

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ КАНДИДАТНОЙ ДНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ-1 СУБТИПА А

© 2019 г. Е. Б. Акулова^{1*}, Б. В. Мурашев², О. В. Назаренко²,
С. В. Веревошкин¹, А. Э. Машарский¹, Р. И. Аль-Шехадат¹,
Д. А. Лиознов³, А. П. Козлов^{1,2}

*E-mail: e.b.akulova@hpb.spb.ru

¹ФГУП «Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ЧНИУ «Биомедицинский центр», Санкт-Петербург, Россия;

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 07.02.2019. Принята: 19.02.2019

Со времени выделения СПИДа как самостоятельного заболевания в 1981 г. в мире, по оценкам ВОЗ, официально зарегистрировано около 60 миллионов ВИЧ-инфицированных человек, из них около 30 миллионов умерло от СПИДа. Одним из направлений исследований в данной области является разработка вакцин против ВИЧ/СПИД. В отсутствие адекватной животной модели для ВИЧ необходимо понимание иммунологических коррелятов протективности разрабатываемых вакцин. Исследование посвящено изучению иммунологических коррелятов кандидатной ДНК-вакцины против ВИЧ-1 «ДНК-4». Проведен анализ специфического иммунного ответа у участников клинического исследования вакцины I фазы и у ВИЧ-неинфицированных людей, имеющих повторяющийся контакт с вирусом в течение продолжительного времени. В обеих группах выявлена повышенная экспрессия цитокина TNF α CD4⁺ Т-клетками в ответ на специфическую пептидную стимуляцию, что может служить показателем возможной эффективности разрабатываемой вакцины.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, ДНК-вакцины, иммунологические корреляты, клинические исследования

DOI: 10.31857/S102872210006427-4

Адрес: 197110 Санкт-Петербург, Пудожская ул., д. 7, ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, лаборатория молекулярной биологии ВИЧ. Козлов Андрей Петрович.
Тел.: +7 (812) 499 1679.

E-mail: e.b.akulova@hpb.spb.ru

Авторы:

Акулова Е. Б., заместитель начальника лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, СПб, Россия;

Мурашев Б. В., к.б.н., старший научный сотрудник ЧНИУ «Биомедицинский центр», СПб, Россия;

Назаренко О. В. научный сотрудник ЧНИУ «Биомедицинский центр», СПб, Россия;

Веревошкин С. В., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, СПб, Россия;

Машарский А. Э., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, СПб, Россия;

Аль-Шехадат Р. И., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, СПб, Россия;

Лиознов Д. А., д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, СПб, Россия;

Козлов А. П., д.б.н., проф., начальник лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; директор ЧНИУ «Биомедицинский центр», СПб, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Со времени выделения СПИДа как самостоятельного заболевания в 1981 г. в мире, по оценкам ВОЗ, официально зарегистрировано около 60 миллионов ВИЧ-инфицированных человек, из них около 30 миллионов умерло от СПИДа. Одним из направлений исследований в данной области является разработка вакцин против ВИЧ/СПИД. В отсутствие адекватной животной модели для ВИЧ для разработки вакцин необхо-

димое понимание иммунологических коррелятов защиты против ВИЧ.

ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России и Биомедицинским центром разработана ДНК-вакцина против ВИЧ-1 субтипа А «ДНК-4», представляющая собой смесь четырех плазмидных ДНК, кодирующих вирусные белки Nef, Gag, Pol (rt) и gp140. Вакцина прошла доклинические исследования, клинические исследования I фазы на здоровых добровольцах и II фазы на ВИЧ-инфицированных пациентах, получающих антиретровирусную терапию.

Цель. Выявить иммунологические корреляты протективности кандидатной ДНК-вакцины против ВИЧ-1 субтипа А «ДНК-4».

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ

1. Клинические исследования I фазы ДНК-вакцины против ВИЧ-1. В ходе исследования оценивалась безопасность вакцины «ДНК-4» у здоровых добровольцев на основании частоты и степени тяжести нежелательных явлений. Оценка иммуногенности проводилась с помощью методов иммуноферментного анализа, внутриклеточного окрашивания цитокинов, IFN γ -ELISpot и лимфопролиферативного анализа.

2. Изучение ВИЧ-специфического иммунного ответа у неинфицированных людей, имеющих повторяющийся контакт с вирусом в течение продолжительного времени (ESN – exposed seronegative individuals) проводили методами внутриклеточного окрашивания цитокинов и IFN γ -ELISpot.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В клиническое исследование I фазы был включен 21 здоровый доброволец (по 7 человек в группы 0,25 мг, 0,5 мг и 1,0 мг вакцины на инъекцию). Участники каждой группы были вакцинированы в дни 0, 6, 10, 14 с последующим периодом наблюдения до 2 месяцев. Было показано, что вакцина «ДНК-4» является безопасной и хорошо переносится здоровыми до-

бровольцами. ВИЧ-специфический клеточный иммунный ответ выявлен у всех (21/21) участников исследования и различался между индивидуумами. Антитела к белкам ВИЧ-1 обнаружены у 5 человек с невысоким титром [1].

В исследовании специфического иммунного ответа у ESN индивидуумов были включены 19 человек, имевших высокий риск парентерального и/или полового инфицирования. С помощью метода IFN γ -ELISpot иммунный ответ был выявлен у 13 (68%) участников исследования, из которых 13 – к белку Nef, 3 – к белку Gag и 1 – к белку RT [2].

Для 9 участников исследования был проведен анализ иммунного ответа методом внутриклеточного окрашивания цитокинов. Продукция цитокинов в ответ на специфическую стимуляцию клеток была выявлена у всех (9/9) проанализированных добровольцев, при этом у 8/9 человек показана повышенная экспрессия цитокина TNF α CD4⁺ Т-клетками, стимулированными пептидами белка Nef [2].

Аналогичное повышение экспрессии TNF α хелперными лимфоцитами было обнаружено также у части участников клинических исследований [1].

Выявляемый иммунный ответ у ESN-индивидуумов может являться одним из факторов, препятствующих инфицированию, и использоваться в качестве иммунологического коррелята протективности ДНК-вакцины против ВИЧ-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Murashev B. V., Nazarenko O. V., Akulova E. B., Artemyeva A. K., Verevochkin S. V., Shaboltas A. V., Skochilov R. V., Toussova O. V., Kozlov A. P. The high frequency of HIV type 1-specific cellular immune responses in seronegative individuals with parenteral and/or heterosexual HIV type 1 exposure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012, 12, 1598–605.
2. Akulova E., Murashev B., Nazarenko O., Verevochkin S., Masharsky A., Krasnoselskikh T., Lioznov D., Sokolovsky E., Kozlov A. P. Immune Responses Induced by Candidate Optimized HIV DNA Vaccine in Phase I Clinical Trial. *Madridge J Vacc*. 2017, 1(1), 34–43.

IMMUNOLOGICAL CORRELATES OF A CANDIDATE DNA VACCINE AGAINST HIV-1 SUBTYPE A

© 2019 **E. B. Akulova^{1*}, B. V. Murashev², O. V. Nazarenko², S. V. Verevchkin¹,
A. E. Masharsky¹, R. I. Al Shekhatat¹, D. A. Lioznov³, A. P. Kozlov^{1,2}**

**E-mail: e.b.akulova@hpb.spb.ru*

¹*State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;*

²*The Biomedical Center, St. Petersburg, Russia;*

³*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

Received: 07.02.2019. **Accepted:** 19.02.2019

Since 1981, when AIDS was identified as a disease about 60 million of HIV infected people have been registered and 30 million have died according to WHO. The development of vaccines against HIV/AIDS is an important step in solving this problem. In the absence of an adequate animal model for HIV, vaccine development requires an understanding of immunological correlates of HIV protection. In this study we investigated the immunological correlates of a candidate HIV-1 DNA vaccine. We analyzed the specific immune responses in phase I clinical trial participants and in HIV exposed seronegative individuals. In both groups, an increase in TNF α cytokine by CD4⁺ T cells in response to specific peptide stimulation was found. This could be an indicator of the possible vaccine efficacy.

Key words: HIV, AIDS, DNA vaccines, immunological correlates, clinical trials

Authors:

Akulova E. B., ☒ Deputy Head of Laboratory of HIV Molecular Biology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** e.b.akulova@hpb.spb.ru;

Murashev B. V., PhD, Senior Researcher, The Biomedical Center, St. Petersburg, Russia;

Nazarenko O. V., Researcher, The Biomedical Center, St. Petersburg, Russia;

Verevchkin S. V., Senior Researcher of Laboratory of HIV Molecular Biology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;

Masharsky A. E., PhD, Leading Researcher of Laboratory of HIV Molecular Biology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;

Al-Shekhatat R. I., PhD, Leading Researcher of Laboratory of HIV Molecular Biology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;

Lioznov D. A., MD, Head of Dept. of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

Kozlov A. P., D. Sc., Prof., Head of Laboratory of HIV Molecular Biology, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia; Director of the Biomedical Center, St. Petersburg, Russia.