

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Фронт. Иммунол., 17 декабря 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02936>

### Обученные вакцины на основе иммунитета: новая парадигма для разработки противoinфекционных препаратов широкого спектра действия



**Сильвия**

**Санчес-Рамон**<sup>1,2\*</sup>,



**Лаура**

**Конехеро**<sup>3</sup>,



**Михай** **Г.**

**Нетейя**<sup>4,5</sup>,



**Давид Санчо**<sup>6</sup>,



**Оскар Паломарес**<sup>7</sup> и



**Хосе Луис Сурбиза**<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Отделение клинической иммунологии и IdISSC, Клиника Сан-Карлос, Мадрид, Испания
- <sup>2</sup> Кафедра иммунологии, ЛОР и офтальмологии, Медицинский факультет Университета Комплутенсе, Мадрид, Испания
- <sup>3</sup> Immunotek, Алькала-де-Энарес, Испания
- <sup>4</sup> Отделение внутренней медицины и Центр инфекционных заболеваний им. Радбауда, Медицинский центр Университета Радбуда, Неймеген, Нидерланды
- <sup>5</sup> Департамент геномики и иммунорегуляции, Институт жизни и медицинских наук, Боннский университет, Бонн, Германия
- <sup>6</sup> Лаборатория иммунобиологии, Национальный центр исследований сердечно-сосудистых заболеваний, Мадрид, Испания
- <sup>7</sup> Кафедра биохимии и молекулярной биологии, Школа химии, Мадридский университет Комплутенсе, Мадрид, Испания

Проблема со специфическими микробными стимулами вызывает длительные эпигенетические изменения в врожденных иммунных клетках, которые приводят к их усиленному ответу на второе заражение тем же или несвязанным микробным повреждением, процессом, называемым тренированным иммунитетом. Это открывает новый путь в вакцинологии для разработки вакцин на основе тренированного иммунитета (TbV), определяется как вакцинные составы, которые вызывают тренировку врожденных иммунных клеток. В отличие от обычных вакцин, которые нацелены на то, чтобы вызывать только специфические ответы на антигены, связанные с вакцинами, TbV стремятся стимулировать более широкие реакции. Так как тренированный иммунитет обычно запускается рецепторами распознавания образов (PRR), TbV следует формулировать с микробными структурами, содержащими подходящие PRR-лиганды. Концепция TbV, которую мы здесь описываем, может быть использована для разработки вакцин, направленных на повышение устойчивости хозяина к широкому спектру патогенов. Под эгидой тренированного иммунитета широкая защита может быть достигнута путем: (i) увеличения неспецифического эффекторного ответа врожденных иммунных клеток (например, моноцитов / макрофагов) на патогены, (ii) использование состояния активации дендритных клеток

для усиления адаптивных ответов Т-клеток как на специфические, так и на неродственные (сторонние) антигены. Эта способность ТIbV стимулировать ответы, выходящие за пределы их номинальных антигенов, может быть особенно полезной, когда обычные вакцины недоступны или когда у восприимчивых людей возникают множественные коинфекции и / или рецидивирующие инфекции. Поскольку выбранный набор PRR-лигандов важен не только для стимуляции тренированного иммунитета, но и для стимулирования адаптивного иммунитета, точный дизайн ТIbV улучшится благодаря знанию функциональных взаимоотношений между различными PRR. В то время как концепция ТIbV появляется, ряд существующих противоинфекционных вакцин, иммуностимуляторов и даже вакцинных адъювантов уже может попасть в категорию ТIbV.

## **Фон**

Обычные противоинфекционные вакцины в первую очередь предназначены для воздействия на конкретные патогены путем усиления антигенспецифического адаптивного иммунного ответа. Этот ответ основан на запуске В- и Т-лимфоцитов, которые благодаря своим клонально сегрегированным антигенным рецепторам генерируют эффекторные клетки и клетки памяти. Пролиферация и дифференциация специфических лимфоцитов является основой иммунологической памяти, отличительной чертой адаптивного иммунного ответа и обоснованием традиционных вакцин. Луи Пастер опирался на работу Эдварда Дженнера, чтобы разработать принципы использования ослабленных живых микробов для предотвращения болезни, вызываемой патогеном ( [1](#) ). Предэкспозиционная вакцинация стала крупным прорывом в профилактике многих инфекционных заболеваний. Его вакцина против бешенства для постконтактной профилактики у тяжело больного мальчика Джозефа Майстера в 1885 году подняла концепцию терапевтических вакцин ( [2](#) ).

Имунологическая адаптивная память традиционно определяется как долговременная приобретенная память против встречающегося антигена в результате инфекции или иммунизации, что приводит к более быстрому и усиленному иммунному ответу при скрытом *свидании* ( [3](#) ). Отдыхающие клоны памяти В и Т-клетки могут выживать в разных компартментах в течение нескольких десятилетий до реактивации посредством ответных реакций ( [4](#) , [5](#) ). Недавние эпидемиологические исследования подчеркивают роль субклинических инфекций или повторного эндемического воздействия для поддержания защитных антиген-специфических антител и Т-клеток, что указывает на зависимость этой адаптивной памяти от повторного воздействия антигена ( [6](#) , [7](#) ). Кроме

того, постоянная специфическая активация Т и В лимфоцитов также может способствовать «инфекционному иммунитету», процессу, посредством которого врожденные иммунные ответы усиливаются механизмами, зависящими от персистенции активации адаптивного иммунитета ( [3](#) ).

### **Тренированный иммунитет**

Однако важно, что достоверные эпидемиологические данные также продемонстрировали, что определенные легкие инфекции или прививки, такие как бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ), приводят к защите от гетерологичных инфекций, что оказывает сильное влияние на общую смертность от инфекции в течение 1 года ( [8 - 11](#) ). Когда вакцинация против оспы была введена около 200 лет назад, были отмечены положительные побочные эффекты, такие как защита от кори, скарлатины и коклюша ( [12](#) ). Эти и многие другие клинические наблюдения указывают на длительную неспецифическую побочную пользу, связанную с этими вакцинами, независимо от специфического праймирования и последующего клонального отбора Т и В-лимфоцитов, специфичных для номинальных антигенов, присутствующих в вакцине. В последние годы стало очевидным, что клетки врожденного иммунитета могут быть загрунтованы при столкновении с определенными патогенами или молекулярными паттернами, связанными с патогенами (РАМР), приобретая более высокую устойчивость ко второй инфекции против тех же или неродственных патогенов (перекрестная защита). ) относительно долгое время ( [13](#) , [14](#) ). Эту концепцию назвали «тренированным (врожденным) иммунитетом». Тренированный иммунитет подразумевает адаптацию процессов врожденного иммунитета *де-факто* врожденная иммунологическая память и играет существенную роль у позвоночных ( [15](#) ), что аналогично описанному для бактерий, растений и беспозвоночных ( [16](#) ).

Механистически тренированный иммунитет определяется иммунологическими, метаболическими и эпигенетическими признаками ( [17 - 20](#) ). Несколько исследований показали, что метаболическое перепрограммирование через переход от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу (эффект Варбурга), опосредованный путем Akt / mTOR / HIF-1 $\alpha$ , является ключевым механизмом для тренированных иммунных реакций ( [21](#) , [22](#) ). Пути гликолиза, глутаминолиза и синтеза холестерина в моноцитах и макрофагах были идентифицированы как основной механизм, связывающий эпигенетическую перестройку и индукцию улучшенного врожденного иммунитета

([22](#), [23](#)). Таким образом, изменения клеточного метаболизма влияют на эпигенетическое перепрограммирование врожденных иммунных клеток, влияющих на продукцию цитокинов и активных форм кислорода. В связи с этим, тренированный иммунитет регулирует эпигенетические изменения, такие как триметилирование H3K4 и ацетилирование H3K27, оба связанные с активным хроматином, и триметилирование H3K9, репрессивный маркер ([19](#), [22](#), [24](#)). Тренированный иммунитет способствует выработке и высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ , врожденными иммунными клетками при воздействии второго стимула ([14](#), [24](#), [25](#)). Большинство из этих особенностей отличаются от того, что классически было постулировано для врожденной иммунной системы, поскольку тренированный иммунитет вызывает функциональное перепрограммирование внутри врожденных иммунных клеток, которые поддерживают эти клетки в «готовом к реакции» функциональном состоянии в течение длительных периодов времени. Интересно, что, хотя максимальная продолжительность тренированных эффектов иммунитета была зарегистрирована до 3 месяцев ([24](#)), длительный эффект тренированных клеток со способностью усиливать ответы Т-клеток до 1 года возможен ([26](#)), таким образом соединяя врожденное обучение с адаптивными реакциями. Кроме того, хранение специфических длинных пептидов для скрытого продолжительного перекрестного представления с целью выявления цитотоксических Т-лимфоцитов является дополнительной особенностью, которая может быть связана с тренированным иммунитетом в моноцитах и может связывать врожденный и адаптивный импринтинг ([27](#)).

Ярким примером, указывающим на длительные изменения в компартменте врожденного иммунитета, является импринтинг БЦЖ на гемопоэтических стволовых клетках костного мозга и мультипотентных предшественниках, дающий начало эпигенетически модифицированным макрофагам, которые обеспечивают лучшую защиту от вирулентного *M. tuberculosis*, чем наивные макрофаги ([28](#)). В отличие от классической памяти после адаптивного иммунного ответа, долговременные ответы, связанные с тренированным иммунитетом, основаны не на клональной экспансии лимфоцитов, а на перепрограммировании миелоидных клеток стабильными эпигенетическими изменениями (таблица [1](#)).

## ТАБЛИЦА 1

Feature	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	It	It is
Inducers	Pathogens and derived products (PAMPs)	Antigen presentation plus costimulatory signals and cytokines from DCs
Receptors	PRRs	eg. TCR, receptors for costimulation and cytokines
Clonality	No	Yes
Cells	Macrophages, Monocytes, NK, DCs, ILCs, and other innate immune cells	B and T lymphocytes
Memory	Months	Years
Memory mechanism	Epigenetic modifications	Clonal expansion and differentiation

**Таблица 1** . Сходства и различия между тренированным и адаптивным иммунитетом.

Рецепторы распознавания патогенов (PRR), экспрессируемые на врожденных иммунных клетках, включая долгоживущие макрофаги и их предшественники, участвуют в стимуляции тренированного иммунитета. Различные PRR были вовлечены в эту задачу, такие как рецепторы лектина С-типа (CLR) и Nod-подобные рецепторы (NLR). Таким образом, тренировка врожденного иммунитета основана на повышении неспецифического иммунитета к повторному заражению бактериями, грибами или вирусами компонентами, полученными из определенных патогенов ( [19](#) ). Существует множество примеров патоген-ассоциированных молекул с доказательством перекрестной защиты в экспериментальных моделях (таблица [2](#)). Повышенная защита хозяина, индуцированная тренированным иммунитетом, хотя и эффективна против целого ряда патогенов, является неспецифической, поскольку она опосредуется высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\alpha$  и TNF- $\alpha$ , и / или активных форм кислорода (ROS) ( [17](#) ). Роль IL-1 $\alpha$  в устойчивости хозяина к инфекции и то, как TNF- $\alpha$  защищает от инфекций, были недавно обновлены ( [39](#) , [40](#) ). Более высокая резистентность из-за тренированного иммунитета не означает, однако, абсолютную резистентность ко всем типам вторичной инфекции, которая, с другой стороны, может поддерживаться фактами, выходящими за рамки врожденного иммунного ответа. Это может объяснить, почему естественная инфекция, такая как первичная инфекция вирусом гриппа А, может привести к бактериальной пневмонии в результате суперинфекции *Streptococcus pneumoniae* или другие бактериальные штаммы.

**ТАБЛИЦА 2**

Component	Source	Cross-protection	References
UPS antibodies	Mud Gram-negative bacteria, such as <i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	(17)
Peptidoglycan component muramyl dipeptide	Bacteria	Toxoplasma	(18)
Flagellin	Gram-negative bacteria	Gram-positive bacteria <i>Staphylococcus pneumoniae</i> <i>Poliovirus</i>	(19) (20)
Heat $\beta$ -glucan	<i>E. coli</i> Fungi	Influenza virus <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus pneumoniae</i>	(21) (22)
Chitin	Fungi	<i>Staphylococcus aureus</i> or <i>Escherichia coli</i>	(23)
CD3 oligodeoxynucleotide	Bacteria, synthetic	<i>E. coli</i> Influenza virus	(24) (25) (26)

**Таблица 2.** Примеры патоген-ассоциированных молекул с экспериментальным подтверждением перекрестной защиты.

### **Двигающиеся вперед обычные вакцины: обученные вакцины на основе иммунитета (T1bV)**

Использование принципов тренированного иммунитета может привести к появлению следующего поколения противоинфекционных вакцин (41 - 43). Обученные вакцины на основе иммунитета (T1bV) могут обеспечивать широкую защиту далеко за пределами номинальных антигенов, которые они содержат. Путем правильного нацеливания врожденных иммунных клеток на стимуляцию тренированного иммунитета T1bV может усиливать как неспецифические, так и специфические иммунные ответы. Такие ответы также могут быть направлены против патогенных микроорганизмов-свидетелей, с которыми сталкивается хозяин в течение периода тренированного иммунитета.

Вакцины, использующие аттенуированные и / или инактивированные патогены, могут быть примерами T1bV, если они содержат PAMP, способные вызывать PRR, индуцирующие тренированный иммунитет. Различные PRR-лиганды были описаны как обученные стимулы иммунитета, такие как  $\beta$ -глюкан, полученный из *Candida*, или производный BCG мурамилдипептид, запускающий CLR (dectin-1) или NLR (NOD2), соответственно. Следует отметить, что при использовании этих тренировочных стимулов были описаны небольшие различия в том, как они модифицируют клеточный метаболизм врожденных иммунных клеток (22). Это открывает возможность достижения различных результатов тренированного иммунитета в зависимости от набора лигандов PRR, используемых в T1bV. На этом этапе следует отметить, что в контексте вакцины тот факт, что обученные врожденные иммунные клетки могут усиливать адаптивные реакции, имеет важное значение. В связи с этим роль DC,

клеточная связь между врожденным и адаптивным иммунитетом ( [44](#) ), должна быть ключевой. Хотя тренированный иммунитет связан с врожденными клетками, такими как моноциты, макрофаги и NK-клетки ( [19](#) ), тренированная вакцина BCG, стимулирующая иммунитет, также может усиливать гетерологичные Т-клеточные ответы ( [26](#) , [45](#) , [46](#) ). Предполагается, что повышенная экспрессия определенных PRR во врожденных тренированных клетках, а также высвобождение типичных цитокинов врожденного иммунитета, таких как IL-1 $\beta$ , способствуют усилению адаптивных Т-клеточных ответов ( [26](#) ). В этом отношении было показано, что полибактериальная сублингвальная вакцина MV130, которая содержит цельноклеточные инактивированные нагреванием бактерии, усиливает ответы Т-клеток *in vivo* на неродственные антигены, в то же время примируя DC и индуцируя высвобождение IL-1 $\beta$  *in vitro* ( [47](#) ). Описаны DC с высокими иммуностимулирующими свойствами, которые усиливают адаптивные иммунные ответы через высвобождение IL-1 ( [48](#) ). Более того, установлена роль цитокинов семейства IL-1, связанных с воспалением, в определении адаптивных иммунных ответов в отношении дифференцировки клеток Th17 и стимуляции эффекторных функций клеток Th1 ( [49](#) ). Интересно, что эти DC становятся «гиперактивными» путем высвобождения IL-1 $\beta$  в отсутствие гибели клеток благодаря альтернативному воспалительному пути, модулированному некоторыми лигандами TLR микробного происхождения, такими как LPS и пептидогликаны ( [49](#) ). Таким образом, сильные адаптивные иммунные ответы могут стимулироваться определенными стимулами PRR, которые могут дополнять стимулы, индуцирующие тренированный иммунитет.

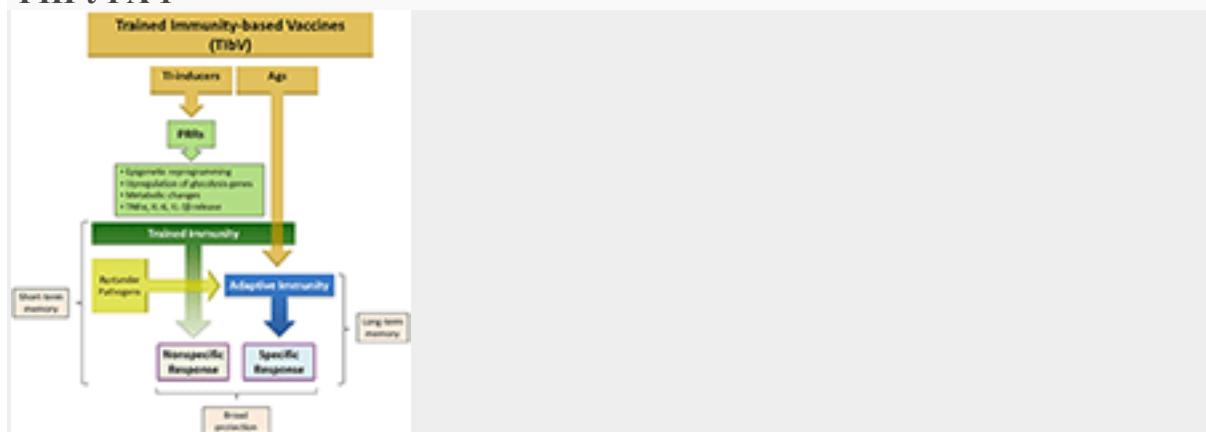
Одним из наиболее интересных аспектов тренированного иммунитета является то, что врожденные иммунные клетки поддерживают примированное функциональное состояние в течение довольно длительного периода времени ( [50](#) ). Как это может длиться более нескольких месяцев ( [26](#) ), усиленные иммунные ответы, индуцированные данным T $\beta$ V, также могут быть применены к возможным патогенам сторонних наблюдателей, с которыми хозяин сталкивался в течение этого периода времени. Таким образом, другим важным аспектом T $\beta$ V является то, что они могут стимулировать как неспецифическую, так и специфическую устойчивость к неродственным патогенам, в то время как тренированный иммунитет все еще присутствует. Это может представлять особый интерес, когда вероятны сопутствующие инфекции патогенными

микроорганизмами, включенными в TИbV, особенно в контексте рецидивирующих инфекций. Таким образом, под эгидой тренированного иммунитета концепция TИbV появляется в качестве новой парадигмы вакцин, направленных на повышение устойчивости хозяина к широкому спектру патогенных микроорганизмов.

Имея в виду вышеупомянутые концепции, предлагаемый термин TИbV может применяться к тем противоинфекционным вакцинам, которые состоят из цельных микроорганизмов или производных продуктов, которые обладают следующими характеристиками (рисунок 1):

- i) Состоит из обученных индукторов иммунитета, то есть определенных PAMP, в дополнение к патоген-специфическим антигенам.
- ii) Предполагается, что он эффективен не только против конкретных патогенных микроорганизмов, на которые направлена вакцина, но и против гетерологичных патогенных микроорганизмов.

**ФИГУРА 1**



**Рисунок 1.** Обученные компоненты вакцин на основе иммунитета. TИbV состоит из двух основных компонентов: (а) индукторы тренированного иммунитета (ТИ): ряд PAMP, которые нацелены на множество PRR, запускающих различные сигнальные пути, которые опосредуют тренированный иммунитет. (б) TИbV-связанные Ags: антигены, ассоциированные с патогенами, действующими как ТИ-индукторы, на которые направлен адаптивный иммунитет. Таким образом, TИbV характеризуются наличием неспецифической устойчивости к Ag, напрямую зависящей от стимуляции тренированного иммунитета, плюс специфической устойчивости к Ag, зависящей от адаптивного иммунитета против компонентов TИbV и возможных патогенных микроорганизмов. PAMP, патоген-ассоциированная молекулярная структура; PRR, рецептор распознавания образов; Ag, антиген.



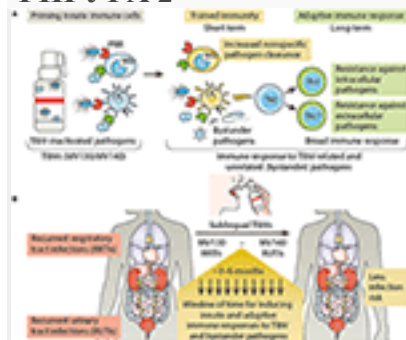
В отличие от обычных вакцин, эффективность T1bV не может быть измерена исключительно с точки зрения специфических ответов на номинальные антигены, включенные в вакцину. В связи с этим, клинический результат, оцениваемый по более низким уровням инфекций в определенных клинических условиях, является необходимым.

### **Примеры нетрадиционных вакцин, которые можно отнести к T1bV**

Вакцины, которые могут попасть в категорию T1bV, включают бактериальные препараты, используемые для рецидивирующих инфекций дыхательных путей или мочевыводящих путей ( [51](#) - [53](#) ). Предыдущие и недавние исследования предоставляют много клинических наблюдений, что комбинации инактивированных бактериальных вакцин вызывают перекрестную защиту от инфекций, вызываемых совершенно разными микроорганизмами ( [41](#) , [54](#) ). В случае сублингвальной вакцины MV130, предназначенной для предотвращения рецидивирующих инфекций дыхательных путей, наблюдалось значительное снижение скорости инфицирования пациента ( [51](#) ). Помимо индукции специфического Т-клеточного иммунитета против бактерий, включенных в MV130, у пролеченных пациентов наблюдалось усиление ответа Т-клеток на неродственные антигены гриппа ( [51](#) ). MV130 запускает сигнальные пути TLR и NLR на DC, высвобождая обученные характерные цитокины иммунитета (TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ ) ( [47](#) ). Кроме того, MV130 способствовал генерации ответов Th1 и Th17 с высокими уровнями IL-10 как *in vitro*, так и *in vivo* на антигены, связанные с MV130 и сторонними наблюдателями ( [47](#) ). Недавнее клиническое исследование, проведенное у детей с рецидивирующими приступами хрипов (в основном вирусной этиологии), продемонстрировало клиническую пользу MV130, а также защиту на экспериментальных моделях респираторных вирусных инфекций с помощью обученных механизмов иммунитета (Nieto et al., Рукопись в процессе подготовки) , Точно так же MV140 - другая сублингвальная цельноклеточная бактериальная вакцина, инактивированная нагреванием, разработанная для предотвращения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей ( [52](#) , [53](#) , [55](#) ), также была эффективна против видов уробактерий, не входящих в ее состав ( [53](#) ). MV140 также запускает высвобождение TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  DCs, хотя и с использованием различных сигнальных путей от MV130, и индуцирует ответы Th1 и Th17 с помощью механизмов, опосредованных CLR и TLRs ( [56](#) ). Таким образом, вакцины как MV130, так и M140 индуцируют высвобождение сходного набора цитокинов, приписываемых тренированному

иммунитету, и способствуют гетерологичным ответам Th1 и Th17 *in vivo*, как описано для вакцин, стимулирующих тренированный иммунитет ( [26](#) ). На рисунке [2](#) обобщены предлагаемые механизмы действия MV130 или MV140 в качестве предполагаемого TИbV. Другие бактериальные препараты, используемые в качестве неспецифических иммуностимуляторов, также могут действовать как обученные индукторы иммунитета (см. Ниже).

**ФИГУРА 2**



**Рисунок 2 .** Обученные основанные на иммунитете вакцины механизмы действия (A) и клинический исход (B), (A) TИbV воздействуют на клетки врожденной иммунной системы, такие как макрофаги / моноциты и DC, индуцируя тренированный иммунитет, что, в свою очередь, приведет к неспецифической резистентности и клиренсу патогена. Кроме того, обученные ДК усиливают ответы T-клеток и дифференцировку T-хелперов (например, Th1 и Th17) против TИbV-связанных и неродственных (патогенов-свидетелей) антигенов. (B) В контексте рецидивирующих инфекций дыхательных путей или мочевыводящих путей, TИbV могут индуцировать защитный период времени, обеспечивая устойчивость хозяина к патогенам, связанным с TИbV и посторонним, в течение этого периода времени, снижая уровень инфицирования. DC, дендритные клетки; Мо, моноцит; PRR, рецептор распознавания образов; Th, T хелперная клетка; Th0, наивные T-клетки; TИbV, обученная вакцина на основе иммунитета. MV130, полибактериальная вакцина, содержащая цельноклеточные термоинактивированные бактерии, которые вызывают частые инфекции в дыхательных путях. MV140, полибактериальная вакцина, содержащая цельноклеточные термоинактивированные бактерии, которые вызывают частые инфекции в мочевых путях.

**Обычные вакцины с ассоциированными эффектами тренированного иммунитета в качестве потенциального TИbV**

Было показано, что ряд обычных противоиных вакцин, большинство из которых содержат живые аттенуированные патогены, индуцируют, помимо предполагаемой специфической памяти, широкую защиту с помощью неспецифических механизмов ( [46](#) , [58](#) ). Поэтому их можно рассматривать в рамках категории T<sub>IV</sub> при условии, что такие механизмы связаны с тренированным иммунитетом. Если бы это было так, можно использовать врожденную память как часть стратегии вакцинации этими вакцинами.

## **BCG**

Как упомянуто выше, большинство исследований, в которых изучались и выяснялись механизмы тренированного иммунитета, проводились с БЦЖ в качестве модели. Рандомизированные контролируемые испытания, проведенные в Гвинее-Бисау с младенцами с низкой массой тела при ранней вакцинации против туберкулеза с помощью БЦЖ, продемонстрировали явные положительные эффекты, снижающие смертность от всех причин, особенно вследствие сепсиса у новорожденных, респираторных инфекций и лихорадки ( [9](#) ). Влияние вакцинации новорожденных BCG на подгруппы T и B лимфоцитов у детей в Дании, однако, продемонстрировало ограниченное влияние ( [57](#) ) и не повлияло на инфекции, о которых сообщалось родителями ( [59](#) ). Неизвестно, могут ли клинические условия в разных популяциях, подверженных воздействию высоких и низких показателей патогенных микроорганизмов, объяснить эти различные результаты. Недавно Arts et al. продемонстрировали, что вакцинация БЦЖ обеспечивает защиту от вирусной инфекции ( [25](#) ). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании с БЦЖ все добровольцы получали вакцину против желтой лихорадки через 1 месяц после БЦЖ в качестве экспериментальной легкой вирусной инфекции. Добровольцы, вакцинированные БЦЖ, продемонстрировали значительное снижение вирусемии по сравнению с группой, получавшей плацебо, что сильно коррелировало с повышенной выработкой IL-1 $\beta$  ( [25](#) ). Сообщалось, что в некоторых экспериментальных моделях вирусной инфекции иммунизация БЦЖ обеспечивает неспецифическую защиту; но не во всех, указывая на то, что путь и доза введения БЦЖ могут быть важны ( [60](#) ).

БЦЖ в настоящее время используется в качестве местной иммунотерапии при раке мочевого пузыря ( [61](#) ). Интересно, что Buffen и cols. продемонстрировали, что

противоопухолевые эффекты БЦЖ зависели от тренированного иммунитета ( [62](#) ). В дополнение к неспецифическому цитотоксическому действию опухолевых клеток на врожденные клетки, прошедшие тренировку БЦЖ, они могут усиливать реакции опухолеспецифических Т-клеток, поскольку после успешной терапии БЦЖ в моче восстанавливается массивное накопление опухолеспецифических Т-лимфоцитов ( [63](#) ). Поскольку эндогенные опухолевые антигены могут действовать в качестве антигенов-наблюдателей под эгидой тренированного иммунитета, это открывает возможность TbV в качестве иммуностимуляторов вне антиинфекционных целей, например иммунотерапии опухолей. Фактически, пионерские исследования Уильяма Коли в области иммунотерапии рака были основаны на введении бактериальных продуктов больным раком ( [64](#) ).

### **Вакцинация Вирус**

Живой вирус коровьей оспы успешно использовался против оспы вплоть до его ликвидации в 1977 году. Два обсервационных исследования, проведенных в Африке, показали, что взрослые, получившие прививку от оспы, имеют значительно более низкий риск смертности, причем у женщин этот эффект сильнее, чем у мужчин ( [65](#) , [66](#) ). Поскольку оба исследования были проведены, когда оспа уже была ликвидирована и, следовательно, при отсутствии целевой инфекции положительные эффекты обязательно являются неспецифическими. Способность подмножества НК-клеток проявлять определенные аспекты врожденной памяти после заражения вирусом коровьей оспы была обнаружена Gillard et al. в 2011 году. Они продемонстрировали, что эта врожденная память обеспечивает защиту хозяина от последующей системной инфекции смертельной дозой вируса коровьей оспы, в некоторых случаях приводящей к полному очищению от обнаруживаемого вируса ( [67](#) ).

### **Вакцина против гриппа**

Было показано, что трехвалентная живая аттенуированная вакцина против гриппа обеспечивает непрямую защиту от респираторных заболеваний у детей ( [68](#) ).

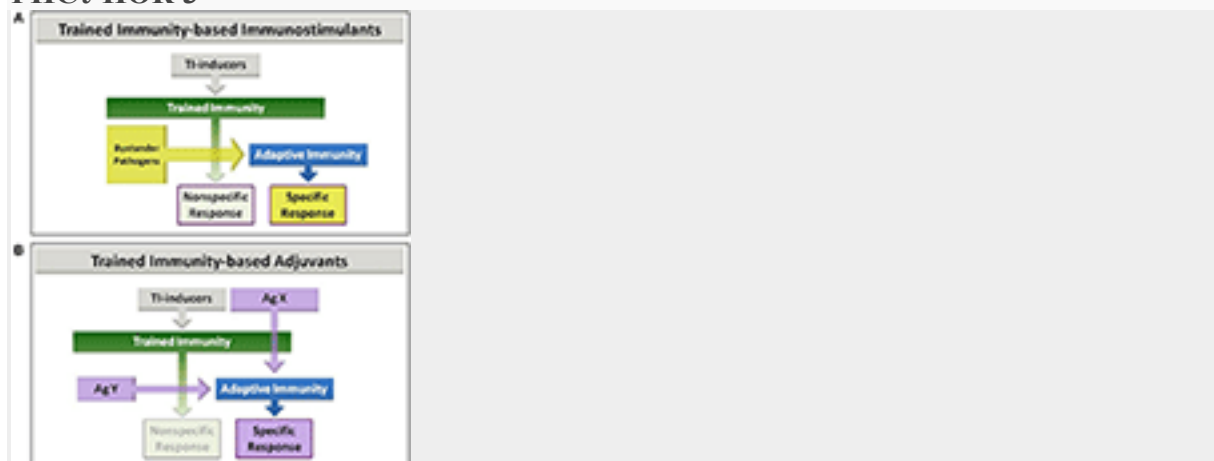
Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус гриппа имеют общие черты, включая активацию врожденного иммунитета через PRR, такие как TLR3, TLR7 и ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой (RIG-I) ( [69](#) , [70](#) ). Было показано, что

адаптированная к холоду живая аттенуированная вакцина против гриппа (CAIV) обеспечивает неспецифическую перекрестную защиту от RSV в мышинной модели инфекции (71). Результаты показали, что эта вакцинация вызывает местные иммунные ответы, которые обеспечивают широкий спектр противовирусного иммунитета, включая защиту от RSV, и что TLR3- и TLR7-опосредованный врожденный иммунитет играет важную роль в защите от RSV (71).

### Иммуностимуляторы и адъюванты как предполагаемый TИbV

В дополнение к описанным выше примерам, вероятно, что другие бактерии, грибы и вирусные препараты, используемые в качестве иммуностимуляторов для различных состояний, могут способствовать тренированному иммунитету, если содержат подходящие индукторы. В этом отношении,  $\beta$ -глюкан, полученный из *Candida*, является примером парадигмы, поскольку он является хорошо известным индуктором тренированного иммунитета через дектин-1 (14). На этом этапе следует отметить, что обученные иммуностимуляторы на основе иммунитета могут рассматриваться в рамках концепции TИbV, поскольку под эгидой тренированного иммунитета они могут усиливать врожденные и адаптивные реакции на патогены сторонних наблюдателей и их соответствующие антигены (рис. 3A).

### РИСУНОК 3



**Рисунок 3.** Обученные иммуностимуляторы на основе иммунитета (A) и адъюванты (B). (A) Иммуностимуляторы: тренированные индукторы иммунитета (TI), которые усиливают как неспецифический, так и адаптивный иммунный ответ на возможные патогены, которые могут быть свидетелями. (B) Адъюванты: индукторы тренированного иммунитета (TI), которые комбинируются с антигеном. Этот последний

может быть доставлен совместно с индукторами ТП в той же вакцине (AgX) или позже (AgY) в двухэтапном процессе, как только будет достигнут тренированный иммунитет.

В 1986 г. Vistoni et al. продемонстрировали, что системное заражение мышей авирулентным штаммом *S. albicans* обеспечивает защиту не только от последующего внутривенного заражения патогенным штаммом *S. albicans*, но и *S. aureus* (72). Совсем недавно было показано, что защита от вторичной летальной инфекции может быть достигнута с помощью  $\beta$ -глюкана и зависит от эпигенетического перепрограммирования, связанного с тренированным иммунитетом (14). Хотя иммуностимулирующее действие  $\beta$ -глюканов известно в течение десятилетий (73), молекулярные механизмы начали понимать в последние несколько лет (19, 21). Потенциал перорального  $\beta$ -глюкана в качестве «иммунного тренера» был проанализирован в пилотном исследовании на здоровых добровольцах (74). Врожденные иммунные ответы были впоследствии оценены в мононуклеарных клетках периферической крови повторно стимулировали *in пробирке* с *S. Albicans*. Тем не менее, результаты показали отсутствие продукции цитокинов или микробицидной активности, что может быть связано с несколькими причинами, включая дозу и способ введения (74).

Имуностимулятор OM-85 представляет собой смесь бактериальных лизатов для перорального введения, способную усиливать защиту на мышинной модели респираторной вирусной инфекции, снижая вирусную нагрузку в легких после экспериментальной инфекции (75). Он также уменьшал риновирусную инфекцию эпителиальных клеток легких (76) и играл защитную роль в моделях вирусных / бактериальных респираторных инфекций, уменьшая симптомы заболевания и улучшая выживаемость (77). OM-85 продемонстрировал клиническую эффективность, снижая частоту, распространенность и / или продолжительность инфекций у детей и взрослых (78 - 80). Неизвестно, зависят ли механизмы перекрестной защиты этого и подобных иммуностимуляторов от тренированного иммунитета, но, скорее всего, это аналогично бактериальным вакцинам, описанным выше.

Другой аспект обученных иммуностимуляторов на основе иммунитета заключается в том, что они могут считаться адъювантами в сочетании с другими антигенами, на которые ожидается усиленный иммунный ответ (Figure 3B; AgX). Таким образом, ТПv, содержащие экзогенные или химерные антигены, могут быть предоставлены. Эта

возможность была недавно описана для использования БЦЖ в качестве адъюванта для вакцинации поверхностным антигеном рекомбинантного гепатита В (rHBsAg) ([81](#)). Даже если антиген можно вводить на втором этапе после индукции тренированного иммунитета (рис. [3B](#)); AGY). В этой композиции T1bV разделен на два отдельных элемента: обученный индуктор иммунитета и сам антиген. В этом смысле влияние BCG на ответы антител и цитокинов на вакцинацию новорожденных людей уже было описано ([82](#)). Любая комбинация может быть использована для разработки новых вакцин с очень специфичными, но низкими антигенными молекулами, такими как синтетические пептиды, разработанные с помощью обратной вакцинологии.

### **Клинические применения T1bV**

Разработка T1bV может представлять преимущество перед обычными вакцинами в определенных условиях. Под тренированным зонтиком иммунитета можно ожидать более широких и более сильных иммунных ответов без ограничений специфичности антигена. Некоторые приложения включают в себя следующее:

1. Когда обычные вакцины недоступны для патогенных микроорганизмов, которые вызывают рецидивирующие инфекции, такие как те, которые ответственны за многие респираторные и мочевые инфекции, наиболее распространенные инфекции у людей ([83](#), [84](#)). На этом этапе интересно отметить, что во время вспышки пандемии гриппа 1918 года (испанский грипп) бактериальные вакцины использовались в профилактических целях с довольно удивительным успехом, учитывая вирусную природу инфекции. Хотя это наблюдение можно объяснить простой профилактикой вторичных инфекций *S. pneumoniae*, которая была включена во многие из этих вакцин ([85](#)), не взаимоисключающей альтернативой может быть то, что они действуют, вызывая тренированный иммунитет, то есть, как T1bV, действительно защищающий от инфекции гриппа.
2. Предотвратить заболевание, при котором бактерии и вирусные коинфекции играют важную роль, например обострения астмы ([86](#)).
3. Когда направлено на патогены с высокой частотой мутаций, такие как вирус гриппа ([87](#), [88](#)). Широкий спектр T1bV может обойти избирательное давление высокоспецифичных вакцин. Это также может применяться для предотвращения появления новых штаммов бактерий при обычной вакцинации, как это происходит с вакцинами, направленными на конкретные пневмококковые серотипы ([89](#)).

4. При использовании в профилактических целях для людей, подверженных инфекциям, для которых нет вакцин, т.е. детей и пожилых людей, которые подвержены инфекциям слизистой оболочки ( [90](#), [91](#) ). Также при определенных состояниях иммунодефицита, при которых часто сохраняется врожденный иммунитет. В этом смысле T1bV может быть достижимой альтернативой использованию широкого спектра антибиотиков в профилактических целях при рецидивирующих инфекциях ( [92](#), [93](#) ).
5. Восстановление иммунной реакции в клинических условиях, связанных с иммунным параличом, таких как тяжелый сепсис и / или злокачественные процессы ( [94](#) )

Кроме того, концепция T1bV может применяться к разработке вакцин, направленных на интересующий антиген, независимо от того, комбинируется он или нет с тренированными стимулами иммунитета. Как упомянуто выше, эта концепция также широка, и T1bV можно рассматривать как иммуностимуляторы для эндогенных (случайных) патогенов или как тип адъюванта для любого антигена. Хотя все эти применения представляют первостепенный клинический интерес, необходимо проявлять осторожность в отношении потенциальной вредной функции тренированного иммунитета у пациентов, страдающих заболеваниями, характеризующимися чрезмерным воспалением. Этот потенциальный вредный эффект тренированного иммунитета может относиться к атеросклерозу ( [95](#) ), сердечно-сосудистым событиям ( [96](#) ), подагре ( [97](#) ), а также различные аутоиммунные заболевания и ауто-воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка или синдром гипер-IgD ( [98](#) ), где моноциты / макрофаги демонстрируют вредный тренированный иммуноподобный фенотип. Точно так же тренированная микроглия была связана с неврологическими расстройствами и инсультом ( [99](#) ). Современные знания, однако, не поддерживают такую вредную роль для T1bV: (a) Из-за их характера тренированный иммунитет, скорее всего, будет иметь временный, а не постоянный эффект, давая системе необходимую пластичность, чтобы избежать долгосрочного потенциально вредного воздействия. последствия; (b) по крайней мере в двух моделях (MV130 и MV140) было показано, что T1bV индуцирует выработку регуляторного цитокина IL-10 DC и Т-клетками как *in vitro*, так *in vivo* ( [47](#), [56](#) ); (c) Было показано, что MV130 уменьшает рецидивирующие инфекции у пациентов с ревматоидным артритом без побочных эффектов (Candelas et al., рукопись в процессе



подготовки), наблюдение также отмечено с другими иммуностимуляторами, полученными из бактерий ([100](#), [101](#)).

Многие в настоящее время лицензированные вакцины состоят из цельных или инактивированных патогенов; однако в последнее время произошел сдвиг в сторону использования более простых молекул, таких как высокоочищенные антигены, рекомбинантные или синтетические пептиды или ДНК-вакцины. Вычислительный анализ генетических последовательностей в настоящее время используется для прогнозирования всего нескольких Т-клеточных эпитопов, подходящих для большинства молекул HLA ([102](#)), а также для поиска антигенов с помощью так называемой обратной вакцинологии ([103](#)). В то время как эти вакцины нового поколения направлены на получение довольно специфического побочного ответа, они слабо иммуногенны в отсутствие надлежащих адъювантов. Таким образом, для придания защитного иммунитета стратегией может быть сочетание адъювантного потенциала тренированного иммунитета с выбранными антигенными эпитопами. Важным аспектом, который следует принимать во внимание, является то, что еще не известно, вызывают ли все обученные стимулы иммунитета одинаковое функциональное поведение на врожденных иммунных клетках в отношении стимулирования ответов Т-клеток. Поскольку разные PRR-лиганды могут запускать разные пути активации клеток с аддитивным, синергетическим и противоположным эффектами на ключевые функции клеток ([44](#)), вероятно, существует более одной обученной функциональной программы иммунитета. Таким образом, одну и ту же молекулу антигена можно в конечном итоге комбинировать с различными тренированными стимулами иммунитета для адаптации лучшего желаемого Т-клеточного ответа, как в настоящее время делают с другими адъювантами. В связи с этим недавно были описаны агонисты TLR8, которые имитируют иммуномодулирующие эффекты БЦЖ и усиливают врожденные и адаптивные иммунные ответы ([104](#)).

### **Будущие направления**

Для успешного развития потенциала T1bV требуется много знаний в этой области. Хотя их основное преимущество заключается в том, что они широко действуют на различные патогены и их потенциал в качестве нового подхода к иммунотерапии как инфекционных, так и даже неинфекционных заболеваний, связанных с иммунитетом,

таких как иммунотерапия рака, очевиден, их масштабы и ограничения могут зависеть от их состава. Характер ответа, индуцируемого в врожденных иммунных клетках хозяина специфическим тренировочным стимулом, может также диктовать продолжительность и взаимодействие с продолжающимися специфическими ответами. Несмотря на полезные эффекты Tbv, индуцирующие тренированный иммунитет как механизм защиты хозяина, нельзя исключать любой возможный вредный эффект при индукции и / или поддержании аутоиммунных расстройств, независимо от того, что современные данные не подтверждают такую вредную роль. Для полного понимания преимуществ и ограничений Tbv необходимо провести дополнительные исследования. Кроме того, показание Tbv может учитывать несколько факторов, таких как прием лекарств ([105](#)) или диета ([106](#)), которая может влиять на индукцию тренированного иммунитета или его активационный статус соответственно. Наконец, тренированные стимуляторы и / или адъюванты на основе иммунитета расширяют спектр моделей *in-silico* для прогнозирования иммунных реакций. Таким образом, поиск новых комбинаций кандидатов в качестве обученных адъювантов на основе иммунитета для улучшения целей иммунизации в качестве Tbv обозначен как новая и перспективная конструкция вакцины.

### **Вклад автора**

SS-R, LC и JS провели поиск литературы, отобрали исследования и написали рукопись. MN, DS и critP сыграли решающую роль в редактировании рукописи, окончательной версии и утверждении.

### **Заявление о конфликте интересов**

JS является генеральным директором Immunotek SL, фармацевтической компании, которая производит бактериальные вакцины. ЛНР является сотрудником Иммунотек. SS-R, DS и haveP получили исследовательские гранты от Immunotek.

Редактор обработки объявил о совместной принадлежности, хотя и о другом сотрудничестве, с двумя из авторов OP и SS-R.

Оставшийся автор заявляет, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

### **Подтверждения**

Мы благодарны доктору Мигелю Казанову за полезное обсуждение. MN был поддержан грантом Спинозы Нидерландской организации научных исследований.