

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-328

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОГЕННОСТИ МРНК-КОНСТРУКЦИЙ, КОДИРУЮЩИХ RBD БЕЛКА S ВИРУСА SARS-COV-2 И ГЕМАГГЛЮТИНИН ВИРУСА ГРИППА ТИПА А (H1N1), ДОСТАВЛЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАГНИТНЫХ И ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ***COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNOGENICITY OF MRNA CONSTRUCTS ENCODING RBD PROTEIN S OF SARS-COV-2 VIRUS AND HEMAGGLUTININ OF INFLUENZA TYPE A (H1N1) VIRUS DELIVERED BY MAGNETIC AND LIPID NANOPARTICLES**

Л. А. Кисакова, Д. Н. Кисаков, В. А. Яковлев, С. В. Шарабрин, М. Б. Боргоякова,
Е. В. Старостина, Е. В. Тигеева, А. П. Рудометов, А. А. Ильичев, Л. И. Карпенко

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово

L. A. Kisakova, D. N. Kisakov, V. A. Yakovlev, S. V. Sharabrin, M. B. Borgoyakova,
E. V. Starostina, E. V. Tigeeva, A. P. Rudometov, A. A. Ilyichev, L. I. Karpenko

State Research Center of Virology and Biotechnology Vector, Koltsovo

✉ orlova.lyub1996@yandex.ru

Аннотация

Использование липидных наночастиц для доставки мРНК-вакцин, кодирующих RBD белка S вируса SARS-COV-2 и гемагглютинин вируса гриппа типа А (H1N1) привело к значительному увеличению гуморального и Т-клеточного ответа. Однако применение магнитных наночастиц не показало активации обоих звеньев иммунного ответа и нуждается в дальнейшей оптимизации способа доставки мРНК-вакцин.

Abstract

The use of lipid nanoparticles for the delivery of mRNA vaccines encoding the SARS-COV-2 virus RBD protein S and the influenza A (H1N1) virus hemagglutinin produced a significant increase in humoral and T-cell responses. However, the application of magnetic nanoparticles did not show activation of both parts of the immune response and needs further optimization of the mRNA vaccine delivery method.

Пандемия SARS-CoV-2 способствовала выходу на рынок новых вакцинных платформ, в том числе и на основе мРНК. К преимуществам мРНК-вакцин можно отнести их способность индуцировать как гуморальный, так и Т-клеточный иммунный ответ. Основным недостатком мРНК-вакцин является их низкая иммуногенность при внутримышечном введении в виде «голой» мРНК. Для преодоления данной проблемы был разработан ряд подходов, включая упаковку в липидные наночастицы, поликатионные полимеры, электропорацию и безыгольную инъекцию.

Целью исследования стал сравнительный анализ иммуногенности ранее разработанных в отделе биоинженерии мРНК-конструкций, кодирующих RBD белка S вируса SARS-CoV-2 и гемагглютинин вируса гриппа типа А (H1N1), доставленных с использованием магнитных (MNP) и липидных наночастиц (LNP).

Мышей линии BALB/c иммунизировали внутримышечно дважды с интервалом в 21 день. Эффективность доставки мРНК-конструкции mRNA-RBD, кодирующей рецептор связывающий домен белка S вируса SARS-CoV-2, оценивали на 10-е сутки после второй иммунизации. С помощью ИФА было показано, что использование липидных наночастиц привело к высокой активации гуморального иммунного ответа (средний титр RBD-специфичных антител 1:6889050) по сравнению с группой животных, иммунизированных в/м «голой» мРНК-вакциной (титр 1:44550). При анализе Т-клеточного иммунного ответа с использованием метода ELISpot показано, что наибольшее количество клеток, продуцирующих IFN- γ в ответ на стимуляцию RBD-специфическими пептидами, было обнаружено у группы мышей, иммунизированных mRNA-RBD-LNP (588 спотообразующих единиц) по сравнению с группой животных, иммунизированных «голой» mRNA-RBD (257 спотообразующих единиц). Однако при использовании магнитных наночастиц показана активация гуморального и Т-клеточного иммунного ответа на уровне группы животных, иммунизированных в/м «голой» мРНК-вакциной.

Аналогично эффективность доставки мРНК-конструкции mRNA-H1, кодирующей гемагглютинин виру-

* Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2019-1665).

© Л. А. Кисакова, Д. Н. Кисаков, В. А. Яковлев, С. В. Шарабрин, М. Б. Боргоякова, Е. В. Старостина, Е. В. Тигеева, А. П. Рудометов, А. А. Ильичев, Л. И. Карпенко, 2024

са гриппа А (H1N1) с использованием липидных и магнитных наночастиц оценивали на 10-е сутки после второй иммунизации. При использовании липидных наночастиц с помощью ИФА было показано, что средний титр H1-специфичных антител составлял 1:473850 по сравнению с группой животных, иммунизированных «голой» мРНК-вакциной в/м (титр 1:115650). При анализе Т-клеточного иммунного ответа с использованием метода ELISpot было продемонстрировано, что наибольшее количество клеток, продуцирующих IFN- γ в ответ на стимуляцию H1-специфическими пептидами, было обнаружено у мышей, иммунизированных mRNA-H1-LNP (1009 спотообразующих единиц) по сравнению с группой животных, иммунизированных «голой» mRNA-H1 (178 спотообразующих единиц). Использование магнитных наночастиц также не привело к активации гуморального и Т-клеточного иммунного ответа по сравнению с группой животных, иммунизированных внутримышечно «голой» мРНК-вакциной.

Таким образом, использование липидных наночастиц для доставки мРНК-вакцин лабораторным животным значительно индуцирует как гуморальный, так и Т-клеточный иммунный ответ по сравнению с группой животных, иммунизированных внутримышечно «голой» мРНК-вакциной. Однако применение магнитных наночастиц не привело к активации обоих звеньев иммунного ответа, и данная система доставки мРНК-вакцин нуждается в дальнейшей оптимизации.