



# ВАКСИНИ СРЕЩУ HIV

## Бъдеще или химера

**HIV ИНФЕКЦИЯТА ПРОДЪЛЖАВА ДА БЪДЕ СЕРИОЗЕН СВЕТОВЕН ЗДРАВЕН ПРОБЛЕМ.** От началото на HIV пандемията са регистрирани близо 79.3 млн. инфектирани, като в настоящето близо 38 млн. са хората, живеещи с HIV. Съвременната антиретровирусна терапия удължава значително живота на хората, живеещи с HIV, но тя се приема пожизнено и не води до пълно излекуване от заболяването. Въпреки многобройните проучвания за ваксини до момента няма лицензирана такава. Учените използват различни подходи, но нито един до момента не е доказал напълно своята ефективност поради голямото генетично разнообразие на вируса. Вероятно комбинирането на различни научни подходи за изработването на ваксина би могло да доведе до по-надеждни резултати за превенция.



**доц. г-р Нина  
Янчева-Петрова,  
гм**

Отделение за  
придобита имунна  
недостатъчност,  
СБАЛИПБ „Проф.  
Иван Киров“

Категра по инфек-  
циозни болести,  
паразитология и  
тропическа медици-  
на, МУ-София

В световен мащаб около 38 млн. са хората, живеещи с HIV в настоящия момент. По данни на Световната здравна организация (СЗО) 36.3 млн. са починалите от HIV-свързани заболявания от началото на пандемията, като 680 000 са починалите през 2020 г. Въпреки напредъка в лечението на HIV и по-широкото приложение на пре- и пост-експозиционната профилактика, около 1.5 млн. са се заразили с HIV през 2020 г.<sup>[1,2]</sup> Необходими са нови начини за спиране на трансмисията на HIV и превенция с ефективна ваксина.

На пресконференция през 1984 г., когато за първи път учените обявяват човешкия имунодефицитен вирус (HIV) като причина за СПИН, тогавашният министър на здравеопазването на САЩ Маргарет Хеклер

прогнозира, че до две години ще бъде разработена ваксина<sup>[3]</sup>. Вече 38 години такава ваксина не е одобрена. Има много научни предизвикателства пред разработването на ваксина срещу HIV. Генетичната вариабилност на вируса и способността му бързо да установява персистираща инфекция през целия живот на човека са само част от пречките, пред които се сблъскват изследователите в опитите си да разберат как да предизвикат защитен имунитет срещу вируса<sup>[4]</sup>. Вирусът мутира много бързо, защото репликационният му цикъл е бърз, но и също така е склонен към чести грешки, като се изработват мутирани копия, които се рекомбинират в нови щамове. Огромното генетично разнообразие на HIV се дължи главно на

високата степен на вариабилност на гликопротеина на вирусната обвивка (Env), който е основната цел на неутрализиращите антители<sup>[5]</sup>. Генетичното разнообразие на HIV, което се генерира главно от предразположената към грешки вирусна обратна транскриптаза, има различни последици за прогресията на заболяването и ефективността на провежданата антиретровирусна терапия (АРТ)<sup>[6]</sup>. Повечето съвременни усилия са насочени към индуциране на широко неутрализиращи антители (bNAbs), които могат да неутрализират по-голямата част от щамове на вируса<sup>[7]</sup>. Генетичното разнообразие на HIV в различните региони на света е още едно препятствие пред разработването на ваксина. Трудността при разра-

**Ключови думи:**  
HIV, ваксина,  
комбиниран  
подход, превенция

ботването на универсална ваксина допълнително се усложнява от факта, че 10-20% от инфектираните с HIV в няколко региона на Африка, са заразени с два или повече вирусни варианта (подтипове и рекомбинантни форми), които циркулират в тези региони<sup>[8]</sup>.

Други пречки за разработването на ваксини срещу HIV са непълното разбиране на имунната защита, липсата на подходящи животински модели и ограничени инвестиции от фармацевтичната индустрия<sup>[9,10]</sup>.

Вирусът е уникален и по начина, по който се „скрива“ от имунната система на човека. CD4 T-клетките започват имунния отговор срещу HIV като сигнализират на T-килърите за локализацията на инфекцията. В същото време именно CD4 T-клетките са таргетните клетки на вируса. По този начин вирусът затруднява способността на тялото да се защитава, тъй като CD4 популацията се изчерпва, което води до имунно изтощение. И не на последно място, пълното ликвидирание на HIV е невъзможно поради способността на вируса да се крие от имунната защита на тялото в т.нар. вирусни гена. Скоро след инфектирането, докато част от вирусите циркулират свободно в кръвния поток, друга подгрупа от вируси (наречена провирус) се вгражда в скрити клетъчни гена – латентни резервоари. Веднъж попаднал в латентните резервоари, HIV е защитен от откриване. Една от най-големите пречки пред разработването на ваксина е скоростта, с която вирусът е в състояние да създаде латентни гена, за да избегне имунната система. До четири часа след инфектиране по сексуален път вирусът преминава към лимфните възли, а при другите механизми

на инфектиране това се случва за период до четири дни<sup>[4]</sup>.

Поради тези предизвикателства учените търсят иновативни стратегии за проектиране на имуногени за ваксини, способни да активират и двете рамена на адаптивния имуноен отговор (антитела и T-клетки) за индуциране на устойчив имунитет срещу HIV. Повечето първоначални подходи са фокусирани върху протеина на обвивката на HIV. Първоначално учените са смятали, че неутрализиращите антитела биха били подходящи за защита срещу HIV инфекция<sup>[11]</sup> и много от ваксините са разработвани към гликопротеините на обвивката, gp120 или gp160<sup>[12]</sup>.

Първата експериментална имунизация на хора срещу HIV е направена в Заир през 1986 г.<sup>[13]</sup>. Малка група доброволци са ваксинирани с ваксинен вектор, експресиращ gp160 гликопротеин на обвивката. Целта на проучването е да се прецени дали ваксинацията може да предизвика производство на неутрализиращи антитела и цитотоксични T-лимфоцити (CTL) при HIV отрицателни индивиди. След това проучване са проведени над 250 клинични изпитвания, като по-голямата част са в ранна фаза (фаза 1 или 2). По-голямата част от проучванията са проведени в Съединените щати, а останалите са проведени в африканските страни и Тайланд<sup>[4,14]</sup>.

В началото на 90-те години на миналия век се разработват нереплициращи се поксвирусни вектори, базирани на два модела, а именно силно атенюиран вирус на ваксинния (NYVAC) или птичи поксвирус, Сапагурох (ALVAC), които не са в състояние да се реплицират в клетките на бозайници<sup>[15]</sup>.

**Проучването RV144** даде нова надежда, че е възможна ваксина

срещу HIV. RV144 е проучване, което използва рекомбинантна ваксина ALVAC-HIV, експресираща Env, групово-специфичен антиген (Gag) и протеаза (Pro) и AIDSVAX B/E с адювант от стипца и бивалентен HIV гликопротеин 120 (gp120) субединична ваксина<sup>[16]</sup>. На реципиентите на ваксината са поставени четири първични инжекции на ALVAC-HIV на месеци 0, 1, 3 и 6, и две бустерни инжекции на AIDSVAX B/E, приложени на месеци 3 и 6. Анализите показват, че режимът индуцира специфични за HIV хуморални и клетъчни имунни отговори, което води до намален риск от инфекция. По-късно беше установено, че размерът и полифункционалността на Env специфичните CD4+ T-клетки изграят роля за намаляване на риска от HIV инфекция<sup>[4,16]</sup>. Бързото понижаване обаче на нивата на защитните антитела при повечето реципиенти на ваксината доведе до предположението, че по-късното бустриране ще предизвика траен защитен имуноен отговор<sup>[4,17]</sup>. Базирайки се на това предположение, по-късно са проведени още две проучвания (RV305 и RV306) за оценка на имунните отговори, генерирани при бустирани реципиенти на ваксина в сравнение с получателите на ваксина RV144<sup>[4]</sup>. От проведените последващи проучвания е направено заключението, че прилагането на късни бустери на реципиенти на ваксина RV144 (6-8 години след последната им ваксинация) е безопасно и добре поносимо. Освен това се наблюдава, че въпреки че AIDSVAX B/E самостоятелно или в комбинация с ALVAC-HIV генерира по-висок хуморален и CD4+ T-клетъчен отговор при реципиенти на ваксина RV305, тези отговори са краткотрайни и последващите бустери не увеличават тяхната стойност<sup>[4]</sup>.

**Проучването HVTN 702** е рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо проучване, проведено в 14 места в Южна Африка от 2016 до 2020 г. Проучването включва 5407 неинфектирани с HIV сексуално активни индивиди (както мъже, така и жени), на възраст 18-35 години и ги разпределя на случаен принцип в рамките на ваксината или плацебо. Режимът на ваксина, използван в HVTN 702, е модифициран, за да се подобри ефикасността и издръжливостта на имунните отговори в сравнение с проучването RV144. ALVAC-HIV ваксинната конструкция съдържа генетични последователности на HIV подтип C, за да съответства на тези, които се срещат предимно в Южна Африка, докато RV144 ALVAC ваксината съдържа генетични последователности от подтип B и E (тези, които се намират предимно в Тайланд). Важно е да се отбележи, че реципиентите на ваксина в проучването HVTN 702 получават пет инжекции, приложени за период от 12 месеца (0, 1, 3, 6 и 12), докато участниците в проучването RV144 получават четири инжекции за период от 6 месеца (0, 1, 3 и 6). Смята се, че петата доза на 12<sup>та</sup> месец потенциално ще доведе до удължен защитен ефект. За съжаление, проучването е спряно на 23 януари 2020 г. след междинен анализ от независим борд за наблюдение на данни и безопасност (DSMB). DSMB анализира данни от 2694 получатели на ваксина и 2689 получатели на плацебо и открива, че 129 HIV инфекции са настъпили сред получателите на ваксина и 123 инфекции са настъпили сред получателите на плацебо<sup>[4]</sup>.

При други проучвания като ваксинален вектор са използвани аденовируси. На 13 декември 2004 г. започва **проучването STEP** – клинично проуч-

ване във II фаза, което включва 3000 участници в Северна Америка, Южна Америка, Карибите и Австралия<sup>[18]</sup>. Ваксината съдържа ослабен аденовирус, който служи като носител на три протеина на подтип B HIV (gag, pol и nef). Подтип B е най-разпространеният подтип на HIV в регионите на изследваните места. Тъй като ваксината съдържа само три HIV гена, поместени в ослабен аденовирус, се предполага, че участниците в проучването не могат да се заразят с HIV или да получат респираторна инфекция от вектора. Целта на проучването STEP е да се определи дали ваксината може да предотврати HIV инфекцията, да намали вирусния товар при HIV-инфектирани лица, или и двете. Аналогична ваксина е прилагана и в проучването Phambili във фаза 2b при 801 възрастни южноафриканци. Целта е била да се оцени ефективността на ваксината за предотвратяване на инфекция в Южна Африка, където HIV подтип C е преобладаващ. За съжаление, проучванията STEP и Phambili са прекратени през септември 2007 г. след предварителна оценка, която не показва никаква ефикасност<sup>[4]</sup>. Освен това, многовариантният анализ на изходните рискови фактори установява, че ваксинацията е довела до повишен риск от HIV инфекция при някои доброволци<sup>[4]</sup>.

Установено е, че някои, но не всички, заразени с HIV индивиди, естествено произвеждат широко неутрализиращи антитела (bNAb), които поддържат вируса потиснат, и тези хора остават безсимптомни в продължение на десетилетия. Използването на ваксини на базата на bNAb при хора, предизвиква огромен интерес и се провеждат клинични изпитвания, за да се изследва способността им да предотвратяват

HIV инфекция. Такова проучване е **HVTN703/HPTN 081**, което е във фаза 2b. Това е рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо проучване, което започва през май 2016 г. Има за цел да оцени безопасността, носимостта и ефикасността на антителата VRC01 за предотвратяване на HIV инфекция при здрави сексуално активни неинфектирани с HIV жени. Това проучване включва около 1900 неинфектирани с HIV сексуално активни жени, на възраст 18-50 години, от няколко страни. Участниците в проучването, разпределени на случаен принцип в една от трите групи, в съотношение 1:1:1, получават интравенозна (IV) инфузия от 10 mg/kg VRC01 (ниска доза), 30 mg/kg VRC01 (висока доза) или плацебо на всеки 8 седмици<sup>[4,19]</sup>. Подобно проучване е HVTN 704/HPTN 085, което започва през март 2016 г. и включва 2701 неинфектирани с HIV мъже и транссексуални MCM в Бразилия, Перу, Швейцария и Съединените щати<sup>[4,19]</sup>. Участниците са разпределени на случаен принцип в една от трите групи, в съотношение 1:1:1, за да получат общо 10 интравенозни вливания на 10 mg/kg VRC01 (ниска доза), 30 mg/kg VRC01 (висока доза) или плацебо на всеки 8 седмици. Резултатите от тези две проучвания показват, че широко неутрализиращото антитяло, наречено VRC01, е ефективно за предотвратяване на придобиването на HIV щамове, които са чувствителни към bNAb.

Ваксина, която в момента е в проучване за ефикасност, е **HVTN 705/HPX2008 (проучване Imbokodo)** – многоцентрово рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо изпитване за ефикасност във фаза 2b/3, което в момента се провежда на 24 места в пет африкански държави на юг от Сахара. Проучването започва през но-

ември 2017 г. и се очаква да бъде завършено до май 2022 г. и включва 2600 здрави неинфектирани с HIV сексуално активни жени, на възраст 18-35 години. Схемата се състои от четиривалентна аденовирусна векторна ваксина. Реципиентите на ваксина получават интрамускулни (IM) инжекции на месеци 0 и 3, последвани от интрамускулни инжекции на ваксината и адювант с алуминиев фосфат подтип С gp140 на 6 и 12 месец. Основните крайни точки ще включват оценка на ефикасността на ваксината, броя на участниците с признаци или симптоми на реактогенност и нежелани събития. Вторичните крайни точки ще включват имуногенност, биомаркери на имунния отговор като корелати на риска от последващо придобиване на HIV и геномни последователности на вирусни изолати от реципиенти на ваксина и плацебо<sup>[4,20]</sup>.

Друга ваксина, която в момента е в клинични изпитвания, е **HVTN 706/HPX3002** – многоцентрично, рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо изпитване за ефикасност във фаза 3, което в момента се провежда в Европа, Северна Америка и Южна Америка. То започва през октомври 2019 г. и се очаква да бъде завършено до септември 2023 г. Това проучване има за цел да оцени безопасността и ефикасността на аденовирусна векторна и адювантна протеинова ваксина при здрави, HIV-неинфектирани MSM и транссексуални хора. Включва приблизително 3800 участници на възраст 18-60 години и произволно разпределени за получаване или на ваксината, или на плацебо. Основната крайна точка е да се оцени ефикасността на ваксината. Вторичните крайни точки са за оценка на броя на участниците с локални и системни нежелани реакции, честота и величина на HIV Env

специфичните хуморални и клетъчни имунни отговори, титри на антитела за Ad26, рисково сексуално поведение и прием на преекспозиционна профилактика (PrEP). Предварителните резултати, докладвани на Международната конференция за СПИН в Мексико Сити (IAS 2019), показва доказателства за индуцирани от ваксини имунни отговори към различни щамове на HIV, циркулиращи по целия свят<sup>[4,20]</sup>.

Проучване, съчетаващо комбиниран подход, е **PrepVacc**. Това е многоцентрично, рандомизирано, контролирано, двойно-сляпо проучване във фаза 2b, което в момента се провежда в Мозамбик, Южна Африка, Танзания и Уганда. Има за цел да оцени ефективността на комбинацията от два режима на ваксина срещу HIV, заедно с прилагането на преекспозиционна профилактика (PrEP). Проучването започва през януари 2020 г. и се очаква да приключи през март 2023 г. Очаква се общо 1668 здрави неинфектирани с HIV възрастни (18-40 години) да бъдат включени в проучването и равен брой (278) ще бъдат рандомизирани в една от шест групи, за да получат или режим на ваксина, или плацебо с PrEP. Основните крайни точки ще включват оценка на HIV инфекцията при реципиенти на ваксина и оценка на нежелани реакции, свързани с получаване на режими на ваксина или PrEP, което може да доведе до прекратяване на режимите<sup>[4,20]</sup>.

Повечето ваксини предизвикват слаб, тесен и краткотраен имунитет. Иновативните подходи за преодоляване на това ограничение включват използването на нови вирусни вектори като цитомегаловирус (CMV). CMV векторите са се появили като вид вирусен вектор с

уникални свойства да предизвикват масивни атипични имунни отговори, които са в състояние да осигурят стерилизираща защита при проучвания върху животни<sup>[4,21]</sup>. Специалните характеристики на CMV векторните ваксини включват способността да поддържат постоянна имунна стимулация и да не са склонни към отслабване от съществуващи имунни отговори. CMV векторите представляват обещаваща стратегия във ваксините срещу HIV поради възможността за генетично програмиране на вектора за индуциране на огромен брой CD8+ Т-клетъчни отговори, които могат да доведат до стерилизиращ имунитет. Въпреки че CMV векторите показват обещаващи резултати, има опасения за потенциална патогенност при използване на такива ваксини при хора. Също така не е ясно дали хората могат да генерират аналогични имунни отговори, докладвани от проучванията върху животни. За да подобри безопасността на CMV векторите, групата на Packer е успяла да ги модифицира генетично, за да намали значително капацитета на вектора за широко разпространение, като същевременно запазва способността му да суперинфектира, предизвиква и поддържа защитни CD8+ Т-клетъчни отговори<sup>[4,22]</sup>.

Бъдещите ваксини трябва да прилагат комбинирани подходи. Примери за такива подходи включват комбинацията от HIV ваксини и неваксинални методи като PrEP, микробициди или други методи за превенция на HIV. Първото подобно проучване за комбинирани биомедицински превенции (CBP), комбинира ДНК първична рекомбинантна аденовирусна усилваща Т-клетъчна ваксина с вагинален микробициден гел и прилага този подход на резус макаци<sup>[4,23]</sup>. Резултатите

показват, че тази комбинация забавя инфекцията с вируса на имунодефицитния човек от маймуни (SHIV) при инфектиране на животните и води до намален вирусен товар в сравнение с отделните лечения, подчертавайки силния синергизъм между двата подхода<sup>[4,23]</sup>. Друго проучване оценява комбинирания ефект на вагинален гел, съдържащ тенофовир, прилаган съвместно с ваксина срещу HIV на базата на протеин, предназначена да индуцира T- и В-клетъчен имунитет. Ваксината сама по себе си не предлага защита срещу повтарящи се експозиции със SHIV162P3, а гелът, приложен самостоятелно, показва ефикасност от 46%. Но комбинацията от ваксината с вагинален гел, съдържащ тенофовир, повишава защитната ефикасност до 81%<sup>[4,24]</sup>. Тези две проучвания демонстрират възможностите на комбинативните подходи при разработването на ваксини срещу HIV.

Учените съсредоточават усилията си и за идентифициране на видовете Т-клетъчни отговори, които са свързани със спонтанния контрол на HIV инфекцията, която се случва сред определена подгрупа от заразни индивиди, известни като елитни контролери. Една от технологиите е да се използва реплициращ се вирусен вектор, като изследователите се фокусират предимно върху вируса на везикулозния стоматит (VSV). Те работят върху рекомбинантен VSV вектор, който включва ген на HIV Env. Векторът rVSV с инсерция на HIV ген е проектиран да се използва като превантивна ваксина, но този подход може да има и терапевтични приложения. Подобни rVSV-векторни ваксини кандидати са в разработка за треска Ласа, болест на Марбург, Ебола Судан и COVID-19. Втората технология е информационната РНК (иРНК), като иРНК насочва синтеза

на протеини вътре в клетките, от които тялото се нуждае, за да изпълнява многобройните си функции. Наскоро компанията Moderna съобщи, че са ваксинирани първите участници във фаза 1 на клинично проучване, на експериментална ваксина срещу HIV, която използва иРНК технология. Проучването се провежда в партньорство с нестопанската международна инициатива за ваксини срещу HIV (IAVI)<sup>[25,26]</sup>. Изследователите тестват дали ваксина, базирана на иРНК, която доставя инструкциите за HIV-специфични антигени, може да предизвика определени имунни отговори и производството на широко неутрализиращи антитела. Тези антигени са разработени от научни екипи в IAVI и Scripps Research. Очакванията за ефективност на ваксината се базират на резултатите от едно проучване за "доказателство на концепцията", проведено през миналата година. Изследователският екип на това проучване установява, че антигените на HIV предизвикват желан имунен отговор при 97% от участниците. Крайната цел на ваксината е да се стимулира развитието на В-лимфоцити, произвеждащи неутрализиращи антитела, които да са активни срещу широк спектър от щамове на HIV. Ваксината, която ще използва този метод, вероятно ще се прилага в множество дози в продължение на седмици до години. Проучването ще проследи 56 HIV-отрицателни възрастни участници, за да се оцени както безопасността, така и ефикасността на ваксината. Четиредесет и осем от доброволците ще получат поне една доза от първичната ваксина, 32 от които също ще получат бустер. Осем души ще получат само бустерната ваксина. Изследователите ще проследят участниците в продължение на 6 месеца след последната им доза,

за да изследват имунните им отговори и да се оцени безопасността на ваксината. Технологиите на Moderna може да помогне за ускоряване на този процес, тъй като голяма част от работата по проектирането на ваксината може да се извърши на компютър. Това е в основата на бързото проектиране на кандидат-ваксините срещу COVID-19 в рамките на дни, след като китайските учени предоставиха генетичната последователност на SARS-CoV-2.

Изработването на ефективна ваксина срещу HIV е трудно поради необходимостта да се предотврати заразяване с вируса през целия живот на човека и наличието на множество разнообразни вирусни щамове. Въпреки че е постигнат значителен напредък в разбирането на биологията на вируса, нито една проучвана до момента ваксина срещу HIV не е стигнала до лицензиране. Като се има предвид, че една ефективна ваксина ще трябва да стимулира повече от едно рамо на имунната система, изследователите препоръчват активно да се прилагат комбинирани подходи, способни да индуцират вродени и адаптивни имунни отговори. Съвременната антиретровирусна терапия на HIV е голямо постижение, тъй като намалява значително репликацията на вируса в тялото, но не може да елиминира вирусните депозита напълно. Тези медикаменти помагат на хората, живеещи с HIV, да имат дълъг и здравословен живот и да намалят риска от предаване на вируса на други хора до нула, но за ограничаване на епидемията е необходима и ефективна превенция на трансмисията с ваксина. ■

---

#### Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.