

Иммуногенность и защитная эффективность прототипов вакцин на основе нуклеопротеина SARS-CoV-2 в модели сирийских хомячков

Научный руководитель – Исакова-Сивак Ирина Николаевна

Рак Александра Яковлевна

Сотрудник

Институт экспериментальной медицины, Отдел вирусологии им. А.А. Смородинцева,
Москва, Россия

E-mail: alexandrak.bio@gmail.com

Несмотря на официальное завершение пандемии, случаи новой коронавирусной инфекции COVID-19, всемирное распространение которой стало причиной мирового социально-экономического кризиса, продолжают регистрироваться до сих пор. Высокая мутационная активность SARS-CoV-2 приводит к появлению все новых антигенных вариантов вируса, что снижает эффективность вакцин от COVID-19, а также чувствительность диагностических тест-систем, основанных на его вариабельных антигенах. Возможным решением этих проблем может стать использование высококонсервативных антигенов коронавируса для разработки вакцин и средств диагностики – в первую очередь, белка нуклеокапсида (N), активно экспрессируемого внутри зараженных коронавирусом клеток и являющегося мишенью для выработки вирусспецифических антител и действия Т-клеток. При этом известно, что интенсивно вырабатываемые зараженным организмом анти-N иммуноглобулины не являются нейтрализующими, однако их функциональная активность и защитный потенциал изучены недостаточно. Таким образом, N белок рассматривается в качестве возможной универсальной мишени для диагностики COVID-19 и создания вакцин нового поколения против данной инфекции.

В данной работе мы провели сравнение иммуногенности и защитной эффективности прототипов N-содержащих вакцин на модели сирийских хомячков. Для этого были получены следующие иммуногены: рекомбинантный N-белок SARS-CoV-2 варианта B.1 бактериального происхождения (rN), инактивированный вирус hCoV-19/Russia/StPetersburg-3524/2020 (B.1, Wuhan), очищенный в градиенте сахарозы, и живая гриппозная вакцина на основе вируса A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), экспрессирующая полноразмерный ген N(B.1) с рамки считывания гена нейраминидазы через сайт саморасщепления P2A (N1N_w). Иммунизацию животных (по 5 сирийских хомячков в группе) проводили двукратно с интервалом 21 день в дозе 100 мкг внутрибрюшинно (rN), 5 мкг внутримышечно (Wuhan) или 5×10^6 ЭИД₅₀ интраназально (N1N_w). Спустя 21 день после второй иммунизации отбирали кровь для ИФА-оценки иммуногенности вакцинных прототипов и проводили челлендж коронавирусом hCoV-19/Russia/StPetersburg-3524/2020 (B.1, Wuhan) в дозе 10^5 ТЦИД₅₀/животное, а затем в течение 6 дней проводили мониторинг веса и состояния животных. На 6-й день после челленджа для оценки уровня репликации вируса, патоморфологических изменений респираторных органов и Т-клеточных ответов (спленоцитов, продуцирующих IFN γ в ответ на стимуляцию челлендж-вирусом) животных выводили из эксперимента, извлекая носовые ходы, легкие и селезенки.

Было установлено, что наиболее активную выработку анти-N антител вызывает вакцинный прототип на основе rN, в то время как индукция специфических Т-клеточных ответов была в первую очередь следствием введения N1N_w. При этом протективные эффекты трех исследованных вакцинных прототипов существенно различались. Полученные данные полезны для понимания механизмов развития иммунного ответа на N белок SARS-CoV-2, а также для разработки универсальных вакцин на его основе.