

# Slizničné vakcíny a respiračné ochorenia

Radovan Košturiak

Nitra

# Slizničné vakcíny stáli na počiatku vakcinológie

- 10 st. – Čína - rozomleté chrasty zo zahojených lézií pravých kiahní boli podávané **intranazálne** (neskôr v Indii a Turecku)
- Paul Ehrlich koncom 19. storočia dokázal, že **orálna imunizácia myší a iných zvierat** dvoma rastlinnými toxínmi, ricínom a abrínom, môže vyvolať ochranu proti podkožnému podaniu až 800-násobku smrteľnej dávky týchto toxínov



# Respiračné infekcie – najvýznamnejšia príčina infekčných úmrtí



## Respiratory Respiratory route of infection

### No approved vaccine

**RSV**  
100–150,000 deaths p.a.  
33 million infections p.a.



### Suboptimal vaccine coverage

**Mycobacterium tuberculosis**  
1.5 million deaths p.a.  
10 million infections p.a.



**SARS-CoV-2**  
>2.6 million deaths p.a.  
>115 million infections p.a.



**Streptococcus pneumoniae**  
1.2 million deaths p.a.  
>190 million infections p.a.



**Bordetella pertussis**  
160,000 deaths p.a.  
>24 million infections



**Haemophilus influenzae**  
48,000 deaths p.a.  
>40 million infections p.a.



**Lung cancer**  
1.6 million deaths p.a.

**Other cancers**  
Oncogenic viruses including  
Epstein-Barr virus, HHV8 and HTLV1

## Enteric Oral-faecal route of infection

### No approved vaccine

**Shigella**  
200,000 deaths p.a.



**ETEC**  
>50,000 deaths p.a.



**Helicobacter pylori**  
>15,000 deaths p.a.  
50% of world population  
infected



### CRC and stomach cancers

- 1 in 100 to 1 in 150 lifetime risk of stomach cancer
- 1 in 25 lifetime risk of CRC

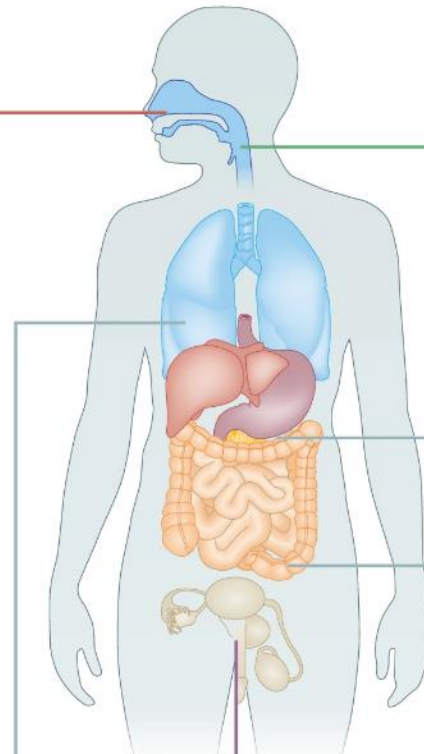
## Sexually transmitted

### No approved vaccine

**HIV**  
700,000 related deaths p.a.  
1.7 million new infections p.a.



**Hepatitis C virus**  
400,000 related deaths p.a.  
1.7 million infections p.a.



# Výhody a nevýhody nazálnych vakcín

## Výhody

- Jednoduché podávanie
- Vhodné na „samoaplikáciu“ (self-administering)
  - Nie je potrebná účasť zdravotníckych pracovníkov
  - Nie je potrebné sterilné prostredie
- Vhodné na masové očkovanie
- Bez ihly a neinvazívne
  - Žiadna bolesť alebo strach spojený s injekciou
- **Vyvolanie slizničnej aj systémovej imunity**
  - **okrem úmrtí a závažných ochorení (IgG) znižuje aj počet infekcií/prenos (SIgA)**
- Aktivácia homing-systému lymfocytov

## Nevýhody

- Rýchle odstránenie mukociliárnou bariérou a proteázami
- Obmedzený objem očkovania
- Môže byť potrebná pomocná látka a/alebo iný systém podávania
- Potenciálne vedľajšie účinky na centrálny nervový systém prostredníctvom šírenia cez čuchový bulbus/epitel

# Tonzily a NALT sú unikátne indukčné miesta

- sú miestom indukcie

- **systemovej imunity**

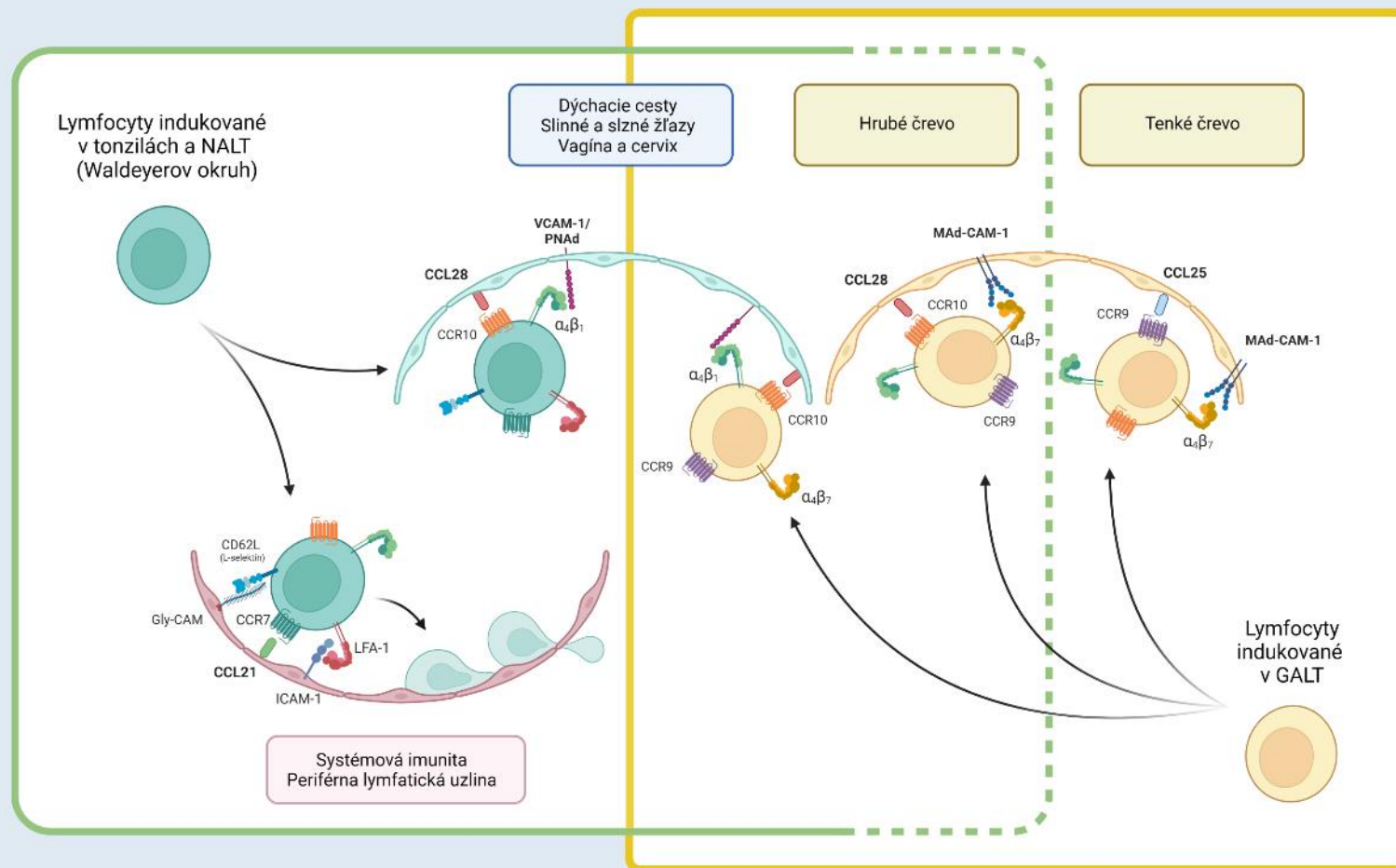
- intranazálne vakcíny

- **sliznicovej imunity**

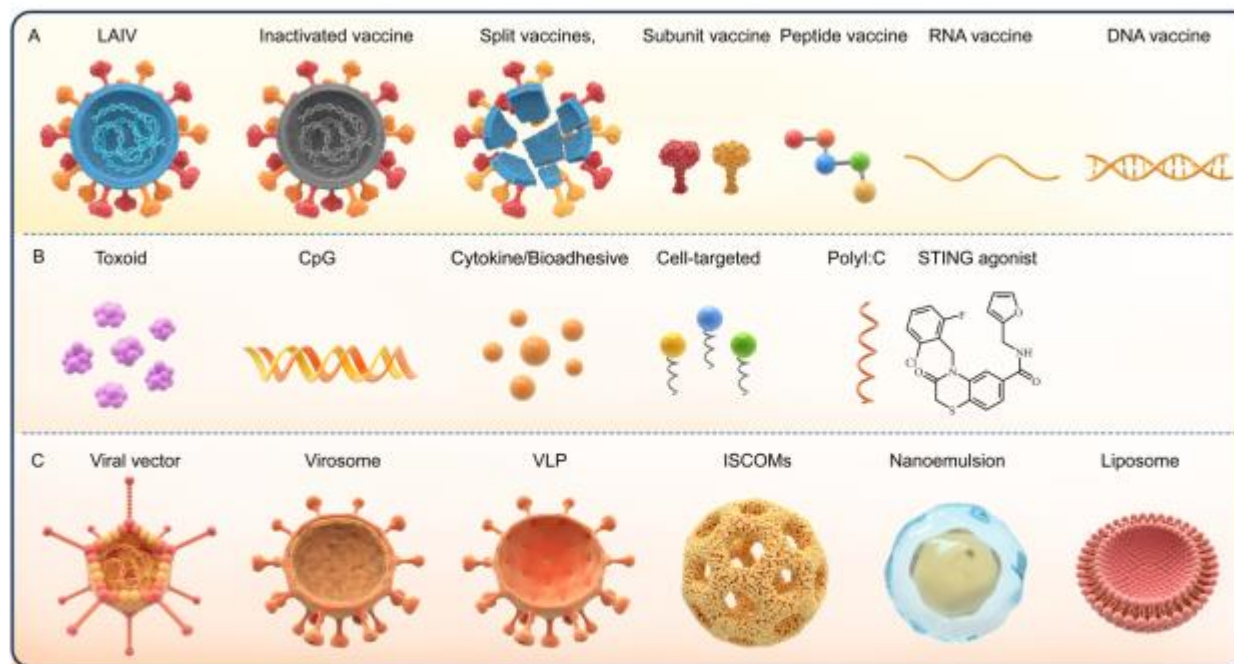
- lokálna obrana

- **tolerancie**

- tolerancia potravinových a iných antigénov

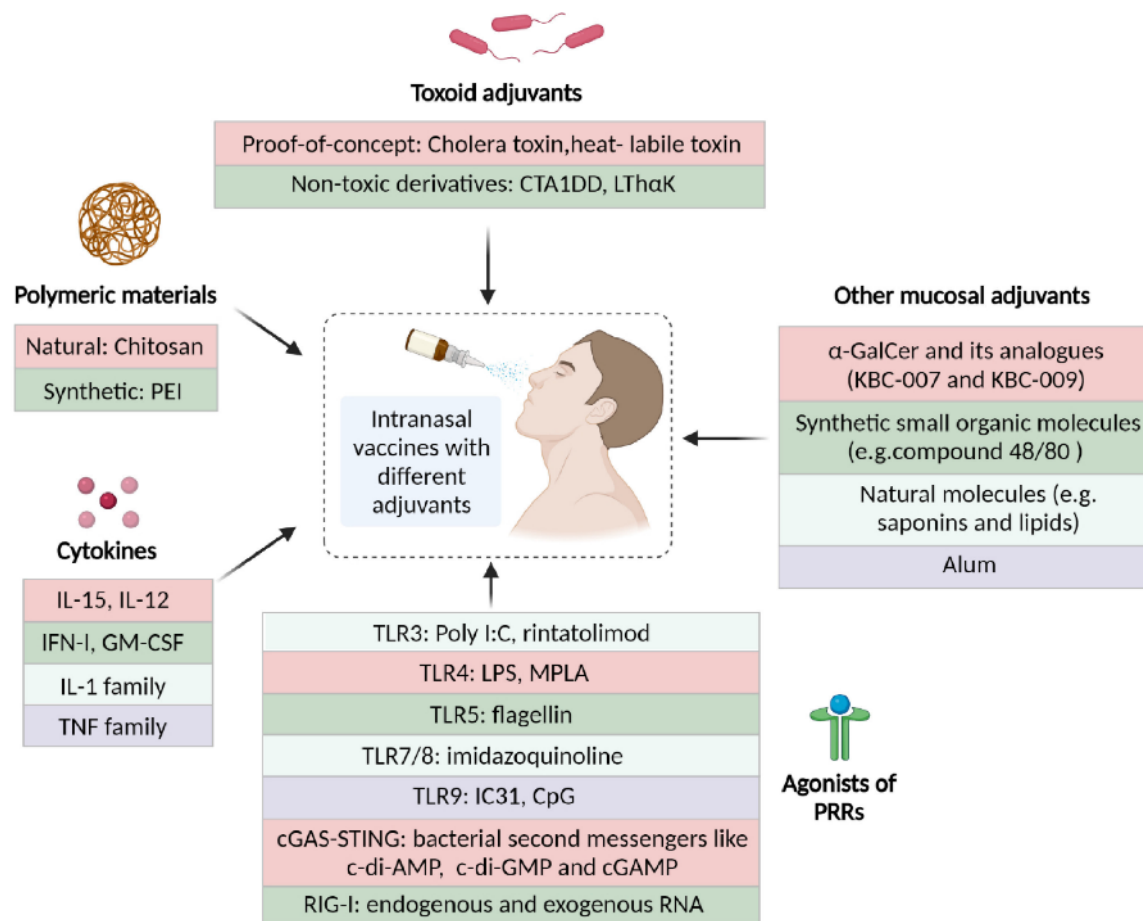


# Rámcové složky slizničních vakcín



**Figure 2.** The different types of nasal vaccines and adjuvants. (A) The subtypes of nasal vaccines. (B) The subtypes of immune enhancement adjuvants. (C) Adjuvant delivery system.

# Adjuvantné systémy pre intranazálne (neživé) vakcíny



# Výhody a nevýhody nazálnych vakcín

## Výhody

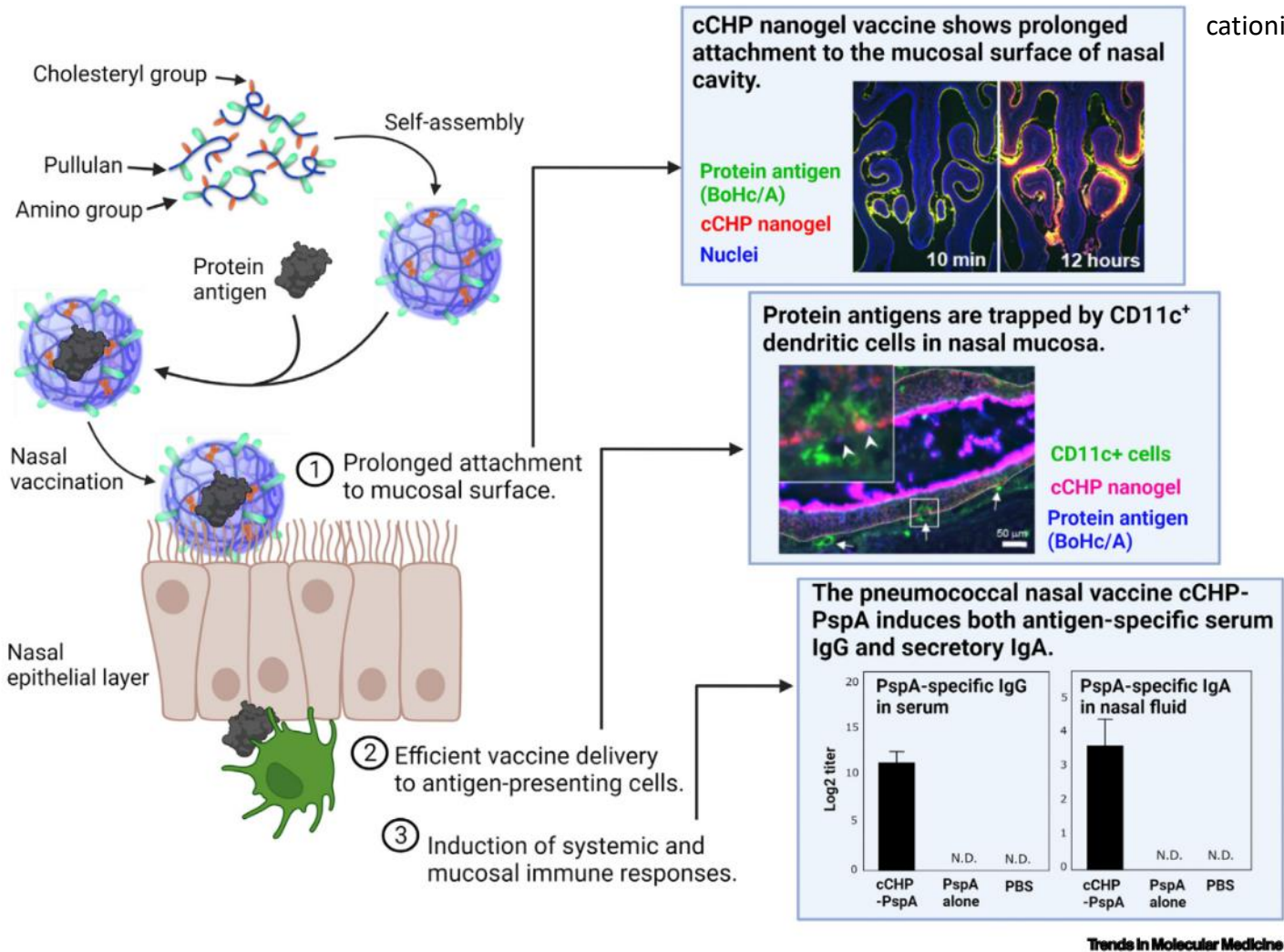
- Jednoduché podávanie
- Vhodné na „samoaplikáciu“ (self-administering)
  - Nie je potrebná účasť zdravotníckych pracovníkov
  - Nie je potrebné sterilné prostredie
- Vhodné na masové očkovanie
- Bez ihly a neinvazívne
  - Žiadna bolesť alebo strach spojený s injekciou
- **Vyvolanie slizničnej aj systémovej imunity**
  - **okrem úmrtí a závažných ochorení (IgG) znižuje aj počet infekcií/prenos (SIgA)**
- Aktivácia homing-systému lymfocytov

## Nevýhody

- Rýchle odstránenie mukociliárnou bariérou a proteázami
- Obmedzený objem očkovania
- Môže byť potrebná pomocná látka a/alebo iný systém podávania
- Potenciálne vedľajšie účinky na centrálny nervový systém prostredníctvom šírenia cez čuchový bulbus/epitel



# Univerzálna pneumokoková intranazálna vakcína (cCHP)-trivalentná PspA vakcína



cationic cholesteryl group-bearing pullulan nanogel

Pneumokokový povrchového proteínu A (PspA) – má iba 3 typy, ktoré sú exprimované na povrchu všetkých (> 100) pneumokokových sérotypov.

- trojvalentná vakcína
- redukuje nielen invazívne ochorenia
- eliminuje pneumónie
- eliminuje nazofaryngeálne nosičstvo

# Nazálne neživé vakcíny

Disease	Vaccine Identification	Type	Adjuvant	ClinicalTrials.gov Identifier	Phase	Sponsor	Status
Influenza	Vaccination	Subunit	Liposomal	NCT00197301	1/2	Hadassah Medical Organization	Completed
	OVX836	Subunit		NCT03594890	1	Osivax	Completed
	BW-1014	Subunit	Nanoemulsion Adjuvanted	NCT05397119	1	BlueWillow Biologics	Recruiting
	Trivalent inactivated influenza virus vaccine Flucelvax(R) BPL-1357	Inactivated	Type 1 interferon	NCT00436046 NCT03845231 NCT05027932	1/2	NIAID	Completed
	NB-1008	Inactivated	W805EC	NCT01354379 NCT01333462	1	NanoBio Corporation	Completed
	H5N1 Influenza Vietnam 1194 Hemagglutinin (HA)	Adenoviral-vectored		NCT01806909	1	NIAID	Completed
	Hemagglutinin (HA)	Inactivated	DCB07010	NCT03293732	1	Advagene Biopharma Co., Ltd.	Completed
	AD07030	Inactivated	LTh( $\alpha$ K)	NCT03784885	2	Advagene Biopharma Co., Ltd.	Completed
	GelVac™ nasal powder H5N1	Inactivated H5N1		NCT01258062	1	Ology Bioservices	Completed
	EN41-FPA2 HIV			NCT01509144	1	PXTherapeutics	Completed
HIV	Ad4-mgag Ad4-Env150KN	Ad4-based		NCT01989533 NCT03878121	1	NIAID	Completed/ Recruiting
	Human Immunodeficiency Virus glycoprotein 140 (vaccine)	Glycoprotein 140	LTK63	NCT00369031	1	St George's, University of London	Terminated
	Vacc-4x	Peptides	Endocrine	NCT01473810	1	Oslo University Hospital	Completed
	MYM-V101	Subunit	virosome	NCT01084343	1	Mymetics Corporation	Completed
	Gam-COVID-Vac	Adenoviral-vectored		NCT05248373	1/2	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	Not yet recruiting
COVID-19	AZD1222	Adenoviral-vectored		NCT05007275	1	Imperial College London	Recruiting
	AD17002	Subunit	LTh( $\alpha$ K)	NCT05069610	1	Advagene Biopharma Co., Ltd.	Recruiting
	MV-014-212	RSV-vectored		NCT04798001	1	Meissa Vaccines, Inc.	Recruiting
	DelNS1-nCoV-RBD LAIV	Influenza virus Vectored		NCT04809389	1	The University of Hong Kong	Active, not recruiting
	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1	Influenza virus Vectored		NCT05200741	1	The University of Hong Kong	Not yet recruiting
	ACM-001	Subunit	CpG	NCT05385991	1	ACM Biolabs	Not yet recruiting
	SC-Ad6-1	Ad6-vectored		NCT04839042	1	Tetherex Pharmaceuticals Corporation	Recruiting
	AVX/COVID-12 Vaccine	NDV Vectored		NCT05205746	2	Laboratorio Avi-Mex, S.A. de C.V.	Recruiting
	NDV-HXP-5	NDV Vectored		NCT05181709	1	Sean Liu	Recruiting

Disease	Vaccine Identification	Type	Adjuvant	ClinicalTrials.gov Identifier	Phase	Sponsor	Status
RSV	SeVRSV	Sendai Virus Vectored		NCT03473002	1	NIAID	Completed
	Ad26.RSV.pref	Ad26-vectored		NCT03334695	2	Janssen Vaccines and Prevention B.V.	Completed
	RSV001	PanAd3-RSV		NCT01805921	1	ReiThera Srl	Completed
Ebolavirus Zaire Glycoprotein	HPIV3/ $\Delta$ HNF/EbovZ GP	HPIV3-vectored		NCT03462004	1	NIAID	Suspended
Allergen	CYT005-AllQbG10		Immunomodulatory principle (QbG10)	NCT00293904	1	Cytos Biotechnology AG	Completed
Anthrax	BW-1010	Recombinant Anthrax Vaccine	Nanoemulsion Adjuvanted	NCT04148118	1	BlueWillow Biologics	Completed
Norwalk	Norwalk VLP Vaccine		VLP	NCT00806962	1	LigoCyte Pharmaceuticals, Inc.	Completed
Cholera	Cholera Toxin B Subunit (CTB)	Subunit		NCT00820144	1	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	Completed
Tuberculosis	Ag85B-ESAT6 fusion protein H1	Subunit	LTK63	NCT00440544	1	St George's, University of London	Terminated

# Nazálne atenuované vakcíny

Disease	Vaccine Identification	ClinicalTrials.gov Identifier	Phase	Sponsor	Status
Pertussis	BPZE1	NCT01188512 NCT02453048	1	Inserm	Completed
	Vaccine GamLPV	NCT04036526	1/2	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	Unknown
	BPZE1	NCT03541499	2	NIAID	Completed
	BPZE1	NCT03942406 NCT05116241	2	ILiAD Biotechnologies	Completed/Recruiting
COVID-19	COVI-VAC	NCT05233826 NCT04619628	1	Codagenix, Inc.	Active, not recruiting
RSV	RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L	NCT03227029 NCT03102034 NCT02794870 NCT02952339 NCT03916185 NCT03422237 NCT03099291 NCT04520659 NCT03596801 NCT03387137 NCT01968083 NCT01852266 NCT02237209 NCT01893554 NCT01459198	1/2	NIAID	Completed/Recruiting/ Active, not recruiting
	D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII				
	RSV LID ΔM2-2 1030s				
	RSV 6120/ΔNS1				
	RSV 6120/F1/G2				
	RSV 6120/ΔNS2/1030s				
	RSV cps2 Vaccine				
RSV MEDI ΔM2-2					
	MV-012-968	NCT04227210	1	Meissa Vaccines, Inc.	Recruiting
	RSV vaccine formulation 1	NCT04491877	2	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company	Recruiting
Parainfluenza Virus Diseases	rHPIV1 84/del170/942A Standard Dose HPIV2 rHPIV3cp45 HPIV3/ΔHNF/EbovZ rB/HPIV3 HPIV3-EbovZ GP	NCT00641017 NCT01139437 NCT01021397 NCT03462004 NCT01254175 NCT00366782 NCT00308412 NCT02564575	1	NIAID	Completed
RSV and PIV3	MEDI-534	NCT00345670 NCT00493285 NCT00686075	1/2	MedImmune LLC	Completed

Disease	Vaccine Identification	ClinicalTrials.gov Identifier	Phase	Sponsor	Status	
Influenza	H2N3 MO 2003/AA ca Vaccine Live-attenuated H7N9 A/Anhui/13 ca influenza virus vaccine Live Influenza A Vaccine H7N3 (6-2) AA ca H9N2 (6-2) AA ca H2N2 1960 AA ca H6N1 Teal HK 97/AA Influenza A H7N7 H5N1 (6-2) AA ca	NCT01175122 NCT01995695 NCT02251288 NCT02151344 NCT00516035 NCT01854632 NCT00853255 NCT00380237 NCT00722774 NCT00734175 NCT00922259 NCT00110279 NCT01534468 NCT00488046	1/3	NIAID	Completed	
	SIIL LAIV cH8/1N1 LAIV LAIV H7N3	NCT01625689 NCT03300050 NCT01511419	1/2	PATH	Completed/Recruiting	
	GHB16L2	NCT01369862	1/2	AVIR Green Hills Biotechnology AG	Completed	
	CAIV-T UniFluVec	NCT00224783 NCT00192309 NCT00192413 NCT04650971	1/2/3	MedImmune LLC	Completed	
	A/17/CA/2009/38 (H1N1)	NCT01666262	1/2	Mahidol University	Completed	
	Lactobacillus rhamnosus	NCT00620412	1	Tufts Medical Center	Completed	
	Human metapneumovirus	rHMPV-Pa vaccine	NCT01255410	1	NIAID	Completed
	Meissa	MV-012-968	NCT04690335	2	Meissa Vaccines, Inc.	Completed
	Sendai virus	Sendai virus vaccine	NCT00186927	1	St. Jude Children's Research Hospital	Active, not recruiting

# Dynamika SIgA u „naivných“ osôb (príklad chrípka)

- SIgA sa objavujú na 5. deň po infekcii
- koncentrácie v nosovej laváži sa rýchlo zvyšujú až do 7. - 10. dňa po infekcii, keď dosiahne plató
- **lokálna imunitná odpoveď IgA pretrváva počas 3 - 5 mesiacov**
- potom sa postupne znižuje a **do 6 mesiacov sa vracia na úroveň pred imunizáciou**

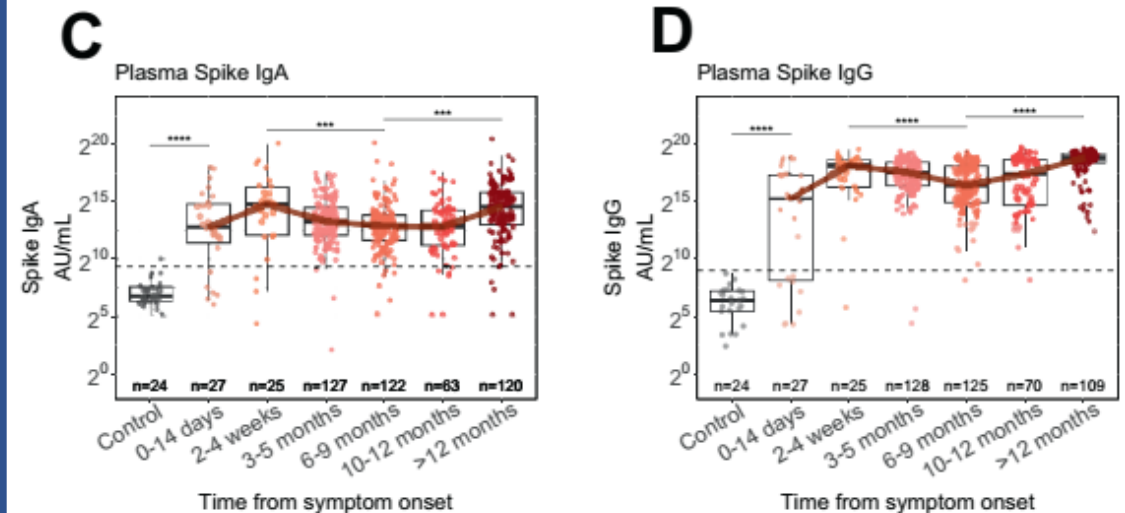
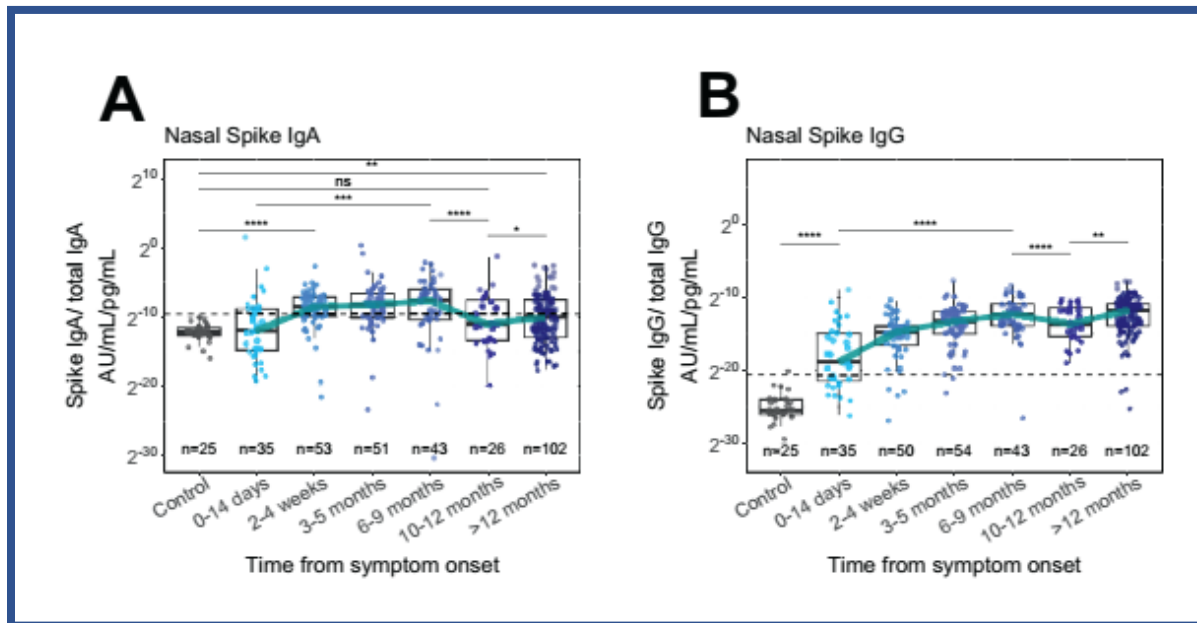
# Ochrana pred koronavírusmi nie je dokonalá – reinfekcie sú charakteristické aj po prirodzenom prekonaní !

**Slizničná imunita klesá po prirodzenej infekcie TIEŽ !**

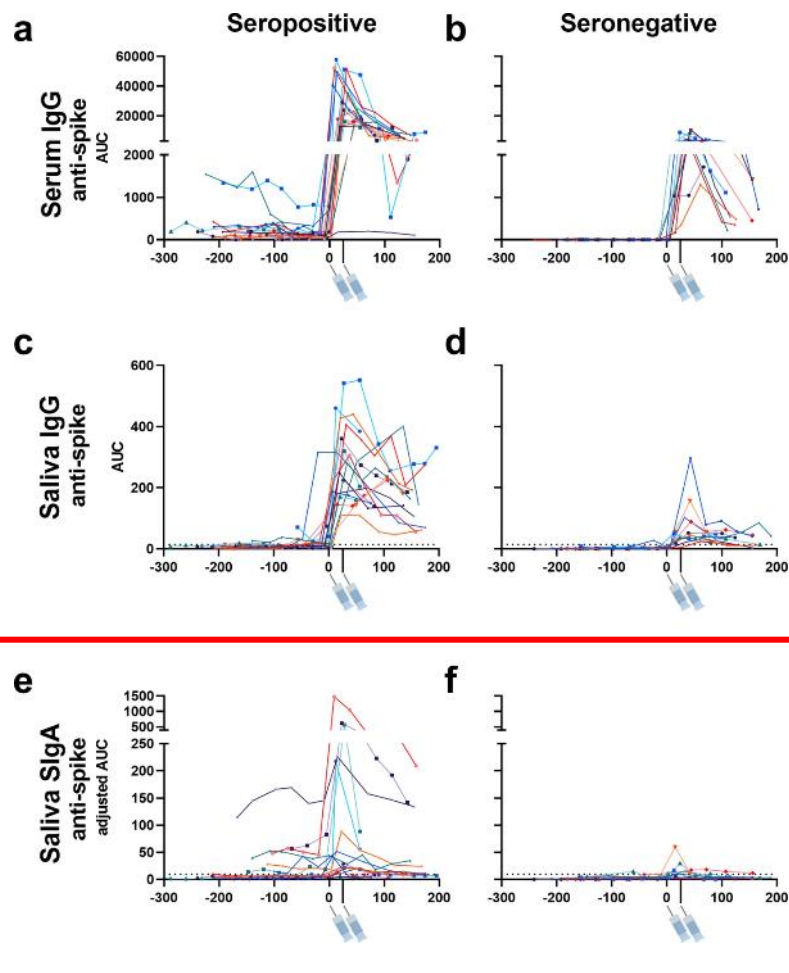
**IgA protilátky** v nazálnych sekrétoch klesajú po 9 mesiacoch a ani očkovanie ich nezvýši

nosový sekret

plazma



# Očkovanie mRNA vakcínou proti SARS-CoV2 a SIgA v slinách



mRNA vakcinácia zvyšuje SIgA v slinách iba u prekonaných pacientov

Sano, K., Bhavsar, D., Singh, G. et al. SARS-CoV-2 vaccination induces mucosal antibody responses in previously infected individuals. *Nat Commun* 13, 5135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32389-8>

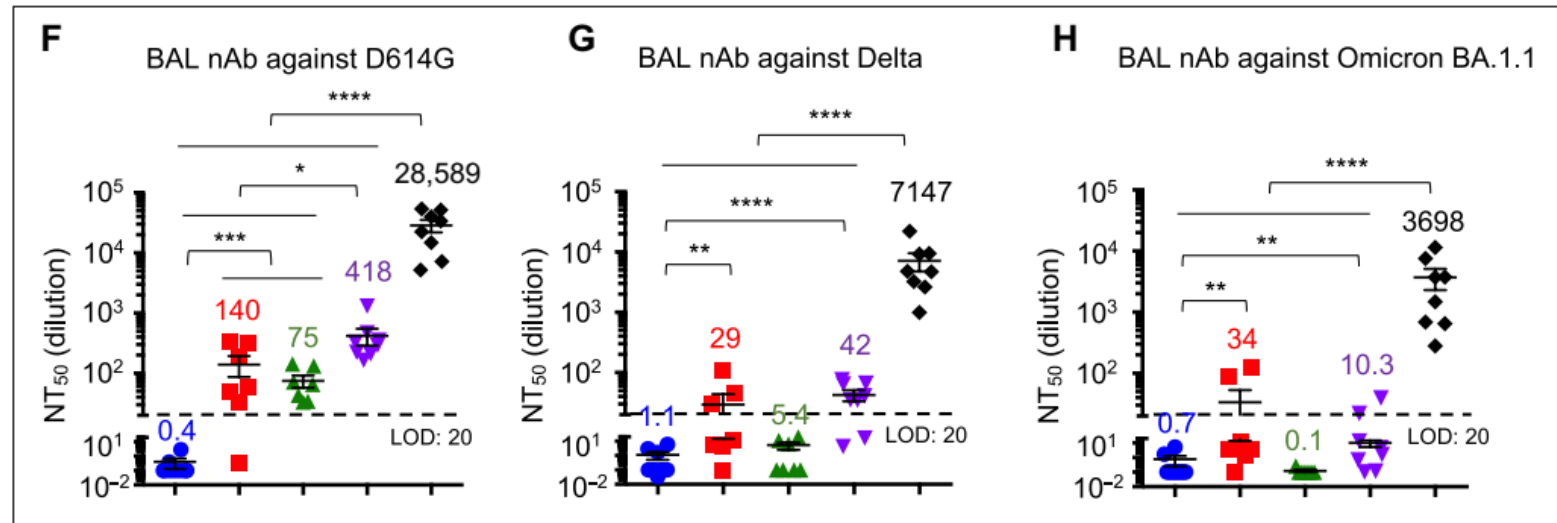
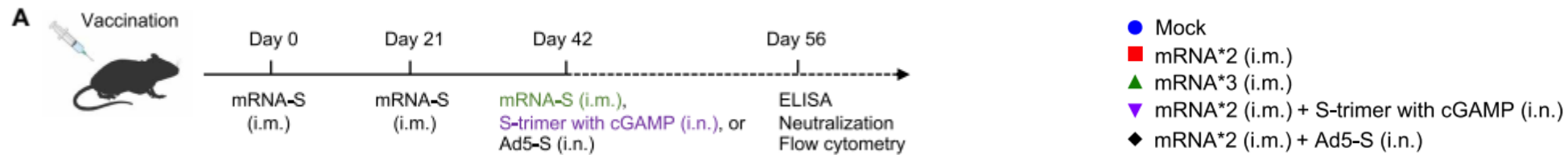
# Nazálne vakcíny proti SARS-CoV-2

Table 1. COVID-19 nasal vaccine candidates in clinical trials

Type of vaccine	Name of vaccine	Developer/manufacturer	Route of administration <sup>a</sup>	Clinical trial Phase	Clinical trial number
Viral vector (Replicating)	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1	University of Hong Kong; Xiamen University; Beijing Wantai Biological Pharmacy	IN	3	ChiCTR2100051391
Viral vector (Replicating)	NDV-HXP-S	Sean Liu, Icahn School of Medicine at Mount Sinai	IN/IM	2/3	NCT05354024
Inactivated	AVX/COVID-12-HEXAPRO	Laboratorio Avi-Mex	IM or IN	2/3	NCT05205746
Viral vector (Non-replicating)	CVXGA1	CyanVac LLC	IN	1	NCT04954287
Viral vector (Non-replicating)	BBV154/INCOVACC	Bharat Biotech International Limited	IN	3	CTRI/2022/02/040065
Viral vector (Non-replicating)	Covishield/ChAdOx1	University of Oxford/AstraZeneca	IN	1	NCT04816019
Live-attenuated	COVI-VAC	Codagenix; Serum Institute of India	IN	3	ISRCTN15779782
Live-attenuated	MV-014-212	Meissa Vaccines, Inc.	IN	1	NCT04798001
Protein subunit	CIGB-669	Center for Genetic Engineering and Biotechnology	IN	1/2	RPCEC00000345
Protein subunit	Razi Cov Pars	Razi Vaccine and Serum Research Institute	IM and IN	3	IRCT20201214049709N3
Protein subunit	ACM-001	ACM Biolabs	IN/IM	1	NCT05385991

# Napodobnenie hybridnej imunity (Budúcnosť očkovania proti COVID-19 ?)

systemové mRNA vakcíny i.m. + sliznicové nazálne (živé) vakcíny (1x ročne ?)



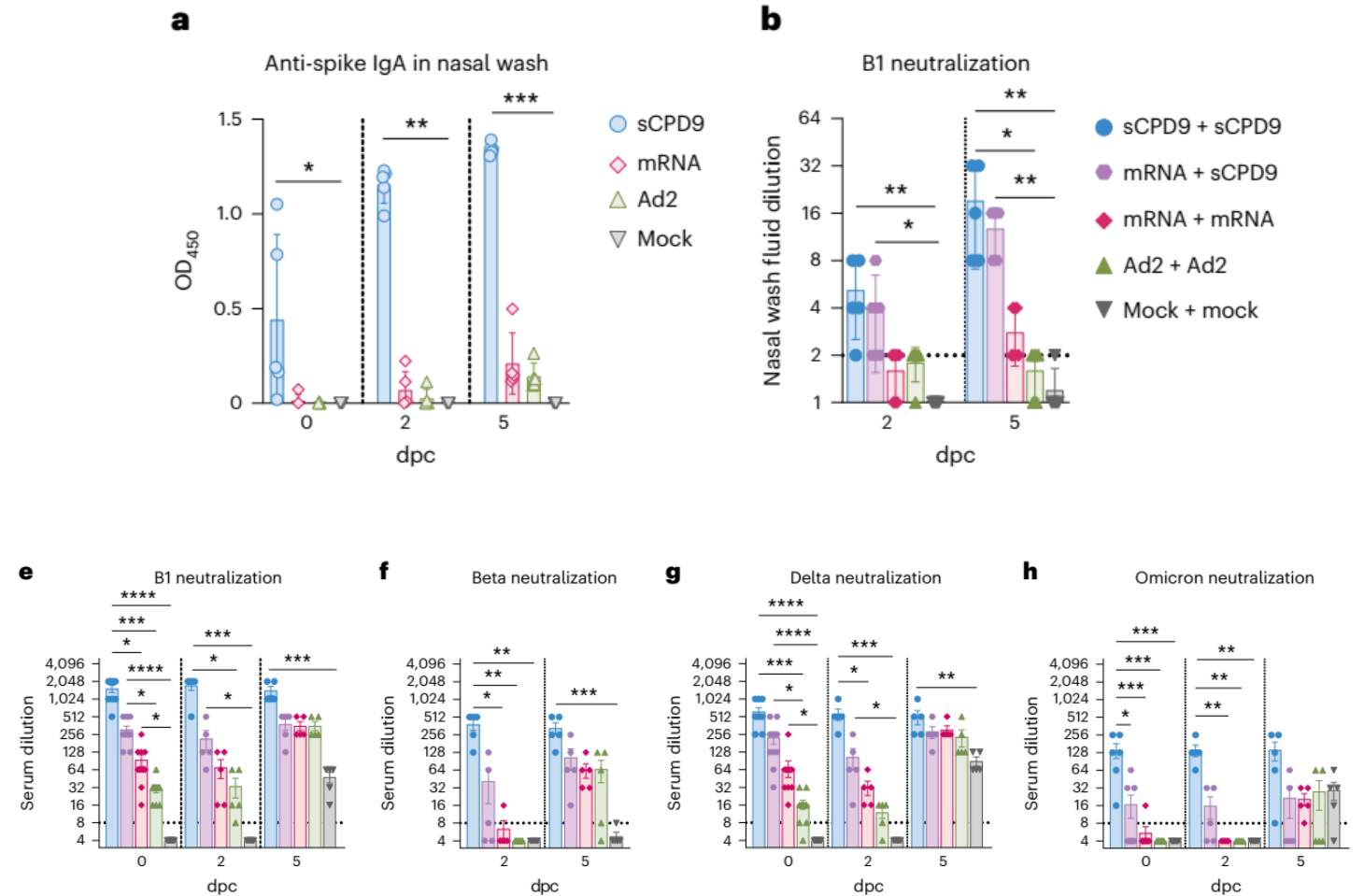
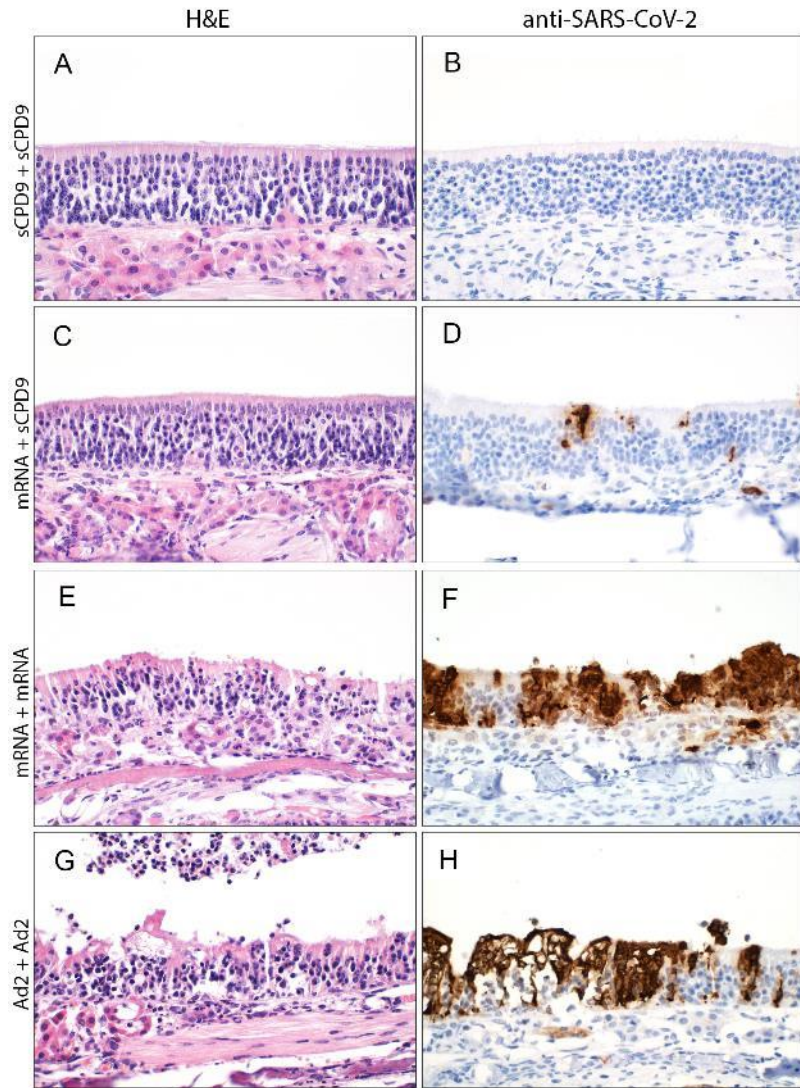


# Unikátny fenomén: Skrížená ochrana pri nazálnych vakcínach

- živá oslabená nosová vakcína proti chrípke FluMist, schválená v roku 2003, zaznamenala širokú ochrannú účinnosť proti infekcii tromi subtypmi vrátane chrípky A/Texas/36/91 (H1N1), chrípky A/Shangdong/9/93 (H3N2) a chrípky B/Panama/45/90
  - napriek **nižším protilátok inhibície hemaglutinácie v sére** ako u účastníkov, ktorí dostali trivalentnú inaktivovanú vakcínu proti chrípke I.M.
  - **skrížená ochrana nevykazovala žiadnu koreláciu so systémovo indukovanými titrami IgG protilátok**

**Podobný fenomén sa týka aj skúmaných slizničných COVID-19 vakcín, čo je veľmi žiaduci jav**

# Živá atenuovaná SARS-CoV2 intranazálna vakcína na báze sCPD9



# Proces atenuácie SARS-CoV-2 na sCPD9

Systém sCPD9 bol vytvorený prostredníctvom deoptimalizácie kodónových párov (CPD), tiež známej ako syntetický inžiniering atenuácie vírusov (SAVE)

stratégie ktorá umožnila rýchle a vysoko účinné oslabenie rôznych RNA vírusov

Cieľom CPD je navrhnúť vírusové gény so zvýšeným počtom kodónových párov, ktoré sú štatisticky nedostatočne zastúpené (suboptimálne) v genóme hostiteľa, pretože:

- nedostatočne zastúpené kodónových párov znižuje produkciu proteínov rekódovaných génov
- môžu byť silnejšími stimulátormi vrodenej imunitnej odpovede zmeneného nukleotidového zloženia kódovanej RNA
- **vírus je stabilný a nemení sa**

C

original sequence: GGT-TTA-CAT-CTA-CTG-ATT-GGA-CTA-GCT-AAA-CGT-TTT-AAG-GAA-TCA-CCT-  
recoded sequence: GGG-TTA-CAT-TTA-CTT-ATA-GGG-TTA-GCT-AAA-AGA-TTT-AAA-GAA-TCA-CCA-  
protein sequence: Gly-Phe-His-Phe-Leu-Ile-Gly-Leu-Ala-Lys-Arg-Phe-Lys-Glu-Ser-Pro-

# Záver

- intranazálne vakcíny indukujú
  - systémové IgG a systémovú bunkovú imunitu
  - lokálne SIgA protilátky v dýchacích cestách, GIT-e a v urogenitálnom trakte
- okrem redukcie úmrtí a závažných priebehov (IgG) zabraňujú samotnej infekcii a prenosu (SIgA)
- sú flexibilnejšie – zdá sa, že zabezpečujú aj skríženú ochranu
- majú výhodnú logistiku

d'akujem za pozornosť