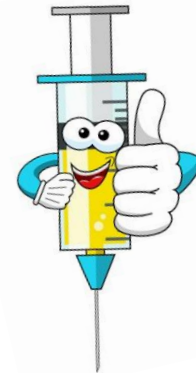


Nové technologie ve vývoji vakcín



CHLÍBEK ROMAN

KATEDRA EPIDEMIOLOGIE
FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UO
ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ SPOLEČNOST

HRADEC KRÁLOVÉ
2022





ÚVOD

- Pokroky v technologii vakcín jsou pro prevenci infekcí zcela zásadní
- Infekční nemoci jsou stále příčinou 40 % úmrtí na světě
- Vyvíjené technologie zlepšují účinnost vakcinace a jednoduchost aplikací
- Umožní přítomnost více antigenů v jedné dávce vakcíny – trend vícevalentních a kombinovaných vakcín
- Nové technologie jsou nezbytné pro vývoj vakcín proti chronickým onemocněním – nová výzva
- Opuštění starých paradigmat
 - subjednotkové vakcíny potřebují adjuvans
 - nejčastější aplikace je IM – přechod na „needle-free“ vakcinaci

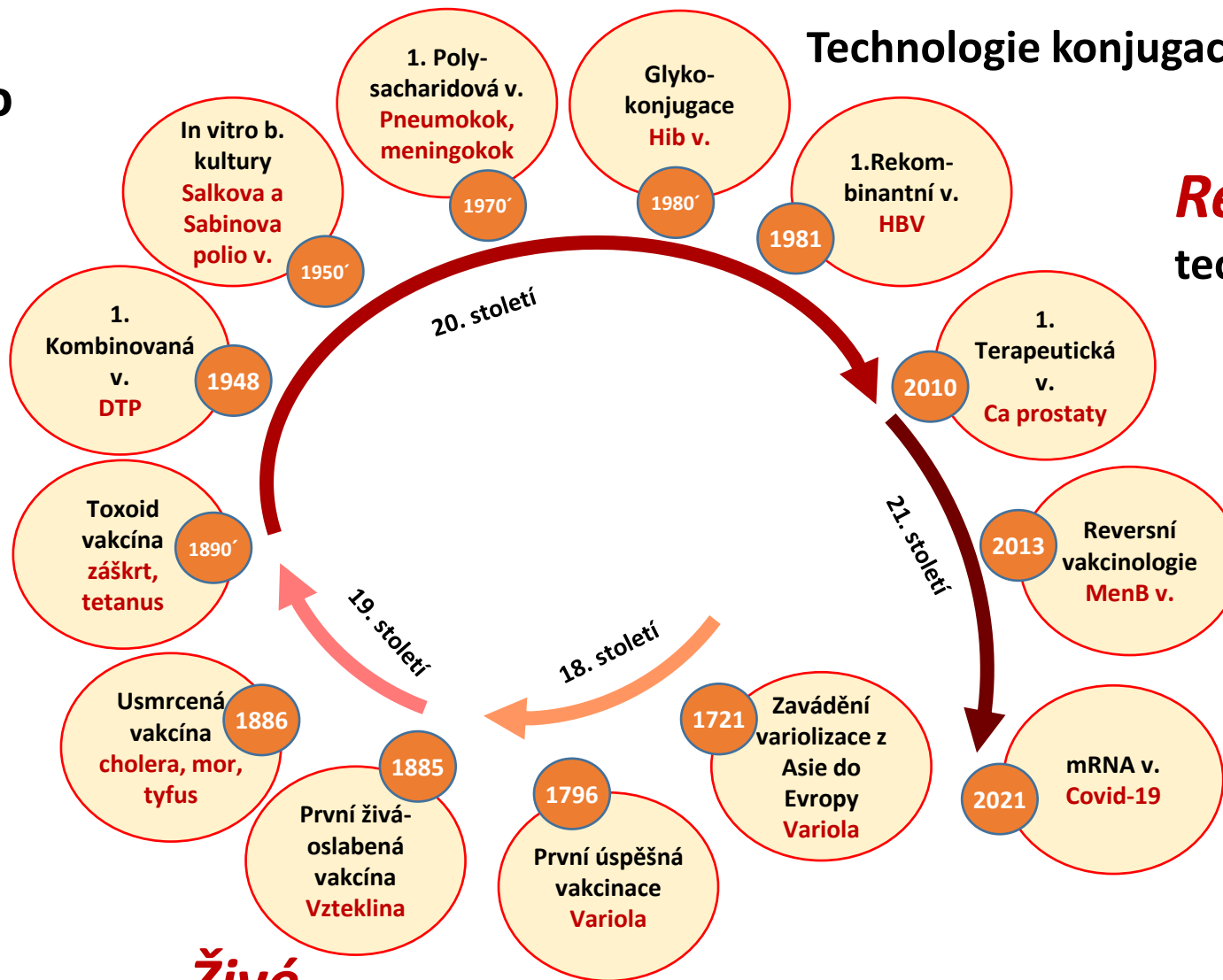


Historie technologického vývoje vakcín

Subjednotkové

Usmrcené

Živé



Technologie konjugace, adjuvans

Rekombinantní technologie

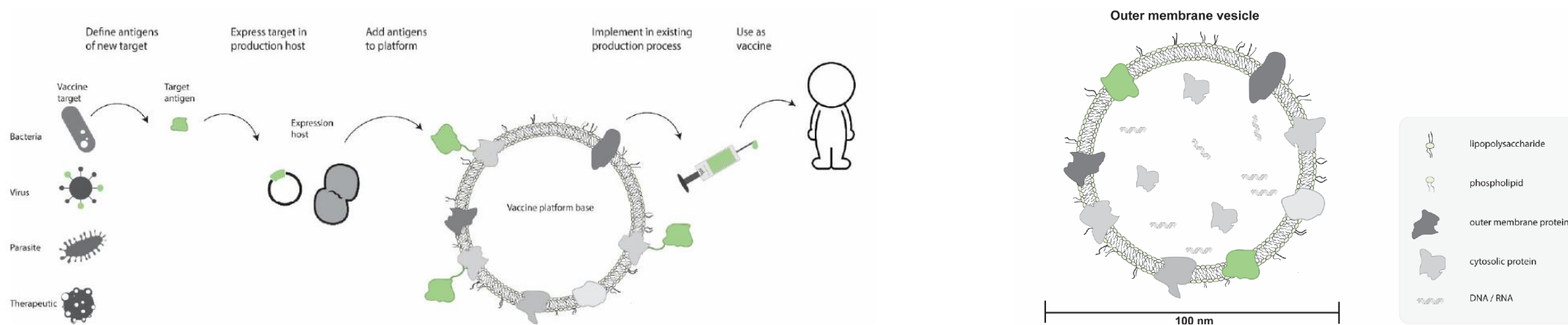
Reversní technologie

Genová technologie



Vývoj vakcín (10-15 let)

- **Tradiční** profylaktické vakcíny (inaktivace, atenuace) – řada nevýhod (patogenita, reakce, dlouhá produkce...)
- Vakcíny na bázi **toxoidů** a **subjednotkové** vakcíny
- Vakcíny na bázi viru podobných částic (**VLP vakcíny**)
- Vakcíny na bázi bakteriálních vezikul vnější membrány (**OMV**)





VÝVOJ PLATFORM-BASED VACCINES

- Tzv. „plug and play“ technologie
- Možnost rychlé a snadné modifikace
- **DNA vakcíny** – do těla aplikován plazmid s DNA patogena, vstup do buněčného jádra s přepisem do lidské mRNA
 - výzkum DNA vakcín proti chřipce, HIV, vzteklině
 - 1. DNA vakcína schválena v Indii (20.8. 2021 pro 12+), ZyCoV-D vakcína (firma Zydus Cadila) proti covid-19 (67% účinnost)
 - bezehlová aplikace pod kůži (vysokým tlakem)
- **mRNA vakcíny** - do těla aplikována mRNA patogena, vstup do cytoplazmy buňky bez přepisu do lidské DNA
- **Virové vektorové vakcíny** – nepatogenní virus jako vektor (adenovirus)



ZyCoV-D is the first DNA vaccine for people to be approved anywhere in the world.

**INDIA'S DNA COVID
VACCINE IS A FIRST —
MORE ARE COMING**

The ZyCoV-D vaccine heralds a wave of DNA vaccines for various diseases that are undergoing clinical trials.





Vakcinální antigeny

- Rozpustné
- Umístěné na nosičích
 - viriony, kapsidy, buněčné membrány
 - intra-extracelulární matrix
- Využití tkáňového a imunitního inženýrství pro platformu vakcín
 - některé nosiče mohou být biologicky aktivní a stimulovat dendritické bb
 - krátké sekvence DNA nebo RNA uspořádané kolem nanočástic – signál pro změnu vnitřní architektury adherentních buněk – imunogenní potenciál



mRNA VAKCÍNY – NOVÁ ÉRA VE VAKCINOLOGII

- 1990 - první publikace, *in vitro* a u zvířat (myši)
- Potíže s nestabilitou mRNA a aplikací – výběr vhodné molekuly nosiče
- První mRNA vakcína pro humánní užití 21.12. 2020 (covid-19, Comirnaty)
- Anti-virové vakcíny (HIV, RSV, herpes simplex, influenza, Ebola, Zika)
- Anti-cancer vakcíny
 - cíleny na antigeny maligní b. nebo faktory růstu

Tabulka 1: Klinické studie mRNA vakcín pro infekční onemocnění.

Typ onemocnění	Název vakcíny	Číslo NCT	Antigen	Fáze	Postavení	Ref.
Virus Zika	mRNA-1325	NCT03014089	-	já	Dokončeno	[26]
Vzteklina	CV7201	NCT02241135	Glykoprotein viru vztekliny	já	Dokončeno	[7]
	CV7202	NCT03713086	RABV-G protein	já	Aktivní, ne nábor	[7,8]
HIV infekce	iHIVARNA-01	NCT02413645	HTI	já	Dokončeno	[8]
	iHIVARNA-01	NCT02888756	HTI	II	Ukončeno	[8,26]
Chřipka	VAL-506440	NCT03076385	H10N8 HA	já	Dokončeno	[8,7,37]
COVID-19	BNT162b2	NCT04368728	Spike Protein	I/II	Nábor	[8,26]
	mRNA-1273	NCT04470427	Spike Protein	III	Nábor	[26,38]
	CVnCoV	NCT04674189	S-2P	II	Nábor	[39,40]

Tabulka 2: Klinické studie mRNA vakcín proti rakovině.

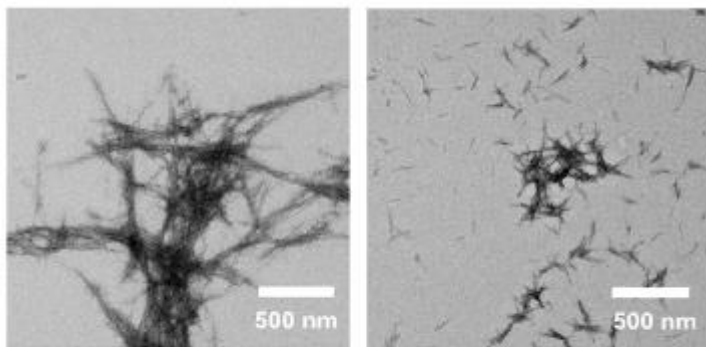
Typ rakoviny	Antigen	Číslo NCT	Fáze	Postavení	Ref.
Kolorektální rakovina	CEA	NCT00228189	I/II	Dokončeno	[1,8]
Akutní myeloidní leukémie (AML)	WT1	NCT00834002	já	Dokončeno	[26]
	Antigeny spojené s leukémií	NCT00514189	já	Ukončeno	[8]
	WT1	NCT01686334	II	Nábor	[8]
Melanom	Melan-A, Mage-A1	NCT00204516	I/II	Dokončeno	[1]
	gp100, tyrosináza	NCT00243529	I/II	Dokončeno	[1,8]
Metastatická rakovina prostaty	PSA, PAP, survivin	NCT01446731	II	Dokončeno	[11]



IMMUNOLOGY

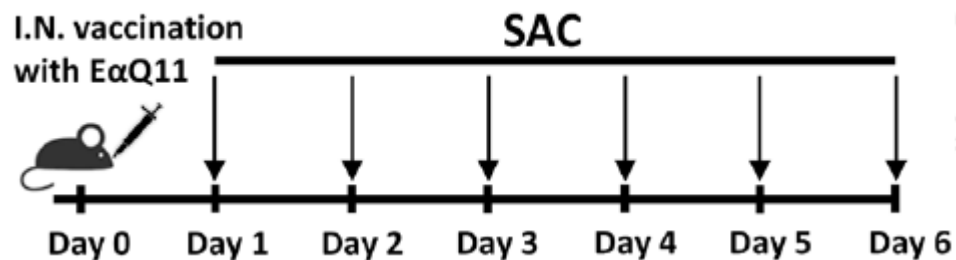
Adjuvant-free nanofiber vaccine induces in situ lung dendritic cell activation and T_H17 responses

Youhui Si¹, Qiaomu Tian¹, Fan Zhao¹, Sean H. Kelly², Lucas S. Shores², Daniel F. Camacho³, Anne I. Sperlins³, Michael S. Andrade¹, Joel H. Collier^{2*}, Anita S. Chong^{1*}



Full-length EαQ11

Sheared EαQ11



- Dosud nezbytnost adjuvans pro subjednotkové vakcíny
 - zvyšují imunogenitu
 - zvyšují ale i reaktogenitu
 - Al sole, MF59, AS03, AS04, MPL...
- Nanočásticové vakcíny
 - peptidové nanočástice jako nosič antigenu
 - tzv. „samoskladné“ nanočástice aplikované IN zvyšují imunogenitu bez nutnosti adjuvans
 - antigen je prezentován dendritickými bb plic (CD103⁺ a CD11b⁺) a vede k akumulaci specifických T_H17 bb v uzlinách a plicích



Spike Ferritin nanočásticová vakcína covid-19 (SpFN 1B-06-PL)

Walter Reed vojenský institut US

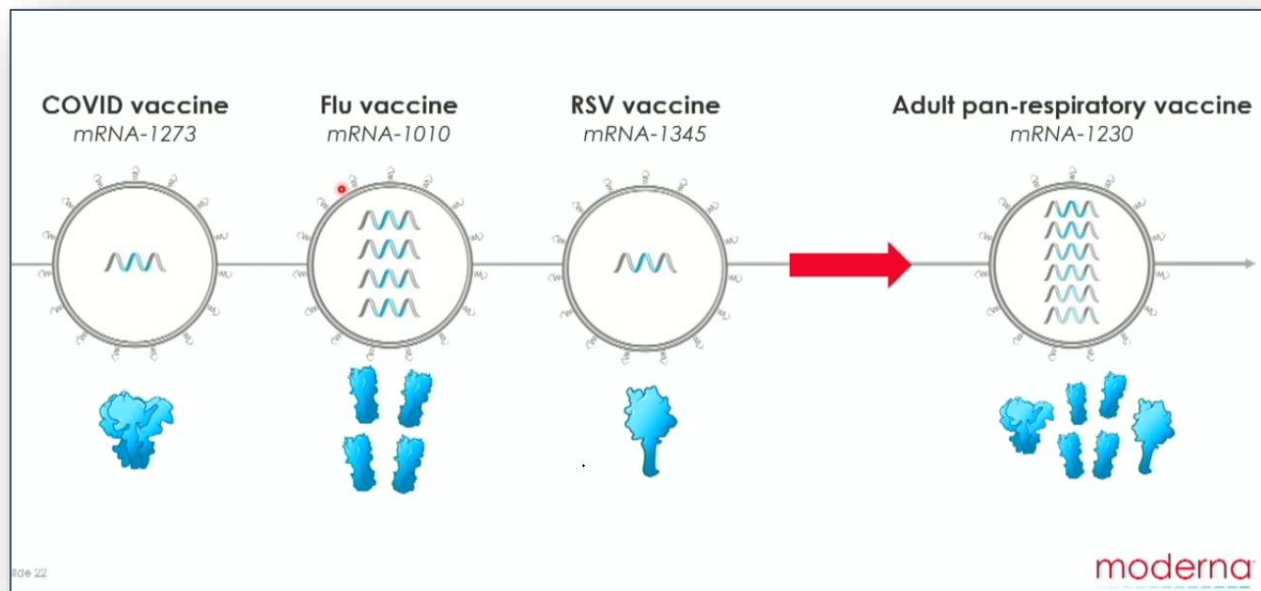
Brief Title <small>ICMJE</small>	SARS-COV-2-Spike-Ferritin-Nanoparticle (SpFN) Vaccine With ALFQ Adjuvant for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults
Official Title <small>ICMJE</small>	A PHASE 1, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Ranging Doses of SARS-COV-2-Spike-Ferritin-Nanoparticle (SPFN_1B-06-PL) Vaccine With Army Liposomal Formulation QS21 (ALFQ) for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults.
Brief Summary	The purpose of this study is to evaluate the safety, reactogenicity, and immune response of the SpFN COVID-19 vaccine with Army Liposomal Formulation QS21 (ALFQ) adjuvant in healthy adults ages 18-55.
Detailed Description	<p>This clinical protocol outlines a first-in-human study of the safety, tolerability, and immunogenicity of different doses of SpFN_1B-06-PL + ALFQ prophylactic vaccine against COVID-19 in healthy adults. The experimental vaccine in this study contains 2 parts: the vaccine (called SpFN_1B-06-PL) and an experimental adjuvant called ALFQ. An adjuvant is a substance added to vaccines that can help to make the vaccine more effective by improving the immune response or causing the immune response to last longer. The experimental vaccine in this study does not contain the virus and cannot cause you to become infected with the COVID-19 disease.</p> <p>A total of 72 healthy adult participants (age range 18-55) will be enrolled in this study. Participants will be enrolled into one of three study arms:</p> <p>Arm 1: 25 µg of SpFN_1B-06-PL vaccine with 0.5 mL ALFQ adjuvant in a total 1.0 mL injection volume (20 participants) or Placebo (4 participants) on Study Days 1, 29, and 181.</p> <p>Arm 2: 50 µg of SpFN_1B-06-PL vaccine with 0.5 mL ALFQ adjuvant in a total 1.0 mL injection volume (20 participants) or Placebo (4 participants) on Study Days 1, 29, and 181.</p> <p>Arm 3: 50 µg of SpFN_1B-06-PL vaccine with 0.5 mL ALFQ adjuvant in a total 1.0 mL injection volume (20 participants) or Placebo (4 participants) on Study Days 1 and 181.</p>

- Pozitivní výsledky z pokusů na zvířatech i z klinického hodnocení (fáze 1 od 5.4. 2021, 72 účastníků 18-55 let, 2 vs 3 dávky vs placebo)
- Vakcinální nanočásticový antigen (tvar fotbalového míče s 24 stranami) – navázání spike proteinů více variant viru
- Liposomální adjuvans ALFQ obsahující agonisty TL4 receptorů (také kandidátní vakcína proti malárii)



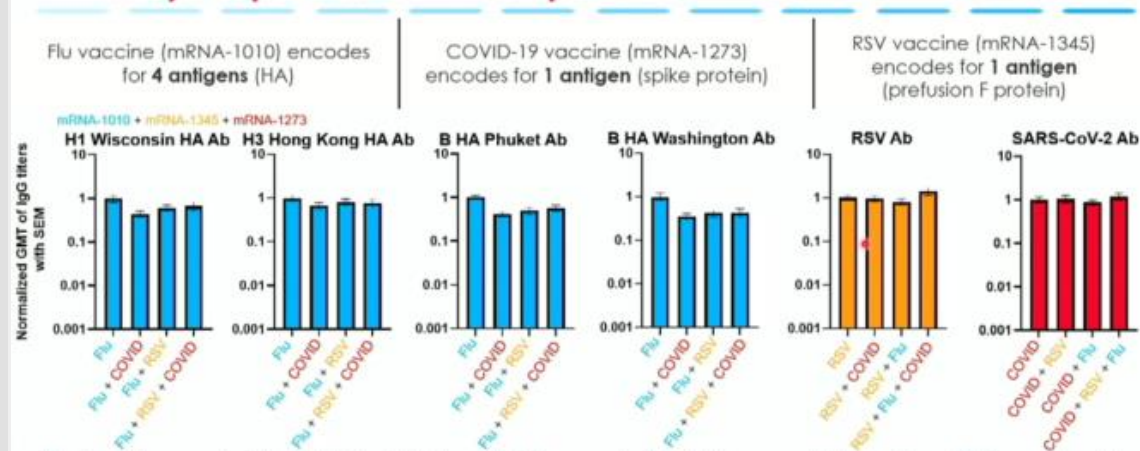
VÝVOJ COVID-19 VAKCÍN

- Bivalentní vakcíny
- Pan-koronavirové vakcíny
- Pan-respirační vakcíny



Pan-respirační vakcíny – protilátková odpověď na všechny složky u myši

Investigational Pan-respiratory Vaccine (mRNA-1230) Induced Antibody Responses to All Components in Mice^{1,2}





ZÁVĚR

- Jakákoli technologie vakcín má své výhody a limitace
- Urychluje se vývoj vakcín využívajících různých platforem, zejména proti nemocem bez dostupných vakcín (CMV, HIV, Zika, RSV, onkologické vakcíny)
- Nové technologie-platfony nejsou vhodné pro všechny patogeny – zejména pro bakterie (s polysacharidovým pouzdrém)
- Vývoj nových technologií tak musí být dostatečně obsáhlý a komplexní k pokrytí širokého spektra patogenů
- Přes všechny pokroky není stále proces imunitní odpovědi na patogeny dostatečně prozkoumán ani korelát protekce u řady nemocí





DĚKUJI ZA POZORNOST



XVII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

29. 9.–1. 10. 2022

Kongresové centrum Aldis
Hradec Králové

ODBORNÝ GARANT AKCE

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
a Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany



www.vakcidny.cz



roman.chlibek@unob.cz