



**ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России**

**40 лет
в разработке векторных платформ**

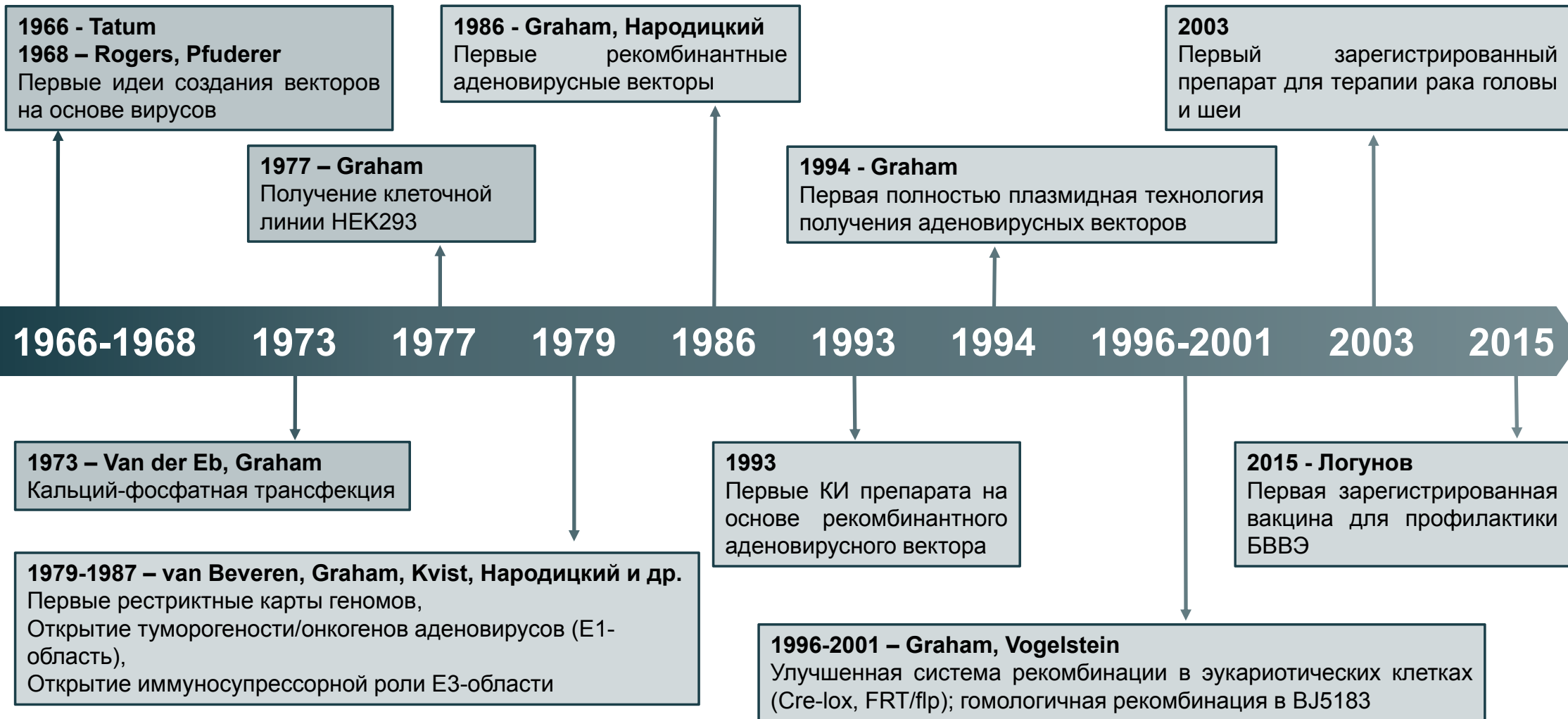
Логунов Д.Ю.



**Борис Савельевич Народицкий
(1941-2024)**

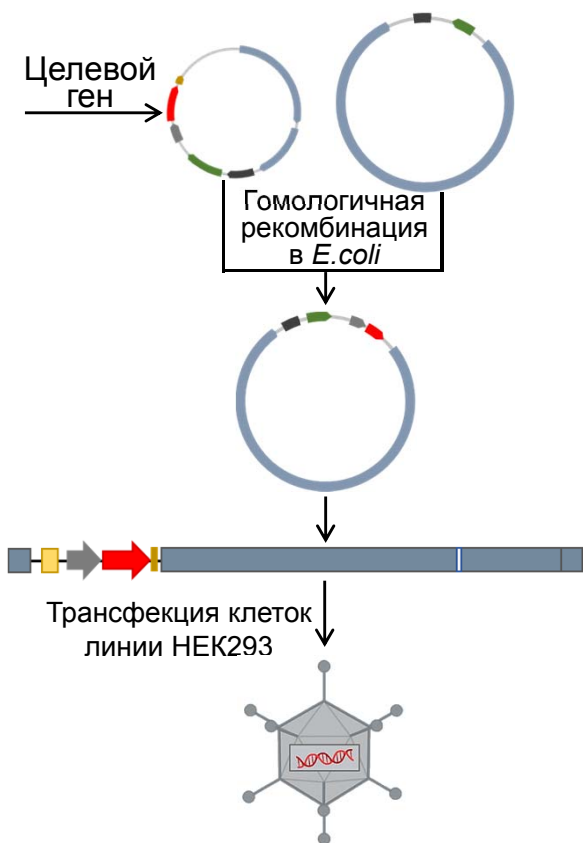
Основоположник отечественной
технологии аденовирусных векторов

Хронология развития технологии аденовирусных векторов

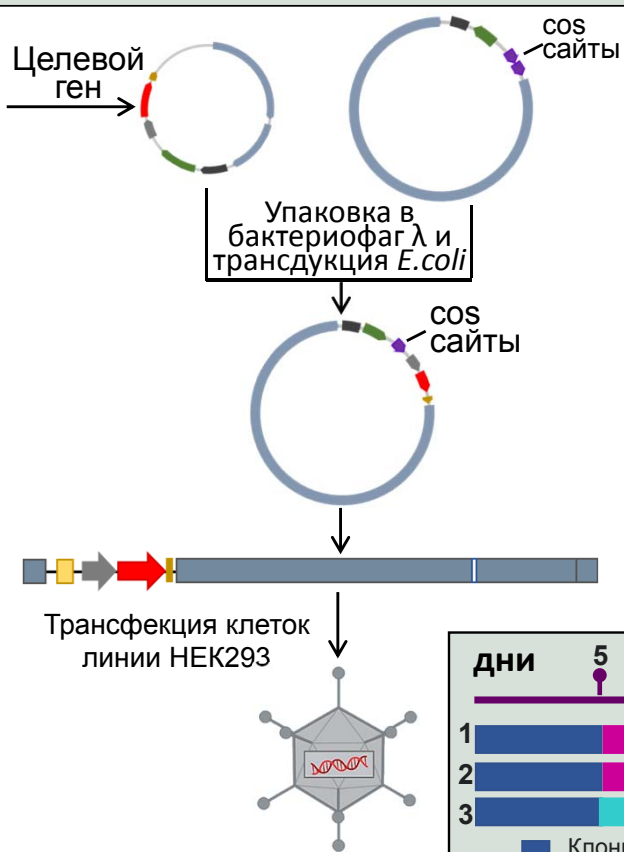


Системы получения рекомбинантных векторов на основе аденовирусов используемые в Центре им.Н.Ф.Гамалеи

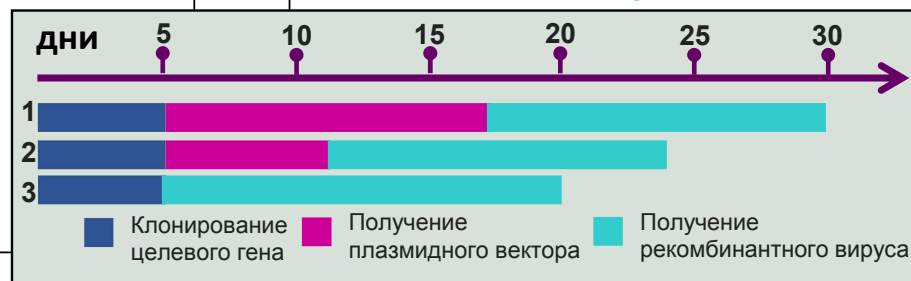
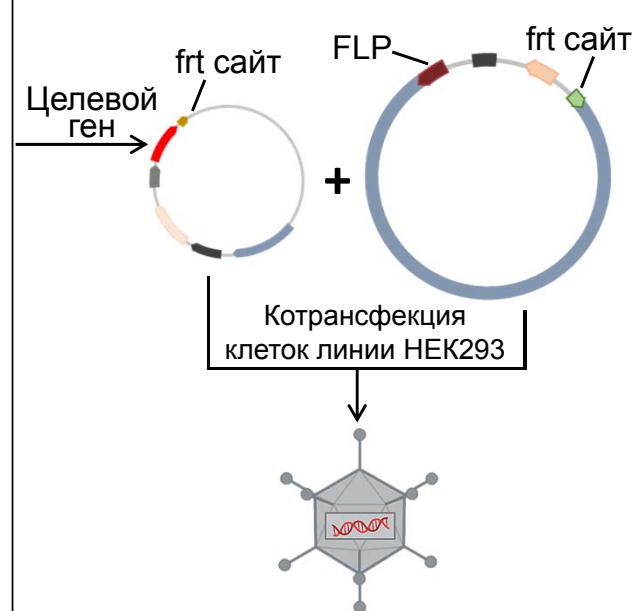
1) Гомологичная рекомбинация в *E. coli*



2) Космидная система



3) Сайт-специфическая рекомбинация



КИ препаратов на основе рекомбинантных вирусных векторов

	В КИ до 2012 года	В КИ до 2017 года	В КИ до 2022 года	Прирост 2012-2017 гг	Прирост 2017-2022 гг
Аденовирус	438	547	573	109	26
Ретровирус	370	479	538	108	60
Плазмидная ДНК	345	442	483	97	41
Лентивирус	55	196	364	141	168
Адено-ассоциированный вирус	92	204	350	112	146

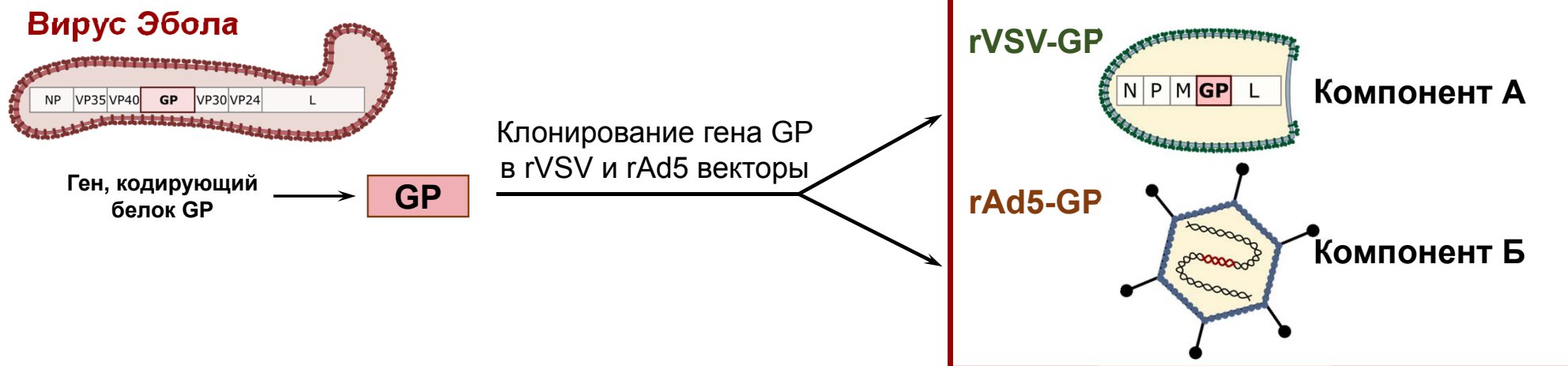
	Континент	Количество вакцинированных
Клинические исследования	По всему миру	21 811 (254 КИ)
Вакцинация населения Ad26.ZEBOV	Африка	213 113
Живые вакцины на основе Ad4 и Ad7	Северная Америка	Сотни тысяч военнослужащих

• Wataru Matsunaga and Akinobu Gotoh. Curr. Issues Mol. Biol. 2023, 45(6), 4826-4840; <https://doi.org/10.3390/cimb45060307>

• https://sputnikvaccine.com/upload/List_of_clinical_trials_on_human_adenovirus-based_vector_vaccines.pdf

• Nyombayire J, Ingabire R, Magod B, et al. J Infect Dis. 2023 Jan 11;227(2):268-277. doi: 10.1093/infdis/jiac283.

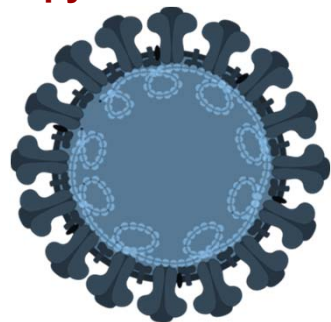
Профилактика болезни, вызванной вирусом Эбола



Этап	Результаты
ДКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Токсического действия вакцины на организм животных не выявлено. • Высокая иммуногенность. Формирование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. • Защита 100% приматов от летальной инфекции, вызванной вирусом Эбола (15 ЛД₅₀).
КИ (1-2 фазы) (РФ)	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший профиль безопасности. Не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. • Высокая иммуногенность.
КИ (Республика Гвинея)	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший профиль безопасности. Не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с вакцинацией. • Высокая иммуногенность.

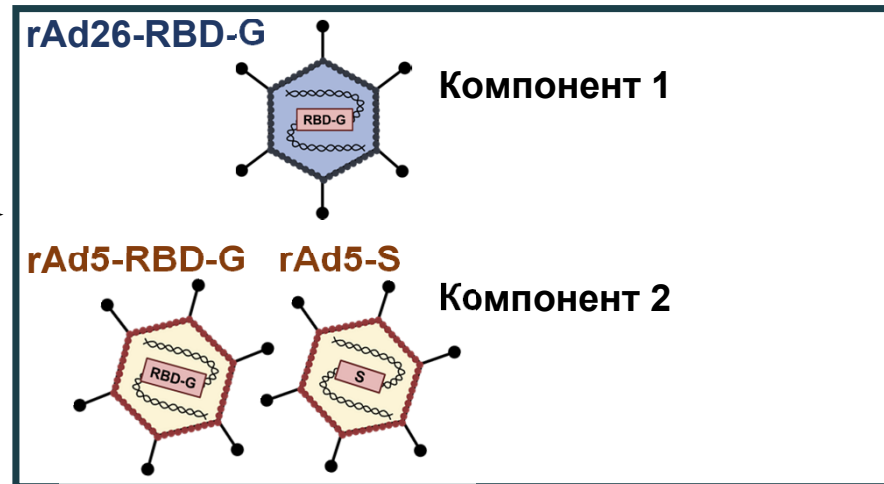
Профилактика ближневосточного респираторного синдрома

Вирус БВРС-КоВ



Ген S белка

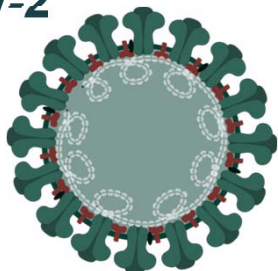
Клонирование гена S
и гена RBD-G в rAd26
и rAd5 векторы



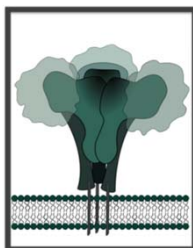
Этап	Результаты
ДКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Токсического действия вакцины на организм животных не выявлено. • Высокая иммуногенность. Формирование высокого титра вируснейтрализующих антител у приматов (ср.геом. 1:160 через 28 дней после иммунизации). • Защита 100% животных от летальной инфекции, вызванной вирусом БВРС-КоВ (100 ЛД₅₀).
КИ (1 и 2 фаза)	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший профиль безопасности. Не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. • Высокая иммуногенность.

Профилактика коронавирусной инфекции COVID-19

SARS-CoV-2

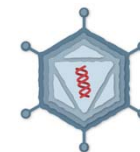


Гликопротеин S



Компонент 1

rAd26-S



Компонент 2

rAd5-S



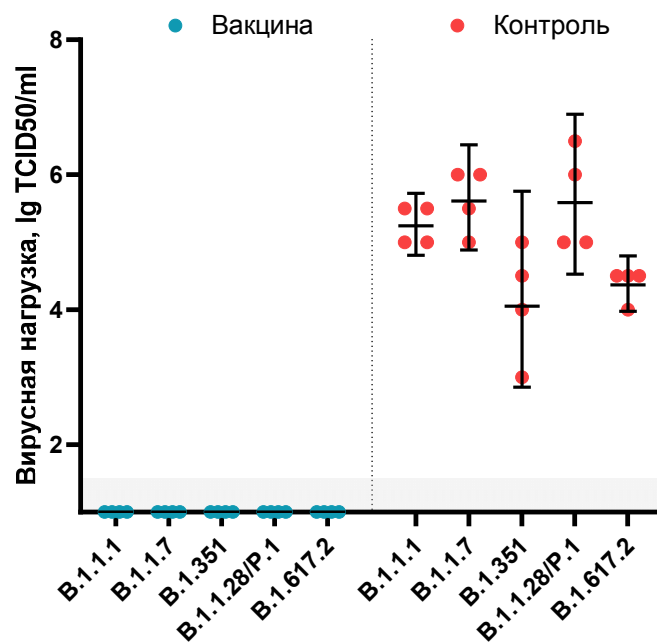
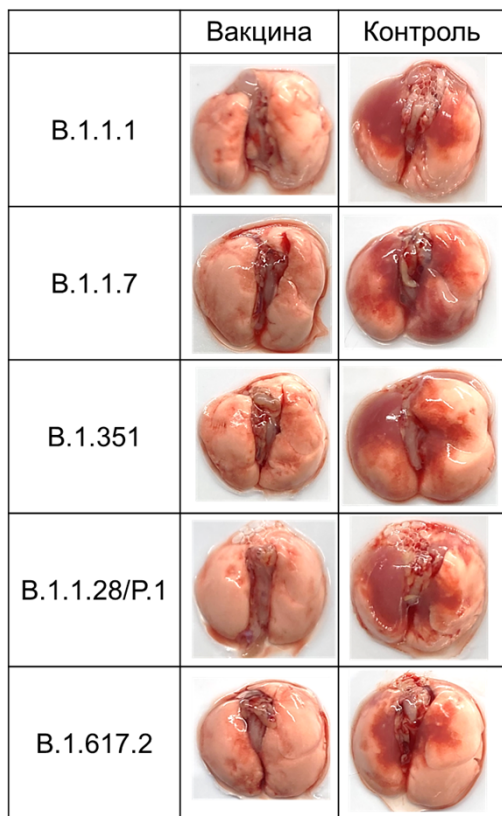
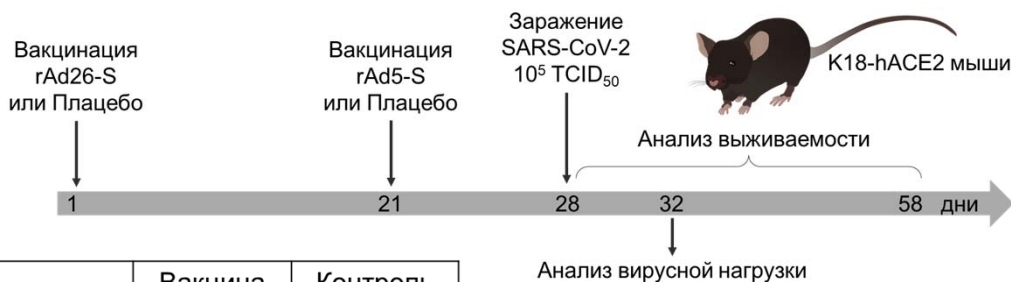
Этап	Результаты
ДКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Токсического действия вакцины на организм животных не выявлено. • Высокая иммуногенность. Формирование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. • Вакцина защищает 100% сирийских хомяков с индуцированным иммунодефицитом от летальной инфекции SARS-CoV-2 ($>10^5$ лд₅₀). • Вакцина защищает 100% трансгенных мышей от летальной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (>100 лд₅₀). • Вакцина формирует выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ у приматов и защищает их от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (6×10^6 ТЦИД₅₀).
КИ (1 и 2 фаза)	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший профиль безопасности. Большинство НЯ были легкими. Серьезных НЯ не обнаружено. • Вакцина иммуногенна.
КИ (3 фаза)	<ul style="list-style-type: none"> • Вакцина обладает хорошим профилем безопасности. • Вакцина индуцирует выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ у добровольцев. • Эффективность вакцины в отношении исходного варианта вируса 91,6%.
Гражданский оборот	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективность и безопасность вакцины подтверждена в рамках применения препарата в гражданском обороте в России и за рубежом.

Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Lancet. 2020 Sep 26;396(10255):887-897.

Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):671-681.

Выполнено совместно с 48 ЦНИИ МО, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО и ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН

Гам-КОВИД-Вак против вариантов SARS-CoV-2




SARS-CoV-2 VOC		Защита от летальной инфекции
V.1.1.1	Ухань, D614G	100%
V.1.1.7	Альфа	100%
V.1.351	Бета	100%
V.1.1.28	Гамма	100%
V.1.617.2	Дельта	100%

У вакцинированных животных после заражения отсутствуют клинические признаки инфекции.

Вакцина защищает 100% животных от летальной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 вариантами V.1.1.7 (Альфа), V.1.351 (Бета), V.1.1.28 P.1 (Гамма) и V.1.617.2 (Дельта).

Эффективность Гам-КОВИД-Вак



	Эффективность
Россия, КИ (2020)	91,6%
Россия, когортное исследование (2021)	83,1%
Бахрейн (2021)	93,1%
Сан-Марино (2021)	81,2%
Венгрия (2021, 16+)	85,7%
Мексика (2021, 18+)	78,8%

} **Ухань**

} **Дельта**

Logunov D. et al., The Lancet. Feb 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
AlQahtani et al., In Review - Preprint - Nature Portfolio. Aug 2021. DOI:10.21203/rs.3.rs-828021/v1
Vokó Z, Kiss Z, Surján G, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2021;doi:10.1016/j.cmi.2021.11.011
Rearte A, et al. Lancet. 2022 Mar 26;399(10331):1254-1264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00011-3
Bello-Chavolla OY et al. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2022.04.04.22273330>; April 5, 2022

Венгрия: эффективность

Общациональное ретроспективное обсервационное исследование эффективности пяти различных вакцин в Венгрии

Временной интервал:
22.01.2021 – 10.06.2021



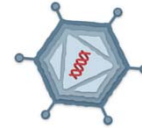

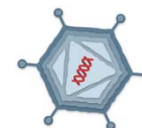

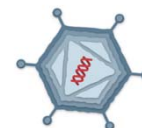







Возраст: 16+

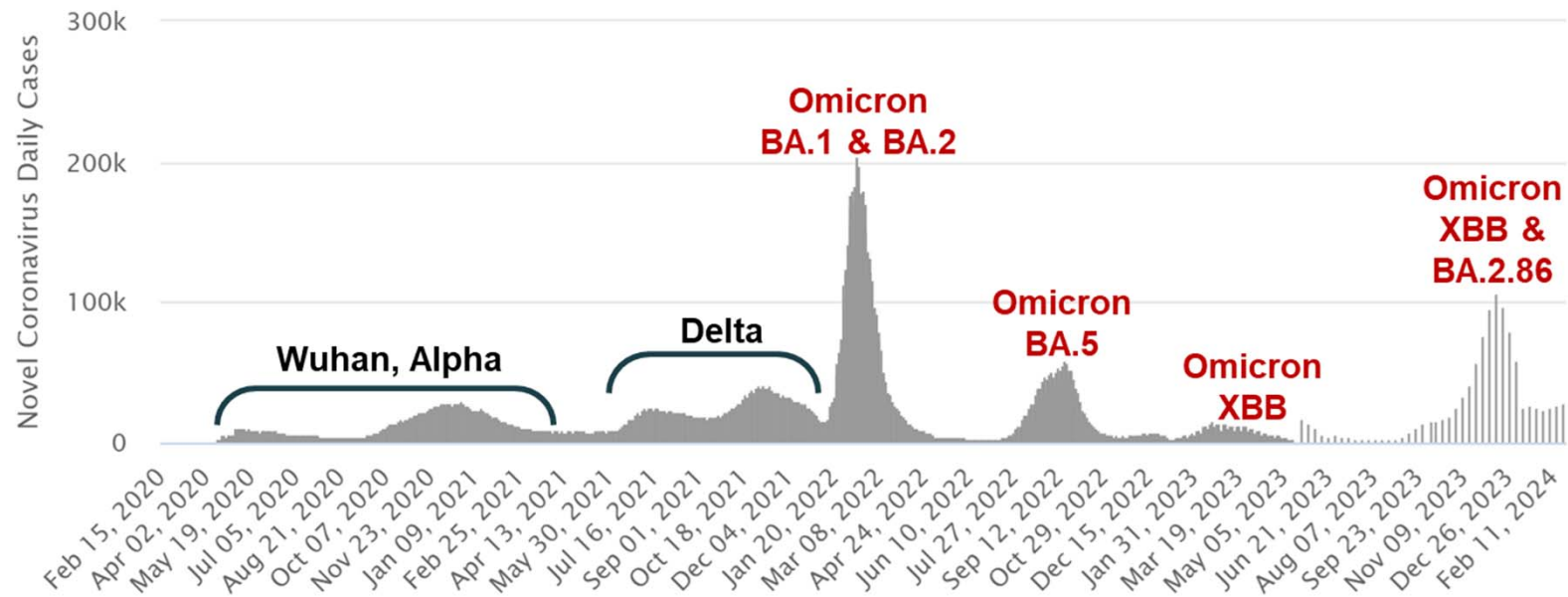
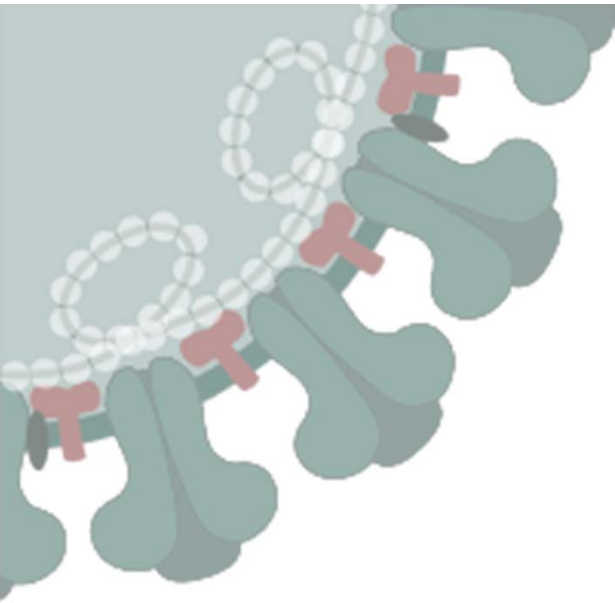
Вакцина	Количество вакцинированных
Pfizer-BioNTech	1 497 011
Sinopharm	895 465
Sputnik V	820 560
AstraZeneca	304 138
Moderna	222 892

Adjusted effectiveness: SARS-CoV-2 infection					
Age	Pfizer-BioNTech	Moderna	Sputnik-V	AstraZeneca	Sinopharm
16-24	82,3	80,5	75,5	68,5	67,3
25-34	83,2	97	82,7	77,2	84,6
35-44	84,2	90,6	84,7	68,6	69
45-54	85,6	93,6	85,7	73,5	78,6
55-64	85	84,5	84,8	68,3	66,1
65-74	85,3	93,2	87,8	72,2	71,1
75-84	82,1	88,9	85,9	64,8	66,4
85+	74,3	84,1	90,9	38,7	43,1
Total	83,3	88,7	85,7	71,5	68,7

Adjusted effectiveness: COVID-19-associated mortality					
Age	Pfizer-BioNTech	Moderna	Sputnik-V	AstraZeneca	Sinopharm
16-24	100	100	100	100	100
25-34	100	100	100	100	100
35-44	100	100	100	100	100
45-54	84,2	100	100	74,3	100
55-64	92,7	80,3	96,7	90,8	87,9
65-74	94,3	91,1	98,2	100	91,1
75-84	91,3	97	95,4	100	86,7
85+	87,1	92,5	100	38,3	67,3
Total	90,6	93,6	97,5	88,3	87,8

Профилактика коронавирусной инфекции COVID-19

Гам-КОВИД-Вак	Гам-КОВИД-Вак М	Гам-КОВИД-Вак Д	Гам-КОВИД-Вак назальная	Спутник Лайт
внутримышечно	внутримышечно	внутримышечно	интраназально	внутримышечно
<p>Компонент 1 rAd26-S</p>  <p>Компонент 2 rAd5-S</p> 	<p>Компонент 1 rAd26-S</p>  <p>Компонент 2 rAd5-S</p> 	<p>Компонент 1 rAd26-S</p>  <p>Компонент 2 rAd5-S</p> 	<p>Компонент 1 rAd26-S</p>  <p>Компонент 2 rAd5-S</p> 	<p>Компонент 1 rAd26-S</p> 
10 ¹¹ в.ч. на дозу в обоих компонентах	2x10 ¹⁰ в.ч. на дозу в обоих компонентах	10 ¹⁰ в.ч. на дозу в обоих компонентах	10 ¹¹ в.ч. на дозу в обоих компонентах	10 ¹¹ в.ч. на дозу
<p>18+ лет</p> 	<p>12-17 лет</p> 	<p>6-11 лет</p> 	<p>18+ лет</p> 	<p>18+ лет</p> 



Вакцинация разных возрастных групп



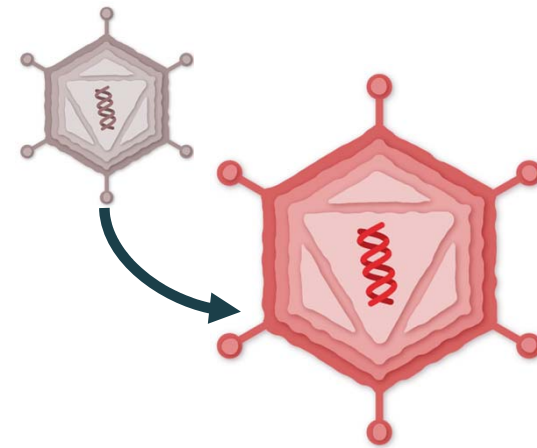
Разные способы введения вакцин



Мониторинг эффективности



Обновление антигенного состава



Гам-КОВИД-Вак (Спутник V): публикации Центра Гамалеи

- 1) Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. **Lancet.** 2020 Sep 26;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- 2) Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. **Lancet.** 2021 Feb 20;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- 3) Tikhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. **Lancet Reg Health Eur.** 2021 Dec;11:100241. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100241.
- 4) Tikhvatulin AI, Gordeychuk IV, Dolzhikova IV, et al. Immunogenicity and protectivity of intranasally delivered vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine Sputnik V in mice and non-human primates. **Emerg Microbes Infect.** 2022 Dec;11(1):2229-2247. doi: 10.1080/22221751.2022.2119169.
- 5) Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. **Vaccines (Basel).** 2021 Jul 12;9(7):779. doi: 10.3390/vaccines9070779.
- 6) Molodtsov IA, Kegeles E, Mitin AN, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Specific T Cells and Antibodies in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Protection: A Prospective Study. **Clin Infect Dis.** 2022 Aug 24;75(1):e1-e9. doi: 10.1093/cid/ciac278.
- 7) Logunov DY, Livermore DM, Ornelles DA, et al. COVID-19 vaccination and HIV-1 acquisition. **Lancet.** 2022 Apr 9;399(10333):e34-e35. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00332-4.
- 8) Komissarov AA, Dolzhikova IV, Efimov GA, et al. Boosting of the SARS-CoV-2-Specific Immune Response after Vaccination with Single-Dose Sputnik Light Vaccine. **J Immunol.** 2022 Mar 1;208(5):1139-1145. doi: 10.4049/jimmunol.2101052.
- 9) Gushchin VA, Tsyganova EV, Ogarkova DA, et al. Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy. **EClinicalMedicine.** 2022 Mar 24;46:101360. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101360.
- 10) Lapa D, Grousova DM, Matusali G, et al. Retention of Neutralizing Response against SARS-CoV-2 Omicron Variant in Sputnik V-Vaccinated Individuals. **Vaccines (Basel).** 2022 May 21;10(5):817. doi: 10.3390/vaccines10050817.
- 11) Shkoda AS, Gushchin VA, Ogarkova DA, et al. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. **Vaccines (Basel).** 2022 Jun 13;10(6):938. doi: 10.3390/vaccines10060938.

Эффективность Гам-КОВИД-Вак 2020-2023

Вариант SARS-CoV-2	Лабораторный мониторинг		Эпидемиологическая эффективность	
	Снижение вирусной нагрузки в легких вакцинированных животных, Ig TCID ₅₀	Снижение уровня ВНА в сыворотке крови вакцинированных добровольцев, разы	Защита от заболевания, %	Защита от госпитализации, %
Wuhan	5,3	1	91,6 ¹	100 ¹
Alpha	5,6	1,1		
Beta	4,1	3,1	85 ⁴	89 ⁴
Gamma	5,6	2,8		
Delta	4,4	2,5	83 ²	94 ²
Omicron BA.1	3,3	8	54 ²	86-97 ³
Omicron BA.2	3,9	8	-	-
Omicron BA.5	1,8	16,2	44 ⁴	-
Omicron XBB	0,5	>40	-	-
Omicron JN.1	0,4	>40	-	-

Снижение ВНА к сублинии ХВВ в сыворотке крови людей, переболевших в период циркуляции ВА.1 и ВА.2 – **более 30 раз**.

¹ Logunov DY, et al. Lancet. 2021;397(10275):671-681 ² Гуцин В.А. Дис. докт. биол. наук. –2023. ³ Shkoda AS, et al. Vaccines (Basel). 2022;10(6):938.

⁴ Effectiveness of COVID-19 vaccines against infection, severe disease declined with new variants; here's how (https://www.downtoearth.org.in/news/health/amp/effectiveness-of-covid-19-vaccines-against-infection-severe-disease-declined-with-new-variants-here-s-how-86937)

Эффективность Гам-КОВИД-Вак 2020-2023

Анализ эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак на территории города Москва в 2020-2023 гг.

Анализируемая популяция:

Выборка		Возрастная группа			
		18+	18-59	60+	80+
Население Москвы		10 499 201	7 303 299	3 171 502	657 044
Вакциниро- ванные	Все	5 164 118	3 740 527	1 399 191	194 741
	Актуальные	228 705	140 671	83 805	10 380
	Неактуальные	4 935 413	3 599 856	1 315 386	184 361
Невакцинированные		5 335 083	3 562 772	1 772 311	462 303



Эффективность (%)

Защита от заболевания

Группа	Все	Актуальные	Неактуальные
18+	59,3	91,9	57,7
18-59	63,5	93,6	62,3
60+	46,6	87,5	44,0
80+	31,9	82,8	29,1

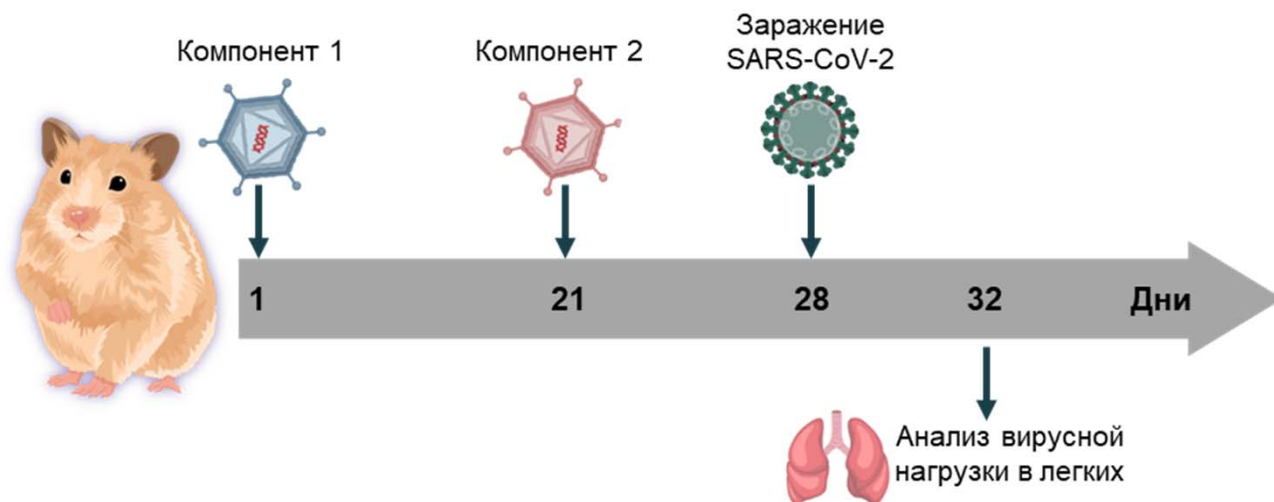
Защита от госпитализации

Группа	Все	Актуальные	Неактуальные
18+	85,0	96,8	84,5
18-59	88,5	97,9	88,1
60+	79,5	96,3	78,5
80+	66,9	94,2	65,3

Защита от COVID-19-ассоциированной смерти

Группа	Все	Актуальные	Неактуальные
18+	91,6	98,8	91,3
18-59	92,5	98,8	92,2
60+	89,7	98,9	89,1
80+	82,8	98,2	81,9

Актуализация Гам-КОВИД-Вак



Иммунизация Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом защищает животных от инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 сублиниями ХВВ.1.9.1 и JN.1.

Группа животных	Снижение вирусной нагрузки в легких вакцинированных животных			
	ХВВ.1.9.1		JN.1	
	Ig	разы	Ig	разы
Гам-КОВИД-Вак с исходным составом	0,92	8,3	0,41	2,6
Гам-КОВИД-Вак с обновленным составом (ХВВ)	5,08	~ 120 000	5,10	~ 125 000

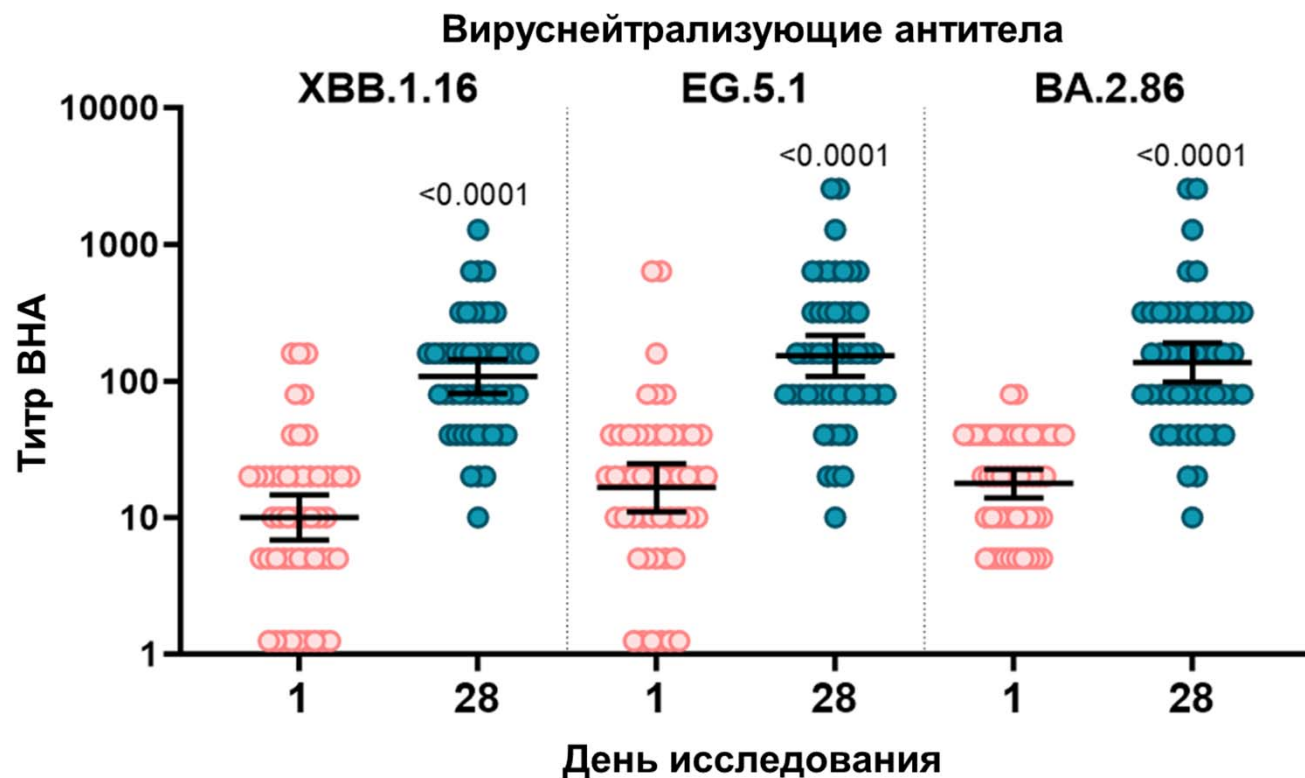
В легких вакцинированных животных жизнеспособный вирус не обнаружен.

Актуализация Гам-КОВИД-Вак

Клинические исследования
вакцины Гам-КОВИД-Вак с
обновленным антигенным составом

Старт: 10/10/2023

ClinicalTrials.gov ID: NCT06068569

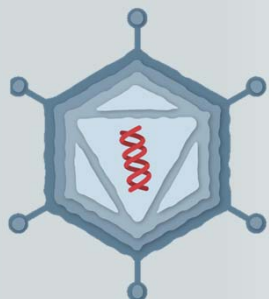


Вакцинация добровольцев приводит к формированию специфических антител к циркулирующим сублиниям ХВВ варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2: ХВВ.1.16 (Арктур), EG.5.1 (Эрис) and ВА.2.86 (Пирола).

Актуализация Гам-КОВИД-Вак

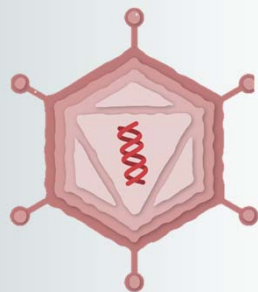
Гам-КОВИД-Вак
с обновленным
антигенным составом

Компонент 1



rAd26-S-
XBB

Компонент 2



rAd5-S-
XBB

ДКИ: вакцина иммуногенна,
защищает 100% животных от
инфекции, вызванной
циркулирующими сублиниями
варианта Омикрон



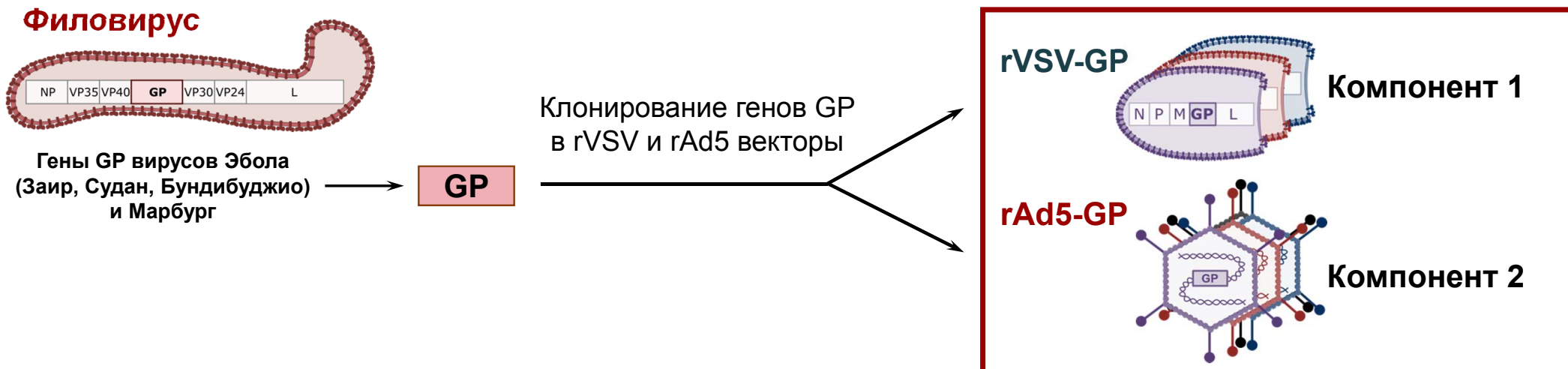
КИ: вакцина имеет хороший
профиль безопасности,
индуцирует формирование ВНА
к циркулирующим сублиниям
варианта Омикрон



Внедрение в гражданский оборот



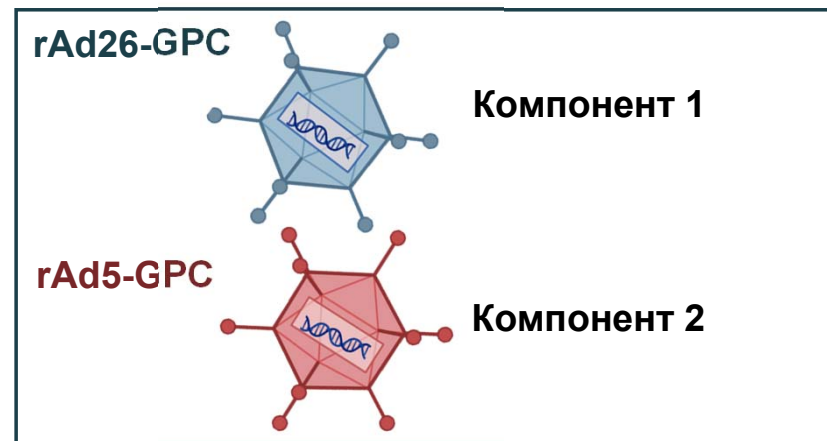
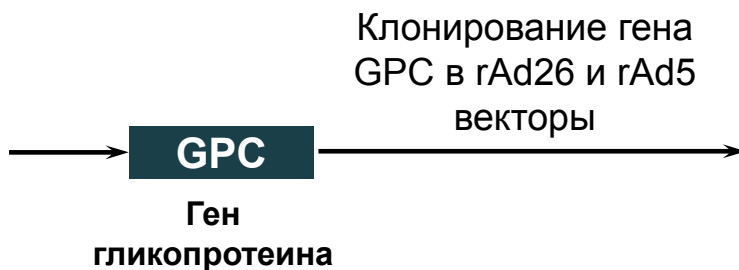
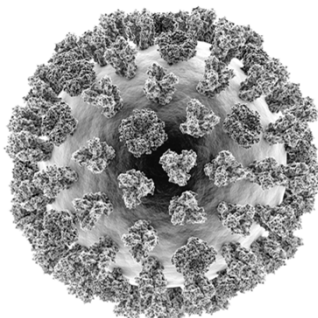
Профилактика филовирусных инфекций (Эбола и Марбург)



Этап	Результаты
ДКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Токсического действия вакцины на организм животных не выявлено. • Высокая иммуногенность. Формирование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. • Защита приматов от летальной инфекции, вызванной вирусами Эбола и Марбург.
КИ (1 фаза)	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший профиль безопасности. Серьезных НЯ не зарегистрировано. • Вакцина иммуногенна, приводит к формированию специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. В реакции нейтрализации псевдовирioнов показано поствакцинальное формирование нейтрализующих антител, уровень сероконверсии более 94%.

Профилактика лихорадки Ласса

Вирус Ласса



Этап	Результаты
ДКИ	<ul style="list-style-type: none">• Токсического действия вакцины на организм животных не выявлено.• Вакцина защищает 100% морских свинок от летальной инфекции, вызванной вирусом Ласса (20 и 100 ЛД₅₀).

Вакцины Центра Гамалеи

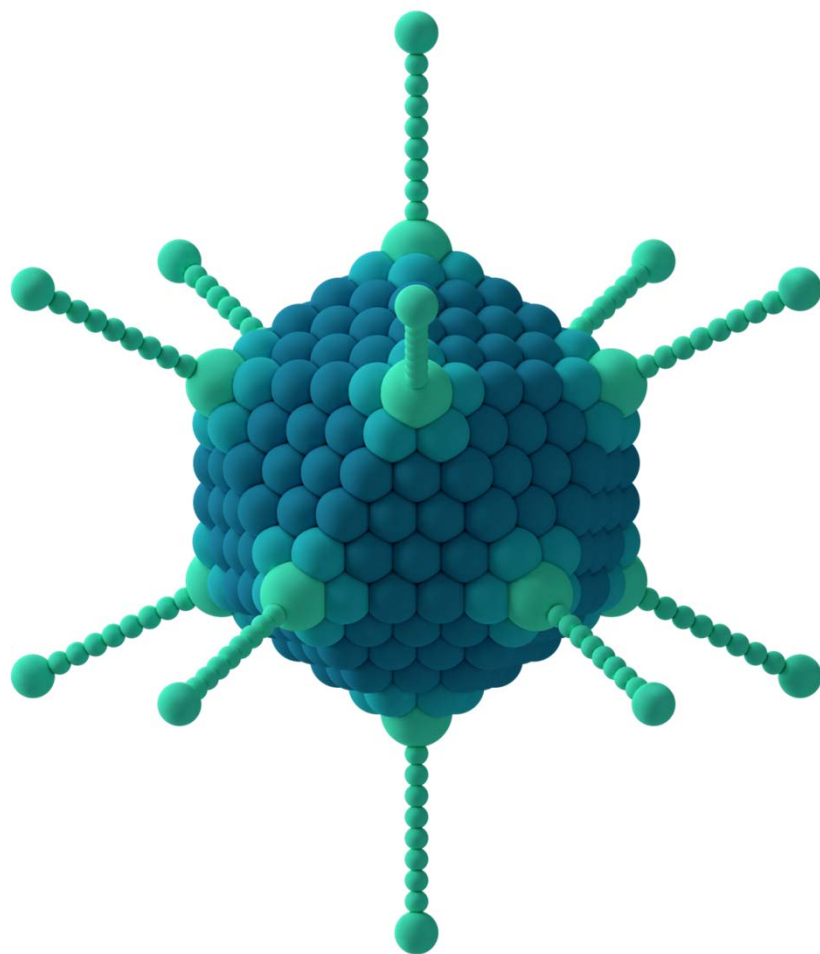
Зарегистрированные вакцинные препараты (введенные в гражданский оборот)

Назначение	Препарат
Профилактика болезни, вызванной вирусом Эбола	ГамЭвак-Комби
	ГамЭвак-Лио
	ГамЭвак
Профилактика COVID-19	Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)
	Гам-КОВИД-Вак (Спутник Лайт)
	Гам-КОВИД-Вак-М (детская)
	Гам-КОВИД-Вак (назальная)

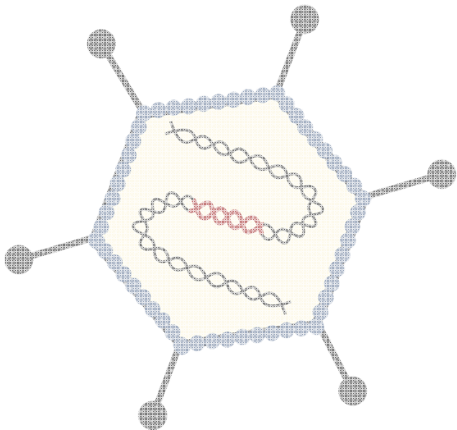
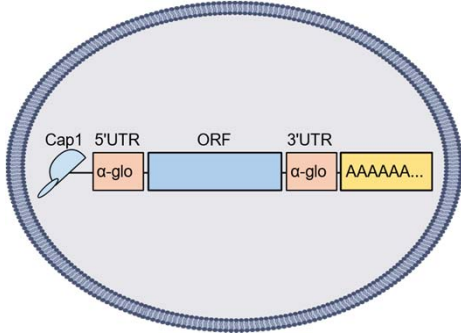
Кандидатные вакцинные препараты (в КИ)

Назначение	Препарат
Профилактика болезни, вызванной вирусом Эбола, и болезни, вызванной вирусом Марбург	Пан-филовирусная векторная вакцина (Заир, Судан, Бундибуджио, Марбург)
Профилактика ближневосточного респираторного синдрома	БВРС-ГамВак-Комби
	БВРС-ГамВак
Профилактика лихорадки Ласса	ГамЛассаВак

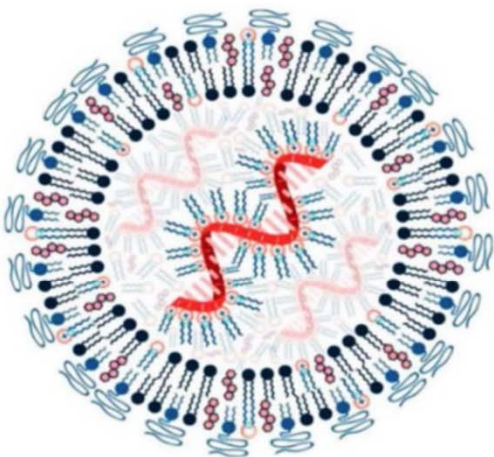
Векторные платформы, разработанные в Центре Гамалеи, на основе аденовирусов различных серотипов



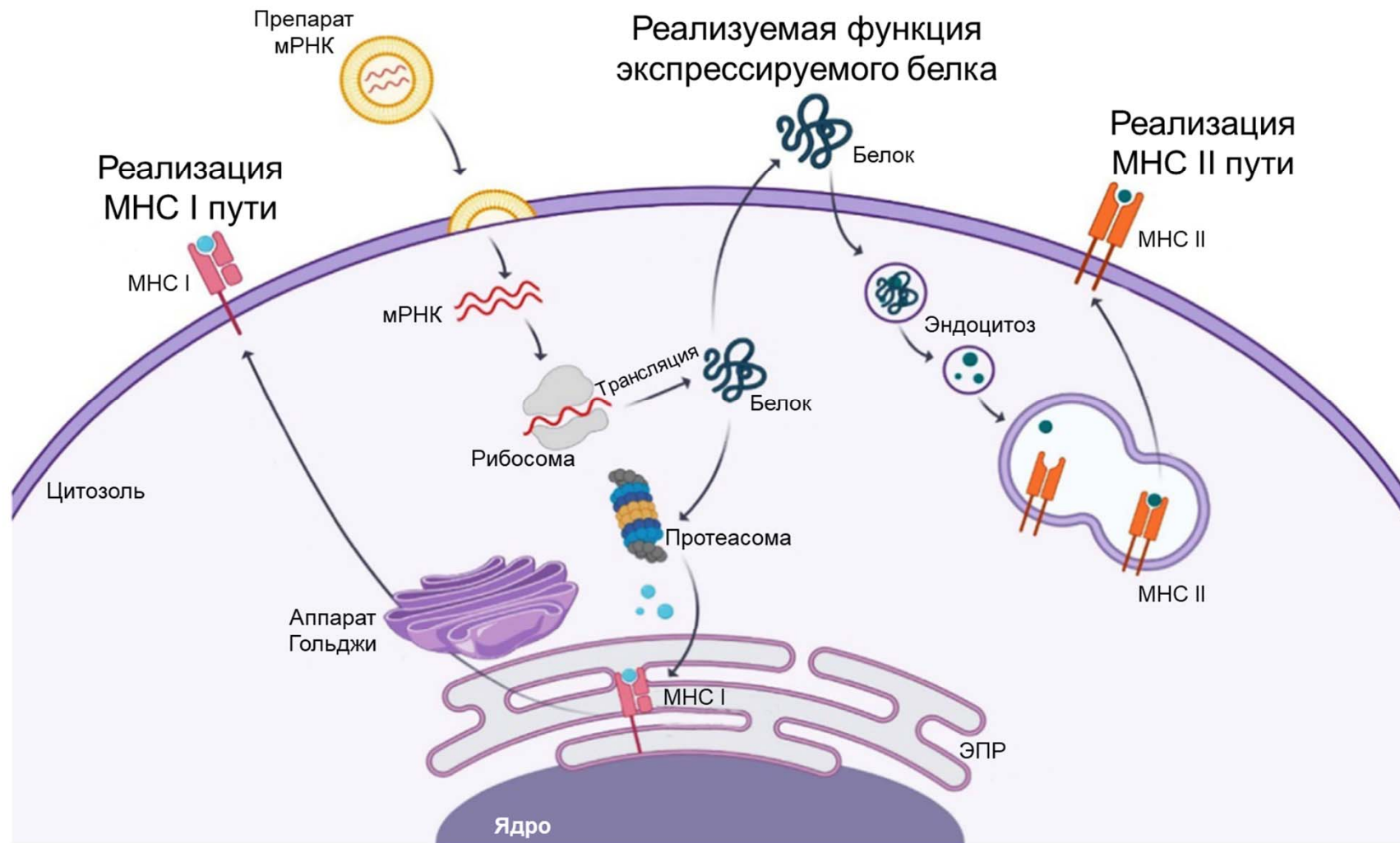
Технологические платформы Центра Гамалеи

	Вирусные векторы	Невирусные векторы
	Рекombинантные вирусные векторы	mРНК
Технологическая платформа		
Применение	Препараты для профилактики инфекционных заболеваний	Препараты для профилактики и терапии инфекционных заболеваний

Как работает мРНК-липидная наночастица

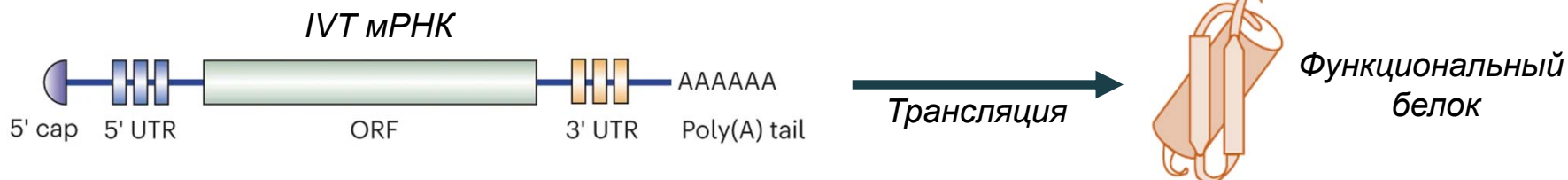


- ПЭГ-липид
- Холестерол
- DSPC
- Заряженный ионизируемый липид
- Нейтральный ионизируемый липид



Технология мРНК: направления использования

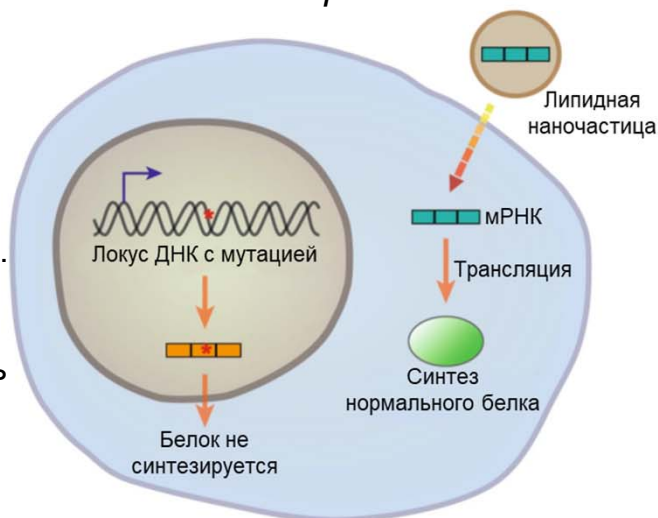
Принцип действия



Области применения

Генно-заместительная терапия

- Муковисцидоз (CFTR).
- Метилмалоновая ацидемия.
- Ишемическая болезнь сердца (VEGF-A).



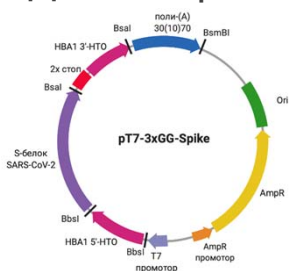
Иммунотерапия и вакцины

- Инфекционные заболевания (SARS-CoV-2, грипп, клещевой энцефалит, ВИЧ).
- Противоопухолевые вакцины (меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы и т.д.).



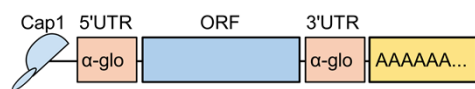
Лабораторная технология получения мРНК и её упаковки

Плазмидная ДНК-матрица



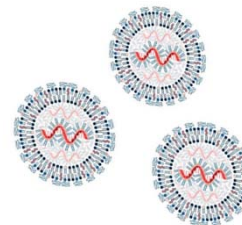
in vitro
транскрипция

мРНК-продукт



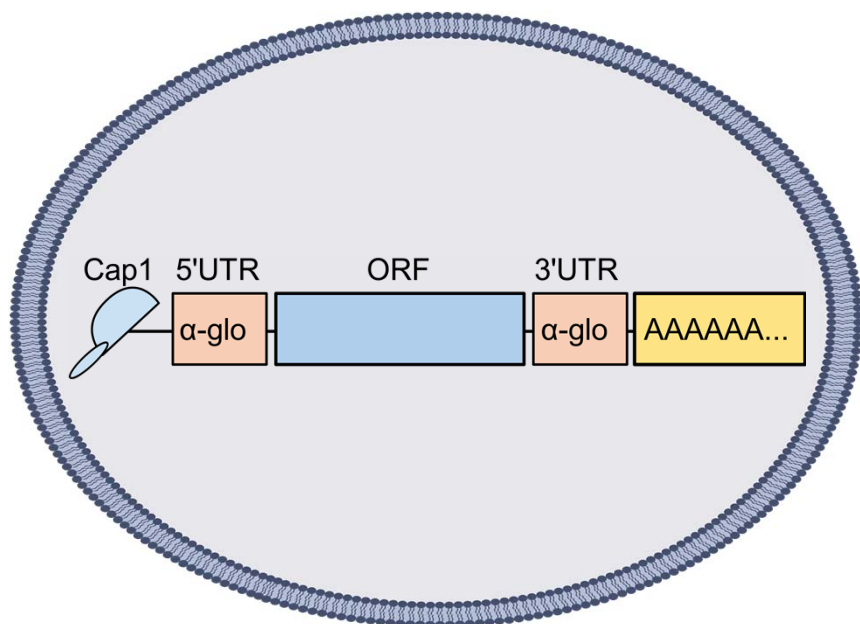
Упаковка
липидных
наночастиц

Готовый препарат липидных наночастиц с мРНК



- ✓ Разработан лабораторный регламент наработки готового препарата мРНК-вакцины в количествах до 20 мг.
- ✓ Отрабатываются методики контроля качества препарата на разных стадиях процесса.

Поиск и патентование собственных не транскрибируемых областей (более 10 патентночистых комбинаций)



- Ionizable lipid ALC-0315;
- Distearoyl PC;
- Cholesterol;
- PEG-lipid (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-methoxypolyethylene glycol 2000).

Показать метаданные ▾

Вектор на основе мРНК для увеличенной продукции целевого белка в клетках млекопитающих (варианты)

Российский патент 2023 года по МПК C12N15/67 C12N15/85 C07K14/165 C07K16/10 A61K39/215 A61K9/51 A61P31/14

Описание патента на изобретение

RU2792231C1

Область техники

Изобретение относится к биотехнологии и генной инженерии. Предложенный вектор может применяться для разработки вакцин против инфекционных заболеваний и противоопухолевых вакцин, лекарственных средств для иммунотерапии опухолей. Вектор на основе мРНК можно использовать для создания терапевтических лекарственных средств, активным действующим веществом которых являются антитела, синтезируемые *in vivo*. Также существует вариант использования изобретения для синтеза других терапевтических белков *in vivo*.

Уровень техники

Как известно, в 1961 году S.Brenner и соавторы обнаружили матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК), которая является ключевой промежуточной молекулой, необходимой для экспрессии генов в виде белков. В 1990 г. J.Wolff и соавторы впервые показали, что целевой белок может быть эффективно синтезирован *in vivo* путем внутримышечного введения мышам чистой РНК [He Q, Gao H, Tan D, Zhang H, Wang JZ. mRNA cancer vaccines: Advances, trends and challenges. Acta Pharm Sin B. 2022 Jul;12(7):2969-2989. doi: 10.1016/j.apsb.2022.03.011. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35345451; PMCID: PMC8942458]. Эти события послужили стимулом для развития технологических платформ на основе мРНК, которые в настоящее время активно используются в различных областях медицины для разработки профилактических и терапевтических средств.

Технология на основе мРНК имеет ряд преимуществ, которые выделяют ее среди других технологических платформ. Средства на основе рибонуклеиновой кислоты могут быть разработаны и протестированы в короткие сроки. Технология позволяет синтезировать белки непосредственно в организме, устраняя необходимость очистки и долговременной стабилизации белка. Природные свойства РНК позволяют избежать противовекторного иммунитета, таким образом обеспечивая возможность многократного введения препарата. Вакцины

RU 2 792 231 C1

АВТОРЫ

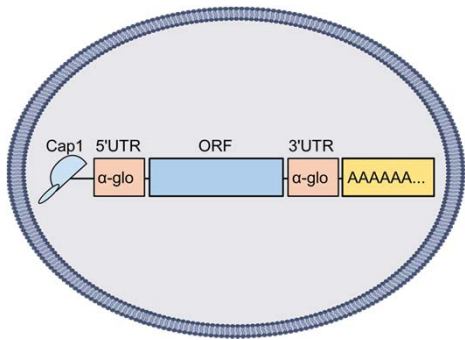
Дмитриев Сергей Евгеньевич
Панова Евгения Андреевна
Клейменов Денис Александрович
Мазунина Елена Петровна
Быкоя Евгения Николаевна
Джаруллаева Алина Шахмировна
Усачев Евгений Валерьевич
Золотарь Анастасия Николаевна
Иванов Игорь Андреевич
Тутыкина Ирина Леонидовна
Тухватулина Наталья Михайловна
Есмагамбетов Ильяс Булатович
Держаев Артем Алексеевич
Сорокин Иван Игоревич
Токарская Елизавета Александровна
Синявин Андрей Эдуардович
Кузнецова Надежда Анатольевна
Почтовый Андрей Андреевич
Захарова Анастасия Андреевна
Карпов Андрей Павлович
Семихин Александр Сергеевич
Государев Андрей Игоревич
Соловьев Андрей Иванович
Егорова Дарья Андреевна
Щербинин Дмитрий Николаевич
Прусс Иван Владимирович
Ткачук Артём Петрович
Зацепин Тимофей Сергеевич
Должикова Инна Вадимовна
Щебляков Дмитрий Викторович
Гущин Владимир Алексеевич
Логунов Денис Юрьевич
Гинцбург Александр Леонидович

ДАТЫ

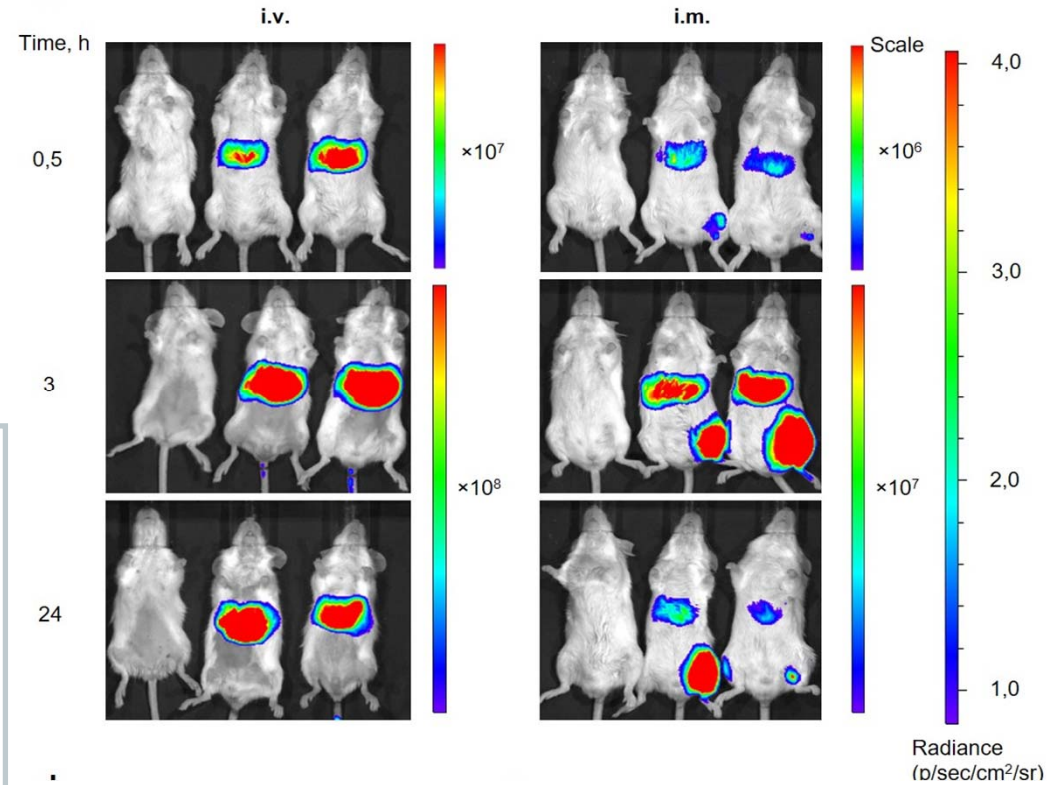
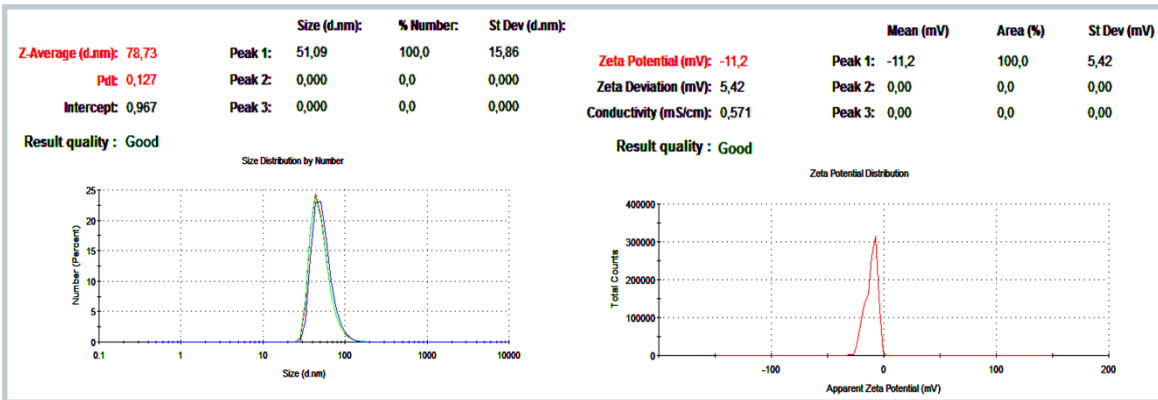
2023-03-21 — Публикация
2022-10-25 — Подана

мРНК платформа

Экспрессия трансгена после внутримышечного введения мРНК-Luc



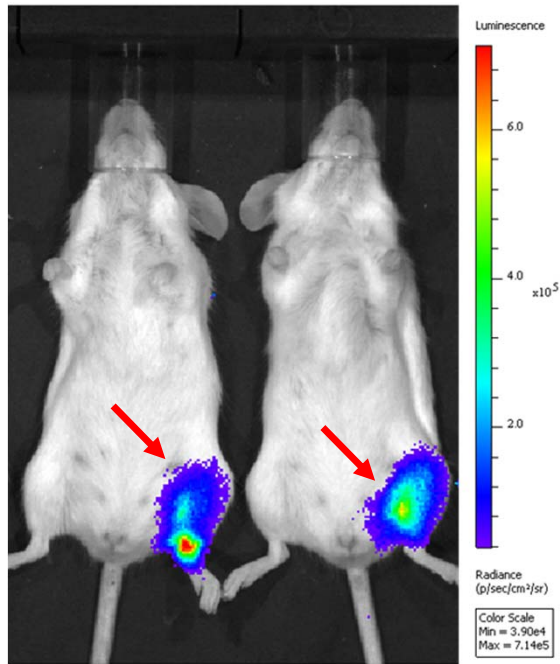
- Ionizable lipid ALC-0315;
- Distearoyl PC;
- Cholesterol;
- PEG-lipid (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-methoxypolyethylene glycol 2000).



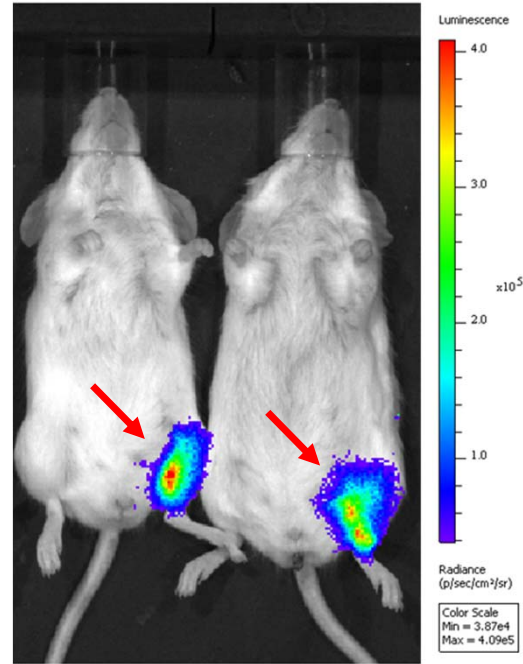
мРНК платформа

Экспрессия трансгена после внутримышечного введения мРНК-Luc

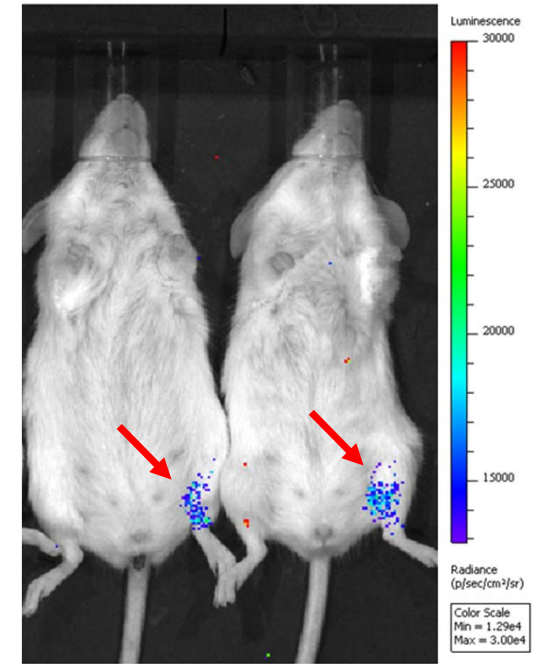
10 дней



14 дней



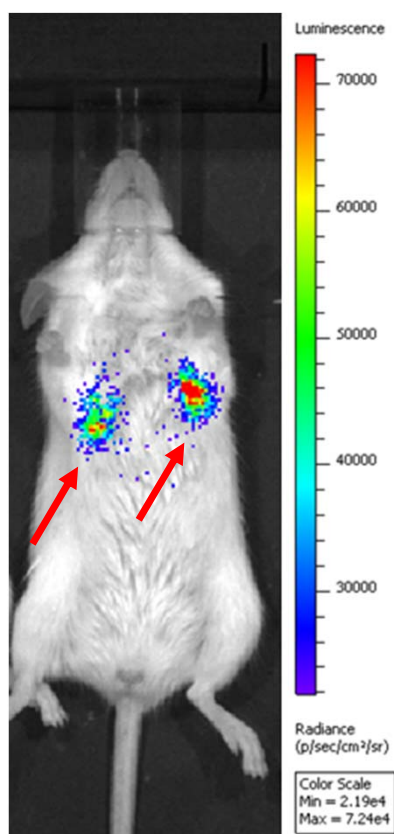
24 дня



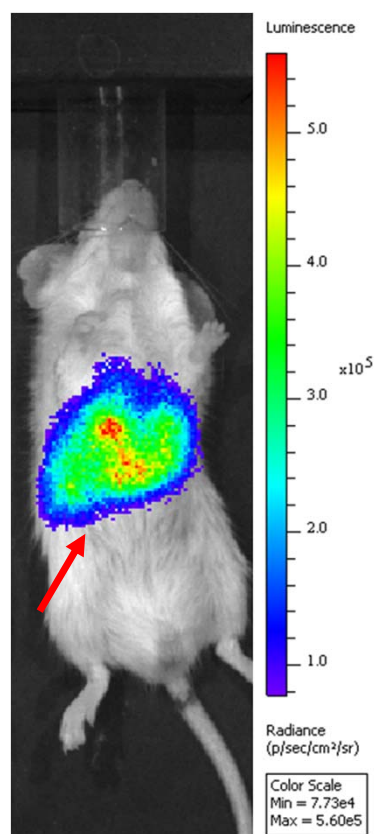
мРНК платформа

Экспрессия трансгена после введения мРНК-Лус различными способами

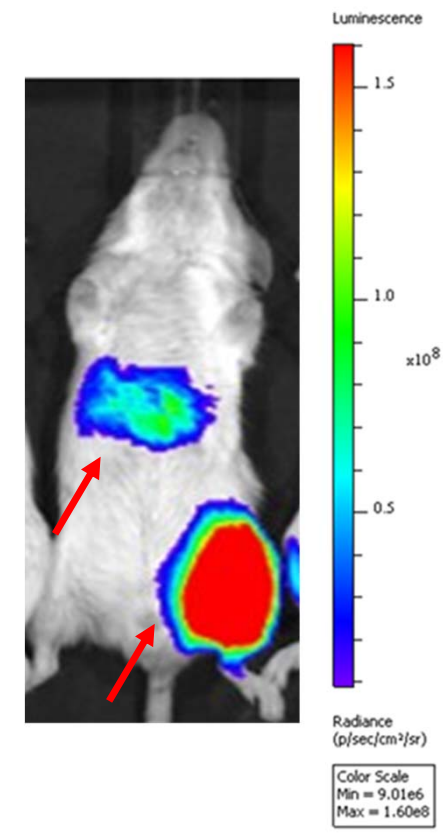
Интраназально



Интратрахеально

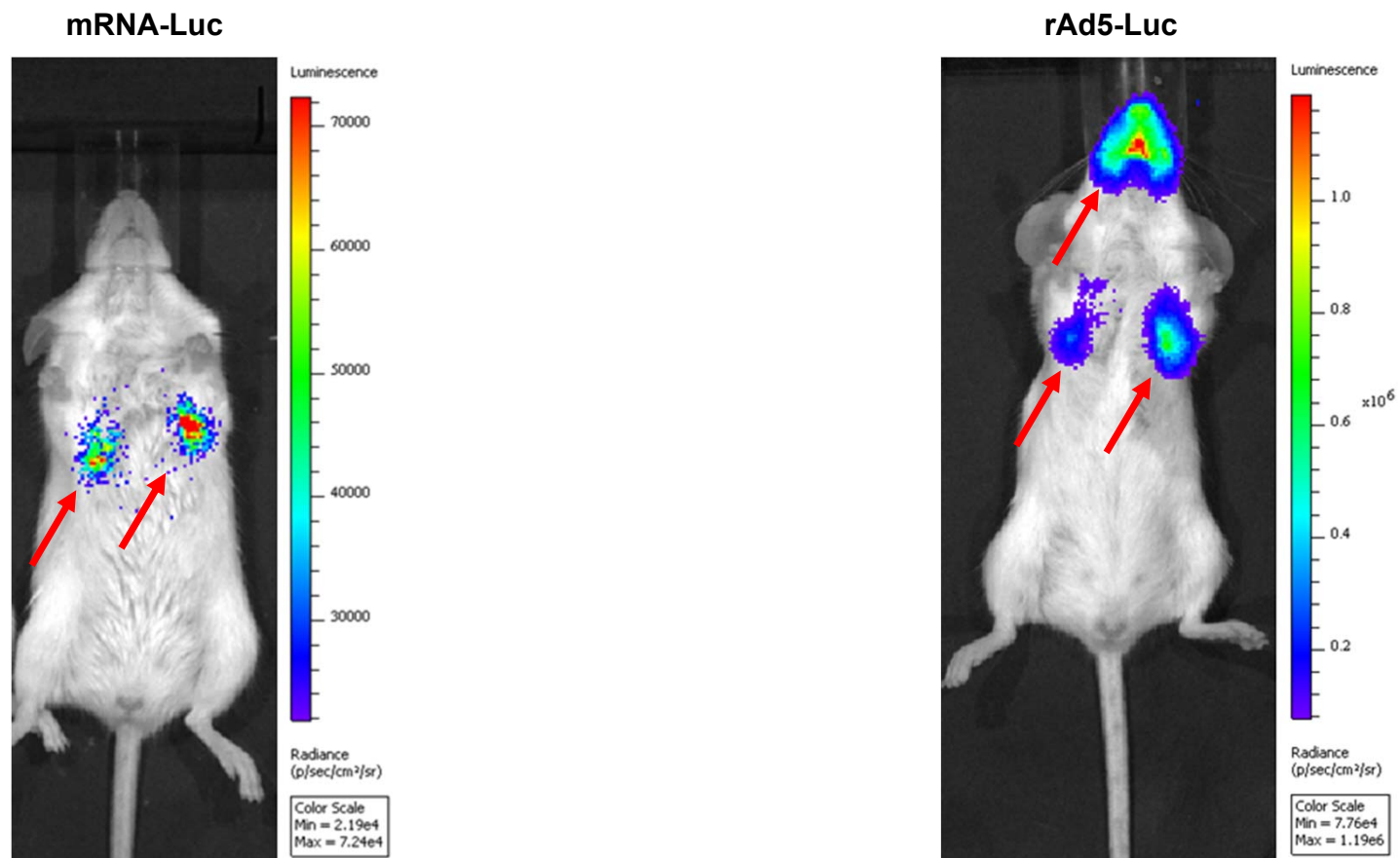


Внутримышечно



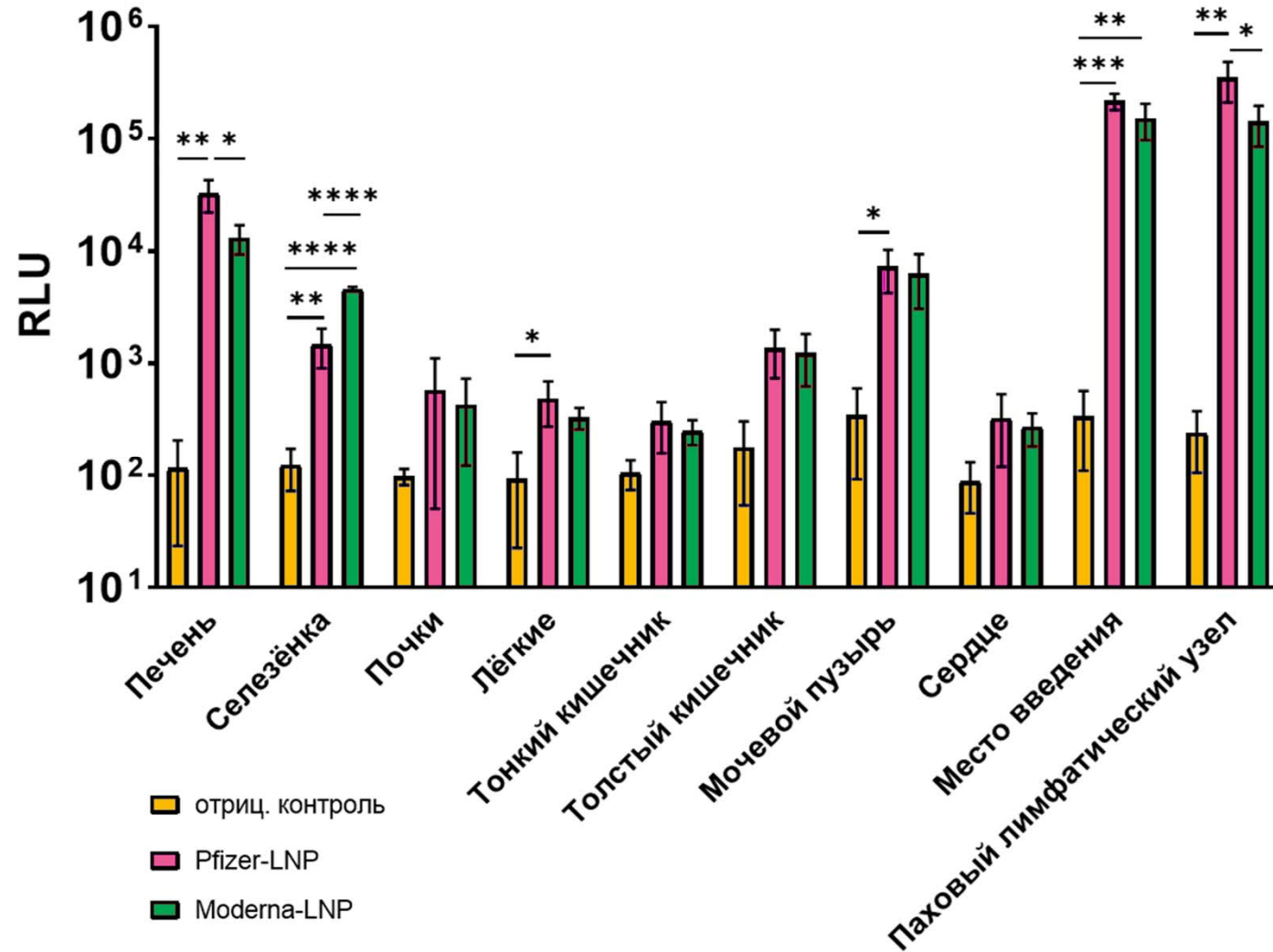
Интраназальная вакцинация: сравнение платформ

Экспрессия трансгена после интраназального введения мРНК-Luc и rAd5-Luc



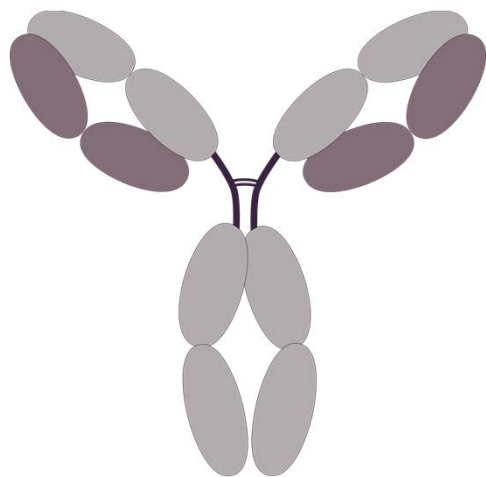
мРНК платформа

Люциферазная активность в органах мышей линии C57Bl/6 спустя 6 часов после внутримышечного введения препаратов мРНК-LNP



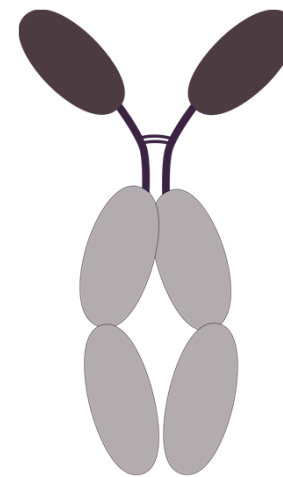
Технологии рекомбинантных моноклональных антител ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

Классические моноклональные антитела



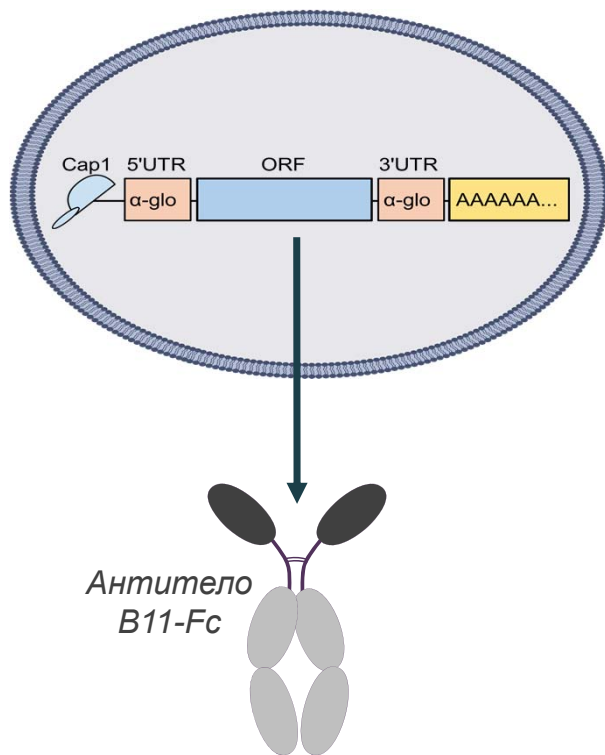
Отработана технология селекции генов МкАт, получения высокопродуктивных клонов клеток-продуцентов (СНО и др.) и дальнейшего производства рекомбинантных МкАт.

Однодоменные моноклональные антитела



Отработана технология селекции генов МкАт методом фагового дисплея, получения высокопродуктивных клонов клеток-продуцентов (СНО и др.) и дальнейшего производства рекомбинантных МкАт.

мРНК платформа: терапия интоксикации ботулотоксином



mRNA-B11-Fc
(антитело против ботулотоксина типа А)



OPEN ACCESS

EDITED BY
Sicai Zhang,
Northwest A&F University, China

REVIEWED BY
Serge Muyldermans,
Vrije University Brussels, Belgium
Peng Chen,
Wuhan University, China

*CORRESPONDENCE
Denis Y. Logunov
✉ ldy78@yandex.ru

†These authors have contributed equally to
this work

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Vaccines and Molecular Therapeutics,
a section of the journal
Frontiers in Immunology

Single-domain antibody delivery using an mRNA platform protects against lethal doses of botulinum neurotoxin A

Eugenia A. Panova^{1,2,3†}, Denis A. Kleymenov^{1†},
Dmitry V. Shcheblyakov^{1†}, Evgeniia N. Bykonina^{1†},
Elena P. Mazunina^{1†}, Alina S. Dzharullaeva^{1†},
Anastasia N. Zolotar¹, Artem A. Derkaev¹, Ilias B. Esmagambetov¹,
Ivan I. Sorokin^{1,2}, Evgeny V. Usachev¹, Anatoly N. Noskov¹,
Igor A. Ivanov^{1,4}, Timofei S. Zatsepina⁵, Sergey E. Dmitriev^{1,2,3},
Vladimir A. Gushchin^{1,6}, Boris S. Naroditsky¹, Denis Y. Logunov^{3*}
and Alexander L. Gintsburg^{1,7}

мРНК платформа: терапия интоксикации ботулотоксином

мРНК, несущая ген антитела В11-Fc, специфичного к ботулотоксину типа А

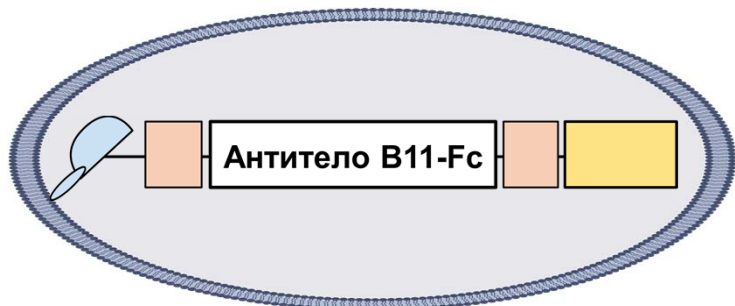


Схема эксперимента:

Введение препарата mRNA-B11-Fc или плацебо



Введение БоНТ/А в/б в дозах:

- 5 ЛД50
- 10 ЛД50
- 50 ЛД50
- 100 ЛД50

Выживаемость мышей, получивших препарат mRNA-B11-Fc, после введения разных доз БоНТ/А через 24 и 48 часов

Доза БоНТ/А	Препарат mRNA-B11-Fc		Контроль
	Введение за 24 часа	Введение за 48 часов	
Выживаемость, %			
5 ЛД50	100	100	0
10 ЛД50	100	100	0
50 ЛД50	0	100	0
100 ЛД50	0	100	0
Время от введения токсина до смерти, часы			
5 ЛД50	72	72	8
10 ЛД50	72	72	7
50 ЛД50	19	72	5
100 ЛД50	12	72	4

Введение препарата мРНК, несущей ген антитела, специфичного к ботулотоксину типа А, защищает 100% животных от интоксикации при инъекции за 24 часа до введения 10 ЛД50 ботулотоксина типа А и при инъекции за 48 часов до введения 100 ЛД50 ботулотоксина типа А.

мРНК платформа: терапия интоксикации ботулотоксином

мРНК, несущая ген антитела В11-Fc, специфичного к ботулотоксину типа А

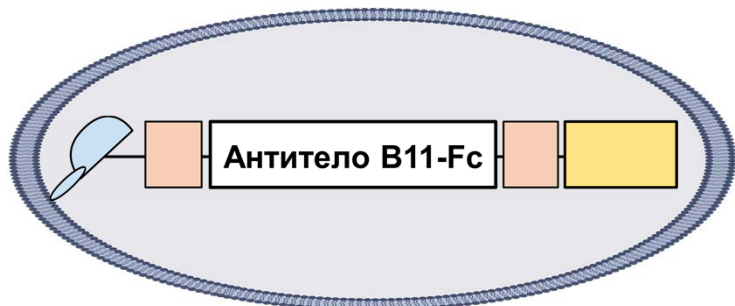
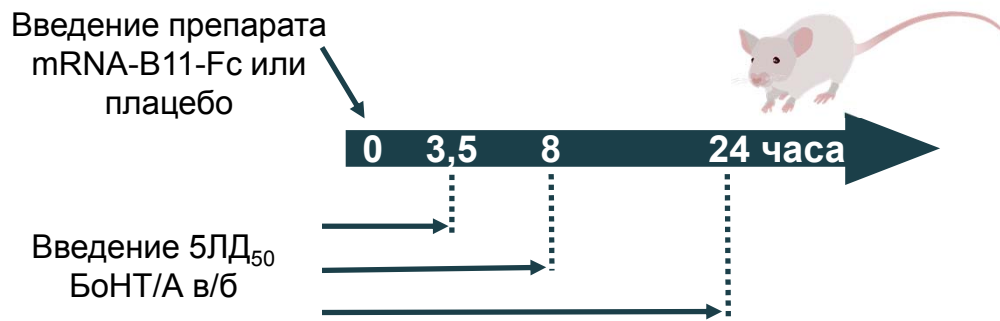
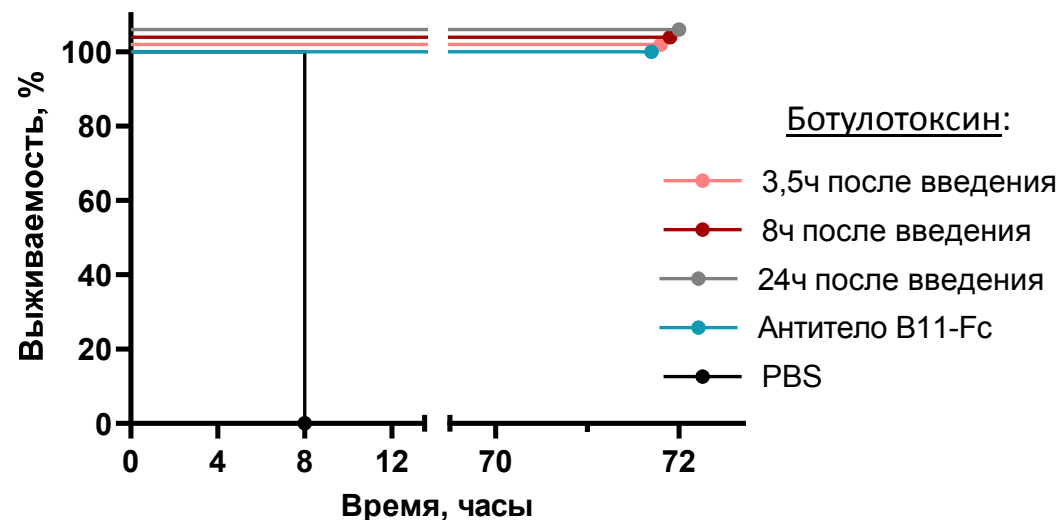


Схема эксперимента:



Анализ выживаемости животных в течение 72 часов после введения ботулотоксина типа А



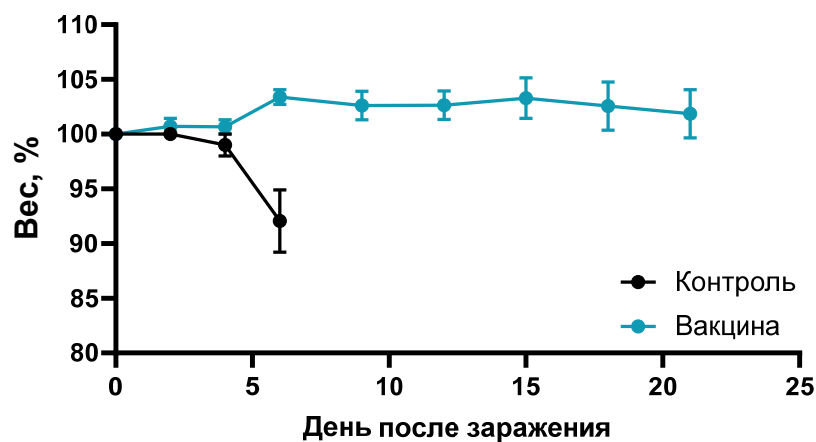
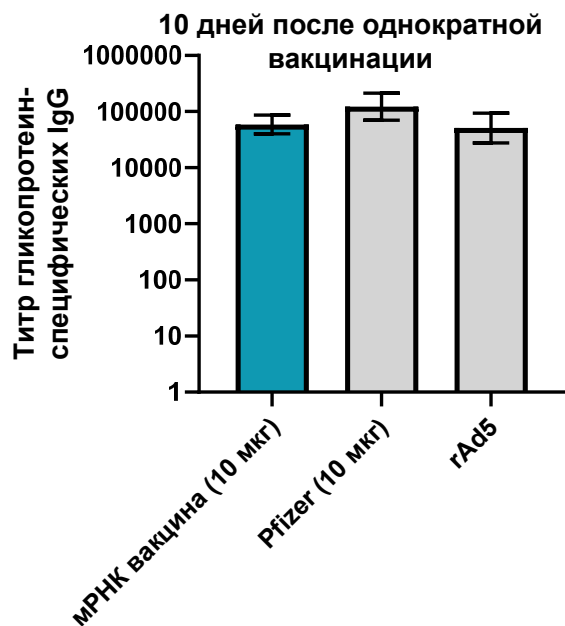
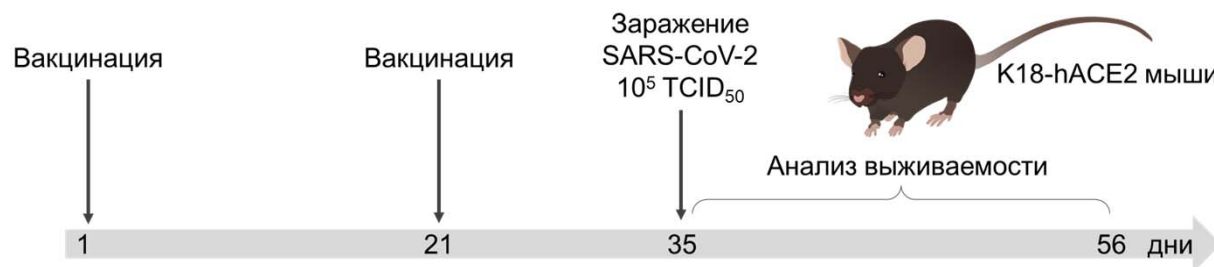
Введение препарата мРНК, несущей ген антитела, специфичного к ботулотоксину типа А, защищает 100% животных от интоксикации при инъекции за 3,5 часа до введения 5ЛД50 ботулотоксина типа А.

мРНК платформа: профилактика COVID-19

мРНК, несущая ген гликопротеина вируса SARS-CoV-2



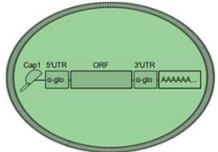

Схема эксперимента:



	Выживаемость
Контроль	0%
Вакцина	100%

Вакцинация животных препаратом мРНК, несущей ген гликопротеина вируса SARS-CoV-2, приводит к формированию протективного иммунного ответа.

мРНК платформа: профилактика гриппа

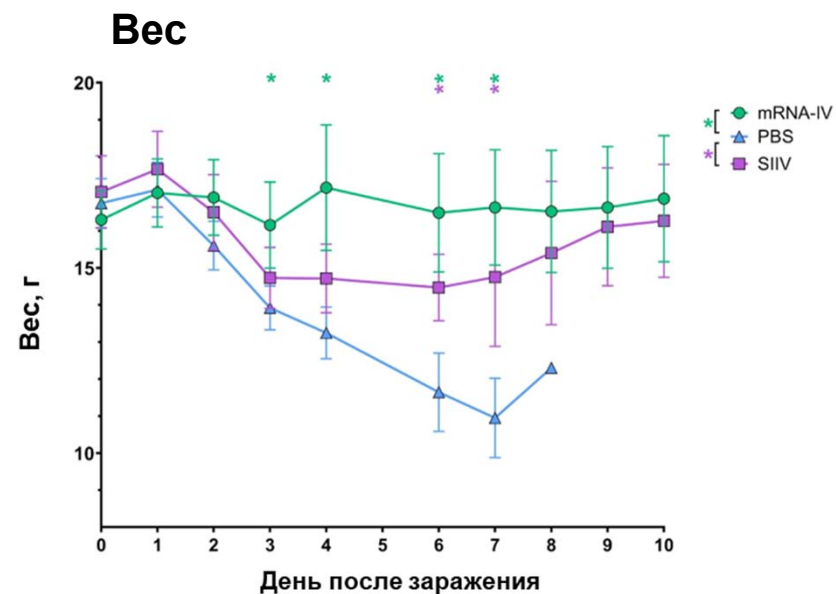
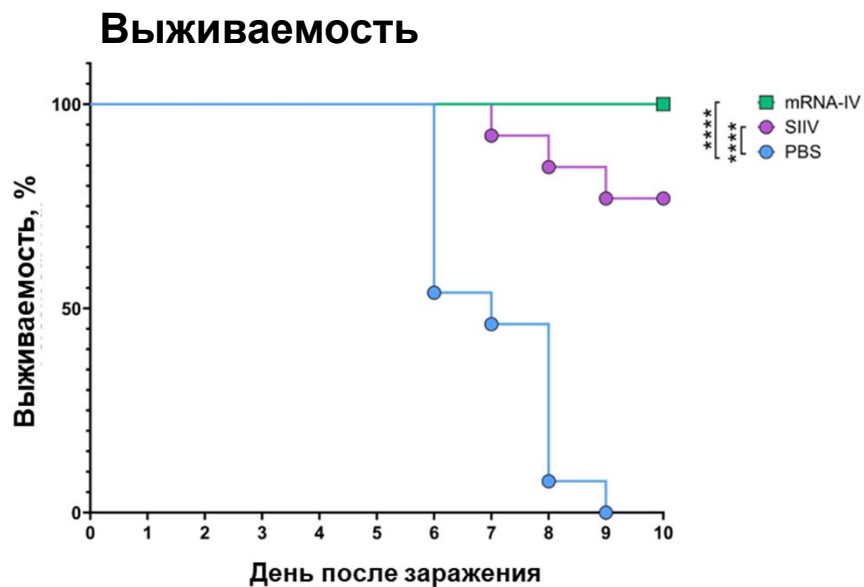
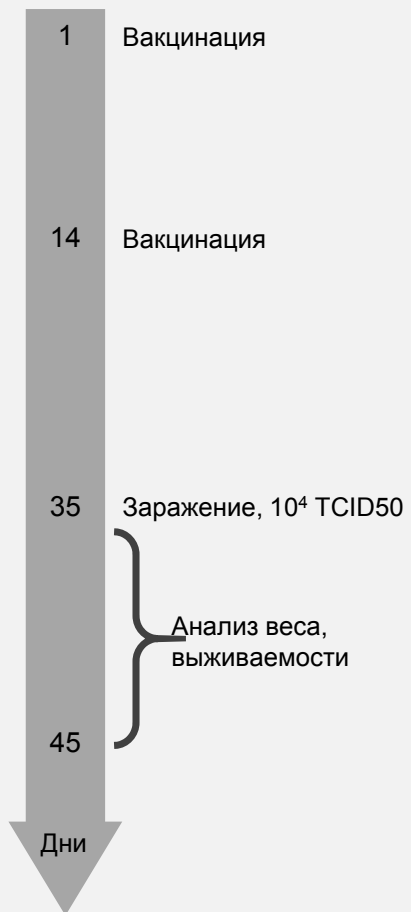
Антигенный состав вакцин	
<p>mRNA-Influenza</p>  <p>мРНК вакцина</p>	<p>Сплит вакцина</p>  <p>Инактивированная расщепленная вакцина</p>
<p>HA, A, H1N1: A/Wisconsin/588/2019</p> <p>HA, A, H3N2: A/Darwin/6/2021</p> <p>HA, B, Victoria lineage: B/Austria/1359417/2021</p>	<p>HA, A, H1N1: A/Victoria/2570/2019</p> <p>HA, A, H3N2: A/Darwin/9/2021</p> <p>HA, B, Victoria lineage: B/Austria/1359417/2021</p> <p>HA, B, Yamagata lineage: B/Phuket/3073/2013</p>

РТГА с ГА H1N1	A/Виктория/2570/19 (H1N1) pdm09		
	7д	21д	35д
Сплит вакцина	2	50	31
мРНК вакцина	80	5120	2032
Плацебо	0	0	0

РТГА с ГА H3N2	A/Дарвин/9/21 (H3N2)		
	7д	21д	35д
Сплит вакцина	2	0	16
мРНК вакцина	20	2560	1016
Плацебо	0	0	0

РТГА с ГА B (Victoria)	B/Австрия/1359417/21		
	7д	21д	35д
Сплит вакцина	4	202	80
мРНК вакцина	40	806	508
Плацебо	0	0	0

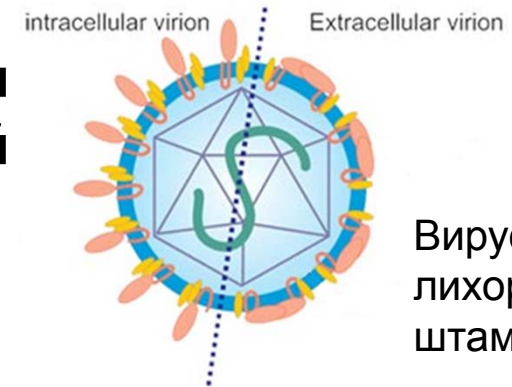
мРНК платформа: профилактика гриппа



Вакцинация животных препаратом на основе мРНК, несущей ген ГА, позволяет защитить 100% животных от летальной инфекции, вызванной вирусом гриппа A/Victoria/2570/2019 (H1N1).

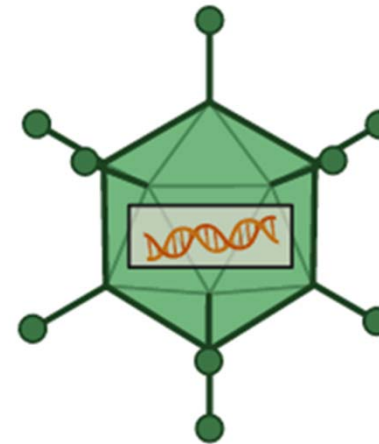
Подходы к созданию новых вакцин для профилактики клещевого энцефалита

Живые аттенуированные рекомбинантные вакцины на основе вакцинного штамма вируса желтой лихорадки 17DD



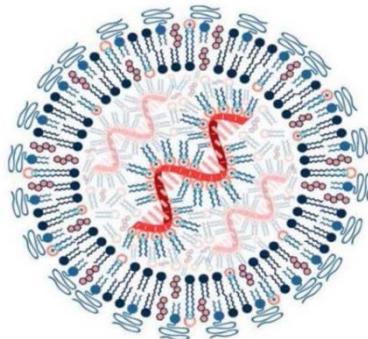
Вирус Желтой лихорадки штамм 17DD

На основе аденовирусных векторов



Рекомбинантный аденовирус

мРНК

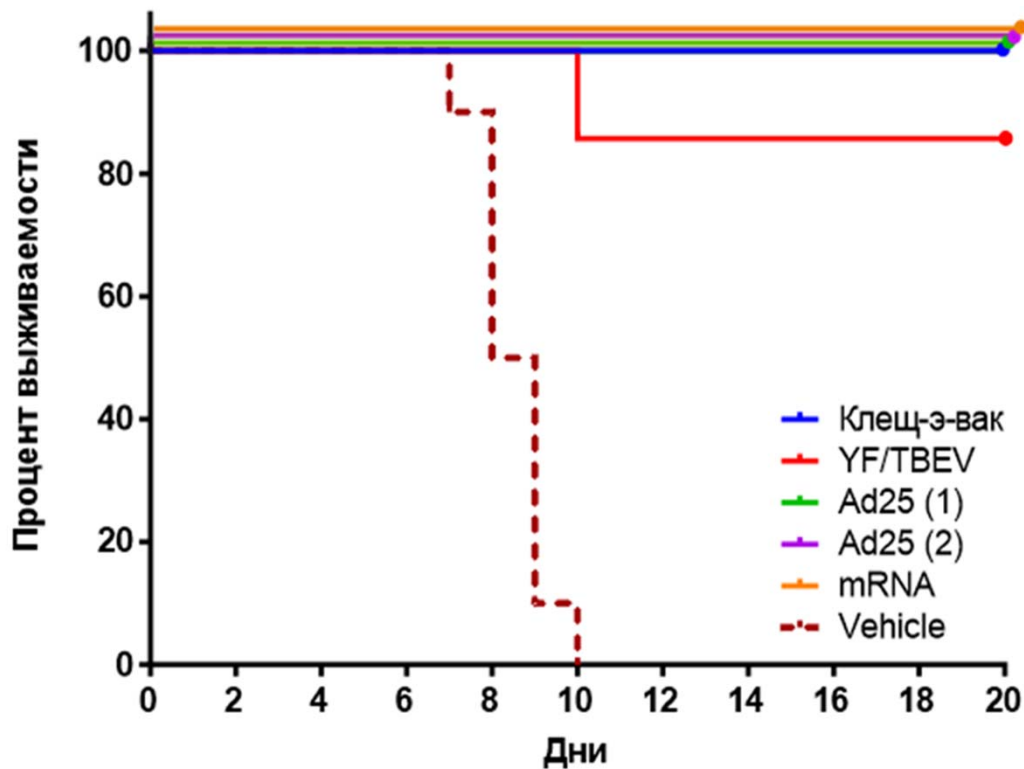


Препарат липидных наночастиц, содержащих мРНК

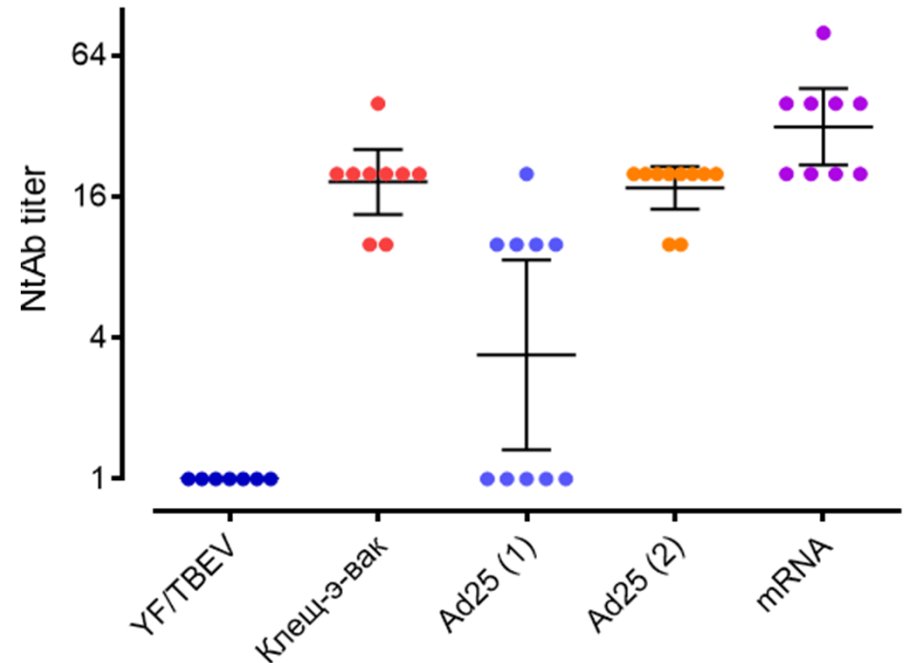
Подходы к созданию новых вакцин для профилактики клещевого энцефалита

Сравнение препаратов SAd2d TBEV(Fe), мРНК TBEV(Fe), химерного флавивируса YF 17DD-UN/TBEV(Fe) и инактивированной вакцины

Защита от летальной инфекции (TBEV Sofjin 100 LD₅₀)

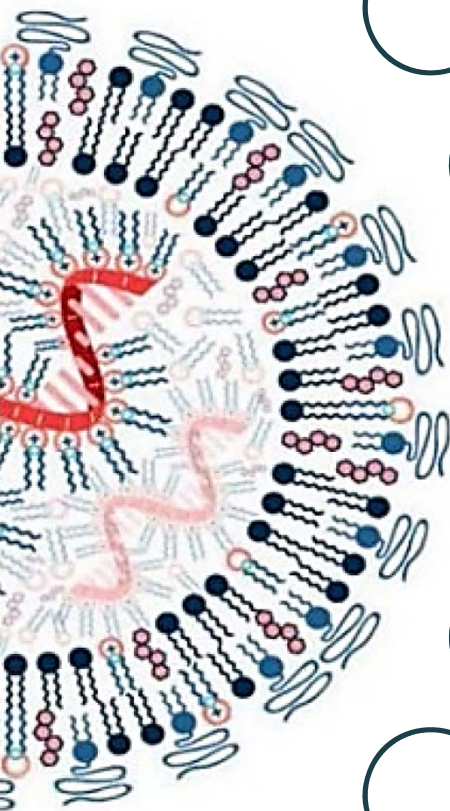


Вируснейтрализующие антитела



	YF/TBEV	Клещ-э-вак	Ad25 (1)	Ad25 (2)	mRNA
Mean	1.000	20.00	6.500	18.00	35.56

Потенциальные преимущества мРНК вакцин



мРНК-платформа обеспечивает быструю разработку кандидатных вакцин и их дальнейшее производство

производство может быть инициировано из генетической последовательности вируса без живого вируса посредством синтеза гена


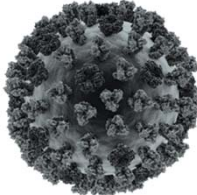


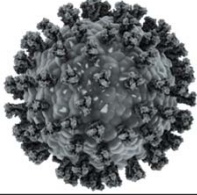
отсутствие рисков реверсии, как при культивировании вирусов

не зависит от КЭ и клеток-продуцентов

мРНК экспрессирует только специфический антиген и вызывает направленный иммунный ответ в отношении целевого антигена

мРНК индуцирует формирование как гуморального, так и клеточного иммунного ответа

Планируемые разработки

Группа заболеваний		Заболевание
Флавивирусные инфекции		Лихорадка Западного Нила Клещевой энцефалит Лихорадка Зика Омская геморрагическая лихорадка
Ареновирусные инфекции		Аргентинская геморрагическая лихорадка (Хунин) Боливийская геморрагическая лихорадка (Мачупо) Венесуэльская геморрагическая лихорадка (Гуанарито)
Буньявирусные инфекции		Геморрагическая лихорадка Крым-Конго Лихорадка долины Рифт Геморрагические лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС)
Тогавирусные инфекции		Восточный лошадиный энцефалит Западный лошадиный энцефалит Венесуэльский лошадиный энцефалит
Парамиксовирусные инфекции		Болезнь, вызванная вирусом Нипах Болезнь, вызванная вирусом Хендра

Коллектив Центра Гамалеи

- Лаборатория клеточной микробиологии (рук. Логунов Д.Ю.)
- Лаборатория иммунобиотехнологии (рук. Щербляков Д.В.), группа разработки векторов (рук. Зубкова О.В.)
- Лаборатория механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов (рук. Гуцин В.А.)
- Лаборатория Государственной коллекции вирусов (рук. Должикова И.В.)
- Лаборатория микоплазм и Л-форм бактерий (рук. Тухватулин А.И.)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!