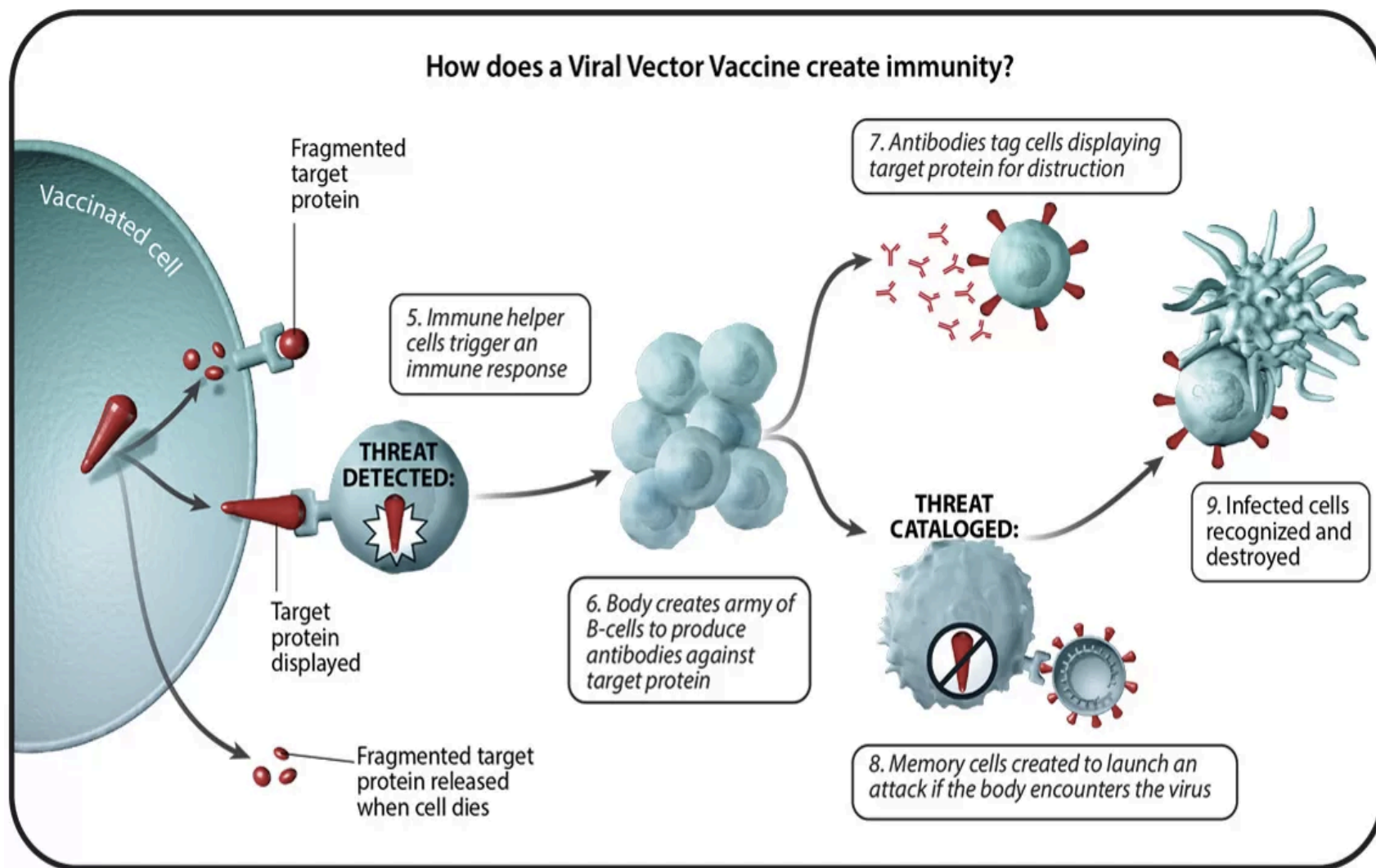


Преи

для развития иммунитета достаточно одной дозы прививки. Для поддержания иммунитета могут потребоваться ревакцинации.

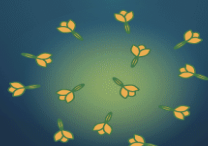
ично

Вакцины на основе вирусных векторов



Примеры: вакцина против Эболы, вакцина против COVID-19 (AstraZeneca и Johnson & Johnson)

БЕЛКОВАЯ ВАКЦИНА



Белки в белковой вакцине являются антигенами, на которые реагирует иммунная система.

Плюсы:

- + быстрое производство
- + безопасное производство

Минусы:

- низкая эффективность
- только гуморальный иммунный ответ
- сложности с получением качественного белка



Первое применение в 1923
Александр Гленни
Вакцина от дифтерии

Успешные вакцины, созданные на этой платформе:

Вакцины от дифтерии, столбняка.



США
NVX-CoV2373
Novavax



Тайвань
Adimunne



Австралия
Clover Australia & GSK



Китай
ZF2001
Anhui Zhifei



Франция, Великобритания
Sanofi, GSK



Россия
ЭпиВакКорона
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

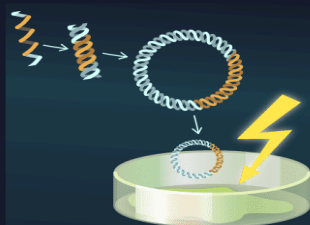
* Пептидная вакцина.

ПОЛУЧЕНИЕ ВАКЦИНЫ

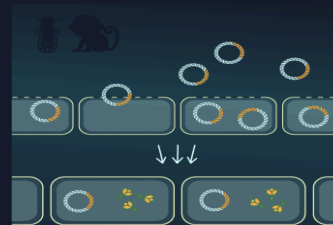
Наработка белка в клеточных культурах



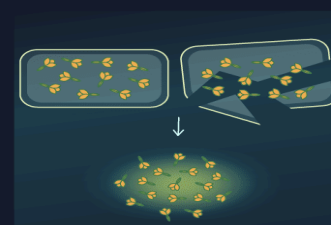
На основе вирусной РНК производят искусственную одноцепочечную ДНК S-белка SARS-CoV-2.



Синтезированную ДНК удваивают и вставляют в плазмиду. Затем плазмидой заражают клеточные культуры.



Заражённые клеточные культуры производят S-белок. Для производства используют клетки насекомых и млекопитающих.

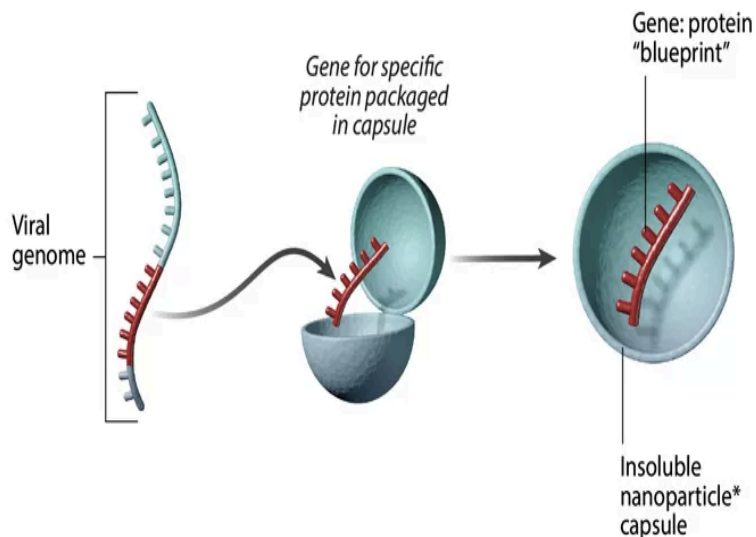


После наработки S-белка клетки разрушают, S-белок очищают. Полученный раствор можно использовать как вакцину.

Вакцины на основе матричной РНК (мРНК)

What is the Messenger RNA (mRNA) vaccine?

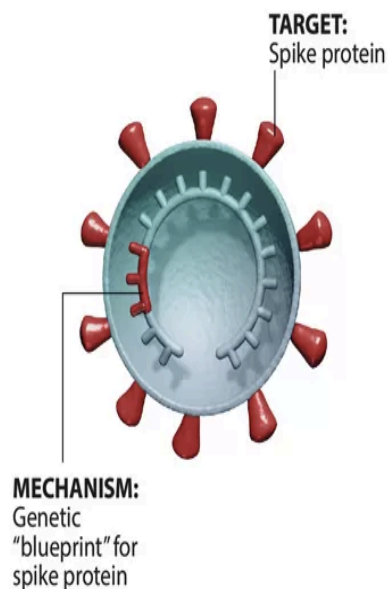
Made of a small section of a virus' genetic material - the instructions or 'blueprint' for a specific protein. A insoluble nanoparticle* capsule carries the gene safely to your cells.



*Did You Know?: "Nano" means small.

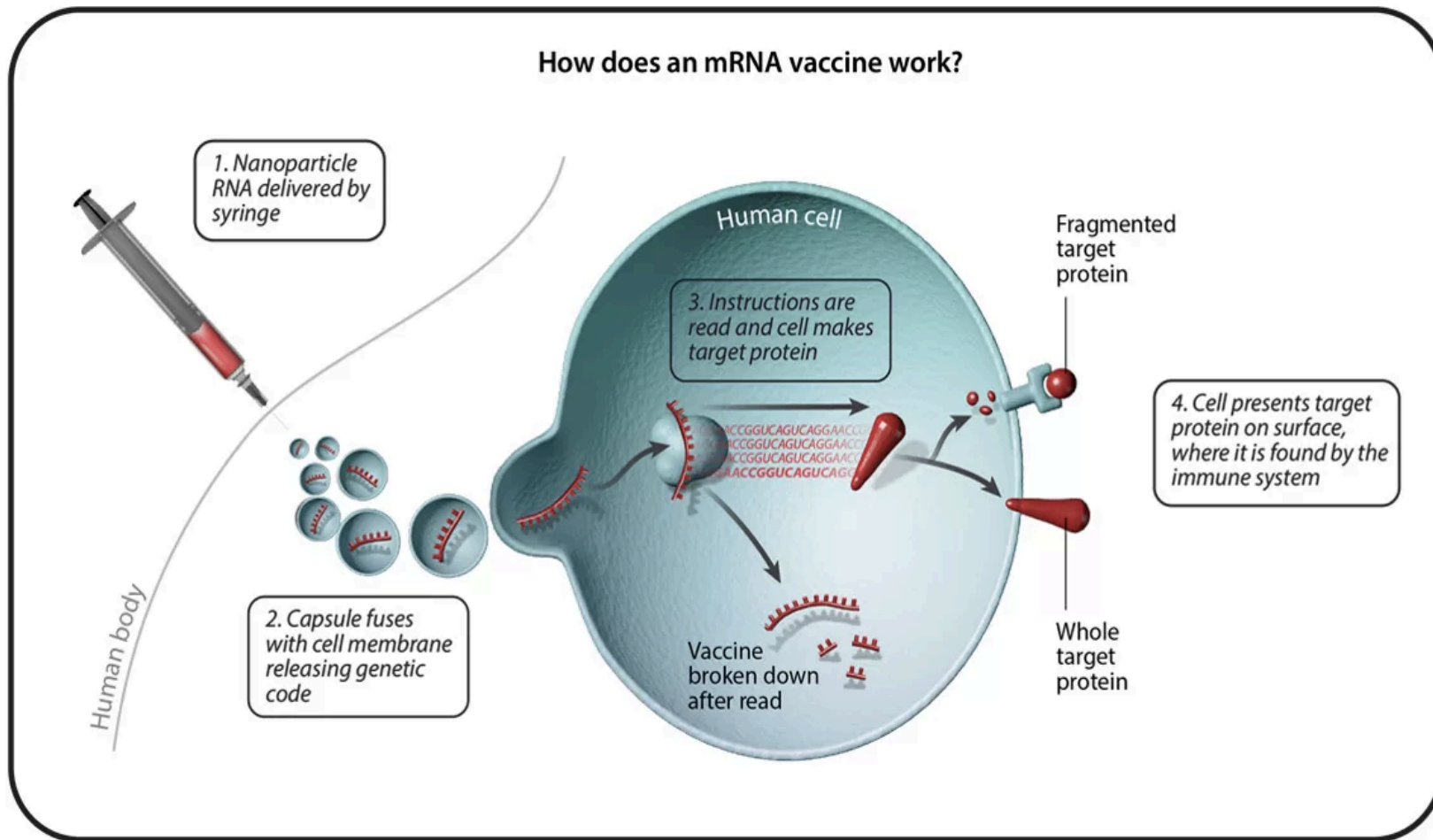
Vaccine Target

Pfizer's mRNA COVID vaccine carries the genetic blueprint for the spike protein. Your body will make this protein and build immunity against any invaders carrying it on their surface.



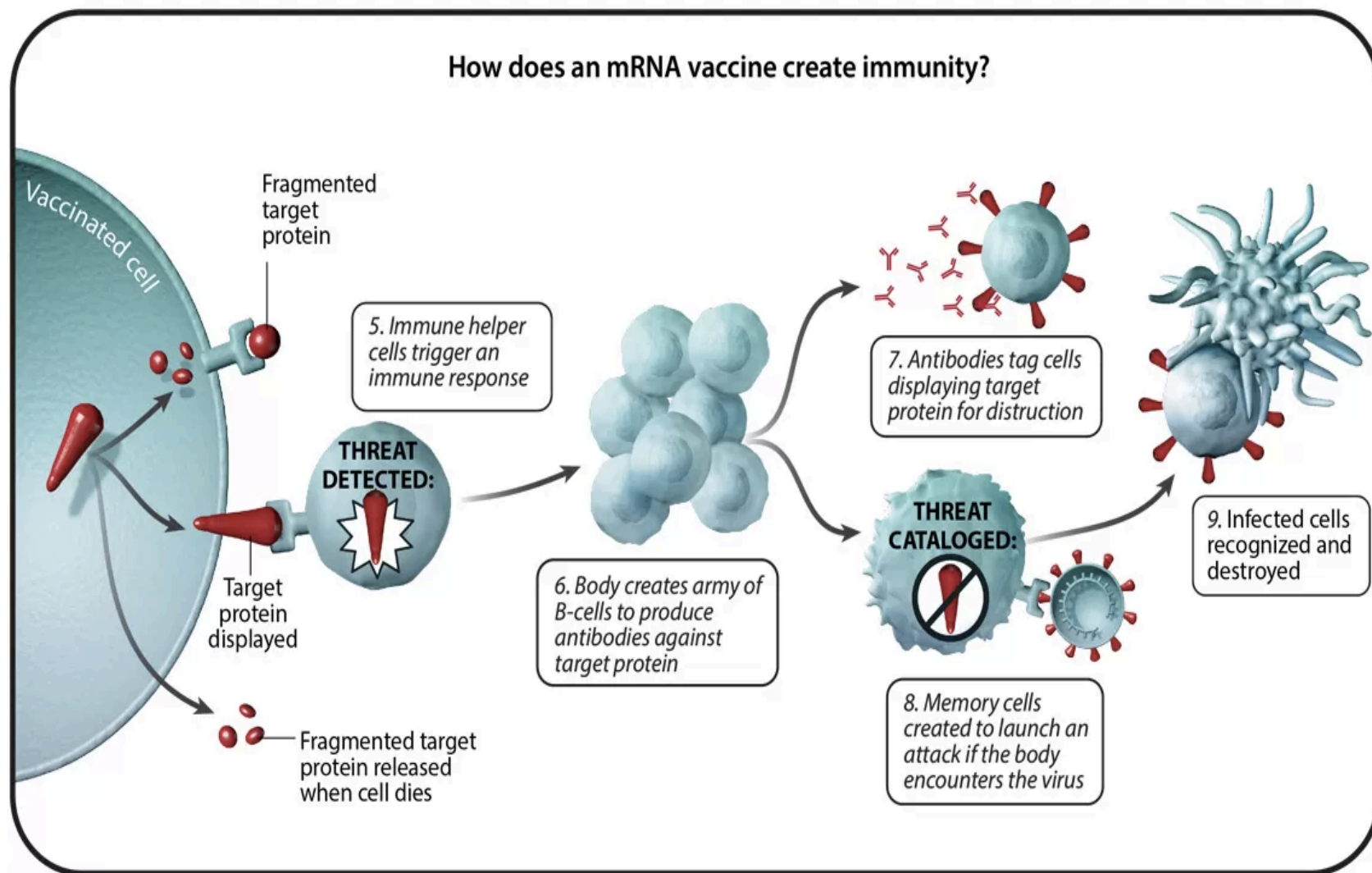
Одной из новейших и самых захватывающих областей в технологии вакцин является использование вакцин мРНК. В отличие от обычных вакцин, на выращивание которых могут уйти многие месяцы или даже годы, вакцины мРНК можно разрабатывать быстро, используя генетический код патогена. Когда вводится вакцина мРНК, материал РНК «учит» наш организм, как производить определенный тип белка, который уникален для вируса, но не делает человека больным. Белок запускает иммунный ответ, который включает в себя выработку антител, распознающих белок. Таким образом, если человек когда-либо подвергнется воздействию этого вируса в будущем, организм будет иметь готовые антитела.

Вакцины на основе матричной РНК (мРНК)



Преимущества: «Это очень мощная технология, позволяющая быстро создавать много вакцин. Преимущество в том, что технология очень легко адаптируется. Мы можем потенциально войти и изменить мРНК в формуле, чтобы нацелиться на новый антиген, и можем относительно быстро изготовить много высококачественного вакцинного материала».

Вакцины на основе матричной РНК (мРНК)



КАЖДАЯ ВАКЦИНА ПРОХОДИТ ЧЕТЫРЕ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

ФАЗА I

Исследуют молодых
здоровых людей
≈ 50 человек



Иммуногенность



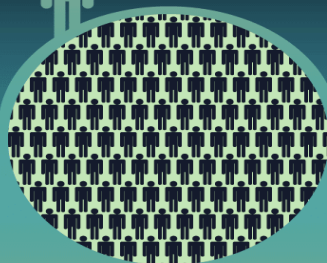
Нежелательные
явления



Оптимальная
дозировка

ФАЗА II

Исследуют все
группы населения
≈ 500 человек



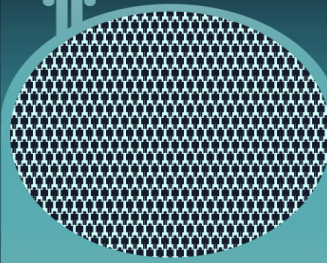
Иммунологическая
эффективность



Оптимальная
дозировка

ФАЗА III

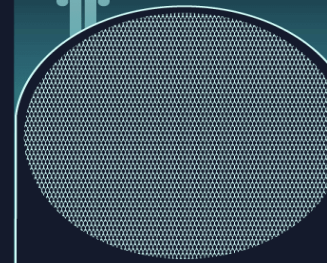
Исследуют все
группы населения
≈ 1000 человек



Профилактическая
эффективность

ФАЗА IV

Исследуют все
группы населения
≈ 1 000 000 человек



Данные о работе вакцины
собираются в течение
длительного времени
в разных группах пациен-
тов и/или в комбинации
с другими препаратами;
оценивается эпидемиоло-
гическая эффективность.

Одобрение вакцины

Обычно для прохождения
вакциной всех фаз клини-
ческих испытаний требуется
несколько лет. Однако
в условиях всемирной пан-
демии этот срок удалось
существенно сократить,
а некоторые фазы исследо-
ваний объединить.

Разработка вакцины
в обычных условиях



Разработка вакцины
в период пандемии



Иммуногенность — способность вызывать
иммунный ответ.

Иммунологическая эффективность — сравни-
тельная оценка результатов титров специ-
фических антител в сыворотках крови, взятых
до и после вакцинации как в основной,
так и в контрольной группах.

Профилактическая эффективность — потен-
циальные защитные свойства вакцины,
которые оцениваются в контролируемых
клинических исследованиях путём сравнения
показателей заболеваемости в группе приви-
тых и получивших плацебо.

Эпидемиологическая эффективность — оцен-
ка эффективности иммунизации при примене-
нии вакцины на практике.

* Ниже вакцины, разрешенные для раннего или экстренного использования,
отмечены как находящиеся на IV фазе клинических испытаний.

Будущее вакцинации

Вакцинация — главный способ борьбы с патогенами. Это единственный известный нам способ создать защиту у еще не болевшего человека. Массовая вакцинация открывает возможности не только для предотвращения эпидемий, но и для полного уничтожения болезни.

Среди новых мишеней вакцинопрофилактики — ВИЧ и вирус Зика.

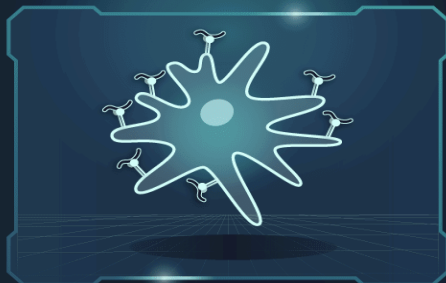
Новые способы доставки антигенов в организм:

- **концепция ДНК-вакцин**, предполагающая введение в тело пациента не самих белков, а генов, кодирующих их. Часть клеток иммунной системы начинает самостоятельно производить нужные антигены и активирует иммунный ответ на них.
- разработка терапевтических онковакцин, позволяющих бороться со злокачественными новообразованиями так же, как с инфекциями. Используются методы нагрузки иммунных клеток опухолевыми белками вне организма с последующим возвратом их в циркуляцию.

Так что в будущем мы можем увидеть еще не одну победу вакцинации над самыми агрессивными и неожиданными противниками.

БУДУЩЕЕ УЖЕ НАСТУПИЛО

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННЫХ АПК



Из человеческих клеток или клеток других организмов создаются искусственные АПК, которых модифицируют так, чтобы они презентировали S-белок. После эти АПК вводят пациенту, и они помогают организму в формировании клеточного иммунного ответа. Такая вакцина не спасёт от заражения, зато способствует более лёгкому течению болезни.

Также искусственные АПК используют для лечения рака: например, есть вакцина для терапии метастатической меланомы, прошедшая первую фазу клинических испытаний.

Плюсы:

+ сильный клеточный иммунный ответ

Минусы:

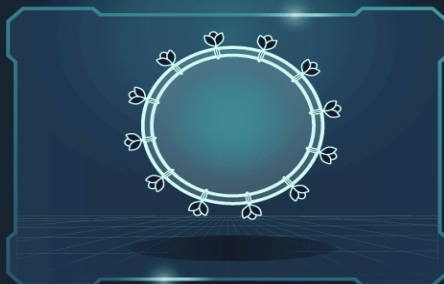
- медленное производство
- сложно хранить и перевозить
- только клеточный иммунный ответ
- это не массовая вакцина, подходящая для остановки эпидемии



🇨🇳 **Китай**

–
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ



Вирусоподобные частицы очень похожи на настоящие вирусы — у них тоже есть мембранная оболочка со встроенными в неё белками. Из-за сходства иммунная система хорошо распознает вирусоподобные частицы в качестве антигенов и запускает сильный иммунный ответ.

На основе вирусо-подобных частиц уже существует несколько одобренных вакцин: от папилломавируса человека, вируса гепатита В. Недавно получила лицензию вакцина от малярии.

Плюсы:

- + безопасное производство
- + сильный клеточный иммунный ответ

Минусы:

- сложное и медленное производство
- особые условия хранения
- слабый гуморальный иммунный ответ



🇺🇸 **США**

–
Merck, IAVI



🇨🇦 **Канада**

CoVLP
Medicago

* Испытания остановлены из-за выявленной низкой эффективности.

Миф №1. Вакцины сами вызывают заболевания

В реальности большинство подобных сообщений относится к разряду мифов. Серьезных осложнений вакцины практически никогда не вызывают. Побочные эффекты возникают редко и включают в себя признаки начавшейся иммунной реакции, такие как повышение температуры или слабость. Применение живых вакцин при иммунодефиците может спровоцировать серьезные заболевания, поэтому вакцинация больных людей должна строго контролироваться. Современные исследования показывают, что вакцины — одни из самых безопасных средств защиты от инфекций.

Миф №2. Одновременная прививка против нескольких заболеваний может привести к негативным последствиям, особенно для ребенка

На самом деле природа в этот же год жизни предоставляет иммунитету младенца куда больше задач, нежели любая вакцина. Одна только колонизация его тела микроорганизмами сводит нагрузку от всех «календарных» вакцин к уровню статистической погрешности: в кишечник младенца постоянно проникают тысячи новых видов микробов, которые иммунитету нужно рассортировать, изгнать патогенных и взять под контроль полезных. Кроме того, надо понимать, что иммунный ответ на каждый антиген возникает независимо. В-лимфоцит, подбирающий антитело к оболочке возбудителя кори, не станет делать свою работу хуже, если рядом с ним другой лимфоцит будет упражняться с антигенами вируса краснухи. Использование комбинированных вакцин позволяет сократить количество посещений врача, болезненных уколов и финансовых затрат.

Миф №3. Без вакцин можно было бы и обойтись, болезни и так победили бы гигиеной

Если посмотреть исторические данные по заболеваемости, легко заметить, что ее интенсивность падает с улучшением качества жизни. Но если отметить на этих графиках точку начала полномасштабных программ вакцинации, станет ясно, насколько велик этот качественный скачок. Гигиена помогла придавить инфекции, но лишь вакцины по-настоящему загнали их в подполье.

Инфекционные заболевания, против которых нет вакцин

- ❖ ВИЧ,
- ❖ герпес,
- ❖ сифилис,
- ❖ проказа,
- ❖ малярия,
- ❖ хламидиоз и т.д.

Причины:

- Изменчивость возбудителя (ВИЧ)
- Генетическое разнообразие возбудителя - для ВИЧ характерна очень быстрая скорость мутации. За две недели в организме он мутирует, иммунная система не успевает за этим.
- Вирус или бактерия могут иметь множественность серотипов. Вакцины могут покрыть лишь часть этого разнообразия. Есть бактерии, которые не выделяют почти антигенов. Это относится к одноклеточным грибам, например кандидоз или пневмокок.