

Врожденный иммунитет и вакцинация

Семенова И.Б.

**ГУ НИИ вакцин и сывороток,
им.И.И.Мечникова, Москва**

Врожденный иммунитет (Innate Immunity)

- Первая линия защиты от генетически чужеродной информации, прежде всего от патогенов
- Инициация адаптивного иммунитета (АИ)

Компоненты врожденного иммунитета

Физические	Кожа Слизистые	<i>Механическая защита</i>
Сеть рецепторов	Клеточные Растворимые	<i>Распознавание микробов и эндогенных сигналы опасности</i>
Клетки	МФ, ДК, ТК, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы, эпителиальные	<i>Защита Запуск адаптивного иммунитета</i>
Растворимые продукты	Цитокины	<i>Защита Запуск адаптивного иммунитета</i>
	Антимикробные белки, пептиды	<i>Защита</i>

Рецепторы врожденного иммунитета

- Ключевой компонент ВИ
- Расположены на клетках иммунной системы и на соматических клетках
- Консервативны (с ними организм рождается и они не меняются в течение жизни)
- Вариабельность силы ответа ВИ зависит от набора рецепторов, а не только от клеток

Лиганды для рецепторов ВИ

- Патогенассоциированные молекулярные микроорганизмов структуры – ПАМС.

Присущи только микроорганизмам, общие для разных патогенов, необходимы для их выживания.

Пептидогликан, ЛПС, флагелин, липотейхоевые кислоты, липопротеины, CpG мотивы ДНК, РНК вирусов)*

- Эндогенные молекулы, сигнализирующие об опасности (DAMP – damage associated molecular patterns) Выделяются при некрозе и апоптозе клеток хозяина

белок теплового шока, фибронектин, мочевиная кислота и др.

*Un-methylated cytosine-phosphate-guanine dinucleotide

Новые направления иммунотерапии и иммунопрофилактики, разрабатываемые на основе знаний о ВИ

- Создание средств защиты от **неизвестного патогена** на основе активаторов (агонистов) TLRs
- Модуляция функции рецепторов ВИ при лечении **аллергии**
аутоиммунных болезней
новообразований
полиэтиологических инфекций
- **Конструирование вакцин** против патогенов, для которых традиционные технологии оказались неперспективными (**малярия, гепатит С, ВИЧ-инфекция**)

Использование знаний о ВИ для совершенствования вакцинопрофилактики

1. **Расширение сферы применения существующих вакцин** (изучение входящих в них агонистов рецепторов ВИ)
2. **Создание вакцин нового поколения** для быстрой защиты от широкого спектра патогенов – активаторов одного или нескольких TLRs
3. **Повышение эффективности, традиционных вакцин** (включение молекулярных адъювантов)

ПЕРВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

**Расширение сферы
применения существующих
вакцин (изучение входящих в них
агонистов рецепторов ВИ)**

разработанная
в институте вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова РАМН
поликомпонентная бактериальная вакцина
«Иммуновак ВП-4»
состоит из антигенных комплексов

S. aureus
E. coli
K.pneumonia
P. vulgaris

Предполагаемый набор распознающих рецепторов (**PRPs**), с которыми могут реагировать патоген - ассоциированные молекулярные структуры антигенных комплексов поликомпонентной вакцины «Иммуновак ВП-4»

ИСТОЧНИК ЛИГАНД

грамположительный
S. aureus
грамотрицательные
E. coli
K.pneumonia
P. vulgaris

Предполагаемые

лиганды	рецепторы
липопептиды	TLR 1, TLR 6
липротеины	TLR 2
липотейхоевые кислоты	TLR 2
ЛПС	TLR 4, TLR 2 *
CpG-DNA	TLR 7, TLR 9
пептидогликан	NOD 2 **

* *Leptospirira interrogans*

** внутриклеточный рецептор, распознает мурамилдипептид стенки практически всех бактерий

Вакцина **Иммуновак ВП-4**, несущая
лиганды для TLR 1, 2, 4, 6, 9
демонстрирует
профилактический или
лечебный эффект при

- **Полиэтиологических инфекционных**
заболеваниях (ОРЗ)
- **Аллергии** (**бронхиальная астма,**
латексная аллергия)

Иммунологическая защита от инфекций,
возбудителями которых являются **неизвестные**
патогены или **патогены**, против которых **не созданы вакцины**

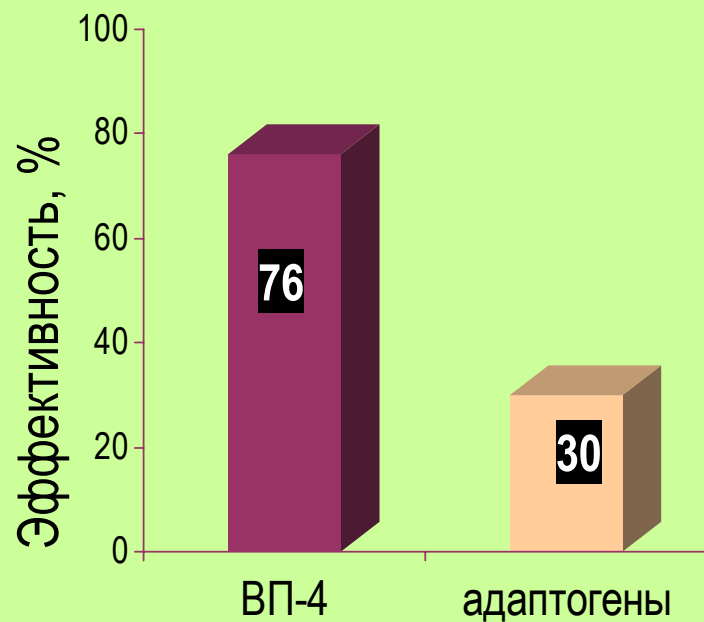
ОРЗ

Риновirusы > 100
Аденовирусы 32
Реовирусы 3
Коронавирусы 3
Парагрипп 4
РС-вирус

комбинации
бактерий
и
вирусов

H. Influenza
Mycoplasma
pneumoniae
Staphylococcus sp
Streptococcus sp

Уменьшение числа и длительности (дни) эпизодов ОРЗ у часто болеющих детей при применении ВП-4 (Щербакова Б.В.)

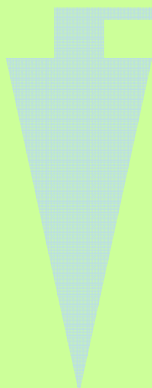


Группа	Длительность эпизода		Эффект
	до	после	
ВП-4	16	6,8	2,35 *
адаптогены	16	13	1,2 *

* различия достоверны

Эффект иммунотерапии бронхиальной астмы препаратом **Иммуновак ВП-4***

(Осипова Г.А., Чучалин А.Г., 2003 г)

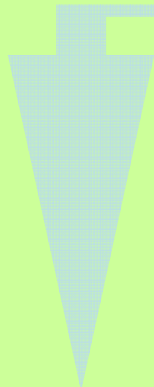


Число пациентов	Результат, %		
	Отличный/хороший	Удовлетворительный	Без изменений
38	61,3	16,9	21,8

* 3 раза - интраназально, 5 раз - через рот. Интервал – 3-5 дней

Эффект иммунотерапии пациентов с латексной аллергией препаратом **Иммуновак ВП-4***

(Осипова Г.А., Чучалин А.Г., 2003 г)



Наблюдение	Тяжесть течения (баллы)
До лечения	59
Через 2 мес после ВП-4	12
Через 3 мес после ВП-4	10

* 3 раза - интраназально, 5 раз - через рот. Интервал – 3-5 дней

ВТОРОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

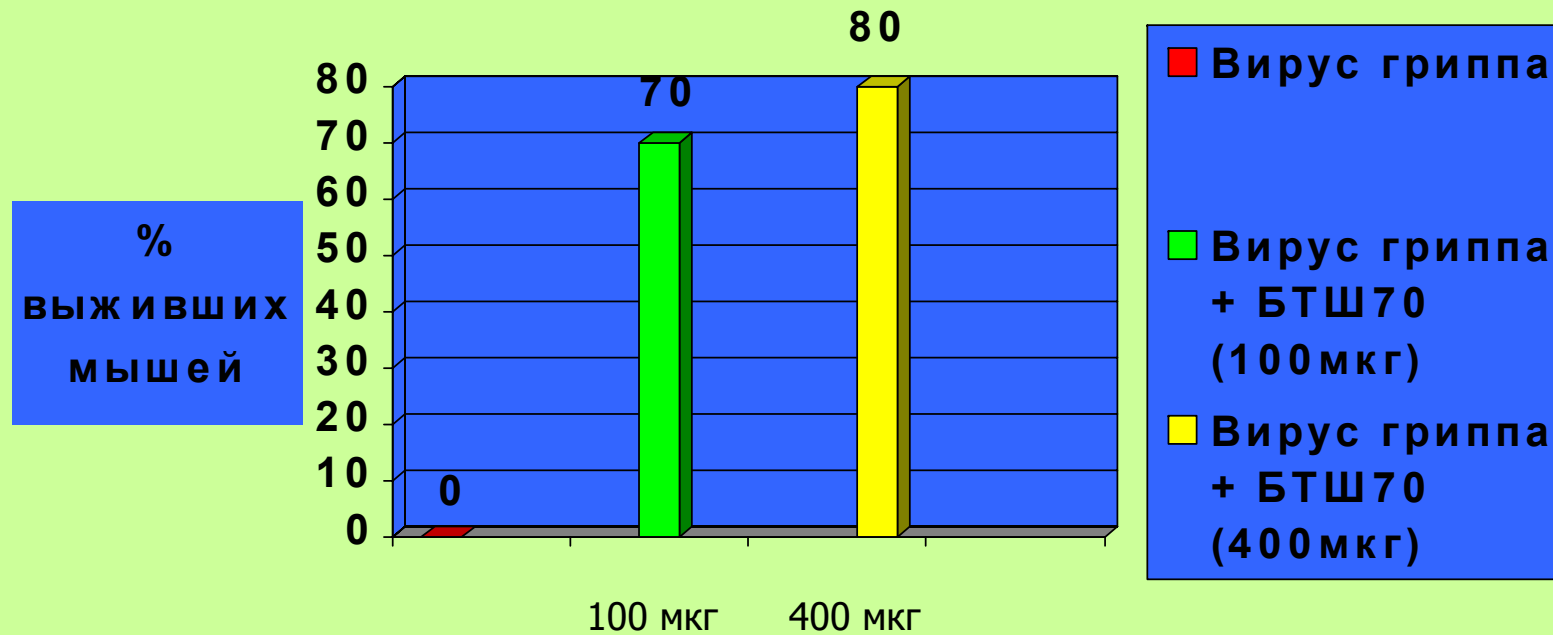
Создание вакцин нового поколения для быстрой защиты от широкого спектра патогенов – активаторов одного или нескольких TLRs

Рекомбинантный
микобактериальный белок
теплового шока,
контаминированный ЛПС
(агонист TLR 2 и 4)

Создает быструю защиту от *Salmonella typhimurium* и вируса гриппа птиц (H5N2) у мышей

Рассматривается как кандидат в вакцины нового поколения – активаторы ВИ

Устойчивость мышей к заражению вирусом гриппа (H5N2) в дозе 10 LD50 на фоне однократного введения БТШ70



ТРЕТЬЕ НАПРАВЛЕНИЕ

**Повышение эффективности,
традиционных вакцин
(включение молекулярных
адъювантов)**

Молекулярные адъюванты (МА)

- CD40-лиганд
- *Агонисты для TLR* (и др.рецепторов ВИ)
- Интерлекины
- Хемокины
- Интерфероны
- Колониестимулирующие факторы
- Алармины (дефензины)

Ожидается усиление адъювантного эффекта при комбинации МА или их сочетании с другими адъювантами

Заключение

Знания о системе ВИ

позволят создать новые эффективные
лечебные и профилактические
средства для борьбы с
инфекционными, аллергическими,
аутоиммунными, онкологическими
заболеваниями