

ИССЛЕДОВАНИЕ
БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ
РОССИЙСКОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ/СПИД -
«ВИЧРЕПОЛ»

И.Г.Сидорович

ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»

G8 одобрила Глобальный Проект «Вакцины против СПИДа» на Саммитах 2004 и 2006 г.г.

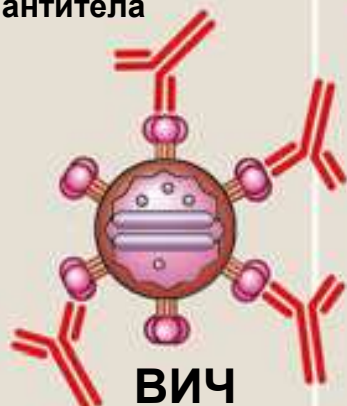


We believe the time is right for the major scientific and other stakeholders – both public and private sector, in developed and developing countries -- to come together in a more organized fashion... **We endorse this concept and call for the establishment of a Global HIV Vaccine Enterprise (Саммит G8, Санкт-Петербург 2006)**

Гуморальный контроль ВИЧ-инфекции

Нейтрализация

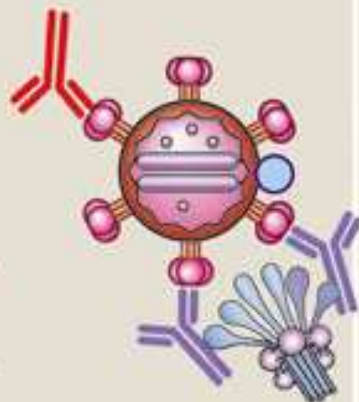
нейтрализующие антитела



ВИЧ

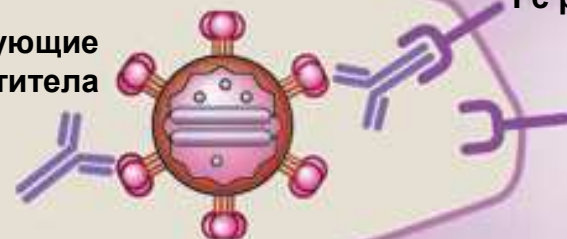
Комплемент-зависимый лизис

не нейтрализующие антитела



комплекс комплемента C1

Опсонизация и фагоцитоз



рецептор комплемента

Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

Fc рецептор

Эффекторная клетка

перфорин гранзимы

инфицированная клетка

M.Huber, A.Trkola (2007)

Трудности получения вакцины против ВИЧ/СПИД

- **В отличие от других инфекций (чума, оспа) в природе неизвестны случаи естественного выздоровления за счет работы иммунной системы**
- **Способность ВИЧ встраиваться в геном человека**
- **Отсутствие адекватной модели ВИЧ-инфекции/СПИД на животных**
- **Вариабельность ВИЧ-1 (субтипы + рекомбинантные формы)**

**В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРАДИЦИОННЫЕ, ПАСТЕРОВСКИЕ
МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ВАКЦИН ОКАЗАЛИСЬ
НЕЭФФЕКТИВНЫ ДЛЯ СПИДА**

MRKAd5 (разработчик Merck)

- Вакцина на основе смеси рекомбинатных аденовирусов серотипа 5;
- Содержит антигены gag, pol, nef;
- Испытуемые – 3000 человек с различными титрами антител к аденовирусу, представителей из различных регионов и рас;
- Фаза клинических испытаний IIb;

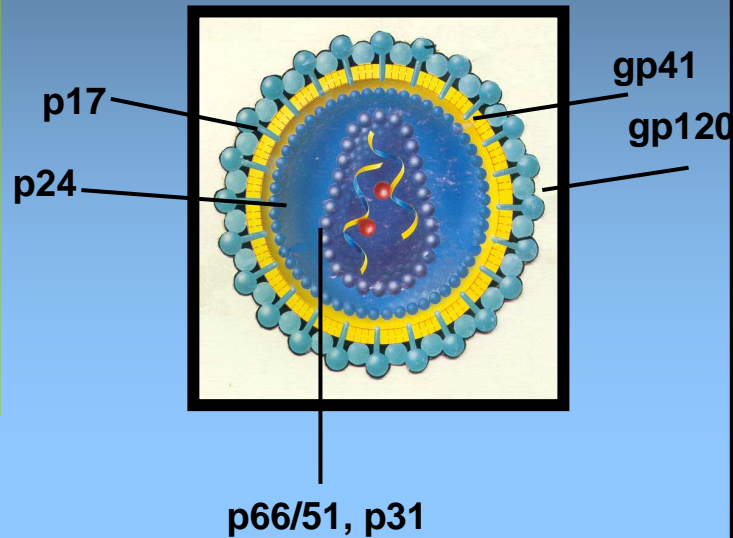
Результат:

- Клинические испытания были остановлены из-за большего количества случаев заражения ВИЧ среди вакцинированных, по сравнению с контрольной группой людей, получивших плацебо;
- Не было отмечено разницы в вирусной нагрузке у заразившихся ВИЧ людей, получавших вакцину и плацебо;

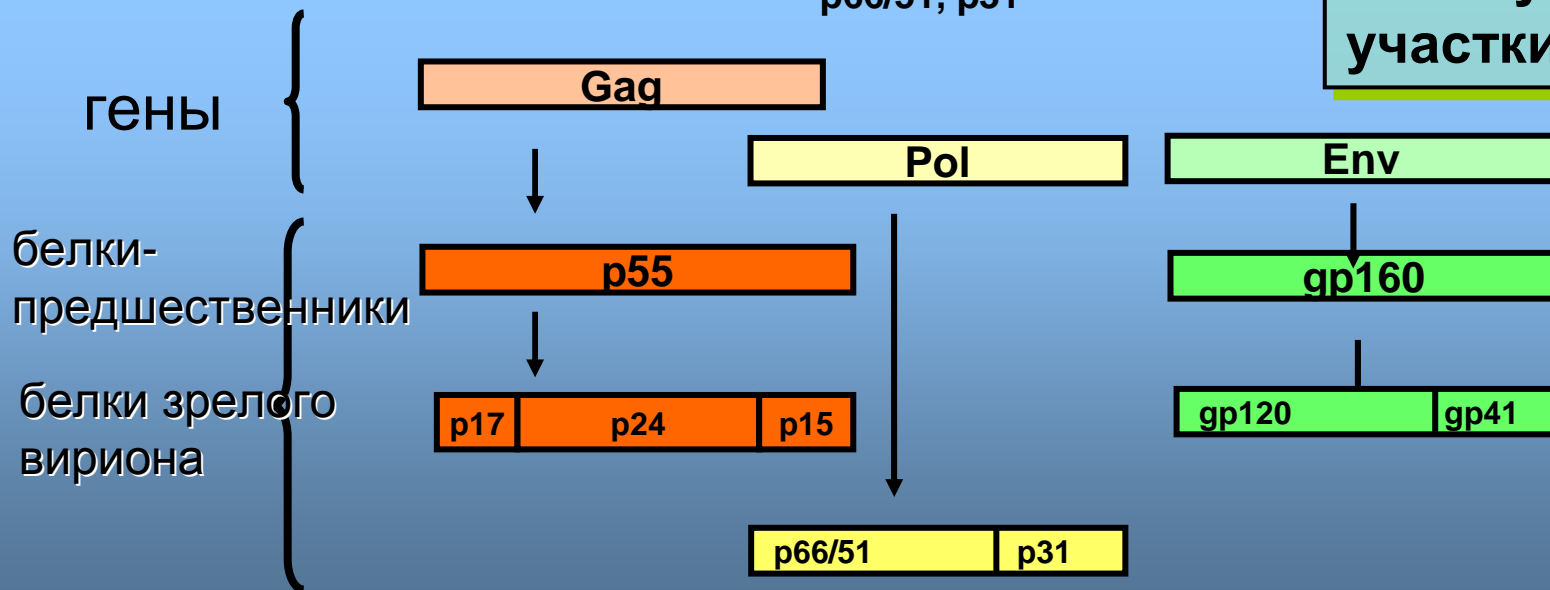
anti-Ad5 antibody titer	HIV incidence rate (%)	
	vaccine	placebo
<18	4.0	4.0
19 – 200	4.4	2.2
201 – 1000	6.1	3.0
>1000	4.4	1.2

Выбор последовательности рекомбинантного антигена

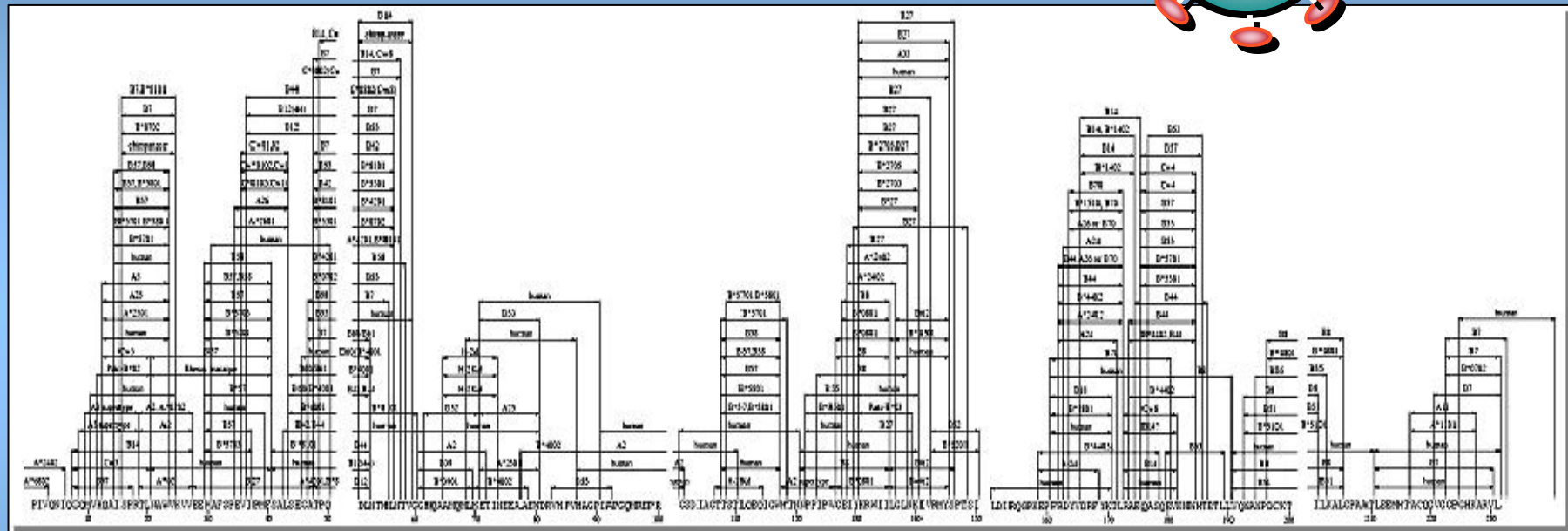
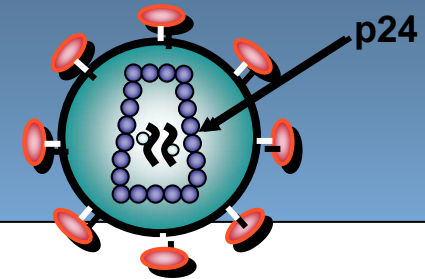
Внутренние белки консервативны. Внутренние белки содержат эпитопы для CTL и Т-хелперов



Белки оболочки (gp120 и gp41) индуцируют образование нейтрализующих антител. Мы выбрали консервативные и иммуногенные участки



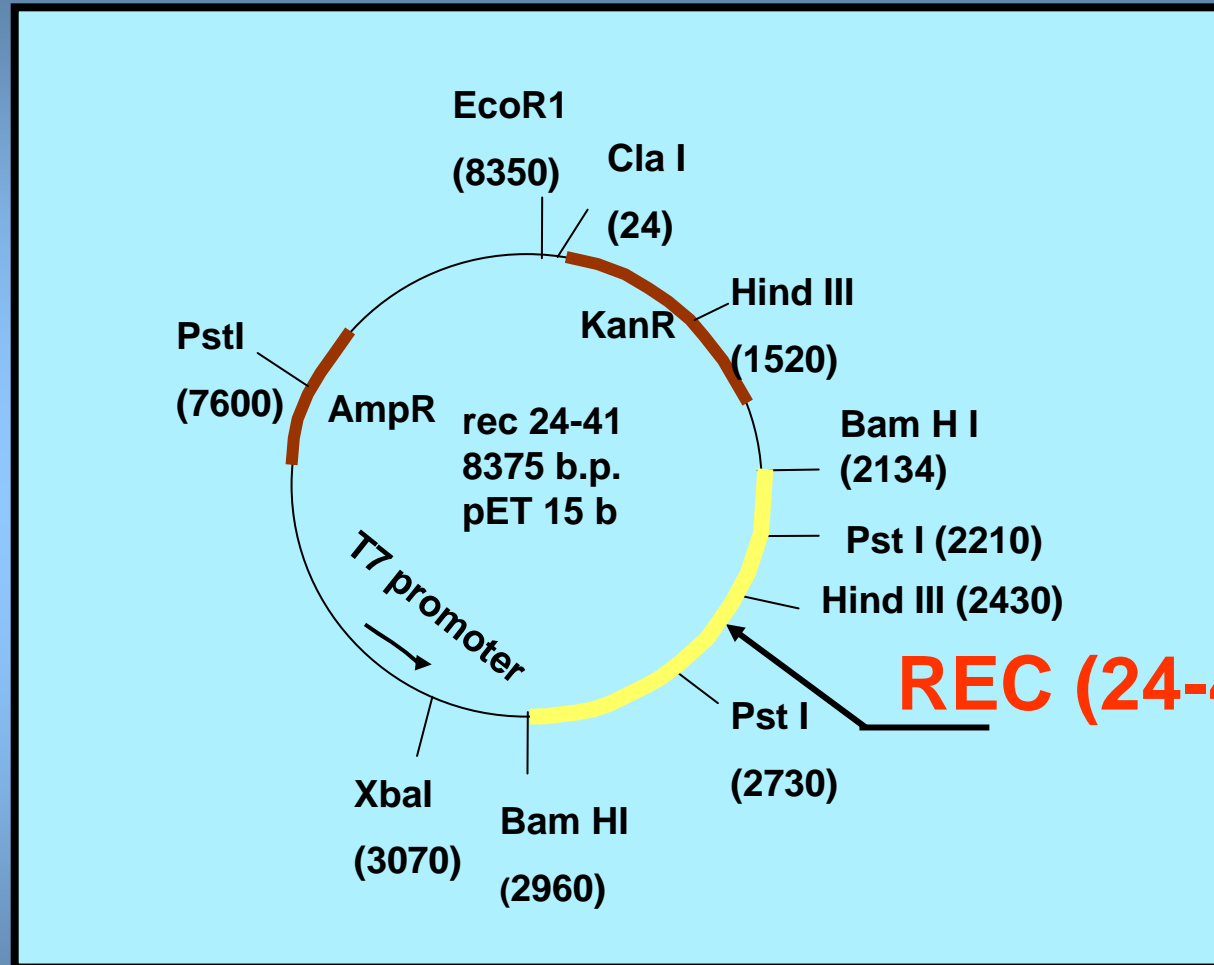
p24



Последовательность p24 ВИЧ1. “Рамками” обозначены эпитопы, на которые образуются CTL. Их великое множество.

**РАЗРАБОТКА
ВАКЦИНЫ
ВИЧРЕПОЛ**

Вектор экспрессии и рекомбинантный антиген гес(24-41)



REC (24-41)

рекомбинантный
антиген гес(24-41)



**Разрешение
Минздравсоцразвития
России
на проведение
клинических
испытаний препарата
ВИЧРЕПОЛ**

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития

РАЗРЕШЕНИЕ
на проведение клинических исследований
от «13» октября 2004 г. № 380

Настоящим разрешается проведение клинических исследований
«ВИЧРЕПОЛ»
(наименование лекарственного средства)

произведенного ГП Институт иммунологии Федерального управления Медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ (115478, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24, корпус 2)
(наименование, страна и адрес предприятия производителя)

в лекарственной форме (если необходимо) раствор для инъекций во флаконах по 0,5 мл
(стандартная упаковка, в случае необходимости – дополнительные сведения)

на клинической базе (базах)
Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского МЗ РФ, 119839, г. Москва, Кропоткинский пер., 23
(наименование и адреса учреждений здравоохранения)

с «13» октября 2004 г. по «01» октября 2005 г.

в количестве 15 пациентов, по протоколу «Протокол ограниченных клинических испытаний препарата ВИЧРЕПОЛ, вакцины ВИЧ/СПИД полимер-белковой рекомбинантной конъюгированной жидкой (I фаза)»
(количество пациентов, принимающих участие в клинических испытаниях, фаза, название протокола исследования)

Данное разрешение действительно в течение всего срока проведения клинических исследований.

Руководитель Федерально



Р.У. Хабриев

**КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСПЫТАНИЯ
ВАКЦИНЫ
ВИЧРЕПОЛ
(I ФАЗА)**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ВАКЦИНЫ ВИЧРЕПОЛ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

**Изучение безопасности и реактогенности,
а также антигенной активности вакцины
ВИЧРЕПОЛ**

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

**Оценка безопасности и реактогенности различных доз вакцины
“ВИЧРЕПОЛ” у здоровых неинфицированных ВИЧ лиц
с помощью комплекса клинических и лабораторно-
инструментальных методов для уточнения прививочной дозы**

**Анализ антигенной активности (иммуногенности) вакцины
ВИЧРЕПОЛ по серологическим изменениям и
лимфопрролиферативному ответу у вакцинированных**

Клинические испытания вакцины ВИЧРЕПОЛ: БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Участники испытаний: 15 здоровых добровольцев,
5 групп по 3 человека в каждой, **одна группа - одна доза**
Возрастающие дозы вакцины (2.5 – 50 мкг в расчете на
антиген на дозу),

Протокол: 4 внутримышечных инъекции одной из доз
вакцины раз в месяц.

После каждой вакцинации:

медицинское обследование, лабораторная диагностика
(клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи).

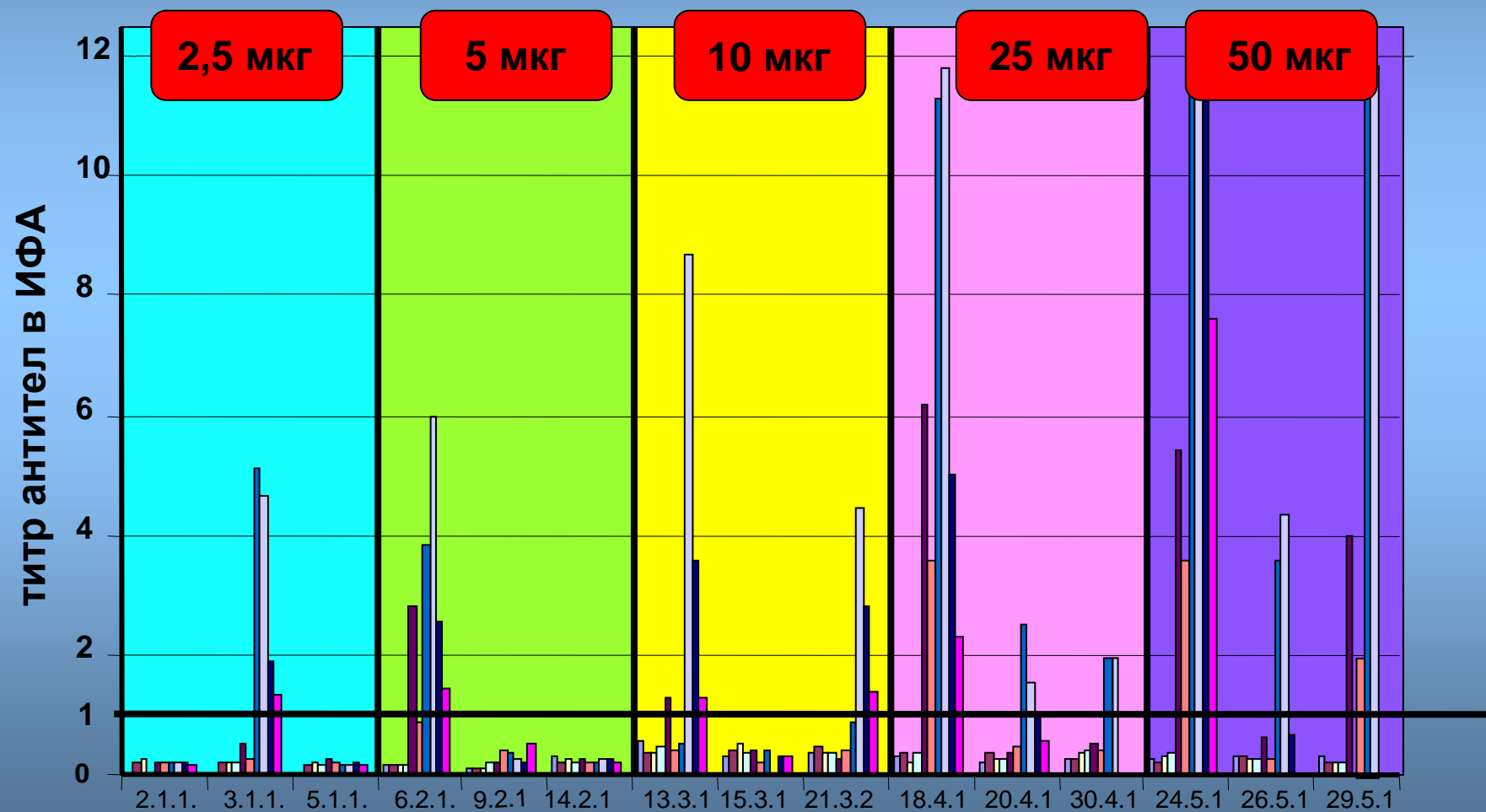
Оценка реактогенности: гиперчувствительность
немедленного типа.

Самоотчеты добровольцев.

После того, как доказана безопасность и переносимость
меньшей дозы, следующая группа испытуемых получает
следующую (более высокую) дозу вакцины

Иммунный ответ на ВИЧРЕПОЛ зависит от иммунизирующей дозы

Иммунизирующая доза	2,5 мкг	5 мкг	10 мкг	25 мкг	50 мкг
Количество человек в группе	3	3	3	3	3
Количество ответивших	1	1	2	3	3

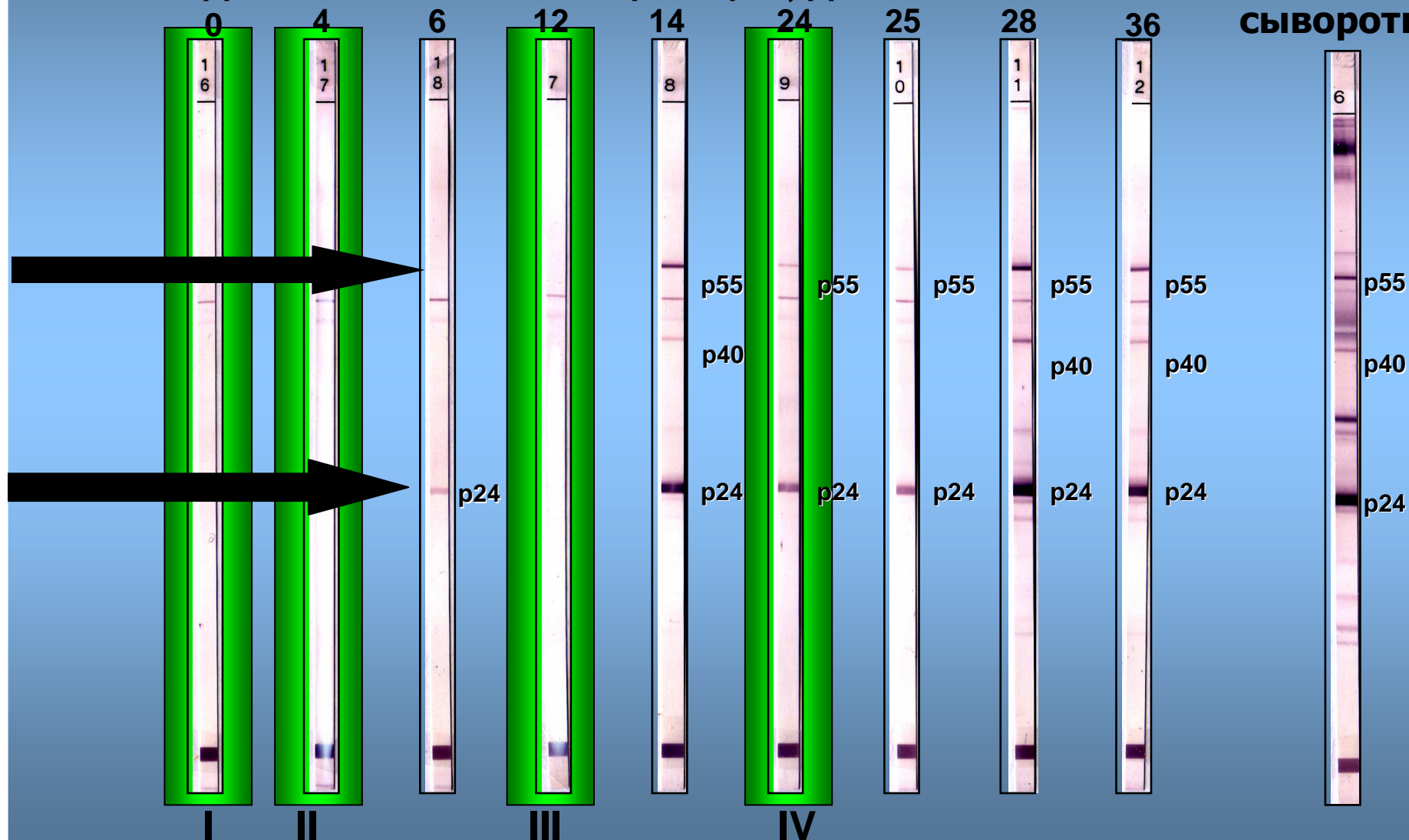


Динамика образования антител участников испытаний

Клинические испытания вакцины ВИЧРЕПОЛ: иммуногенность ВИЧРЕПОЛ индуцирует у вакцинированных добровольцев образование антител к белкам ВИЧ-1

неделя после 1-ой вакцинации, доза 5 мкг антигена

К+
ВИЧ-1 (+)
сыворотка



№ иммунизации

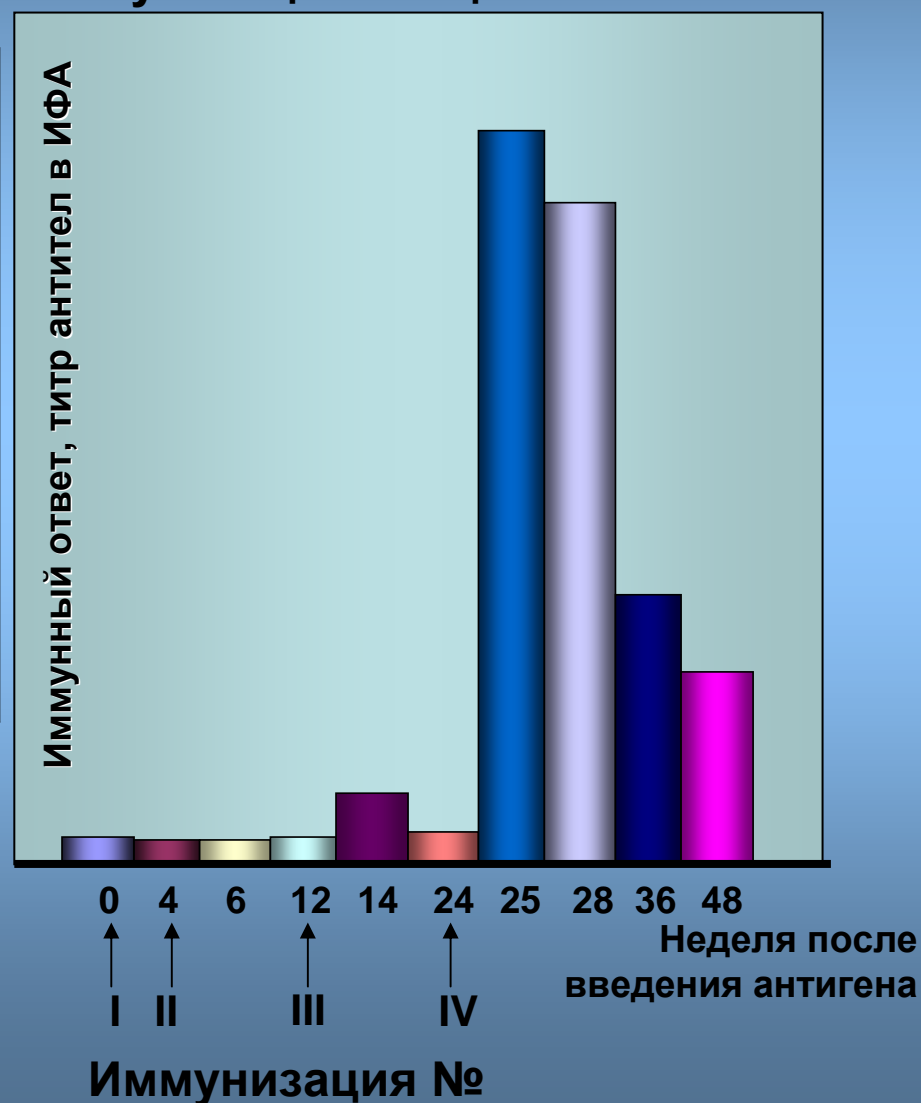
Стрипы из набора New Lav Blot I (Bio-Rad)

Клинические испытания вакцины ВИЧРЕПОЛ: иммуногенность

Иммунный ответ
на вакцину ВИЧРЕПОЛ:

- ЗАВИСЕЛ ОТ ВВЕДЕННОЙ ДОЗЫ АНТИГЕНА
- МАКСИМАЛЬНЫЙ ТИТР АНТИТЕЛ ДОСТИГЛАСЯ ПОСЛЕ 4-ОЙ ИММУНИЗАЦИИ
- АНТИТЕЛА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ОБРАЗОВАЛИСЬ НА p24 ЧАСТЬ АНТИГЕНА
- НЕ БЫЛО ПОКАЗАНО ДОСТОВЕРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ CD4+/CD8+

Динамика образования антител после
иммунизации вакциной ВИЧРЕПОЛ



Клинические испытания вакцины ВИЧРЕПОЛ: безопасность

Формирование когорты испытуемых

Принимает участие – 15 человек

Мужчин - 14

Женщин - 1

Возраст от 20 до 40 лет

Переносимость: - вакцина хорошо переносится

Реактогенность: - вакцина не вызывает реакций ГЗТ и ГНТ

Безопасность: - введение препарата не вызывает изменений в клинических и биохимических показателях

Вакцина ВИЧРЕПОЛ включена в перечень испытываемых кандидатных вакцин Международной Инициативой по СПИДУ (International AIDS Vaccine Initiative, IAVI)

Ongoing Trials of Preventive AIDS Vaccines

Trial No.	Title	Start Date	Organizer, Manufacturer	Countries (No. of sites)	Vaccine Name	Antigen (Clade)
PHASE III Large trials in high-risk populations to test vaccine efficacy						
RV 144	A trial of Sanofi Pasteur live recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) priming with VaxGen gp120 B/E (AIDSVAX B/E) boosting	Oct-03	DoD, Thailand MOPH, NIAID TAVEG, Sanofi, VaxGen	Thailand (8)	Prime: ALVAC vCP1521 Boost: AIDSVAX B/E	<i>env</i> (B,E); <i>gag/pol</i> <i>env</i> (B,E)
PHASE II Mid-sized trials in low- and high-risk populations to test vaccine safety and immunogenicity						
IAVI A002	A placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the safety and immunogenicity of tgAAC09, an HIV vaccine containing clade C <i>gag</i> -PR-RT DNA in an adeno-associated virus (AAV) capsid, administered twice, at three dosage levels and two dosing intervals	Nov-05	IAVI, Targeted Genetics	South Africa (3), Uganda, Zambia	tgAAC09	<i>gag</i> , PR, ΔRT (C)

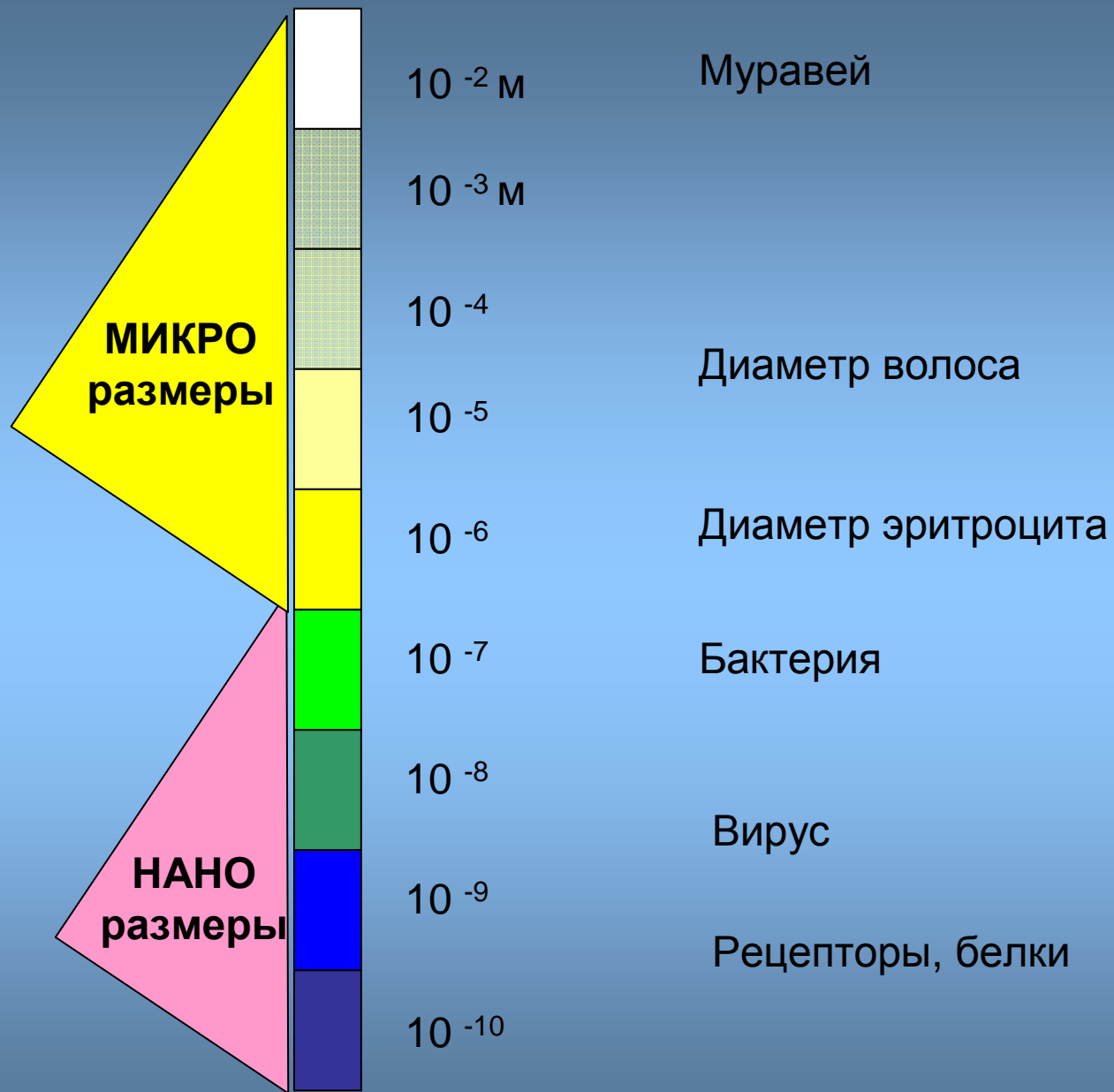
HVRF-380-131004	A clinical trial to evaluate safety and tolerability of administering VICHREPOL, carrying chimeric recombinant protein comprised of C-terminal p17, full p24, and immunoreactive fragment of gp41 with polyoxidonium adjuvant	Mar-06	Moscow Institute of Immunology, Russian Federation Ministry of Education and Science	Russian Federation	VICHREPOL with polyoxidonium adjuvant	<i>env</i> , <i>gag</i> (B)
-----------------	---	--------	--	--------------------	---------------------------------------	-----------------------------

PHASE I Small trials in low-risk populations to test vaccine safety and immunogenicity

HVTN 069	A Phase Ib trial to compare safety, tolerability, and immunogenicity of an adenoviral vector boost administered intramuscularly, intradermally, or subcutaneously after a DNA plasmid vaccine prime administered intramuscularly to adenovirus type 5 seropositive adults	Nov-06	NIAID	US (6)	Prime: VRC-HIVDNA-009-00-VP Boost: VRC-ADV-014-00-VP	<i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> (B), <i>env</i> (A,B,C); <i>gag</i> , <i>pol</i> (B), <i>env</i> (A,B,C)
DHO-0586	A study to evaluate the safety and immunogenicity of a single dose of MVA expressing HIV-1 clade C <i>env/gag-pol</i> and <i>nef-tat</i> fusion genes (ADMVA), administered intramuscularly to volunteers who previously received three doses of a clade C DNA vaccine (ADVAX)	Oct-06	ADARC, IAVI	US	ADMVA	<i>env/gag-pol</i> , <i>nef-tat</i> (C)
HPTN 027	A study to evaluate the safety and immunogenicity of ALVAC-HIV vCP1521 in infants born to HIV-1 infected women	Oct-06	NIAID, Sanofi	Uganda	ALVAC-HIV vCP1521	<i>env</i> (B,E)
C86P1	An open label, parallel trial to evaluate safety and immunogenicity of three nasal immunizations of a fixed-dose level of HIV gp140 V2 loop deleted protein adjuvanted with LTK63, followed by intramuscular boosting with HIV gp140 V2 loop deleted protein adjuvanted with MF59	Sep-06	SGUL, Richmond Pharmacology, Novartis Vaccines	UK	Prime: HIV gp140 with LTK63 Boost: HIV gp140 with MF59	<i>env</i> (B)
VRC 011 (06-1-0149)	A clinical trial of intramuscular, subcutaneous, and intradermal administration of an HIV-1 multiclade DNA vaccine, VRC-HIVDNA-016-00-VP, and an HIV-1 multiclade adenoviral vector vaccine, VRC-ADV-014-00-VP	May-06	NIAID	US	Prime: VRC-HIVDNA-016-00-VP Boost: VRC-ADV-014-00-VP	<i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> (B), <i>env</i> (A,B,C); <i>gag</i> , <i>pol</i> (B), <i>env</i> (A,B,C)
HVRF-380-131004	A clinical trial to evaluate safety and tolerability of administering VICHREPOL, carrying chimeric recombinant protein comprised of C-terminal p17, full p24, and immunoreactive fragment of gp41 with polyoxidonium adjuvant	Mar-06	Moscow Institute of Immunology, Russian Federation Ministry of Education and Science	Russian Federation	VICHREPOL with polyoxidonium adjuvant	<i>env</i> , <i>gag</i> (B)
HVTN 065	A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of pGA2/JS7#2 DNA vaccine and recombinant MVA-HIV 62 vaccine	Mar-06	NIAID, Geovax	US (5)	Prime: HIVB DNA pGA2/JS7#2 Boost: MVA-HIV 62	<i>gag</i> , <i>pro</i> , RT, <i>env</i> , <i>tat</i> , <i>rev</i> , <i>vif</i> (B); <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> (B)
HVTN 068	A clinical trial to evaluate immune response kinetics and safety of two different primes, adenoviral vector vaccine (VRC-ADV-014-00-VP) and DNA vaccine (VRC-HIVDNA-009-00-VP), each followed by an adenoviral vector boost	Mar-06	NIAID	US (5)	Prime: VRC-ADV-014-00-VP or VRC-HIVDNA-009-00-VP Boost: VRC-ADV-014-00-VP	<i>gag</i> , <i>pol</i> (B), <i>env</i> (A,B,C) or <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> (B), <i>env</i> (A,B,C); <i>gag</i> , <i>pol</i> (B), <i>env</i> (A,B,C)

(CITE synopsis from *gag*, *pol*, *nef* (B))

**Оптимизация
пространственной
структуры
вакцинного
белка
путем тримеризации
антигена**



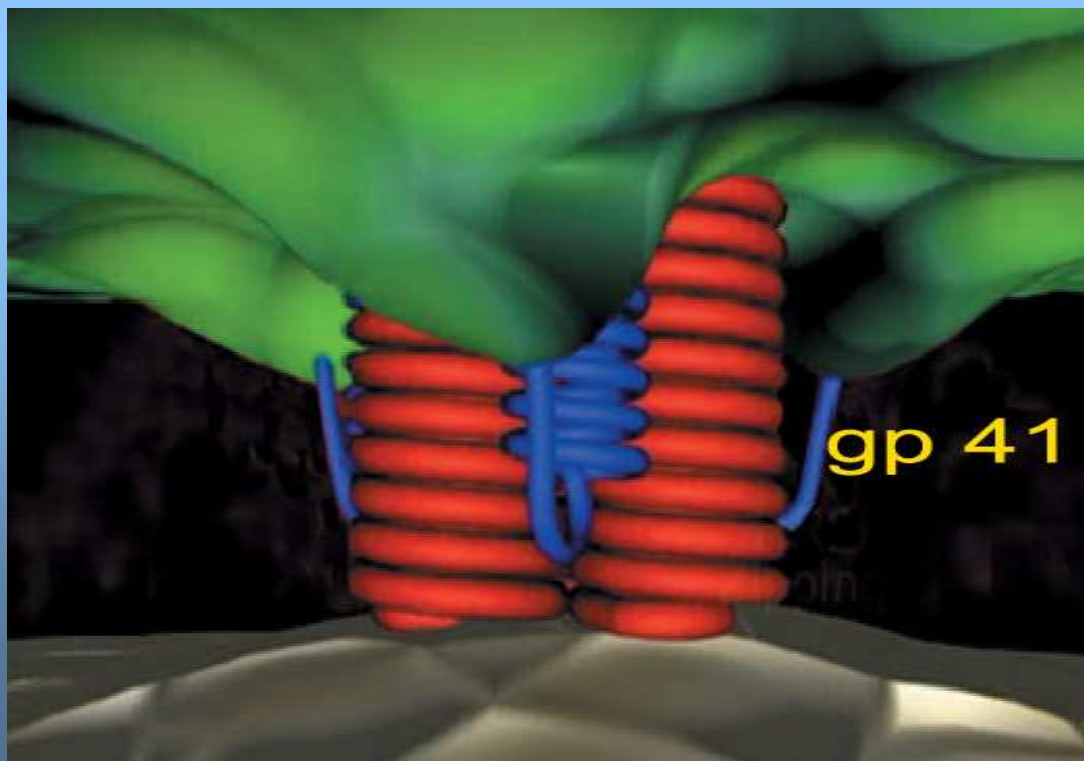
Природный gp41 – это тример. При проникновении вируса в клетку он принимает форму суперспирали.

Мы хотим создать такую суперспираль с применением

протективных антигенов ВИЧ

и гетерологичного домена тримеризации – т.н. изолейцинового zipper GCN4

**МОМЕНТ
ПРОНИКНОВЕНИЯ
ВИЧ В КЛЕТКУ**

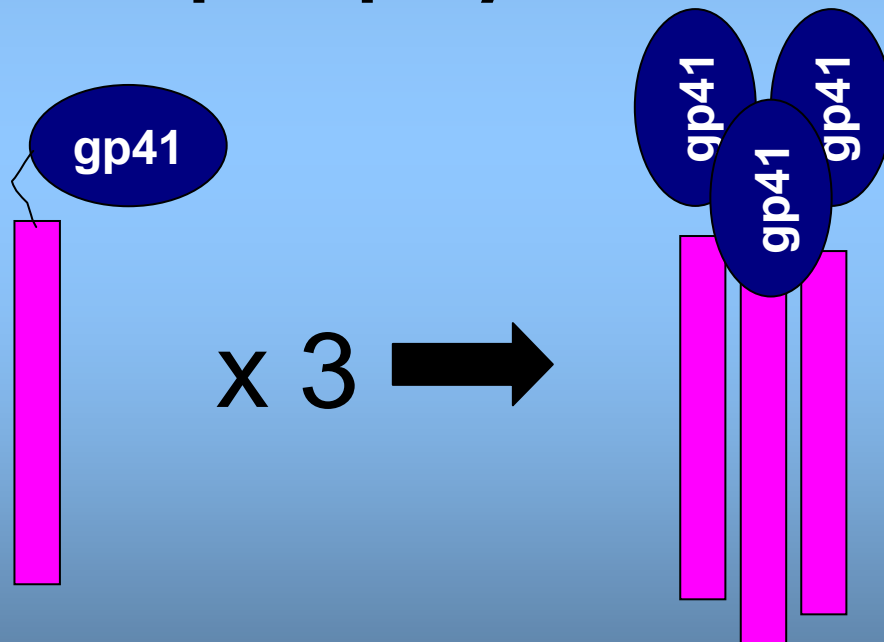


вирус

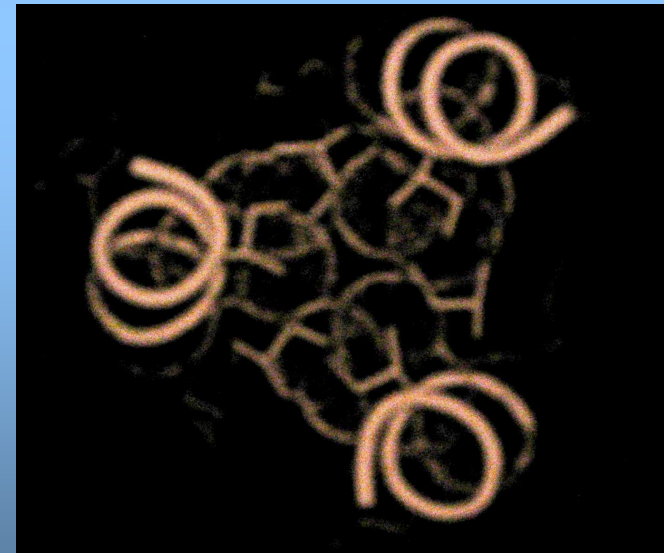
клетка

ТРИМЕР rec(41-GCN4)

ассоциированный с доменом
GCN4 эпитоп gp41
тримеризуется



Кристаллическая
структура
суперспирали GCN4
(вид сверху)



Tom Alber et al, Nature, 1994

ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»

Сидорович И.Г.

Гудима Г.О.

Горностаева Ю.А.

Хаитов Р.М.

Хаитов М.Р.

Черноусов А.Д.

Николаева И.А.

Пинегин Б.В.

Трубченинова Л.П.

Коробова С. В.

Шевалье А.Ф.

Карамов Э.В.

Павлова Т.В.

Корнилаева Г.В.

ЗАО «НПФ ДНК-Технология»

Трофимов Д.Ю.

Петрова Т.В.

Болдырева М.Н.