



ФМБА РОССИИ

Федеральное медико-биологическое агентство



Российская Академия Наук

Изучение молекулярно-генетических механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 на человека для разработки средств диагностики и защиты

В.И. Скворцова

**Общее собрание членов РАН,
14-15 декабря 2021 года
г. Москва**



Многоцентровое исследование ФМБА России (04.2020 г. – до настоящего времени)

Популяция: 46 975 человек,
из них инфицированных: 5 812 человек,
с тяжелой формой COVID-19: 830 человек

Период наблюдения: 588 дней
до настоящего времени включительно

57 ■ - регионы проведения
эпидемиологических исследований



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТР СТРАТЕГИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО – БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

Структура РНК вируса SARS-CoV-2
(мутации, линии)

IgG к структурным белкам вируса SARS-CoV-2
(S1,RBD,S2,N)

Специфический клеточный ответ на структурные
белки вируса SARS-CoV-2 (Т-клетки: CD4+,
CD8+, клетки памяти; В-клетки)

Наследственная предрасположенность человека
к тяжелому течению COVID-19



Многоцентровое исследование ФМБА России (04.2020 г. – до настоящего времени)



ФНКЦ физико-химической медицины



ФГУП ГосНИИ биологического
приборостроения



ФГУП СПбНИИ
вакцин и сывороток



ФГУП НПЦ «Фармзащита»



ФМБА РОССИИ

Федеральное медико-биологическое агентство



ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления
медико-биологическими рисками здоровью»
(координатор)

Главной центр гигиены и эпидемиологии
ФМБА России



ИНСТИТУТ
ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1983 ГОДУ

ГНЦ Институт иммунологии



НЦ биомедицинских технологий



ФГБУН

Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней

Медико-санитарные части и центры гигиены и эпидемиологии ФМБА России



«Эволюция» диагностических тест-систем для определения РНК вируса SARS-CoV-2 и генотипирования



06.03.2020

«АмплиТест SARS-CoV-2»

- **Метод** — ПЦР
- **Высокая чувствительность** — 1×10^3 ГЭ/мл
- **Время проведения** исследования — 2,5 часа

21.05.2020

«АмплиТест SARS-CoV-2 авто»

- **Метод** — ПЦР с автоматической экстракцией
- **Высокая чувствительность** — 1×10^3 ГЭ/мл
- **Время проведения** исследования — 1,5 часа

06.04.2021

«АмплиТест SARS-CoV-2 LAMP»

- **Метод** — Петлевая изотермическая амплификация
- **Высокая чувствительность** — 5×10^3 ГЭ/мл
- **Время проведения** исследования — 0,5 часа

14.04.2021

«АмплиТест SARS-CoV-2 VOC v.1»

- **Метод** — ПЦР и LAMP
- **Высокая чувствительность** — 1×10^3 ГЭ/мл
- **Выявляемые мутации:**
 - **Alpha** («британская», B.1.1.7)
 - **Beta** («южноафриканская», B.1.351)
 - **Gamma** («бразильская», P.1)

21.07.2021

«АмплиТест SARS-CoV-2 VOC v.2»

- **Метод** — ПЦР и LAMP
- **Высокая чувствительность** — 1×10^3 ГЭ/мл
- **Выявляемые мутации:**
 - **Alpha** («британская», B.1.1.7)
 - **Beta** («южноафриканская», B.1.351)
 - **Gamma** («бразильская», P.1)
 - **Delta** («индийская» B.1.617.2)

Секвенирование РНК вируса SARS-CoV-2

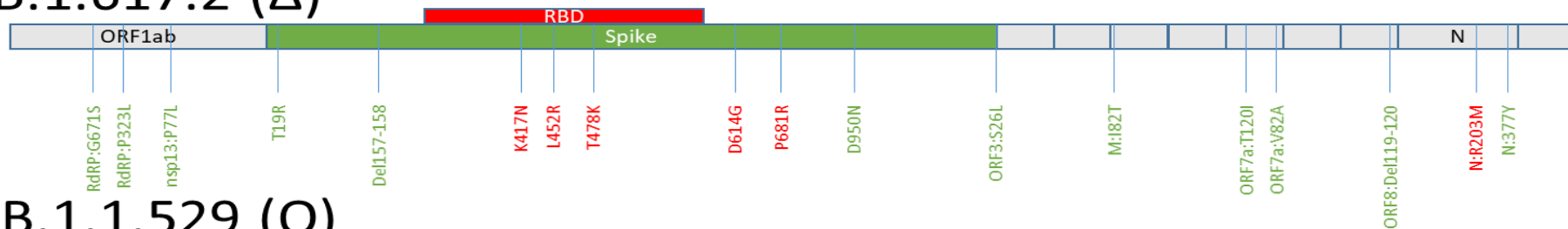
Секвенирование с покрытием генома более 97% (89,5% от всех проанализированных образцов)



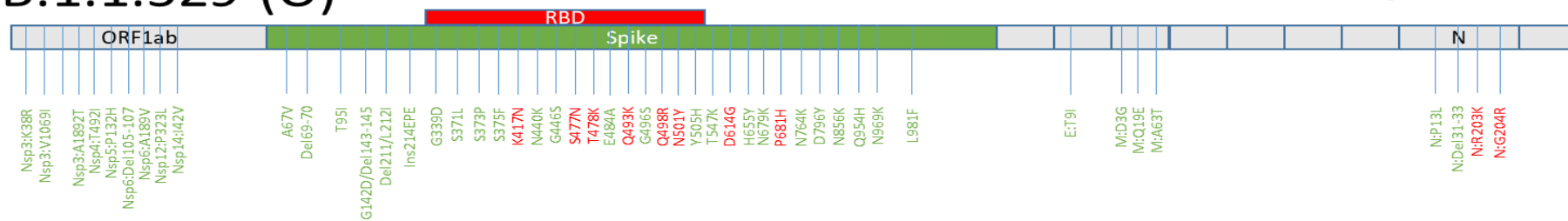
Функциональная значимость основных мутаций вируса SARS-CoV-2 (согласно данным научных источников)



B.1.617.2 (Δ)



B.1.1.529 (O)



B.1.617.2 (Δ)	RdRP:G671S, RdRP:P323L, nsp13:P77L, T19R, Del157-158, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N, ORF3:S26L, M:I82T, ORF7a:T120I, ORF7a:V82A, ORF8:Del119-120, N:R203M, N:377Y
B.1.1.529 (O)	Nsp3:K38R, Nsp3:V1069I, Nsp3:Del1265/L1266I, Nsp3:A1892T, Nsp4:T492I, Nsp5:P132H, Nsp6:Del105-107, Nsp6:A189V, Nsp12:P323L, Nsp14:I42V, A67V, Del69-70, T95I, G142D/Del143-145, Del211/L212I, Ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F, E:T9I, M:D3G, M:Q19E, M:A63T, N:P13L, N:Del31-33, N:R203K, N:G204R



Изучение функциональной значимости мутаций вируса SARS-CoV-2



Создание ГИК, кодирующих белки вируса SARS-CoV-2

Трансфекция ГИК в клетки-мишени

Анализ свойств мутации

Выявление мутаций в результате секвенирования вируса и внесение их в генно-инженерные конструкции (ГИК)

S

N

E

M

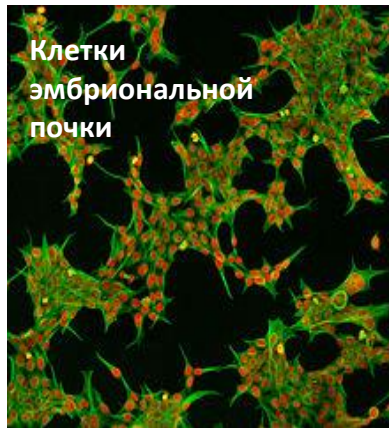
Orf3a

Orf6

Orf7a

Orf8

Orf9b



Клетки эмбриональной почки



Клетки аденокарциномы легких

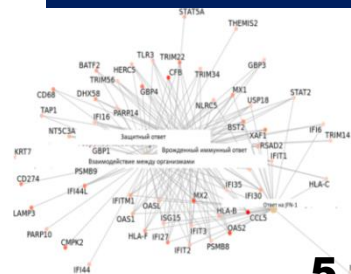
Анализ внутриклеточных событий

Метилон



Транскриптом

Построение генной сети с последующей оценкой функциональной роли мутации





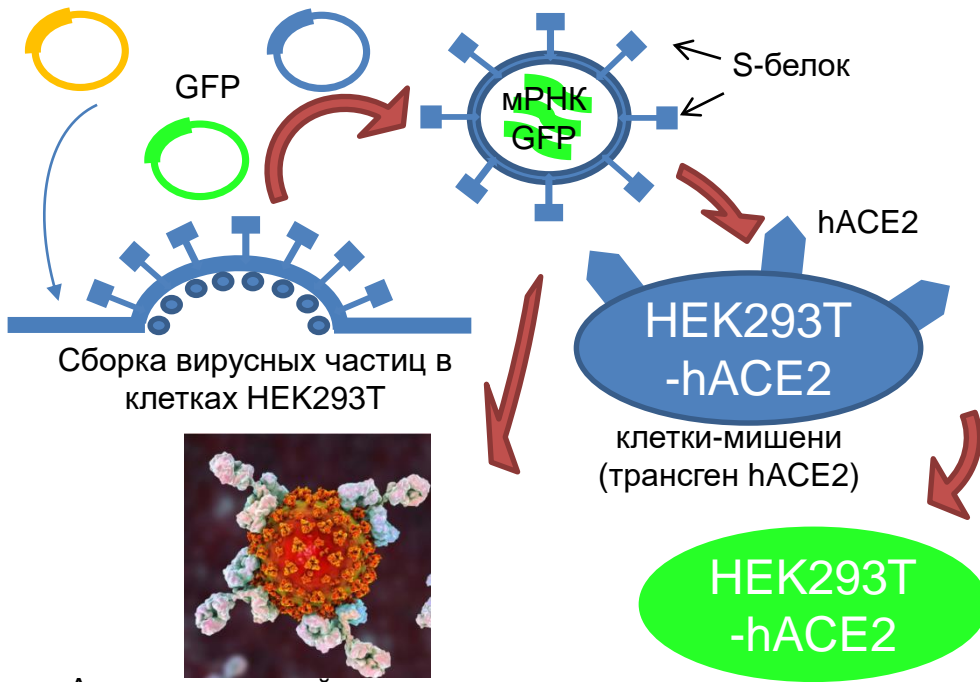
Создана система для изучения механизмов проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку и оценки вируснейтрализации



ГИК, кодирующие:

S-белок
коронавируса

белки
лентивируса



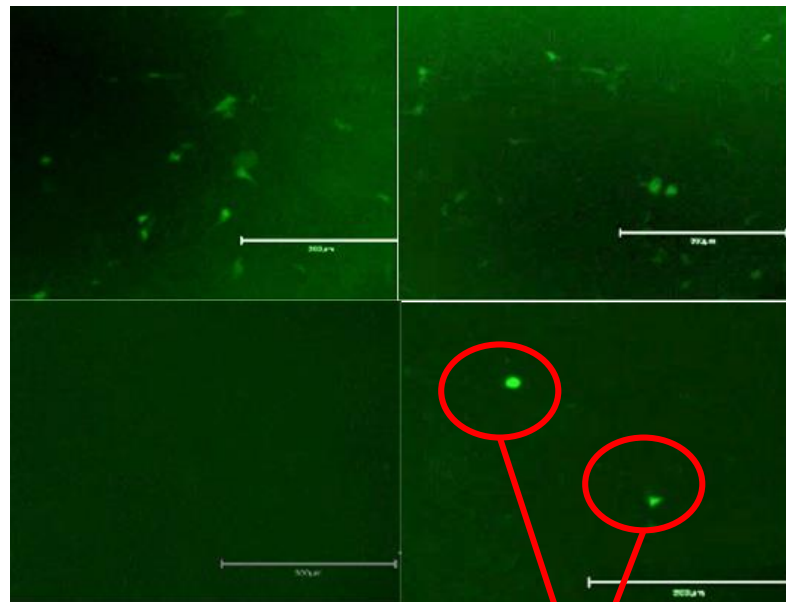
Флуоресцентный анализ клеток, содержащих псевдотипированные лентивирусы, методом конфокальной микроскопии

HEK293-T

HEK293T-hACE2

VSV-G

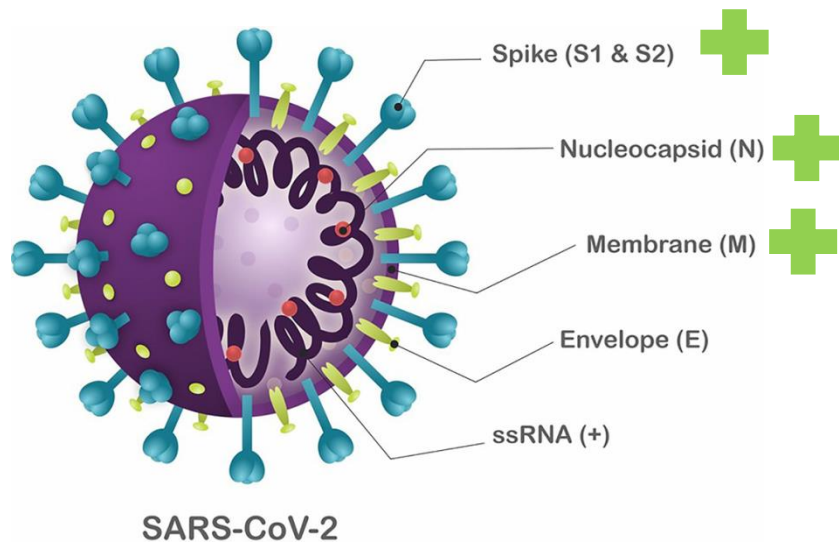
S CoV-2



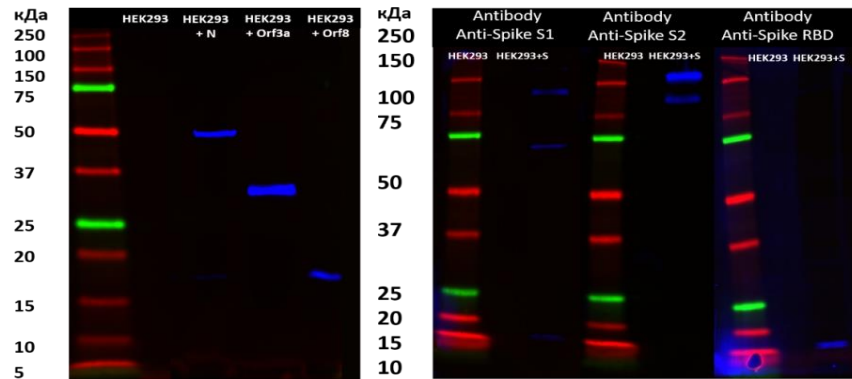
Клетки с проникшим внутрь псевдотипированным лентивирусом



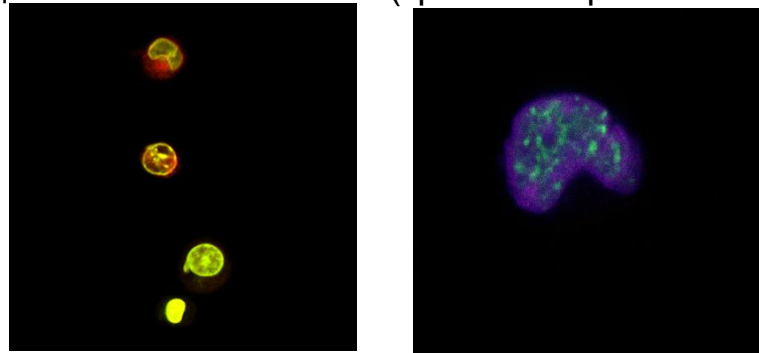
Экспериментальная валидация экспрессии белков вируса SARS-CoV-2 в эукариотических клетках



Вестерн-блоты, подтверждающие экспрессию целевых белков: S, N, orf3a, orf8



Иммуногистохимия, подтверждающая экспрессию целевых белков: S и N (красное окрашивание)





Характеристика влияния рекомбинантных белков вируса SARS-CoV-2 на иммунный ответ



Разработаны экспрессионные конструкции для 7 целевых белков с различными вспомогательными доменами.

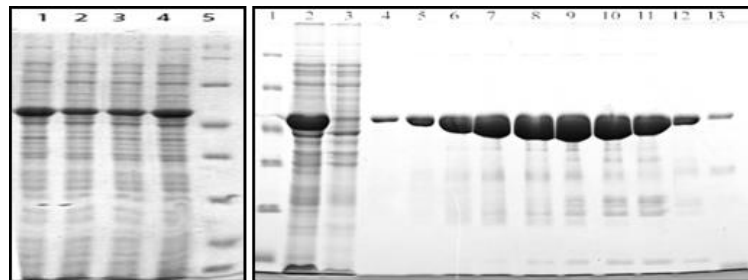


Схема иммунизации животных



Цитокины в иммунных клетках селезенки: белки вируса SARS-CoV-2 активируют мощную воспалительную реакцию организма (отмечены красной рамкой):



Антиген	G-CSF	GM-CSF	IFN- γ	IL-1 α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-3	IL-6	IL-7	IL-9	IL-10	IL-12 (p40)	IL-12 (p70)	LIF	IL-13	LIX	IL-15	IL-17	IP-10	KC	MCP	MIP-1 α	MIP-1 β	MIP	MIG	RANTES	VEGF	TNF- α
E	0,5	0,2	0,1	0,3	0,4	4,3	0,9	0,7	0,8	4,4	0,7	0,9	0,8	0,9	1,1	0,3	1,9	2,1	1,1	0,8	0,1	0,9	0,3	0,4	0,3	0,2	0,4	7,4	2,7
N	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	19,1	1,9	2,0	0,1	0,0	0,5	0,2	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,6	1,4	0,0	2,8	0,1	0,3	0,0	0,4	0,2	4,8	1,1
Orf10	8,3	7,8	9,3	2,6	9,8	10,6	4,4	4,5	19,6	9,3	2,3	9,9	3,5	11,1	9,1	4,4	22,1	10,2	33,7	10,5	2,9	5,5	4,1	4,3	26,2	2,5	4,7	15,1	70,4
S(RBD)	6,3	5,1	8,1	2,0	3,6	8,4	3,0	3,1	6,9	5,4	2,5	3,1	2,0	5,7	5,5	2,5	13,6	4,0	18,9	6,8	2,9	8,0	1,8	3,1	17,1	1,6	1,9	12,2	30,4
M	2,9	0,6	0,2	0,5	1,2	2,0	0,7	0,8	2,9	8,3	1,0	1,3	1,8	1,9	1,6	1,3	2,6	2,7	1,7	1,4	0,7	3,8	0,9	1,5	2,1	0,3	0,9	6,6	14,7
S(NTD)	7,8	4,8	7,3	2,7	7,6	8,2	4,6	3,4	17,6	14,9	2,0	10,8	4,7	7,9	11,0	4,8	13,6	16,4	43,2	13,3	2,5	11,4	4,4	5,1	12,5	2,3	5,7	18,1	41,0

Кратность выделена:



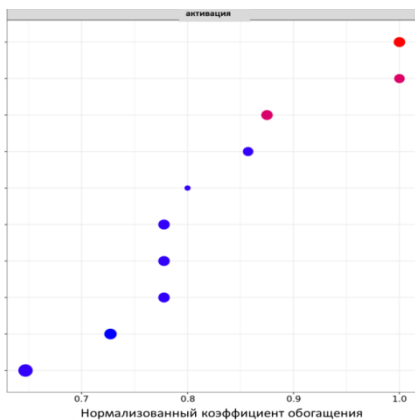


Аминокислотная замена P45L в белке Orf7a приводит к активации генов врожденного иммунитета



Orf7a

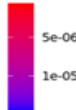
Гены фолдинга
белка и UPR*
ответа клетки



Число
генов

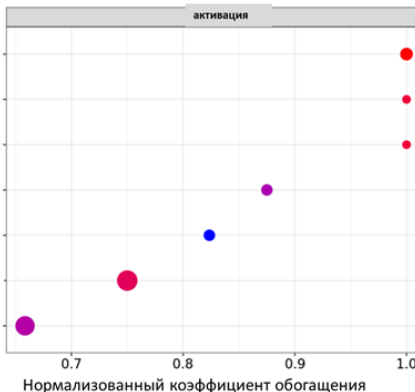


Достоверность
изменений



Orf7a P45L

Гены
врожденного
иммунитета



UPR* клеточный ответ на несвернутые белки

Функции Orf7a:

- регуляция защитного ответа на вирус;
- регуляция выхода вирионов из клетки.

Активируемые гены (P45L)	Функция
IFI44, IFIT2, TRIM22, MX1,	Интерфероновый сигналинг
FB	Фактор системы комплемента
IL6, TRAF1, NFkBIA, CCL5	TNF-сигналинг (цитокиновый шторм)
MHCI, HSP70, TAP1/2, CSTB/S/L	Процессинг и презентация антигенов
OAS1, OAS2	Ответ на дцРНК

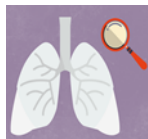
Мутация C27275T в гене белка Orf7a влияет на особенности патогенеза дельта-варианта вируса SARS-CoV-2



Замена P45L приводит к активации белком Orf7a генов, ассоциированных с врожденным иммунитетом и презентацией антигенов

Гиперактивация врожденного иммунитета и системная воспалительная реакция

Тяжелое течение заболевания

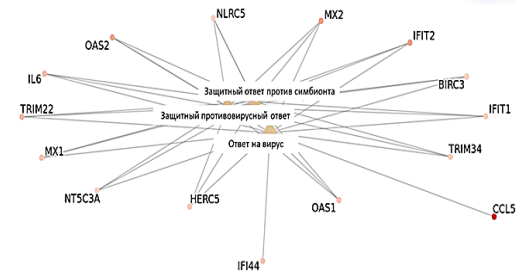
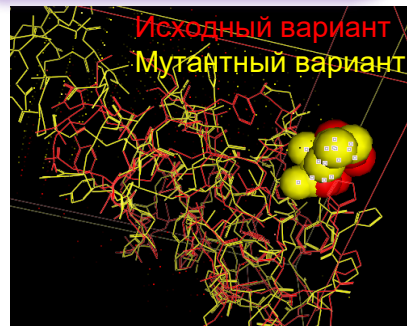


Сокращение латентного периода инфекции

Молекулярное моделирование замены P45L в белке Orf7a выявило формирование нового гидрофобного кармана связывания с белками клетки-хозяина

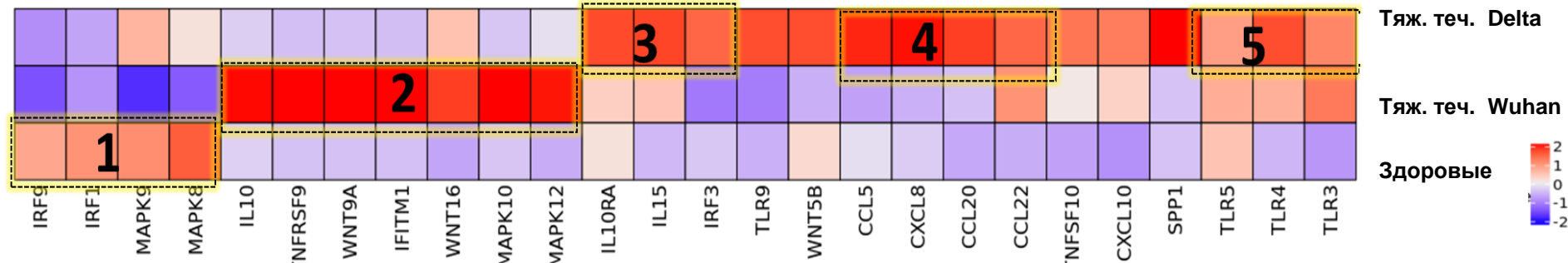
Увеличение вирусной нагрузки в 1000 раз

Усиление ингибирования белка тетерина – блокатора выхода вирионов из клетки





Выявлены штамм-специфические различия в паттернах экспрессии генов у больных с тяжелым течением COVID-19 методом секвенирования транскриптомов единичных клеток



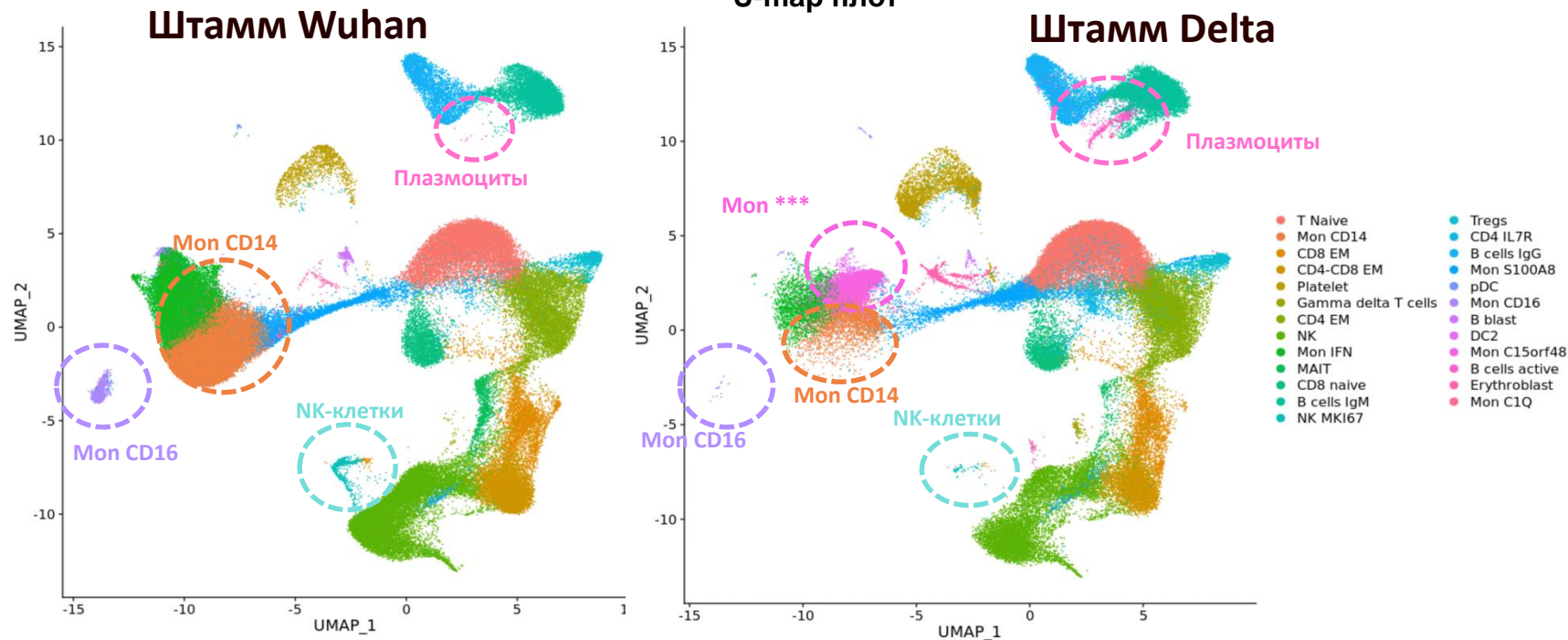
- 1 У здоровых лиц повышена активность транскрипционных факторов, реагирующих на интерфероновый сигналинг (IRF9, IRF13)
- 2 Тяжелобольные с Wuhan штаммом имеют повышенную активность генов цитокинов IL10, WNT сигналинга (WNT9A) и MAP-киназного пути (MAPK10, MAPK12)
- 3 У тяжелобольных с Delta штаммом активирована экспрессия генов цитокинов (IL15)
- 4 У тяжелобольных с Delta штаммом активирована экспрессия генов хемокинов (CCL5, CXCL8, CCL20, CCL22)
- 5 Повышена экспрессия генов РНК-сенсоров TLR каскадов у больных с Delta штаммом

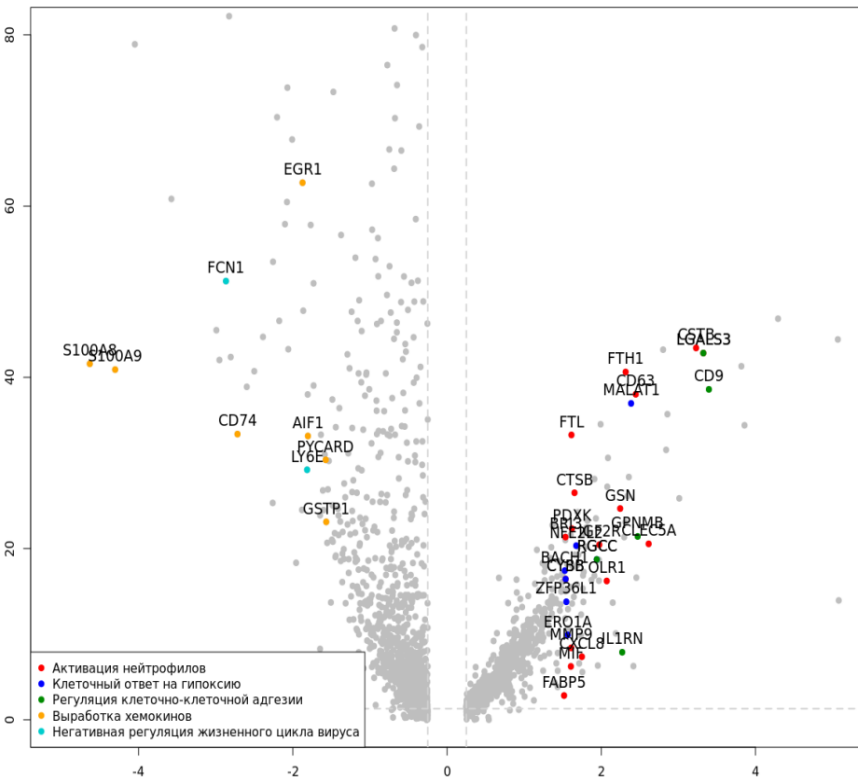


Выявлены штамм-специфичные различия в составе иммунных клеток периферической крови пациентов с тяжелым течением COVID-19



Секвенирование транскриптома единичных клеток в периферической крови пациентов с штаммами Wuhan и Delta





Il-20 сигналинг
mTOR сигналинг
Синтез лейкотриенов и эоксинов
Аминоацилирование тРНК
Мембранный транспорт

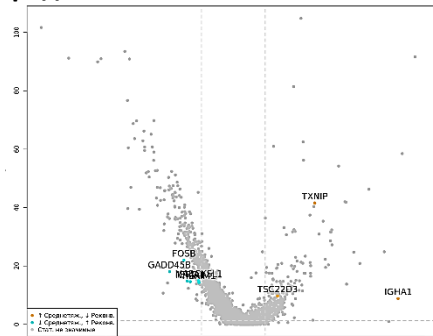
13



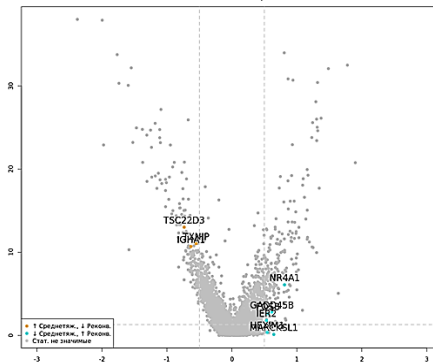
Сравнение экспрессионного профиля методом секвенирования транскриптома единичных клеток в дендритных клетках у вакцинированных лиц и перенесших COVID-19



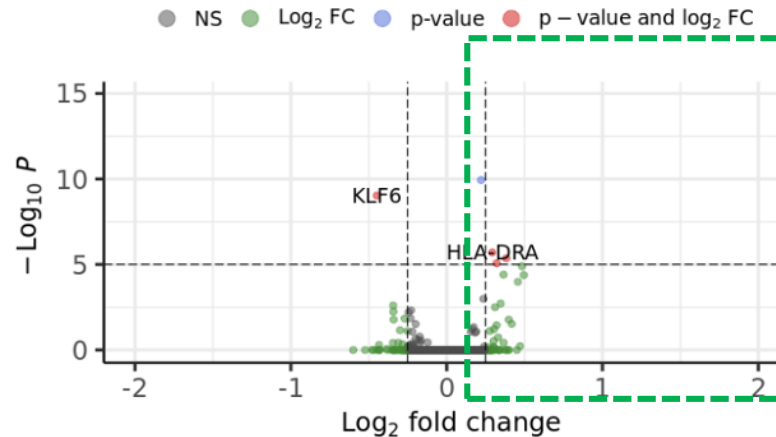
Больные со среднетяжелым течением COVID-19 (7-14 дней)



Перенесшие COVID-19 (42 день после выздоровления)



Вакцинация Гам-КОВИД-Вак, 42 день

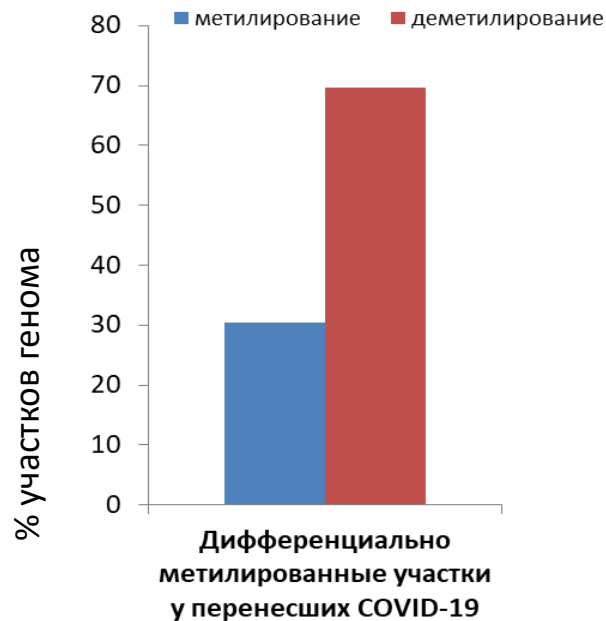


В дендритных клетках больных COVID-19 и переболевших отмечается повышенная экспрессия провоспалительных генов, связанных с активацией и дегрануляцией нейтрофилов

После вакцинации повышена активность генов, отвечающих за формирование клеточного и гуморального ответа



Выявлено эпигенетическое влияние вируса SARS-CoV-2 на геном человека



Наиболее выраженные эпигенетические изменения

хром	длина	nCG	эффект	ген
chr17	57	7	демет.	BAIAP2
chr15	71	8	демет.	GABRB3
chr7	82	8	демет.	PEG10
chr19	52	8	демет.	CTU1
chr11	100	9	демет.	CD82
chr10	77	10	демет.	ADARB2
chr1	101	12	демет.	PIAS3
chr19	90	12	демет	MAST1
chr19	90	12	демет.	HOOK2
chr4	112	7	демет.	ZNF595
chr18	190	21	демет.	ENOSF1
chr19	222	21	демет.	MAST1
chr19	222	21	демет.	HOOK2

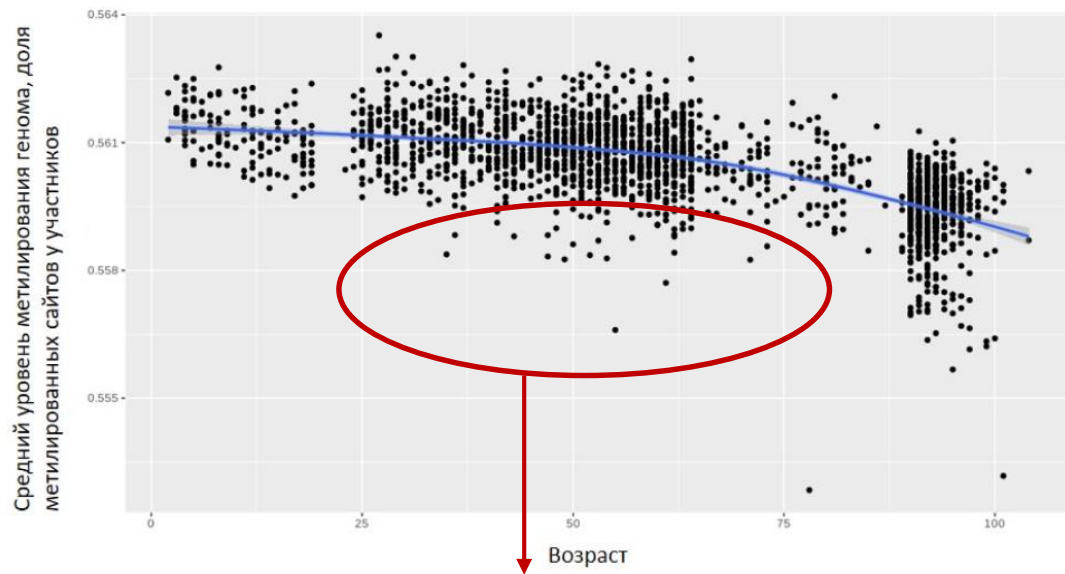
Устойчивое деметилирование функционально-значимых генов в 60 регионах генома выявлено у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с выборкой здоровых лиц;
Сохраняется не менее 7 месяцев.

Эпигенетические изменения связаны с регуляцией генов, ассоциированных с:

- врожденным иммунитетом,
- Т-клеточным ответом,
- метаболизмом РНК.



Установлено значимое гипометилирование генома при преждевременном старении



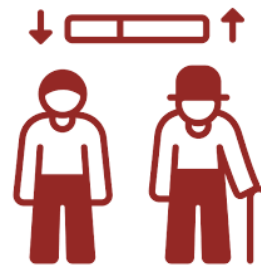
Наличие вредных привычек (избыточное употребление алкогольных напитков, курение)

Избыточная масса тела и абдоминальное ожирение

Повышенное артериальное давление (в т.ч. нескорректированная гипертоническая болезнь)

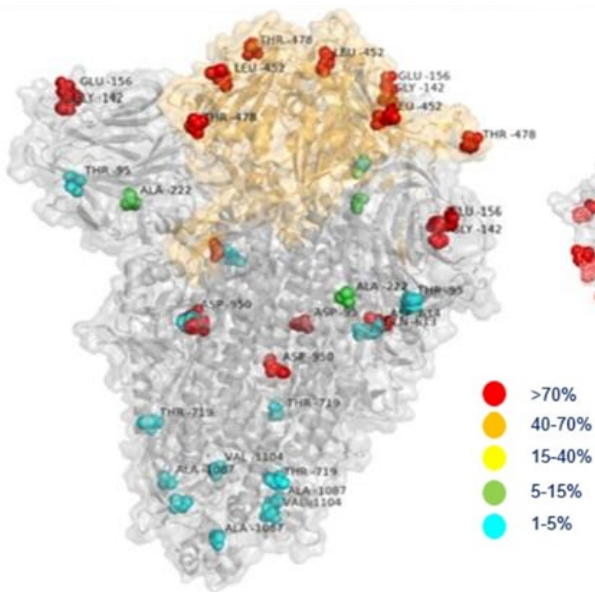
По мере старения наблюдается значимое гипометилирование генома, что может свидетельствовать о нарушениях регуляции работы генов, более высоком риске развития онкологических и других хронических неинфекционных заболеваний.

Изменения обратимы и могут быть скорректированы. **!**



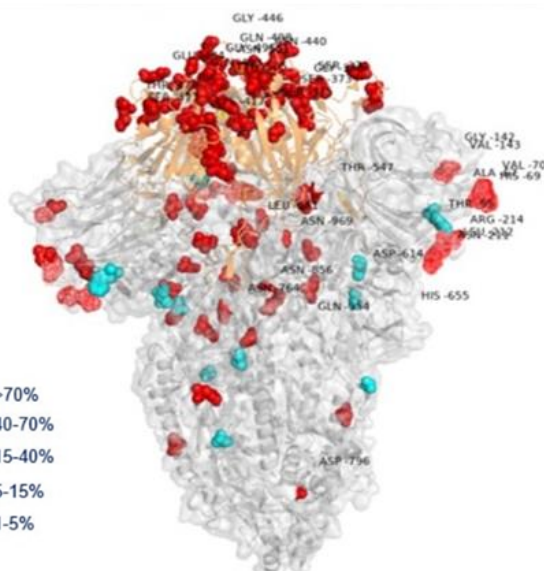
Преждевременное старение

«Дельта»



Проводится функциональная характеристика комплекса мутаций омикрон-варианта вируса SARS-CoV-2

«Омикрон»



Разработка тест-системы для детекции омикрон-варианта вируса SARS-CoV-2

Подбор олигонуклеотидных зондов и праймеров для детекции выбранных характерных мутаций (маркеров) варианта **Omicron**

Синтез выбранных олигонуклеотидных зондов и праймеров

Получение контрольных образцов,
соответствующих нуклеотидным
последовательностям участков
целевых мутаций варианта **Omicron**

Тестирование олигонуклеотидных зондов и праймеров, выбор оптимального состава реагентов

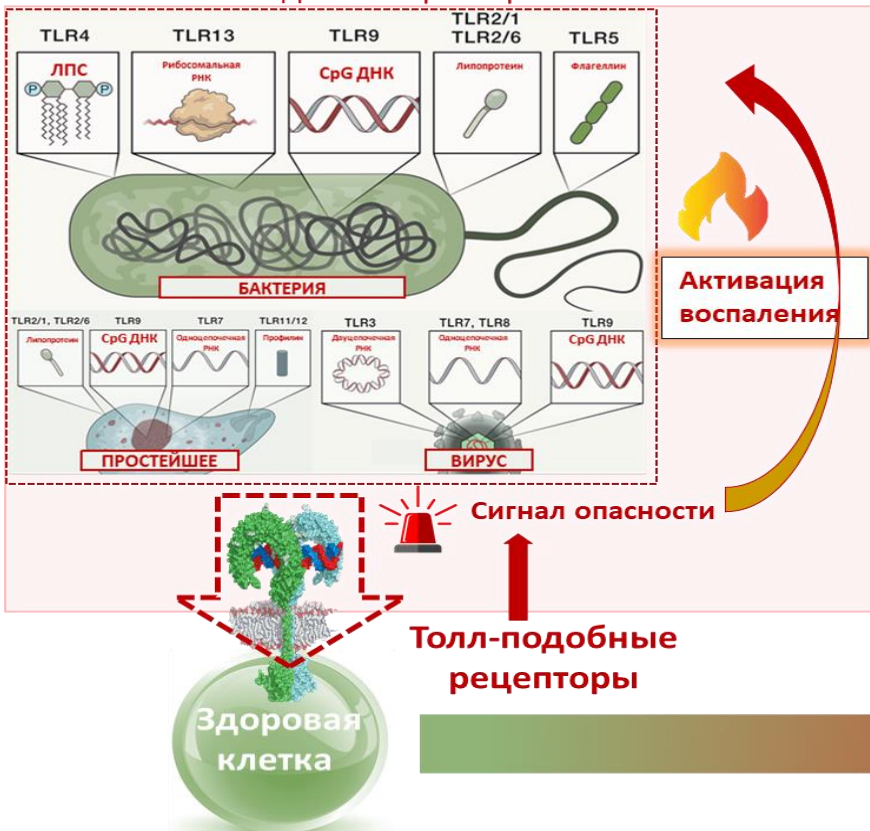
Подготовка регламентов и технической документации, внедрение в производство, выпуск серии и начало клинических исследований

! 17.12 – подача документов ! 17
в Росздравнадзор



Схема реагирования организма на патоген

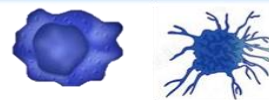
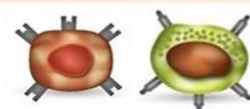
Немедленное реагирование



Стимуляция клеточного и гуморального иммунитета

Активация врожденного иммунитета

Активация приобретенного иммунитета



MHC 1

HLA-A HLA-E
HLA-B HLA-F
HLA-C HLA-G

MHC 2

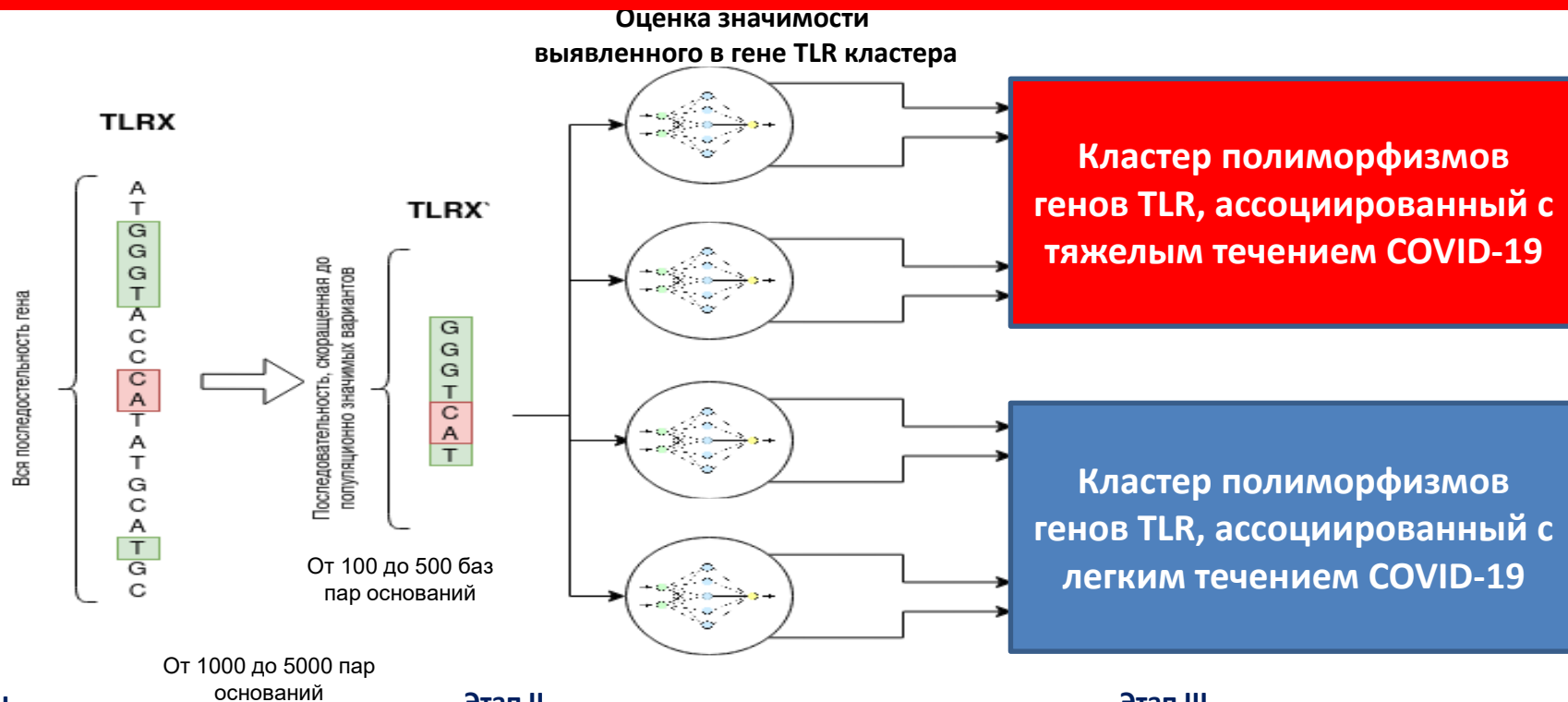
HLA-DR HLA-DO
HLA-DP HLA-DM
HLA-DQ

Пораженная клетка

Переработанные фрагменты патогена



Разработан классификатор кластеров полиморфизмов генов TLR врожденного иммунитета



Этап I

Фильтрация полиморфизмов с низкой частотой представленности популяции

Этап II

Формирование кластеров полиморфизмов на основе их функциональной значимости

Этап III

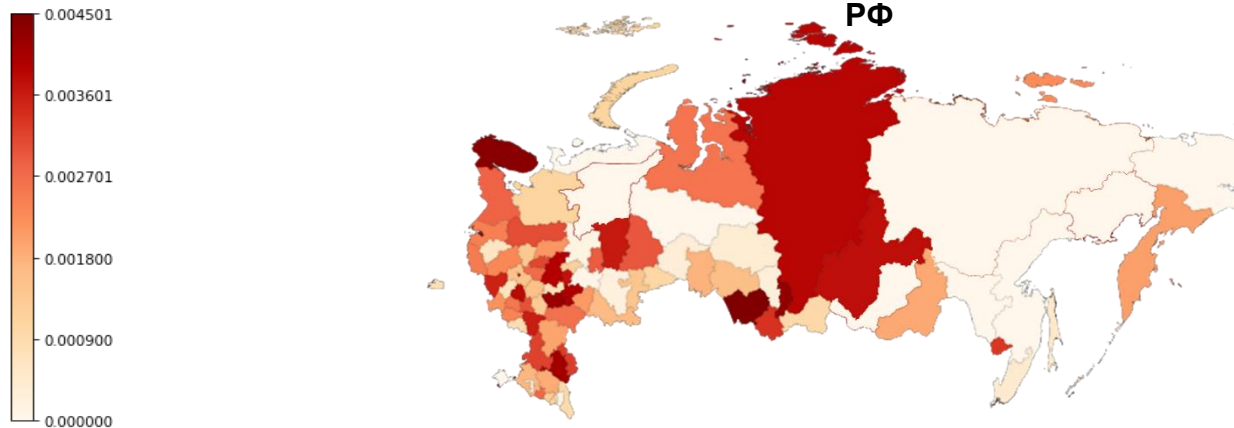
Определение фенотипов, сопряженных с тяжелым и легким течением COVID-19



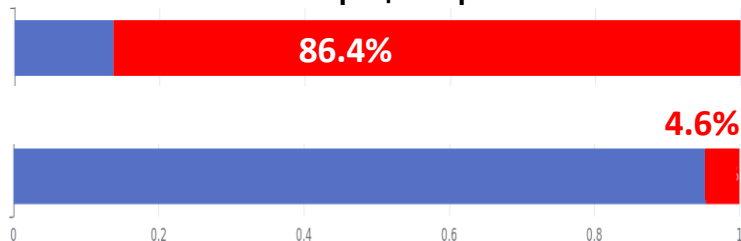
Распространенность кластеров полиморфизмов генов TLR3 и TLR7 рецепторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19



Смертность от коронавирусной инфекции на 100 тыс. населения в регионах РФ



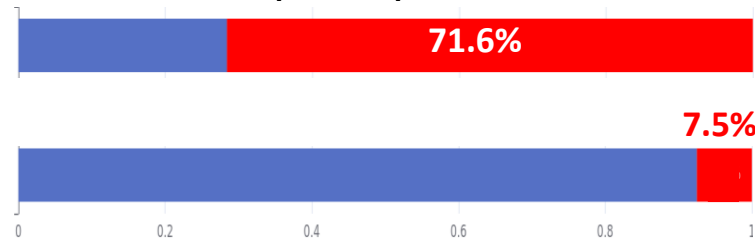
Распространенность кластеров полиморфизмов TLR3 рецептора



Пациенты с тяжелой формой COVID-19

Выборка здоровых лиц

Распространенность кластеров полиморфизмов TLR7 рецептора



Кластеры полиморфизмов, ассоциированные с тяжёлым течением COVID-19

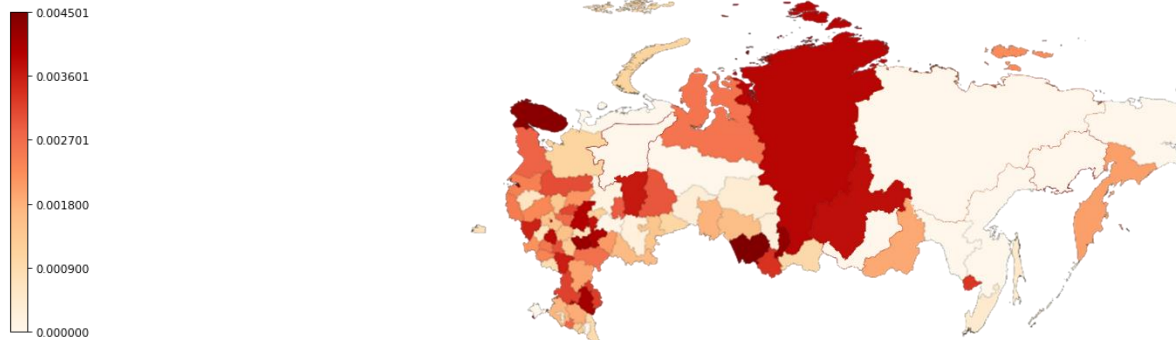
Кластеры полиморфизмов, ассоциированные с легким течением COVID-19



Географическое картирование кластеров полиморфизмов генов TLR3 и TLR7 рецепторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19

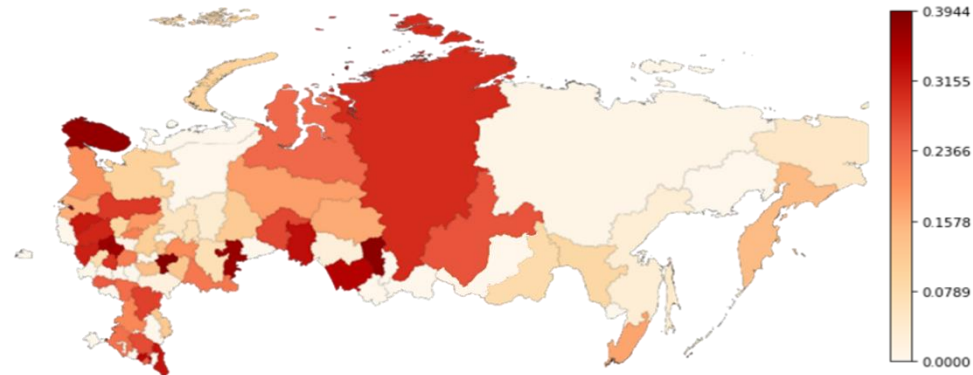
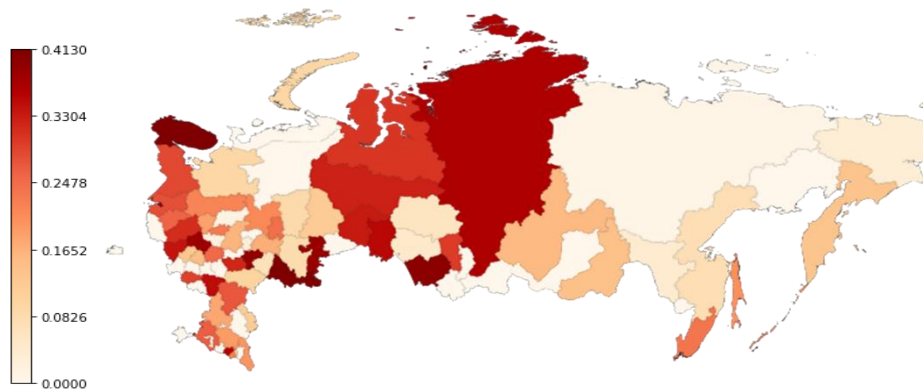


Смертность от коронавирусной инфекции на 100 тыс. населения в регионах РФ



Географическое картирование кластера полиморфизмов TLR3, ассоциированного с тяжелым течением COVID-19

Географическое картирование кластера полиморфизмов TLR7, ассоциированного с тяжелым течением COVID-19

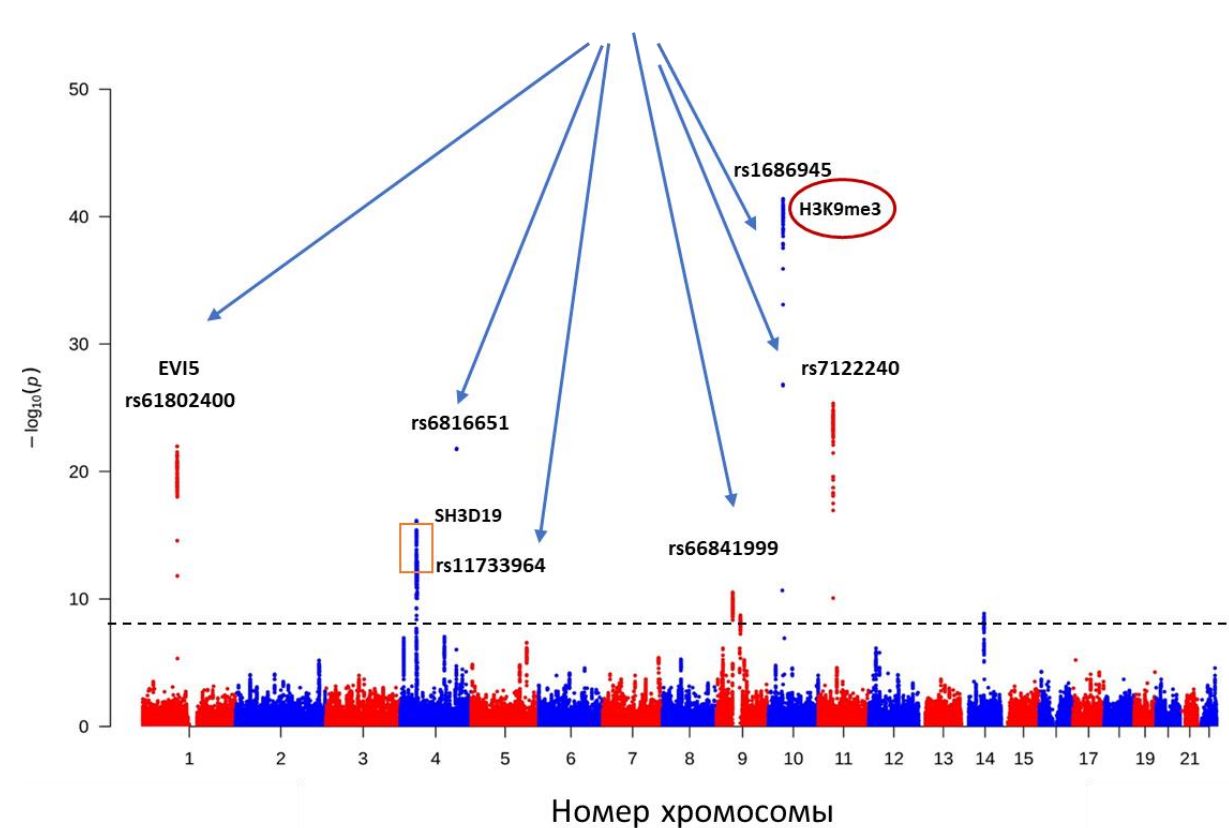




Генетические варианты, способные кумулятивно влиять на тяжесть течения заболевания COVID-19



Ассоциативный анализ (GWAS) генома человека





Обнаруженные SNP связаны с генами, вовлеченными в различные патогенетические механизмы COVID-19



Мембранный транспорт вируса внутри клетки

ERGIC1

RETREG1

EXOC6B

формирование экзоциты

ERC2

EVI5

SNX30

Регуляция процессов воспаления в организме человека

LRBA

TRIM39

Регуляция активации
NF- κ B

FAM19A5

CSMD1

Регуляция
комплемента

Регуляция внутриклеточных сигнальных путей

SOS1

MYOF

ERK сигналинг и
T-клеточная активация

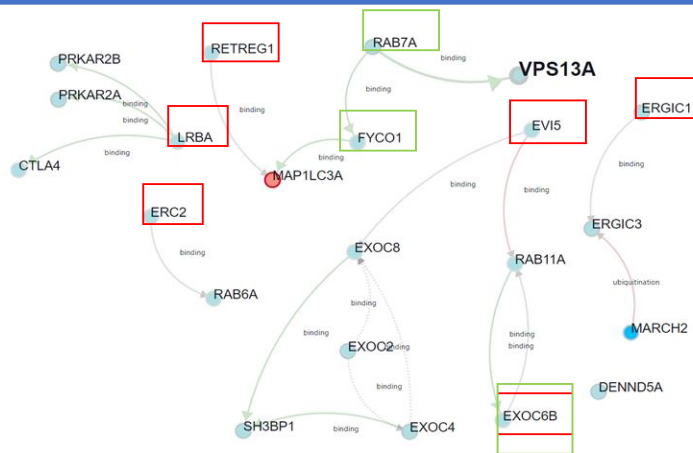
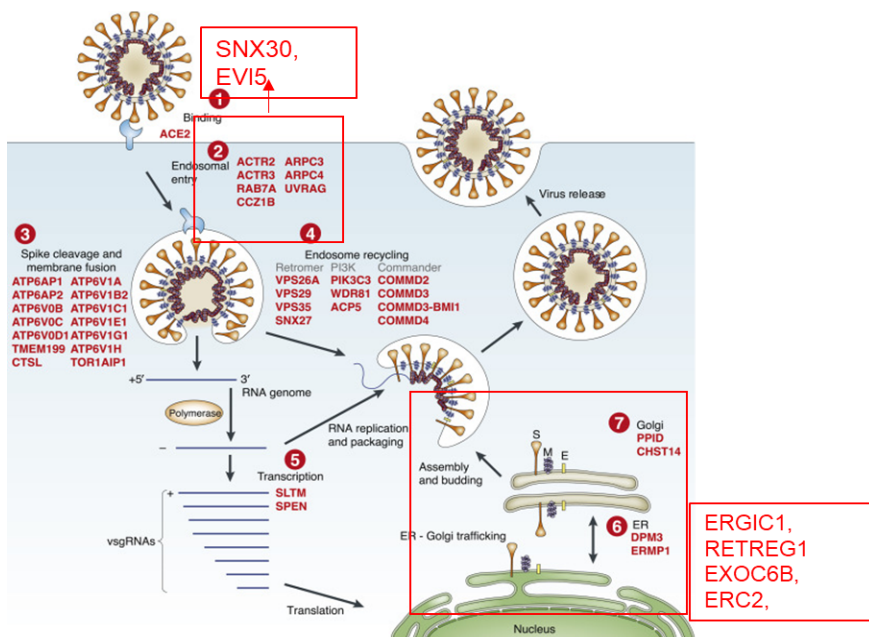
SH3D19

ADCY2

cAMP
и PKA сигналинг

Регуляция экспрессии генов интерферонового ответа

AEBP2



Локусы, выявленные в исследовании ФМБА России

Локусы, отобранные на основе анализа литературы

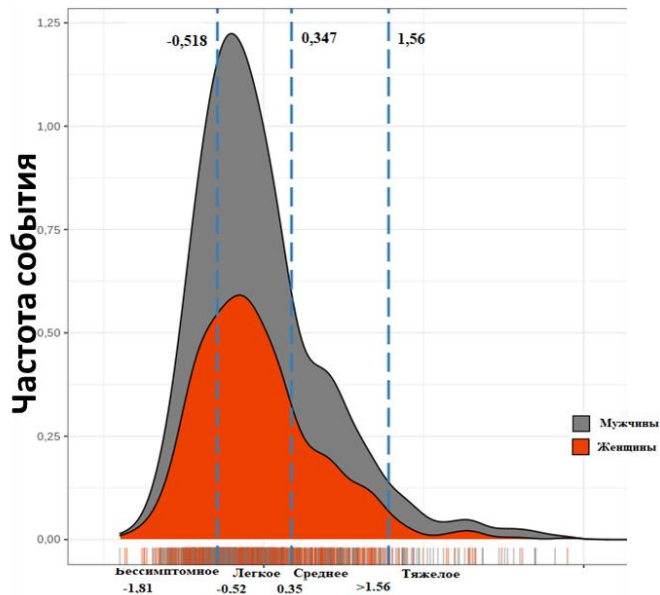
Генная сеть: взаимодействие генов, необходимых для жизненного цикла SARS-CoV-2



Шкала полигенного риска (PRS) тяжести течения COVID-19



Шкала полигенного риска



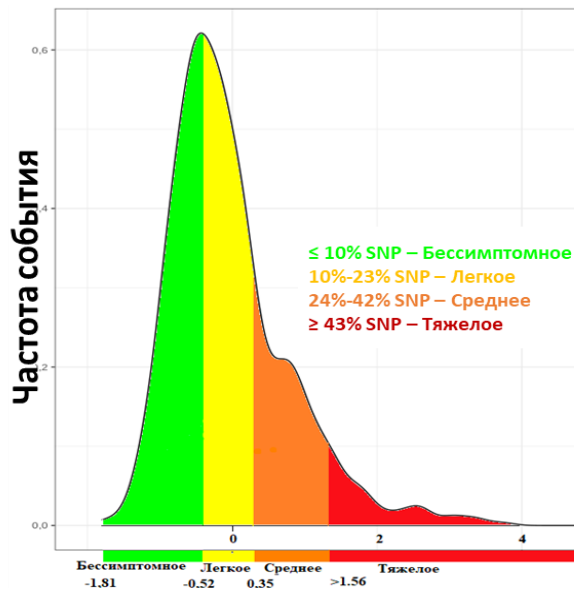
20—25%

вклад генетического компонента в риск тяжелого течения COVID-19

5 600

пациентов с COVID-19

Тяжесть течения заболевания COVID-19



220 039

однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) включено в анализ

2 197

однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) являются статистически значимыми (более 99% точности)



«МИР 19»: лекарственный препарат для этиотропной терапии COVID-19

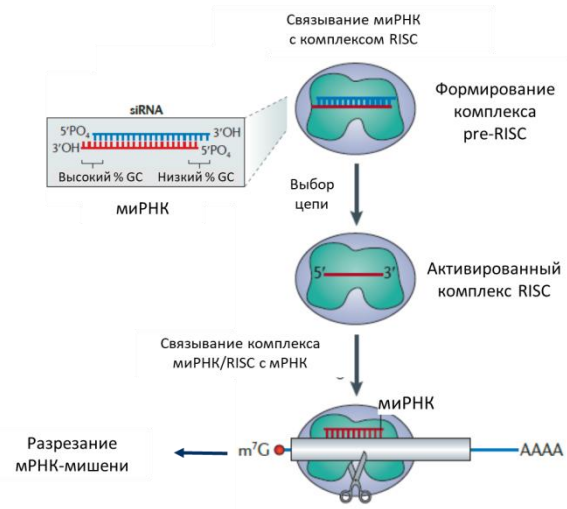


Состоит из двух компонентов:

- действующее вещество – малые интерферирующие РНК (siCoV);
- катионный дендримерный пептид-носитель (KK46).

Действие основано на механизме РНК-интерференции – подавлении экспрессии генов на пост-транскрипционном уровне:

- высокая специфичность;
- низкая токсичность и биосовместимость;
- относительная простота дизайна.





«МИР 19»: лекарственный препарат для противовирусной терапии COVID-19



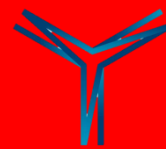
Спроектировано **14994** последовательностей миРНК, из которых синтезировано и исследовано на противовирусную активность **15**.

Выбран 1 вариант миРНК

Ген	Белок	Функция	Размер (нукл.)	Спроекти- ровано <i>in silico</i>	С высокой теоретической эффективност ью	Отличается от генома человека	Сходно с геномом SARS-CoV	Синтез
ORF1a	nsp1	Лидерный протеин	540	554	45	4	1	1
	nsp3	Протеиназа PLpro	5835	5544	208	5	0	0
	nsp5	Протеиназа 3CLpro	918	1188	200	5	0	0
ORF1b	nsp12	Полимераза RdRP	2796	3492	280	18	9	10
	nsp13	Хеликаза	1803	2048	328	0	0	0
N	N	Сборка вириона	1260	884	244	8	3	4
S	Spike	Лиганд для входа в клетки	2019	1284	234	27	1	1
ВСЕГО				14 994	1 539	67	14	15

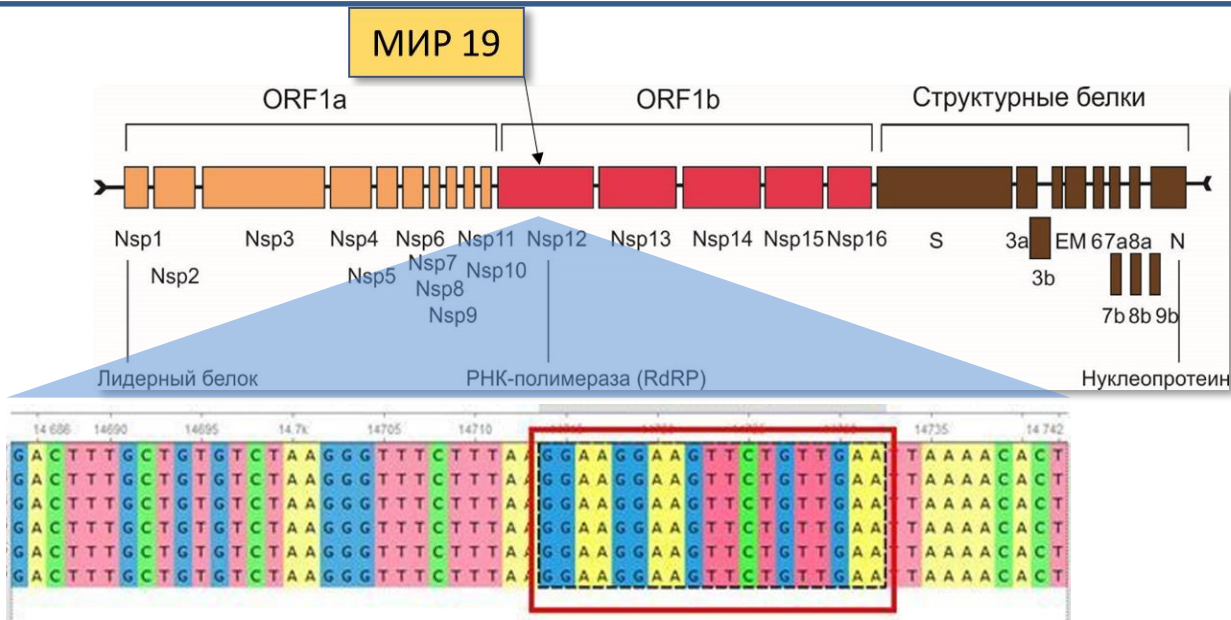


«МИР 19»: лекарственный препарат для этиотропной терапии COVID-19



Проанализировано более 800 последовательностей геномов VOC и VOI штаммов вируса SARS-CoV-2 на мутации

У всех проанализированных штаммов идентичность «МИР 19» и мишени в геноме вируса SARS-CoV-2 составляет 100%, что позволяет утверждать о способности «МИР 19» блокировать репликацию вариантов Альфа, Бета, Гамма, Дельта, Эта, Йота, Каппа, Лямбда, Мю, Омикрон





«МИР 19»: лекарственный препарат для противовирусной терапии COVID-19



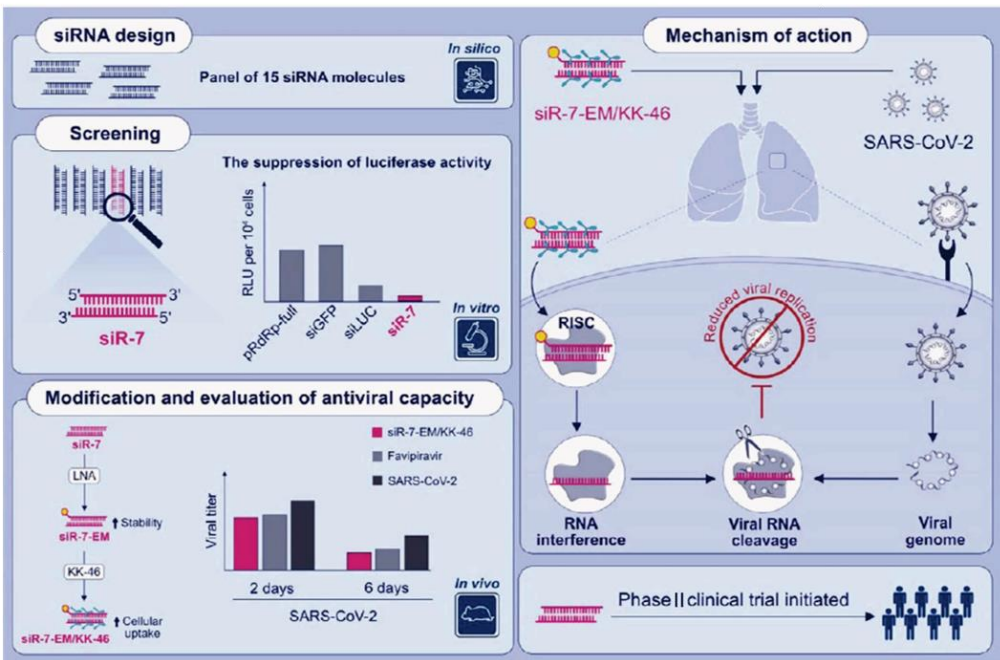
Received: 16 February 2021 | Revised: 9 March 2021 | Accepted: 15 March 2021

DOI: 10.1111/all.14850

ORIGINAL ARTICLE

Allergy WILEY

Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation



1. «МИР 19» обладает выраженным противовирусным эффектом в отношении вируса SARS-CoV-2 (снижение вирусной нагрузки в 10000 раз на модели *in vitro*);
2. Завершены доклинические исследования безопасности препарата. Препарат «МИР 19» относится к классу малотоксичных соединений;
3. Результаты доклинических исследований препарата «МИР 19» опубликованы в авторитетном научном журнале ALLERGY с импакт-фактором 13.15;
4. Завершена I фаза клинических исследований препарата «МИР 19». Препарат обладает должным профилем безопасности;
5. Получены промежуточные итоги II фазы клинических исследований препарата «МИР 19».



Лейтрагин: лекарственный препарат для профилактики «цитокинового шторма» при COVID-19



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
БИМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
ФМБА РОССИИ

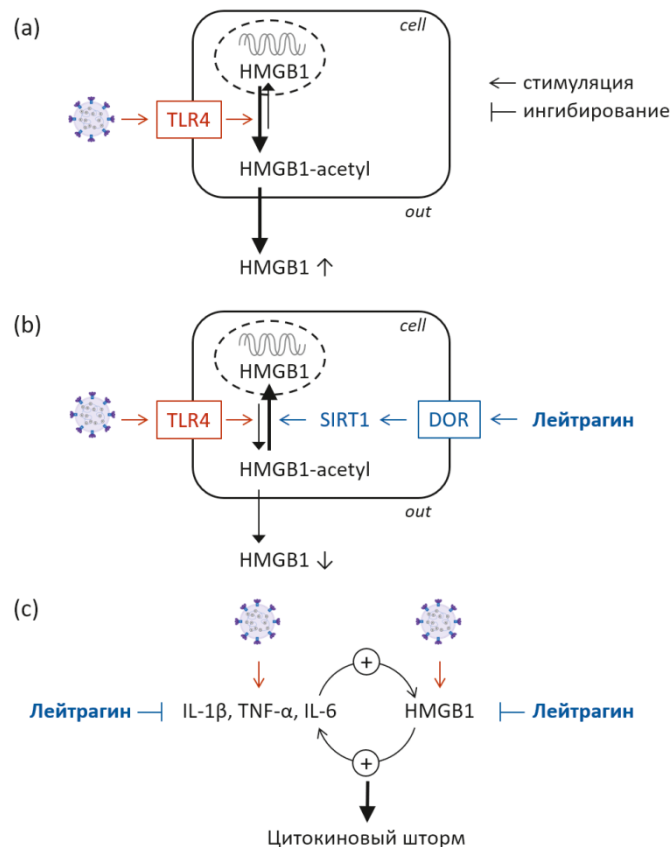
Новый подход к лечению «цитокинового шторма»

Создана биологическая модель «цитокинового шторма»

Экспериментально доказана ключевая роль внеклеточного HMGB1 в развитии «цитокинового шторма» при COVID-19

Разработан принципиально новый подход к лечению «цитокинового шторма» при COVID-19 – воздействие на периферическую опиоидэргическую систему иммунных клеток

«Лейтрагин» воздействует на опиоидные рецепторы клеток и активирует деацетилирование HMGB1 белком SIRT1, что подавляет секрецию HMGB1 клетками и предупреждает развитие «цитокинового шторма»

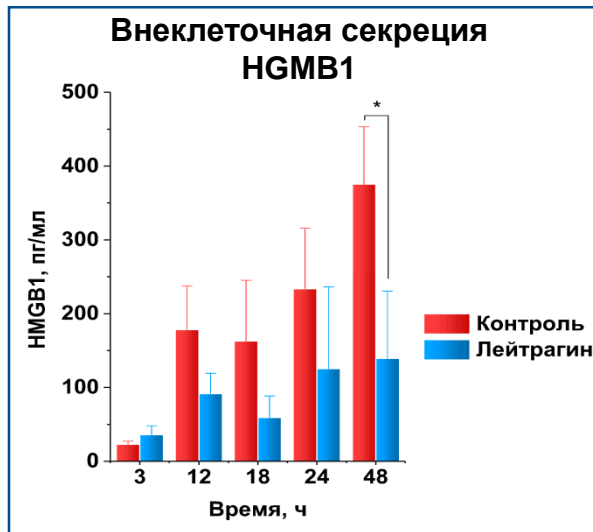
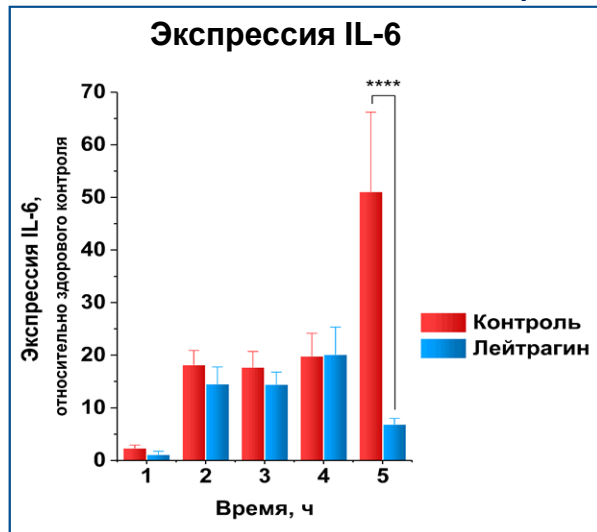




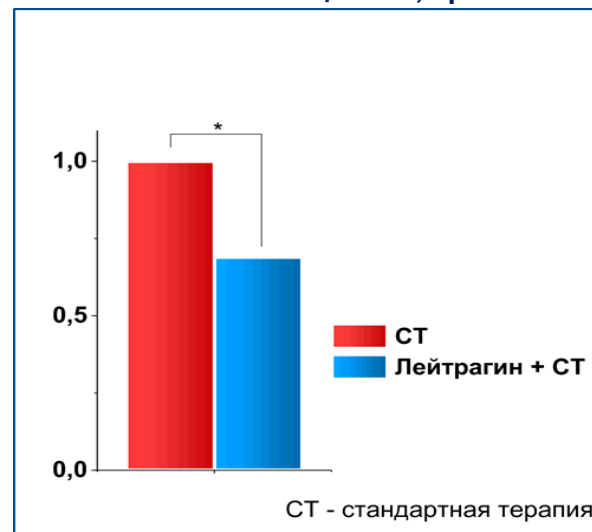
Лейтрагин: лекарственный препарат для профилактики цитокинового шторма при COVID-19



Лейтрагин снижает выработку провоспалительных цитокинов в легких экспериментальных животных



Снижение ожидаемой продолжительности госпитализации в 1,4 раза



Клинические исследования подтвердили эффективность препарата «Лейтрагин» при лечении больных с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения: снижение продолжительности госпитализации в 1,4 раза по сравнению со стандартной терапией.



«Лейтрагин»: лекарственный препарат для профилактики цитокинового шторма при COVID-19



«Лейтрагин» — первый представитель нового класса противовоспалительных лекарственных средств — агонистов дельта опиоидных рецепторов

«Лейтрагин»: лекарственный препарат ингаляционного применения

Вводится через небулайзер в нижние отделы легких для предотвращения «цитокинового шторма»



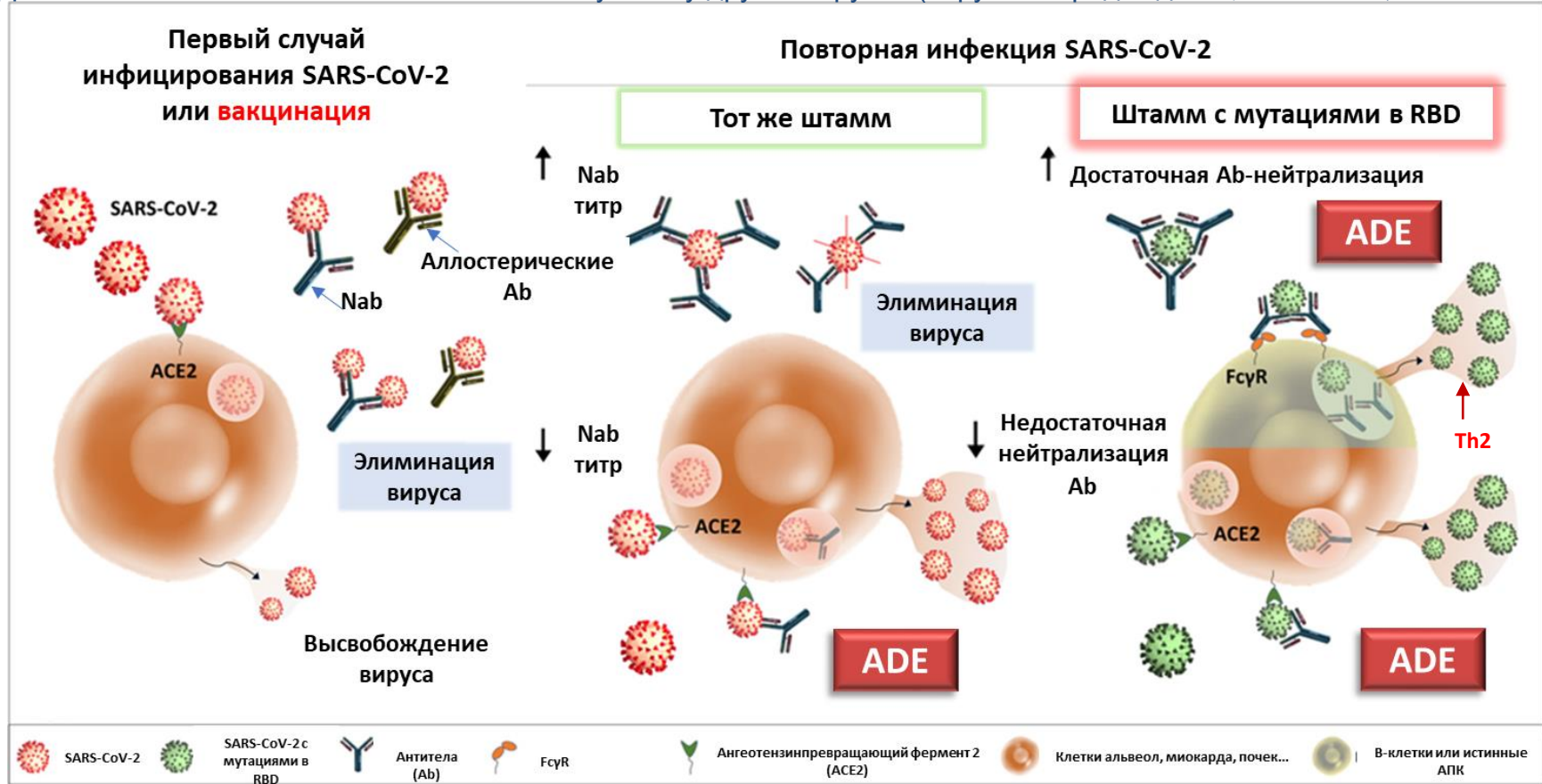
Патенты РФ: 2728821, 2728938, 2728939, 2733269, 2737799, 2737800, 2739573.
Международная заявка: PCT/RU2020/000385.





Предполагаемые механизмы ADE в патогенезе штаммов SARS-CoV-2 с мутациями в RBD

Данные механизмы ADE были показаны и изучены у других вирусов (вирус лихорадки денге, SARS-CoV, MERS-CoV)





«Конвасэл®» - вакцина для профилактики COVID-19 на основе рекомбинантного белка N вируса SARS-CoV-2



КОНВАСЭЛ

Вакцина субъединичная рекомбинантная
для профилактики коронавирусной инфекции,
вызываемой вирусом SARS-CoV-2

Эмульсия для внутримышечного введения

0,5 мл/
доза

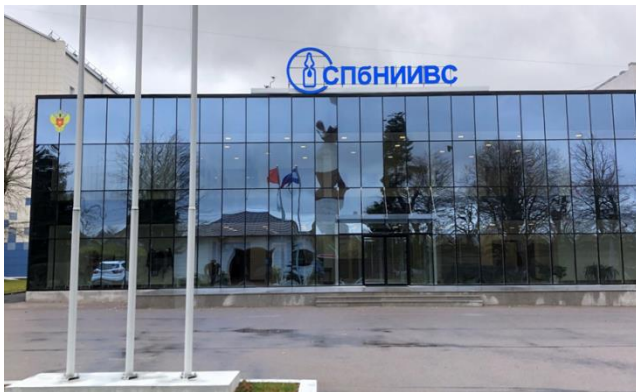
10

ампул/доз
по 0,5 мл

СТЕРИЛЬНО

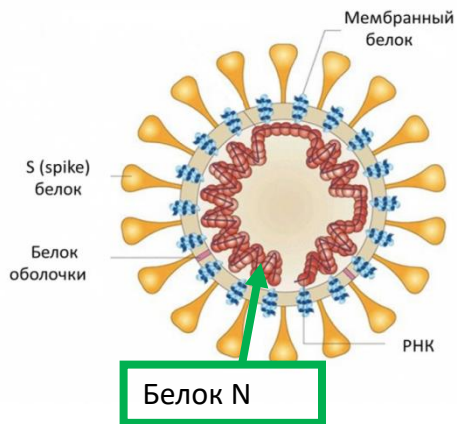


«Конвасэл®» - инновационная вакцина для профилактики COVID-19
на основе рекомбинантного белка N вируса SARS-CoV-2

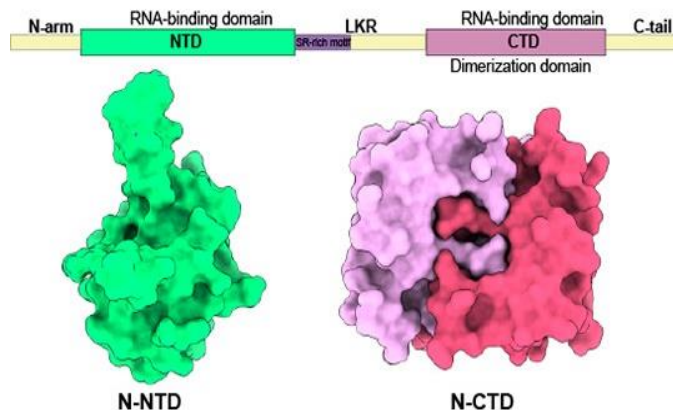




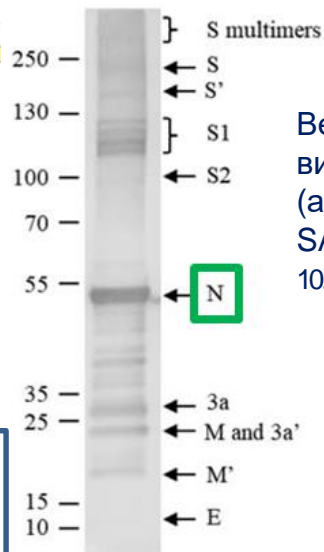
«Конвасэл®» - вакцина для профилактики COVID-19 на основе рекомбинантного белка N вируса SARS-CoV-2



Рекомбинантный белок N

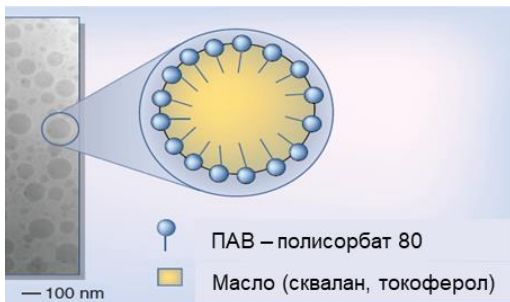


Белок N – самый иммуногенный



Вестерн-блоттинг
вирусного лизата
(антитела на вирионы
SARS-CoV-2,
10.1080/22221751.2020.1855945)

Вспомогательные вещества: эмульсия масла в воде



ПАВ – полисорбат 80
Масло (сквалан, токоферол)

Вакцинация препаратом «Конвасэл®» формирует гуморальный и клеточный иммунитет, препятствующий развитию коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

Клинические исследования показали формирование специфически активируемых пептидами из белка N CD4+ и CD8+ клеток.

Белок N – консервативный

- Более 92% гомологии с другими бета-коронавирусами
- Практически идентичен между штаммами SARS-CoV-2

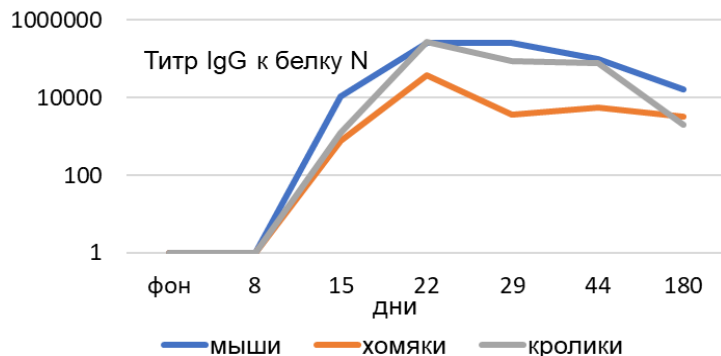


Эффективность вакцины «Конвасэл®»



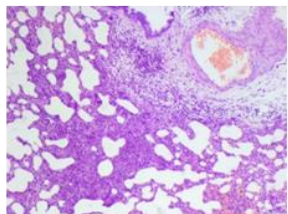
Проведенные исследования доказали безопасность вакцины при ее использовании у мелких и крупных лабораторных животных, включая приматов. Показаны высокие иммуногенные свойства: выработка гуморального и клеточного звена у мышей, стимуляция клеточного иммунного ответа у обезьян. Кроме того, доказана протективность на модельных животных.

Гуморальный иммунитет

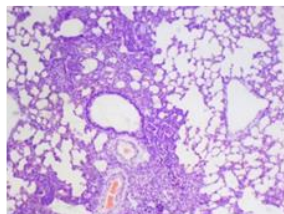


Протективность

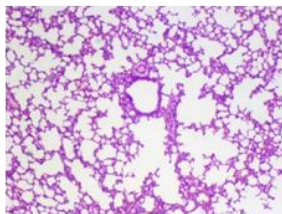
Патоморфологическое исследование легких хомячков



Контроль заражения

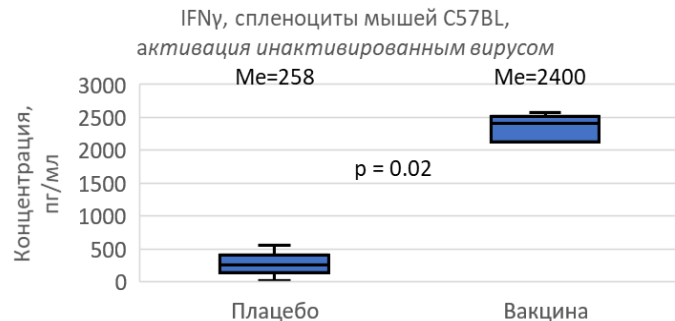


Вакцина

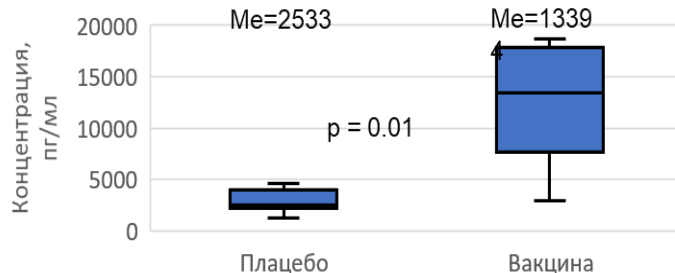


Интактное животное

Клеточный иммунитет



IFN γ , мононуклеары человека привитые иммунодеф. мышам,
без активации





Рекомбинантный
ген белка N



Бактерия
E.coli с геном
белка N



Получение
биомассы
с белком N



Очистка
белка



Добавление
вспомогательных
веществ



Стерилизующая
фильтрация и
розлив

- Получение чистого белка-антигена
- Безопасность антигена, контроль качества
- Возможность масштабирования и перепрофилирования производства

Платформа – рекомбинантный белок.
Безопасность – продукт синтезируется вне организма человека, производится в готовой лекарственной форме, не содержит генетического материала

Продуцент – E. coli: отработанная модель, нет гликозилирования и третичной структуры – идеально для МНС пептидов

Универсальная технология – легко модифицируется и масштабируется. Широкие возможности для перепрофилирования

