НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
XI БАЙКАЛЬСКИЙ ФОРУМ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 2023
СИНЕРГИЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ

40 ЛЕТ БЕЗ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ

Бобкова Марина Ридовна

Иркутск, 24 августа 2023 г.

ВИЧ-инфекция в мире (ВОЗ, 2021)

Summary of the global HIV epidemic, 2021

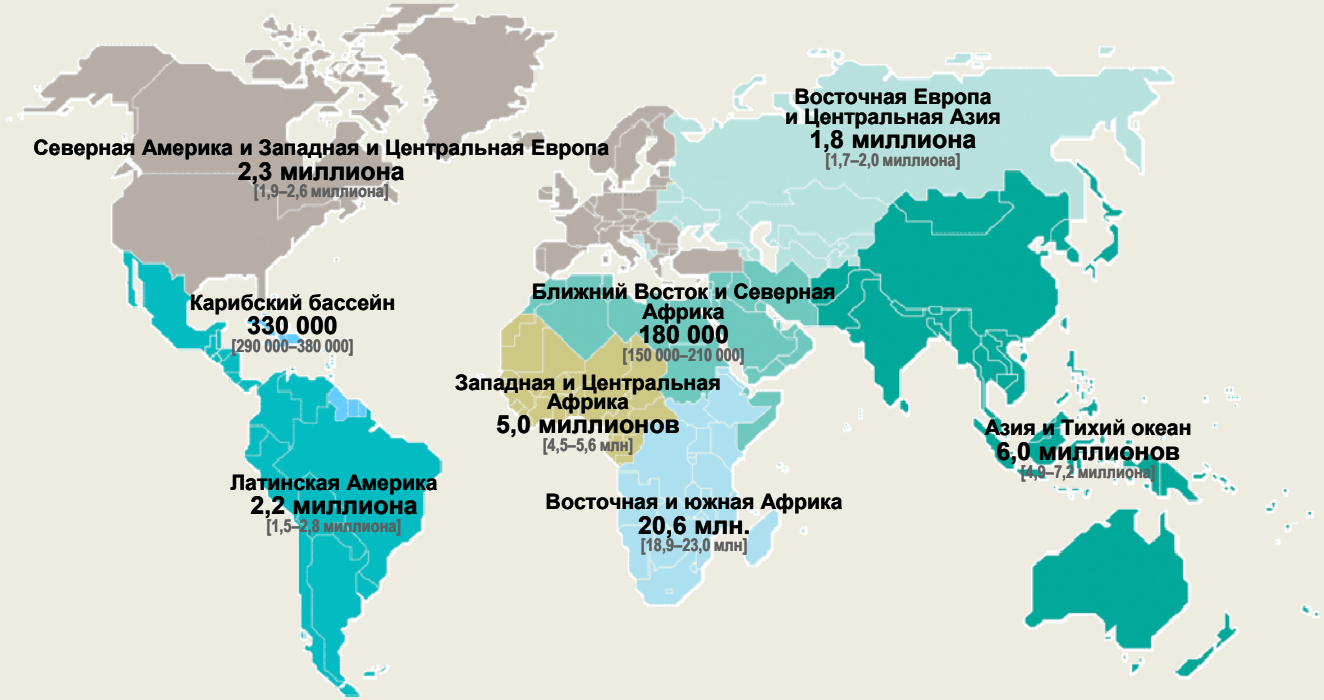
	People living with HIV in 2021	People acquiring HIV in 2021	People dying from HIV-related causes in 2021
Total	38.4 million [33.9–43.8 million]	1.5 million [1.1–2.0 million]	650 000 [510 000–860 000]
Adults (15+ years)	36.7 million [32.3–41.9 million]	1.3 million [990 000–1.8 million]	560 000 [430 000–740 000]
Women (15+ years)	19.7 million [17.6–22.4 million]	640 000 [480 000–870 000]	240 000 [180 000–320 000]
Men (15+ years)	16.9 million [14.6–19.7 million]	680 000 [500 000–920 000]	320 000 [250 000–430 000]
Children (<15 years)	1.7 million [1.3–2.1 million]	160 000 [110 000–230 000]	98 000 [67 000–140 000]

Source: UNAIDS/WHO estimates

Updated: July 2022

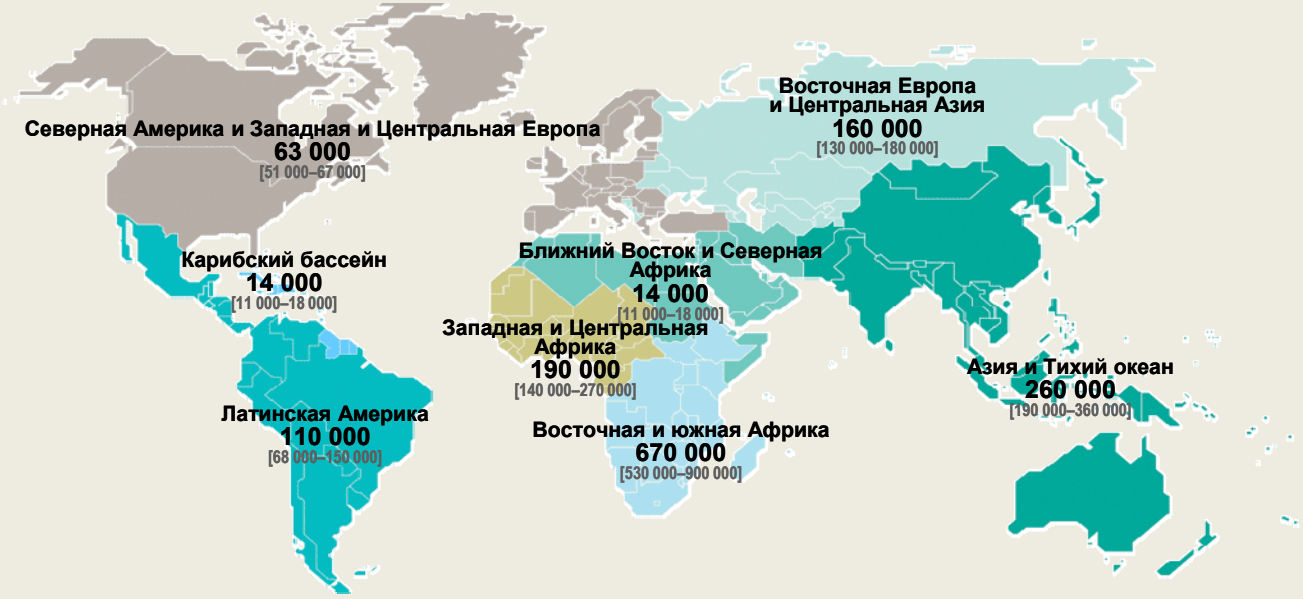
World Health Organization

Взрослые и дети, живущие с ВИЧ | 2021



Итого: 38,4 млн. [33,9–43,8 млн]

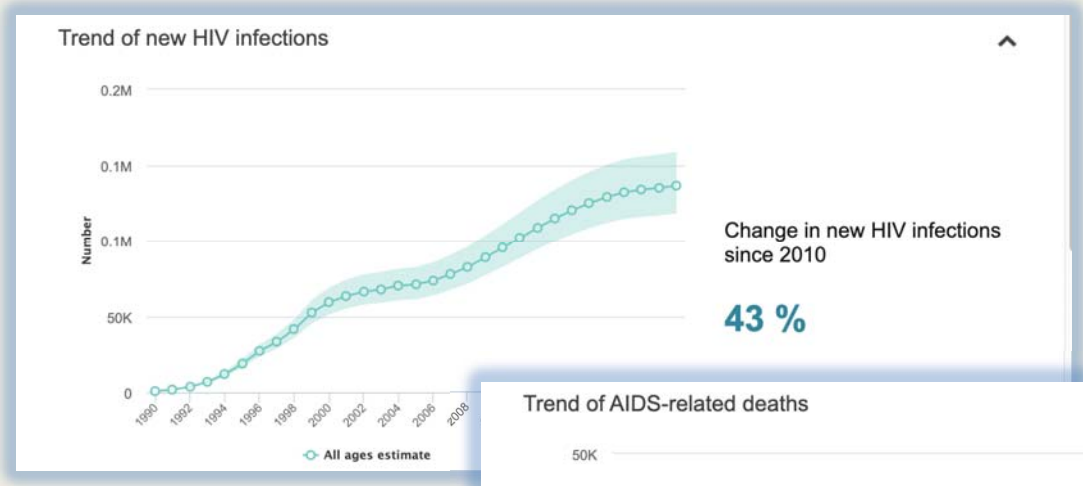
Расчетное число взрослых и детей, впервые инфицированных ВИЧ | 2021 г.

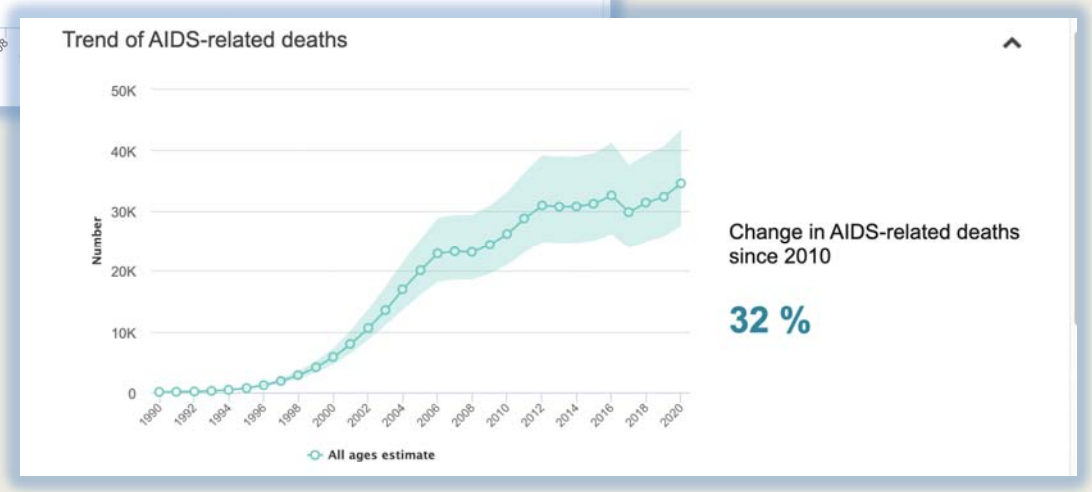


Всего: 1,5 миллиона [1,1–2,0 миллиона]

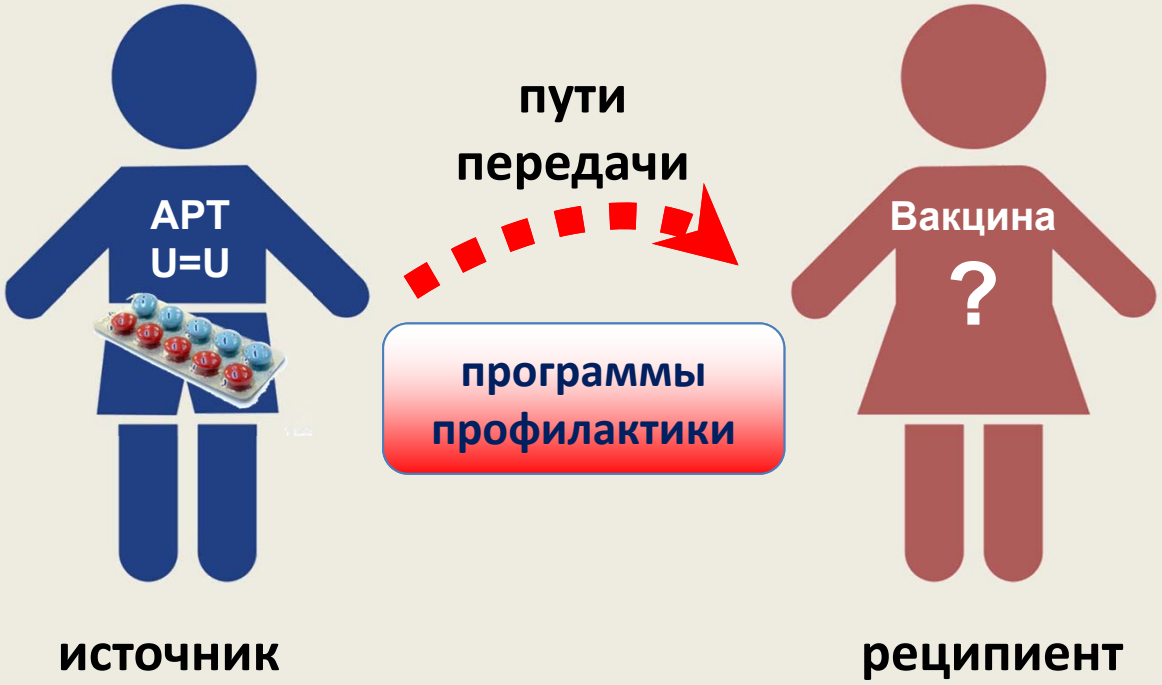
ВИЧ-инфекция – число новых случаев и смертей в мире (UNAIDS, 2010-2021)

ВИЧ-инфекция – число новых случаев и смертей в регионе ВЕЦА (UNAIDS, 2010-2021)

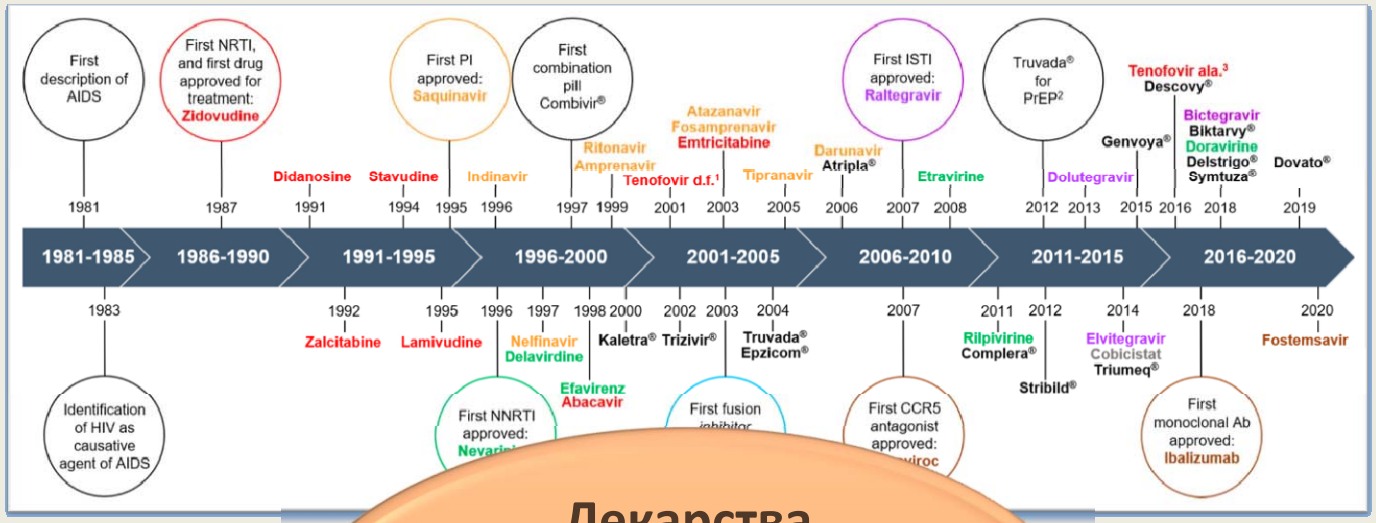




Способы ограничения эпидемии инфекции



Антиретровирусные препараты 1987-2021



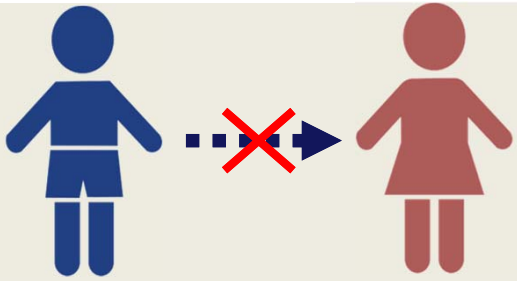
Лекарства необходимо принимать регулярно и пожизненно

Undetectable=Untransmittable (U=U)
Неопределяемый = непередающийся (Н=Н)

Вирусная нагрузка - ключевой фактор, определяющий передачу ВИЧ

Обсервационные исследования: чем выше вирусная нагрузка, тем вероятнее половая и перинатальная передача ВИЧ

Эпидемиологические исследования: по мере увеличения числа людей с недетектируемой вирусной нагрузкой число новых случаев передачи ВИЧ снижается



Уровень вирусной нагрузки - <200-1000 копий РНК/мл

Продолжительность поддержания недетектируемой нагрузки – не менее 6 месяцев

Стратегия ВОЗ (2014) – к 2020 году остановить эпидемию ВИЧ-инфекции в мире

90%

ЛЖВ должны знать свой ВИЧ-статус

90%

ВИЧ-инфициро-ванных людей должны получать АРТ

90%

получающих АРТ должны

72,9%

90-90-90 в мире (2021)

Стратегия ВОЗ (2021) – к 2030 году остановить эпидемию ВИЧ-инфекции в мире

95%

ЛЖВ должны знать свой ВИЧ-статус

95%

ВИЧ-инфициро-ванных людей должны получать АРТ

95%

получающих АРТ должны достичь устойчивого ответа на лечение

Программы профилактики передачи ВИЧ

- Профилактика вертикальной передачи ВИЧ
- Обследование донорской крови
- Профилактика передачи ИППП
- Работа с группами риска (ПИН, РКС)
- До- и постконтактная профилактика
- Профилактика профессионального риска заражения
- Программы медицинского и сексуального просвещения

Что такое вакцина?

Вакцина (от лат. vaccinus — «коровий», разг. «прививка») — медицинский препарат биологического происхождения, обеспечивающий организму появление приобретённого иммунитета к конкретному антигену

Вакцина в классическом понимании содержит убитый или ослабленный микроб, не способный к размножению и нанесению вреда организму

Edward Anthony Jenner; 1749-1823

Типы вакцинных препаратов

Живые вакцины

- Ослабленные непатогенные штаммы

Субъединичные вакцины

- Цельный инактивированный микроорганизм
- Часть патогенного микроба

Генетические вакцины

- Часть генов патогенного микроба, способная к самовоспроизведению

Профилактические

- вводят здоровым людям
- предотвращают заражение/прогрессию инфекции

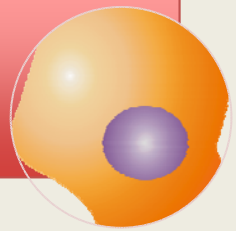
Терапевтические

- вводят инфицированным пациентам для усиления иммунного ответа

Типы адаптивного иммунного ответа

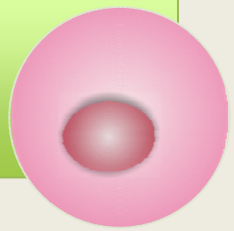
- Т-лимфоциты
- защита от внутриклеточных (вирусных) инфекций, грибковых и протозойных инфекций

Клеточный



- В-лимфоциты
- внеклеточная защита (системные вирусные и бактериальные инфекции)

Гуморальный



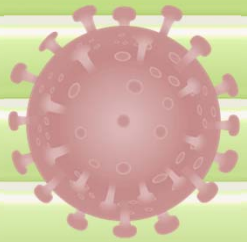
Живые вакцины

ХАРАКТЕРИСТИКИ

- Возможность репликации в организме хозяина
- Ослабленные (аттенуированные), поэтому не вызывают заболевания

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Вызывают широкий иммунный ответ (клеточный и гуморальный)
- Обычно достаточно низких доз вакцины
- Длительная защита



НЕДОСТАТКИ

- Могут вызывать побочные реакции
- Могут передаваться от человека к человеку

Субъединичные вакцины

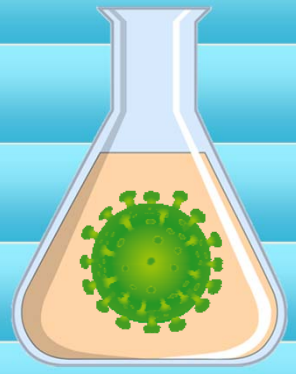
Относительно легко производить

Вирусные и бактериальные белки не производятся внутри клеток

Цитотоксический иммунный ответ слаб ➔

Классически производится путем инактивации целого вируса или бактерии

- Нагревание
- Химическая обработка



Вакцина может быть очищена

Выбор одного или нескольких белков, обеспечивающих защиту

Можно создать вакцину с хорошей переносимостью, не содержащую целых клеток микроорганизмов

Субъединичные рекомбинантные вакцины

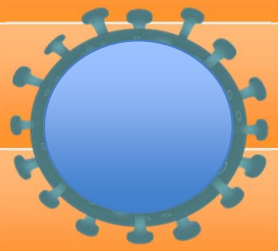
Вакцина против вируса гепатита В (HBV)

Первоначально была основана на поверхностном антигене, очищенном из крови хронически инфицированных лиц

Первая вакцина, произведенная с использованием технологии рекомбинантной ДНК (1986)

Производится в пекарских дрожжах (Saccharomyces cerevisiae)

Вирусоподобные частицы (VLP)



Вирусные белки, которые самоорганизуются в частицы того же размера, что и нативный вирус

VLP - основа новой вакцины против вируса папилломы человека (HPV)

ДНК/РНК вакцины

ДНК или РНК патогена вводят в организм хозяина

Инъекция («голая» ДНК)

Покрытие золотыми частицами

ПРЕИМУЩЕСТВА

Легко производить

Белки образуются в клетке хозяина

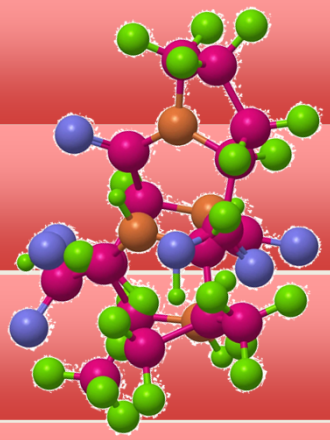
Вызывают клеточный ответ

НЕДОСТАТКИ

Низкий иммунный ответ

Эпитопные вакцины

ПРЕИМУЩЕСТВА



Вызывают мощный специфический ответ

Продукт химического синтеза

Могут быть нацелены на несколько консервативных эпитопов быстро мутирующих патогенов (ВИЧ, ВГС)

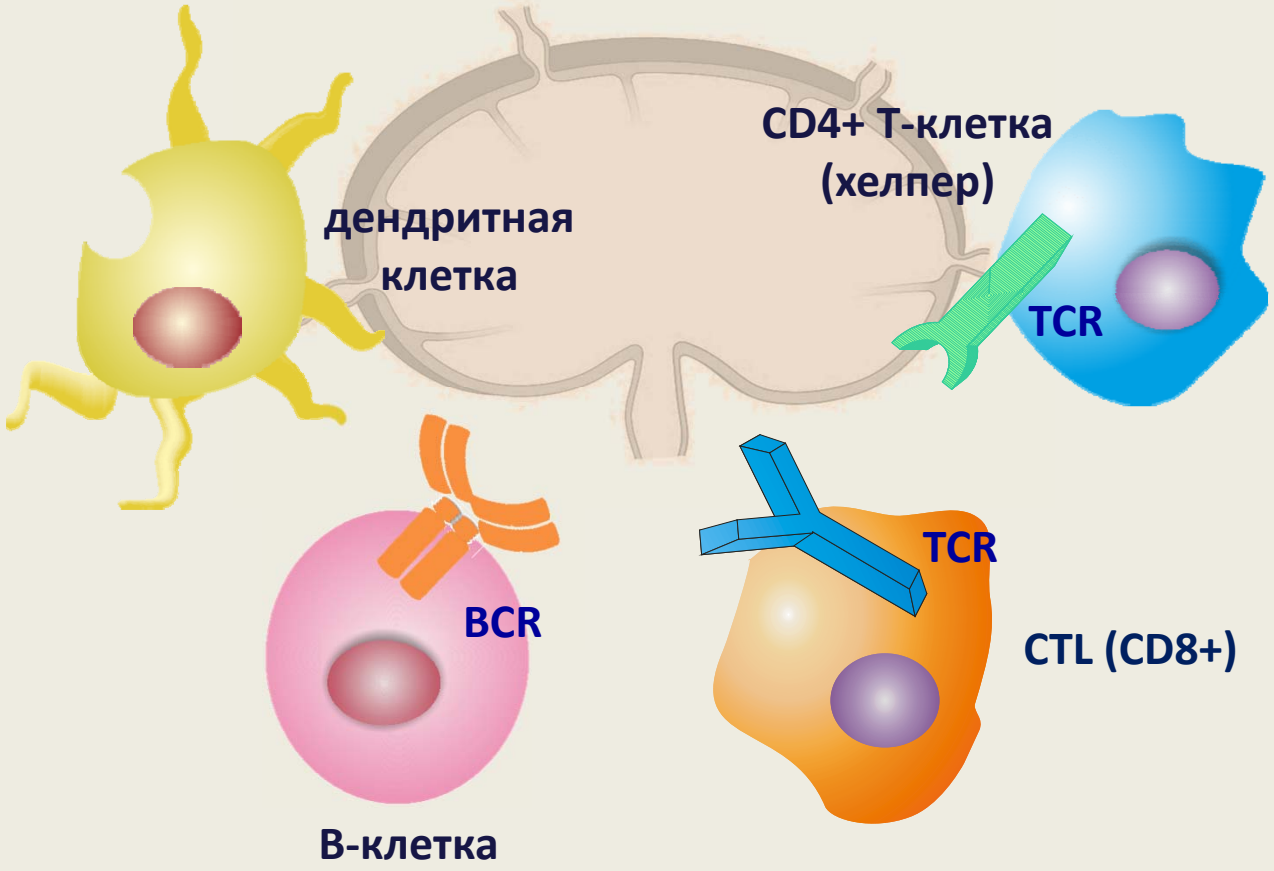
Могут преодолеть проблемы безопасности, связанные с целыми организмами или белками

Проблема конформации антигенов

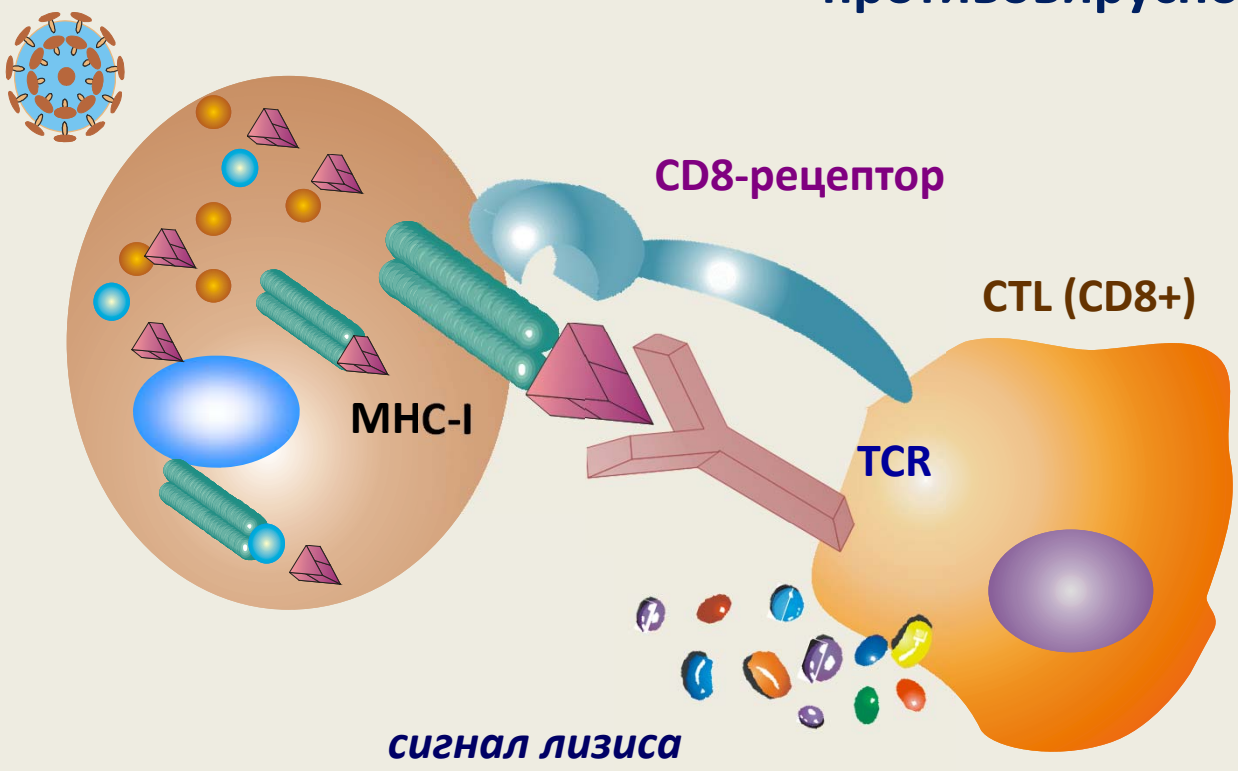
Примеры вакцин

Заболевание/вирус	Тип вакцины
Полио	инактивированный вирус
Грипп	инактивированный вирус
Корь / эпидемический паротит / краснуха	живой аттенуированный вирус
Ветряная оспа	живой аттенуированный вирус
Оспа	живой вирус коровьей оспы
Гепатит В	рекомбинантный белок
Рак шейки матки/вирус папилломы	вирусоподобные частицы

Главные иммунные клетки противовирусного ответа

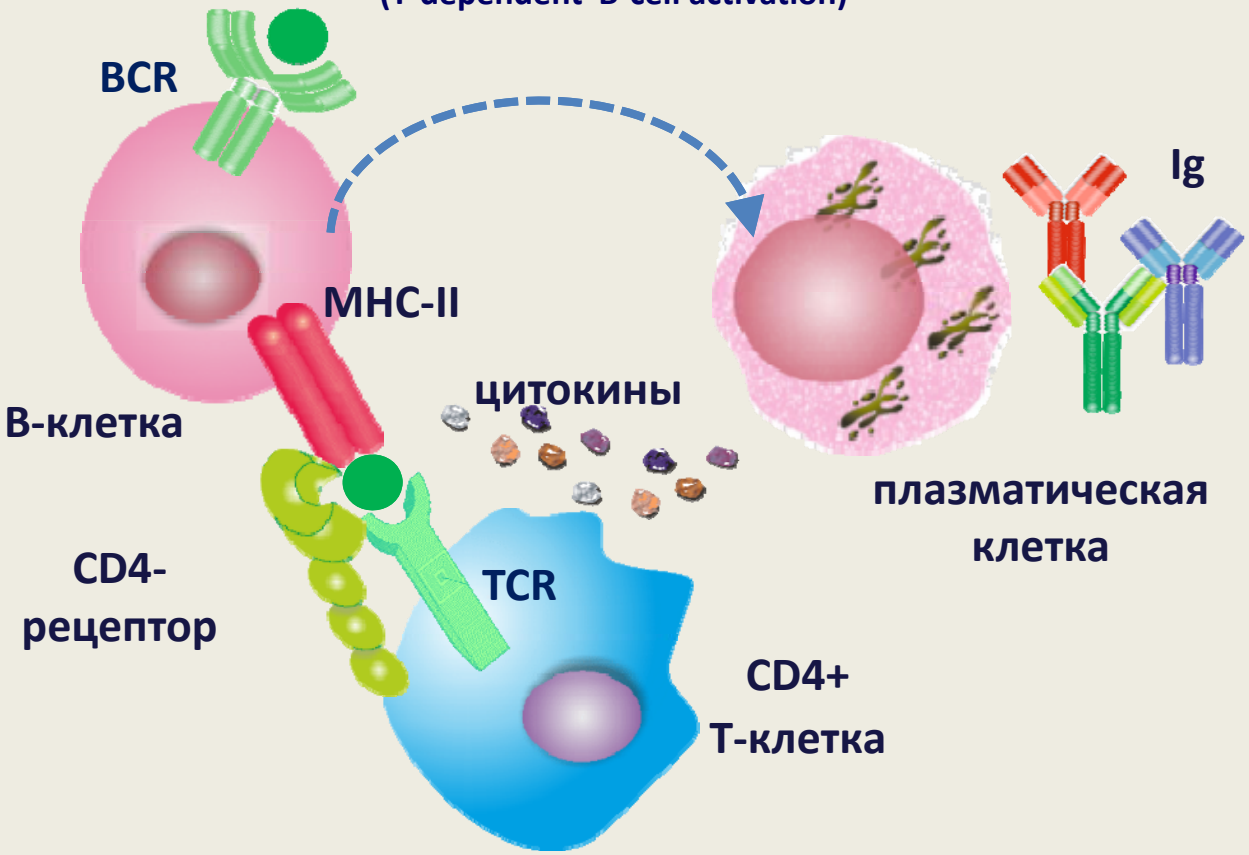


Функция цитотоксических клеток (CTL) в противовирусном ответе

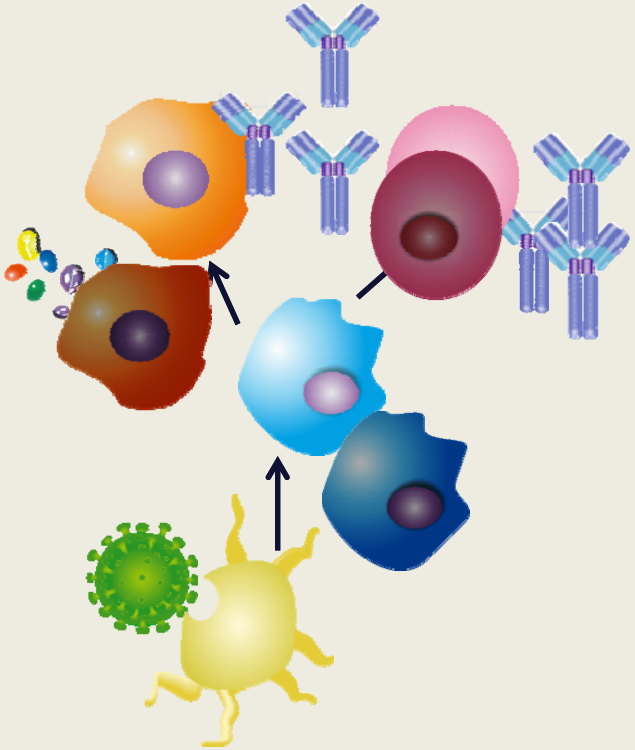


Гуморальный противовирусный ответ

(T-dependent B-cell activation)

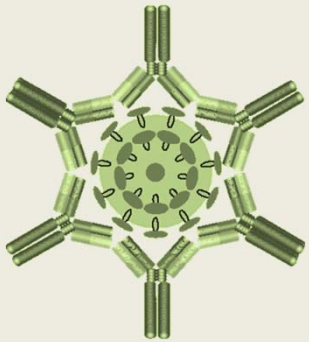


Как работает правильная вакцина?

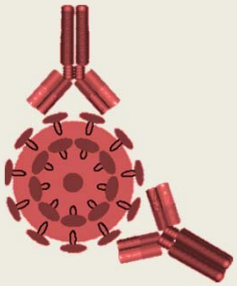


- не вызывает болезни
- стимулирует продукцию антител
- стимулирует продукцию цитотоксических клеток
- «запоминает» патоген (клетки памяти)

Роль В-клеток в иммунном ответе на ВИЧ



нейтрализующие (протективные) антитела



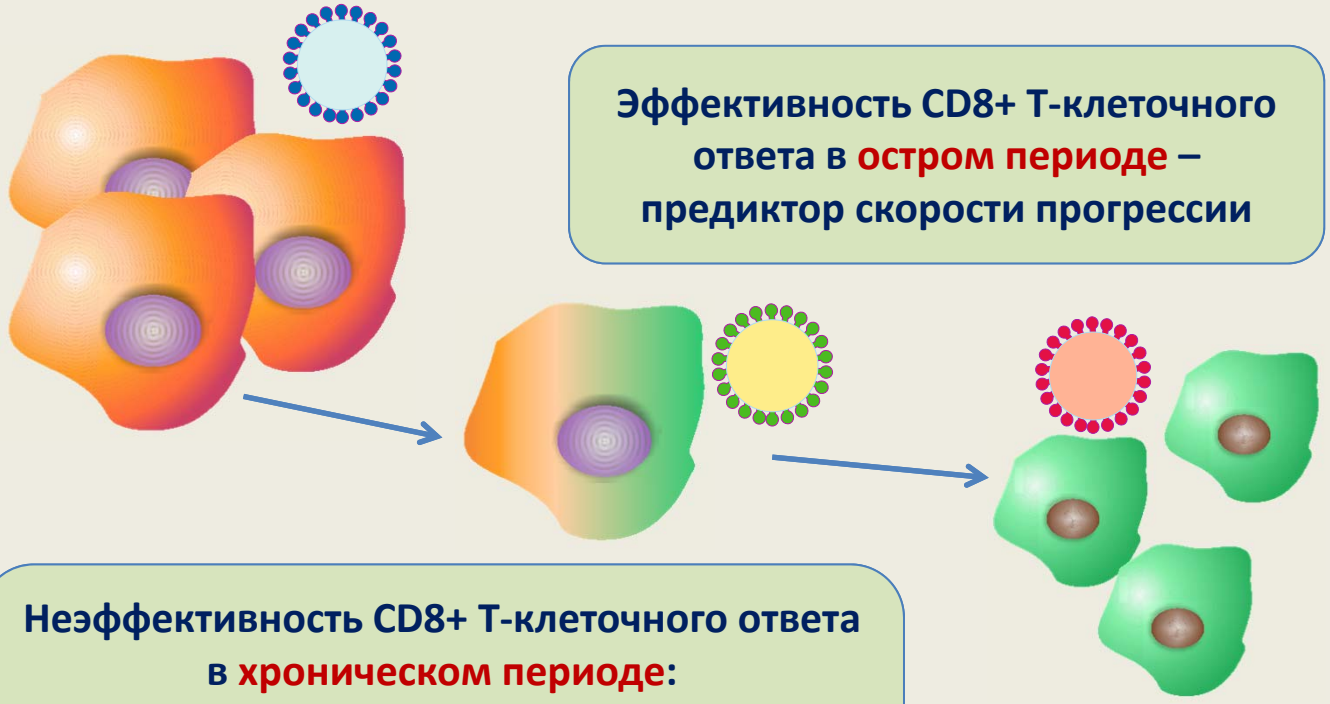
не-нейтрализующие (непротективные) антитела

Острый период:
гиперактивация В-клеток
отсутствие нейтрализующих антител

Хроническая стадия:
снижение функции В-клеток
истощение популяции
снижение числа В-клеток памяти
Гипергаммаглобулинемия у виремических пациентов

СПИД: снижение уровня иммуноглобулинов

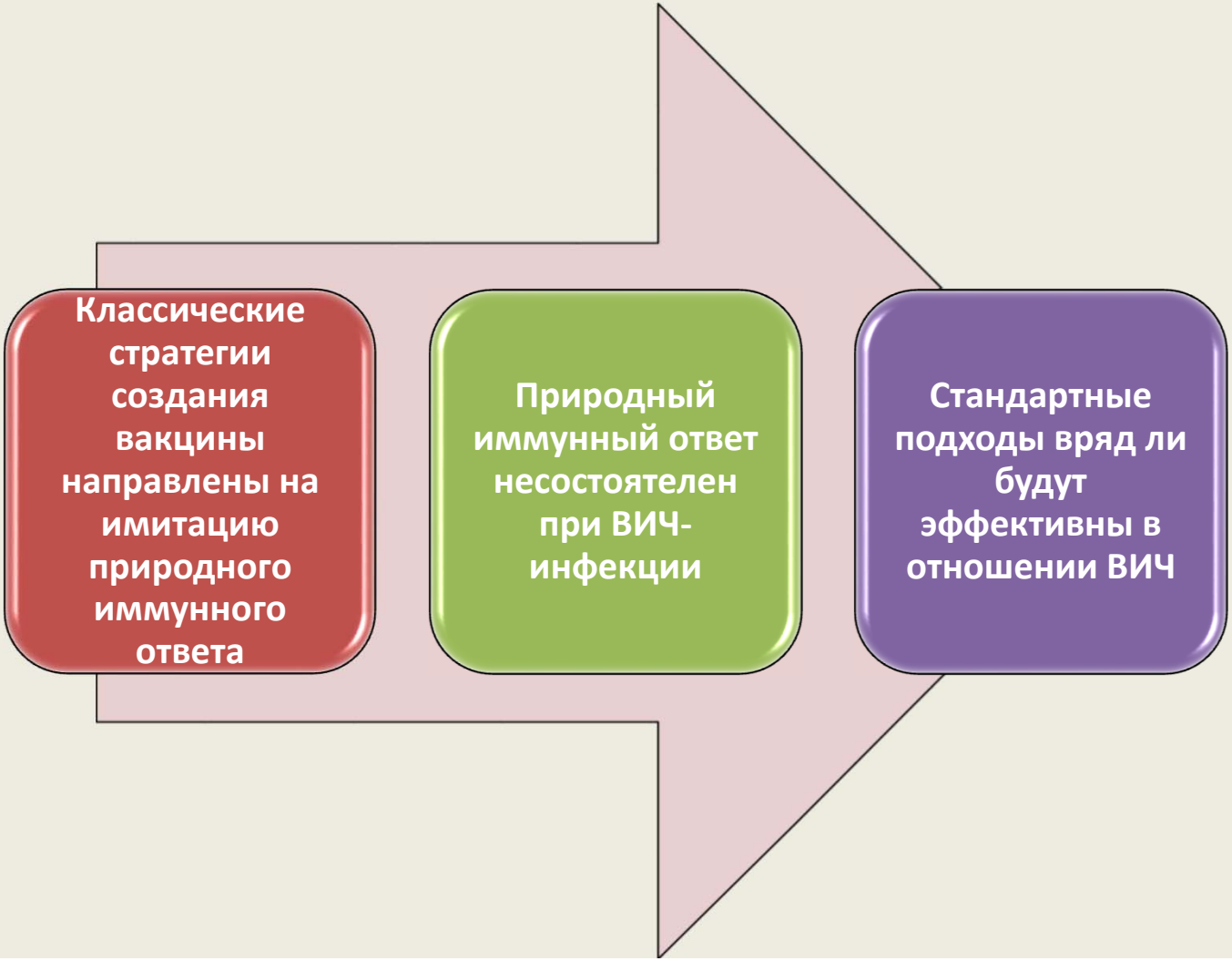
CD8+ Т-клетки (CTL) в периоде хронической ВИЧ-инфекции



Эффективность CD8+ Т-клеточного ответа в остром периоде – предиктор скорости прогрессии

Неэффективность CD8+ Т-клеточного ответа в хроническом периоде:

- изменчивость вируса
- иммунное истощение
- снижение функции


Классические стратегии создания вакцины направлены на имитацию природного иммунного ответа
Природный иммунный ответ несостоятелен при ВИЧ-инфекции
Стандартные подходы вряд ли будут эффективны в отношении ВИЧ

«Гуморальная» вакцина

ДОСТОИНСТВА

- есть исторические примеры
- может обеспечить стерилизующий иммунитет

НЕДОСТАТКИ

- направлен только против Env
- требует серийной иммунизации
- одной мутации достаточно для ухода от иммунного ответа
- может не работать против передачи клетка-клетка

«Клеточная» вакцина

ДОСТОИНСТВА

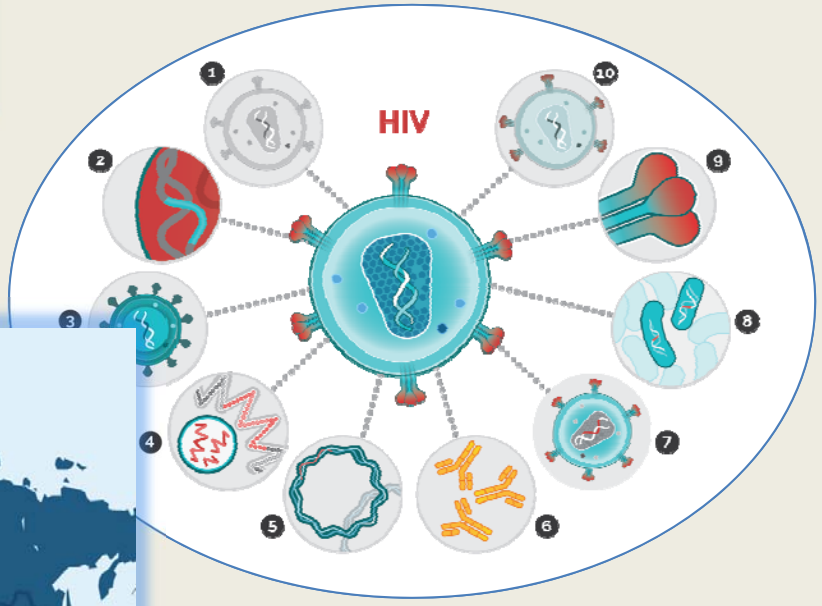
- есть подтверждение (элитные контроллеры)
- может работать против передачи клетка-клетка

НЕДОСТАТКИ

- прецедентов нет
- не может нейтрализовать свободно циркулирующий вирус
- неуспешные предварительные результаты

HIV VACCINE
TRIALS NETWORK

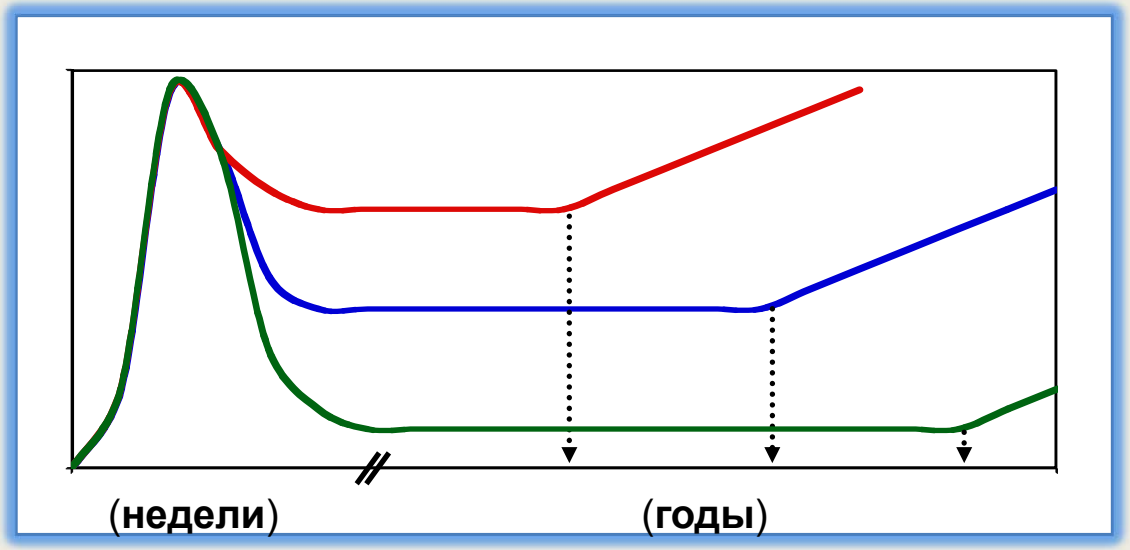
https://www.hvtn.org/



Широко нейтрализующие антитела (broadly neutralizing HIV-1 antibodies)

- Направлены на консервативные эпитопы вируса
- Высокая аффинность
- Низкие уровни bNabs обнаруживаются у 25% пациентов с ВИЧ
- PGT151 и PGT152
- В испытаниях вакцинных препаратов нейтрализующие антитела не обнаруживали

CTL-вакцина и set-point вирусной нагрузки



CTLs определяют уровень set-point ВН

Set-point определяет прогрессию инфекции

Возможно, CTL-предотвращает прогрессию инфекции (но не возможность заражения)

Свойства вакцин

БЕЗОПАСНОСТЬ

ИММУНОГЕННОСТЬ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- иммунологическая
- профилактическая
- эпидемиологическая

Доклинические испытания вакцин

Культура клеток

- токсичность
- доза

Животная модель

- токсичность
- аллергенность
- канцерогенность
- воздействие на плод
- способность вызвать реакцию иммунитета

Фазы клинических испытаний вакцин

Фаза	Задача	Число участников
I	Безопасность Реактогенность Оценка дозы Оценка иммуногенности	20–50
II	Безопасность Иммуногенность Подбор дозы	100+ (сотни)
III	Иммунологическая и профилактическая (efficacy) эффективность	1000+ (тысячи)
IV	Эпидемиологическая эффективность (effectiveness)	10000+ (десятки тысяч)

Иммунные корреляты протективной вакцины

Корреляты иммунитета / защиты от вируса или другого инфекционного патогена являются измеримыми признаками того, что человек (или другой потенциальный хозяин) обладает иммунитетом в смысле защиты от заражения и / или развития заболевания

Смысл поиска коррелятов состоит в выявлении показателей, на которые следует ориентироваться при последующих испытаниях

Корреляты всегда нуждаются в строгой экспериментальной оценке; поиск коррелятов - не просто статистика

Фактор, который в одной группе продемонстрировал корреляцию с защитой, может оказаться незначимым в другой группе

Дизайн испытаний протективной вакцины против ВИЧ

- Повышенный риск заражения
- 5000-10000 участников
- Наблюдение 5-10 лет
- Оценка доли заразившихся и расчет эффективности

The News: RV144 (2009)

Replication-defective canarypox vector (ALVAC) + recombinant gp120 protein (AIDSVAX)

Определяли роль антител классов IgG, IgA и Т-клеточный ответ

Связывание IgG с областью V1V2 белка Env (прямая корреляция) + связывание IgA с белком Env (обратная корреляция)

Концентрация антител значения не имела, так же как и нейтрализующая активность

Защита 31,2%

Название	Страна	Состав	Цель	Годы
AIDSVAX	США	рекомбинант gp120 (Env)	антитела	1991-1995
HVTN 505	США	ДНК-вакцина	антитела + Т-клеточный ответ	2011-2013
HVTN 702 (Uhambo)	ЮАР	ДНК-вакцина (env, gag и pol) + рекомбинант gp120 (Env)	антитела + Т-клеточный ответ	2016-2020
HVTN 703-704	ЮАР	моноклональные антитела	-	
RV144	Таиланд	ДНК-вакцина (env, gag и pol) + рекомбинант gp120 (Env)	антитела + Т-клеточный ответ	2003-2009
Imbokodo	ЮАР	мозаичные антигены, аденовектор	антитела + Т-клеточный ответ	2017-2022
Mosaico	между-народное	мозаичные антигены	антитела + Т-клеточный ответ	2021-2022

Проблемы создания антиВИЧ-вакцины

- Неэффективность природного иммунного ответа
- Отсутствие надежных иммунных коррелятов
- Генетическое разнообразие штаммов ВИЧ
- Передача ВИЧ in vivo путем клетка-клетка
- Отсутствие хорошей модели на животных
- Сложность организации и высокая стоимость испытаний

Надежды на создание антиВИЧ-вакцины*

Успех вакцин против других вирусных инфекций

Данные исследований на животных: долгосрочный контроль инфекции у вакцинированных обезьян

Иммунный контроль над ВИЧ-1: «элитные контроллеры»

Испытания вакцин: в процессе

Спасибо за внимание,
дорогие коллеги!