

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-206

ТРЕХВАЛЕНТНАЯ МРНК-ВАКЦИНА ПРОТИВ СЕЗОННОГО ГРИППА***TRIVALENT MRNA VACCINE AGAINST SEASONAL INFLUENZA**

С. И. Красникова, С. В. Шарабрин, А. П. Рудометов, Л. И. Карпенко

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

S. I. Krasnikova, S. V. Sharabrin, A. P. Rudometov, L. I. Karpenko

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo

✉sveta.krasnikova2000@yandex.ru

Аннотация

Создание мРНК-вакцин, способных быстро адаптироваться к новым штаммам сезонного гриппа, становится ключевым для эффективной вакцинации. Исследования показывают, что мРНК-вакцины обеспечивают быструю и мощную реакцию иммунной системы. Полученная в настоящей работе трехвалентная мРНК-вакцина, доставленная с помощью липидных наночастиц способна вызывать специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ против сезонного гриппа.

Abstract

The development of mRNA vaccines that can quickly adapt to new strains of seasonal influenza is becoming key to effective vaccination. Studies show that mRNA vaccines provide a rapid and powerful response of the immune system. The trivalent mRNA vaccine obtained in this work, delivered using lipid nanoparticles, is capable of inducing a stable humoral and cellular immune response against seasonal influenza.

Одним из наиболее перспективных подходов к созданию вакцин против сезонного гриппа является создание вакцин на основе мРНК. Этот метод позволяет быстро заменять целевой ген, предлагает недорогое производство, гибкость разработки и активирует как клеточный и гуморальный иммунитет. В настоящее время мРНК-вакцины против гриппа находятся на разных стадиях доклинических испытаний, что делает разработку эффективных трехвалентных мРНК-вакцин актуальной задачей.

Вакцины на основе мРНК получают из линеаризованной ДНК-матрицы в результате транскрипции *in vitro*. Для нормального функционирования мРНК должна быть идентичной клеточной мРНК, для этого ей необходимы следующие структурные элементы: кэп на 5'-конце, нетранслируемые области, поли (А)-хвост на 3'-конце. Для улучшения свойств мРНК включают модифицированные основания, например N1-метил-псевдоуридин (mΨ), что позволит снизить цитотоксическую активность и подавить активацию неспецифического иммунного ответа.

Цель исследования — разработать и получить трехвалентную мРНК-вакцину против сезонного гриппа.

В качестве матриц для синтеза мРНК использовались плазмидные ДНК, кодирующие белок гемагглютинина вируса гриппа А (H1N1), (H3N2) и В/Виктория. Плазида имеет в своей структуре Т7 промотор, 5'- и 3'-НТО β-глобина человека, а также встроенный поли(А)-хвост. Подготовка матриц для синтеза РНК включала в себя линеаризацию плазмид по сайту гидролиза bso31I [1].

Получение мРНК было проведено с использованием набора для синтеза мРНК *in vitro* («БиоЛабМикс», Новосибирск, Россия) согласно методике производителя с включением аналога кэпа того же производителя и модифицированного нуклеотида mΨ (N1-метил-псевдоуридин). Таким образом, было получено 3 варианта мРНК, кодирующих гемагглютинин вируса гриппа A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09, A/Darwin/9/2021(H3N2) и B/Austria/1359417/2021.

Чтобы оценить эффективность экспериментальной трехвалентной мРНК вакцины против сезонного гриппа, проводили двукратную иммунизацию мышей линии BALB/c. Для этого была использована 1 группа с 6 животными. По 10 мкг каждого варианта мРНК заворачивали в липидные наночастицы (ЛНП) по методике, описанной в работе [2]. Иммунизация проводилась с интервалом в 2 недели с последующим анализом гуморального, вируснейтрализующего и клеточного иммунного ответа.

В результате работы было показано, что иммунизация трехвалентной мРНК вакциной мышей линии BALB/c индуцирует синтез специфических антител к гемагглюнину, обладающих вируснейтрализующей активностью против вирусов гриппа A/Buryatia/106-6V/2022 (H1N1), A/Darwin/9/2021(H3N2) и B/Austria/1359417/2021.

* Исследование выполнено в рамках государственного задания № 25/21.

© С. И. Красникова, С. В. Шарабрин, А. П. Рудометов, Л. И. Карпенко, 2025

Для определения клеточного иммунитета методом ELISpot измеряли количество спленоцитов, продуцирующих IFN- γ в ответ на стимуляцию HA-специфическими пептидами. Результат Т-клеточного ответа составил 253 на 1 млн клеток, секретирующих IFN- γ .

Таким образом, разработанная трехвалентная мРНК вакцина может способствовать формированию специфического иммунного ответа против сезонного гриппа у мышей и является перспективным кандидатом в качестве вакцины против сезонного гриппа.

Литература

1. Шарабрин С. В., Ильичев А. А., Кисаков Д. Н. и др. Безыгольная струйная мРНК-вакцина, кодирующая гемагглютинин гриппа А(Н1N1) pdm09, защищает мышей от смертельной вирусной инфекции // Молекулярная биология. 2025. Т. 59. С. 376–389.
2. Kisakov D. N., Karpenko L. I., Kisakova L. A. et al. Jet Injection of Naked mRNA Encoding the RBD of the SARS-CoV-2 Spike Protein Induces a High Level of a Specific Immune Response in Mice // Vaccines. 2025. Vol. 13. P. 65.