

Современные технологические платформы для разработки вакцин против опасных бактериальных инфекций (часть I)

Среди патогенных бактерий наибольшую опасность в отношении проявления из природных очагов инфекций, в результате террористических или военных действий представляют нозологические формы, относящиеся к I–II группам патогенности по национальной классификации. Из возбудителей, вызывающих лихорадочные заболевания, это чума, сибирская язва, туляремия, бруцеллез, сап и мелиоидоз, из вызывающих кишечные проявления – холера, энтерогемморагические эшерихиозы, возбудитель брюшного тифа (хотя он и из III группы).



Данные инфекции хорошо поддаются лечению современными антибиотиками, если штаммы произошли из природных источников. Однако новые генно-инженерные технологии позволяют в короткие сроки (2–3 нед.) создать штаммы возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным лекарственным препаратам. Начали появляться и природные штаммы с повышенным спектром устойчивости.

В этой связи особое значение приобретает вакцинопрофилактика инфекций, причем в таком виде, чтобы вакцинному процессу не мешало превентивное предэкспозиционное введение антибиотиков контингентам, которые могут подвергнуться заражению. Использование живых вакцин в такой ситуации малоэффективно.

Для подобных целей в мире разрабатываются рекомбинантные субъединичные вакцины, которые можно применять независимо от процесса неспецифической профилактики.

Формирование собственных научных тематик России в рамках ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности 2009–2014, 2015–2020 гг.», Госпрограммы «Обеспечение химической и биологической безопасности в Российской Федерации 2020–2024 гг.», «ФНТП по развитию генетических технологий на 2019–2024 годы», Федерального проекта «Санитарный щит страны» позволило возобновить работы в данной области, что уже привело к существенным результатам по созданию средств иммунопрофилактики опасных инфекций.

В результате выполнения данных работ была сформирована концепция, направленная на создание вакцинных препаратов нового поколения в минимально короткие сроки. Для этих целей разрабатывается ряд технологических платформ, которые для бактериальных инфекций распределены по четырем направлениям: 1) «Субъединичные рекомбинантные вакцины», 2) «Вакцины на основе бактериальных полисахаридов», 3) «Вакцины на основе бактериальных теней», 4) «Вакцины на основе аттенуированных штаммов возбудителя туляремии».

Технически вся линейка создания вакцин укладывается в следующую схему. Создание коллекций и базы генетических конструкций и продуцентов, обеспечивающих быстрое развертывание работ по разработке вакцин к новому распространяемому возбудителю. Как правило, все детерминанты вирулентности патогенов известны и появление новых маловероятно. Наиболее вероятно создание или естественное появление штаммов с несколькими известными детерминантами из разных групп патогенов. Выявление и анализ новых патогенов предполагает в дальнейшем использование коллекций конструкций и штаммов для реализации лабораторного этапа исследований, пилотных испытаний биотехнологической схемы получения компонентов вакцины и конечного препарата. Назрела необходимость разработать схему ускоренных доклинических и клинических испытаний с минимизацией бюрократической составляющей.

Немаловажным является вопрос о создании резервных биотехнологических производств с возможностью масштабирования процессов изготовления актуальной вакцины.

В мире также уделяется значительное внимание созданию средств купирования токсических состояний при воздействии на организм человека биологических токсинов. Из них наиболее значимыми для биологической безопасности являются ботулотоксин, холерный токсин, рицин, группа стафилококковых токсинов, эшерихиозный токсин второго типа, а также летальные токсины морского происхождения, которые в настоящее время легко могут быть клонированы и созданы эффективные их продуценты.

Для этих целей разрабатываются специфические человеческие моноклональные антитела (МКА), способные нейтрализовать токсины без развития сильных гетерологичных иммунных реакций. Технология, развиваемая в России, основана на использовании генетического материала специфических плазмобластов с последующим созданием продуцентов человеческих МКА к каждому токсину. При доведении данной технологии до получения биотехнологически значимых продуцентов она может быть тиражирована на любые другие токсины, что обеспечит технологическую независимость страны в данной сфере.

Для эффективной реализации направления по созданию рекомбинантных вакцин против бактериальных особо опасных инфекций и человеческих МКА против биотоксинов в рамках Федерального проекта «Санитарный щит страны» предусмотрено строительство и реконструкция зданий под соответствующие производства.

Технологическая платформа – это саморегулируемое сетевое объединение передовых научных организаций, лидирующих в отрасли производственных компаний, авторитетных некоммерческих организаций. Участником технологической платформы может выступать и государство в лице своих представителей. Технологические платформы образуются для решения стратегических задач научно-технологического развития и рассматриваются как один из механизмов развития приоритетных научно-технологических направлений.

Для вакцинной платформы базовый носитель является основой для сборки модульной вакцины (микрокапсулы, векторные микроорганизмы, бактериальные тени, везикулы внешних мембран и т.п.). Антигенными модулями являются охарактеризованные и стандартизованные протективные антигены патогенных бактерий и технологии их быстрой наработки для включения в состав модульных вакцин. Модульные (платформенные) вакцины состоят из базового носителя (платформы), на основе которого конструируется вакцина, включающая отдельные антигены (модули), стандартизованные для возможности универсального соединения с базовым носителем и друг с другом.

Вакцинация продолжает оставаться ведущей стратегией защиты от инфекционных патогенов. Традиционные вакцины, в которых для повышения иммунного ответа используются цельноклеточные антигены, оказались неопровержимо успешными в контроле или локальной ликвидации таких заболеваний, как полиомиелит, корь, эпидемический паротит, краснуха, грипп и гепатиты А и В. Ликвидация оспы была объявлена в 1980 г. после глобальных усилий СССР и Всемирной организации здравоохранения по иммунизации. Чума крупного рогатого скота была вторым заболеванием, ликвидированным в глобальном масштабе с помощью традиционных средств вакцинации, как было объявлено Всемирной организацией здравоохранения животных в 2011 г. Несмотря на этот успех, живые аттенуированные и инактивированные вакцины обладают рядом серьезных недостатков, одним из которых является длительность их разработки, проверки и получения регистрационного удостоверения. Длительность разработки и производства вакцин зависит от многих факторов: штамма возбудителя, антигенных свойств, степени изученности. В среднем этапы занимают следующее количество времени: базовые исследования – 2–4 года; доклинические испытания – до 2 лет; первая фаза клинического этапа – 1–5 лет; вторая фаза – 2–3 года; третья – 5 и более лет.

Суммарно на разработку одной вакцины уходит примерно 10–15 лет без учета мониторинга после внедрения в производство. В ряде случаев допускается экстренный выпуск препаратов. Однако это не означает, что они «не проверены». В любом случае вакцина проходит установленные протоколом этапы, но в очень сокращенном варианте. В качестве примера можно привести COVID-19 или вакцину против вируса Эбола. То же происходит, если свойства, присущие семейству возбудителя, хорошо известны. Например, ежегодные мутации вируса гриппа не являются препятствием для быстрого производства новой вакцины.

Для ускорения этих процессов предложена технология модульных вакцин (вакцинных платформ). Технология опирается на предварительно создаваемый «конструктор», включающий базовые носители (платформы) на основе прототипов уже известных патогенов и модульные антигены. Наличие таких заранее приготовленных «конструкторов», чьи базовые носители и

модульные антигены успешно прошли фазу II клинических испытаний, может решить такие проблемы производства вакцин, как скорость разворачивания масштабного выпуска.

Помимо включения в банк прототипов уже известных патогенов и их протективных антигенов необходимо проводить целенаправленный поиск потенциальных возбудителей, вызывающих эпидемии и пандемии. Продолжающаяся пандемия COVID-19 продемонстрировала важность быстрой разработки вакцин. Комплексный подход к исследованиям и разработкам вакцин максимизирует биомедицинскую готовность к пандемиям за счет использования гибких модульных вакцин на основе прототипов патогенов, универсальных для целых групп родственных патогенных бактерий. Даже если взятые по отдельности компоненты «конструктора» обладают высокой токсичностью, слабой иммуногенностью и плохой стабильностью, редактирование геномов штаммов продуцентов позволяет устранить эти недостатки. Однако эти прикладные исследования по редактированию геномов должны опираться на фундаментальные и поисковые исследования для определения подходящих модулей с потенциалом протективных антигенов. Использование универсальных платформ способствует упорядоченной и стандартизированной разработке вакцин, потенциально снижая затраты на весь цикл получения конечного продукта.

На основе анализа современных научных достижений в области вакцинологии может быть предложен алгоритм ускоренной разработки и выпуска бактериальных модульных вакцин против эмерджентных бактериальных инфекций с пандемическим потенциалом, включающий 8 этапов:

- мониторинг современных научных разработок бактериальных вакцин;
- предварительное создание и последующее пополнение банка унифицированных модульных протективных антигенов бактериальных патогенов и вакцинных платформ (базовых носителей);
- определение оптимального набора биомоделей (видов, пород, линий) для оценки антигенных модулей и базовых вакцинных платформ, потенциально протективных для людей;
- получение регистрационных удостоверений на фармацевтические субстанции (модульные протективные антигены и базовые вакцинные платформы) и лекарственные препараты для медицинского применения (вакцины);
- индикация, идентификация, полногеномный сиквенс, аннотация генома и определение *in silico* генов, кодирующих поверхностно расположенные антигены – потенциальные факторы патогенности;
- доклиническая оценка безвредности и протективности вновь выявленных индивидуальных антигенов, антигенных композиций и антигенов, презентированных на базовых вакцинных платформах;
- проведение I и II фаз клинических испытаний;
- регистрация.

При создании банка продуцентов унифицированных протективных антигенов патогенных бактерий предпочтительно использовать следующие методы: обратная вакцинология и поиск гомологичных генов в GenBank'e; молекулярное клонирование и синтез целевых генов; удаление последовательностей, ответственных за токсичность, иммуносупрессию и аллергизацию; оптимизация аминокислотных последовательностей; получение полиэпитопных иммуногенов и слитных белков; оптимизация технологии наработки и очистки компонентов; определение протективности для различных групп животных, включая приматов.

Охарактеризованные целевые продукты (гены или белки) будут совместимы со всеми платформами бактериальных вакцин.

Предпочтение при депонировании в банке будет отдано антигенам с индексами иммунитета ≥ 10 . Что касается предпочтительности наработки вакцинного препарата сразу в виде поликомпонентного варианта или в виде отдельных модулей, объединяемых перед использованием, то, как свидетельствует сравнительная оценка, оба варианта обладают сравнимой эффективностью. Модульные компоненты целесообразнее выделять и чистить отдельно, так как это позволит увеличить выход целевых продуктов.

Описание конкретных, разрабатываемых нами платформ – в следующем номере журнала «Бактериология».

Директор ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, академик РАН
И.А.Дятлов