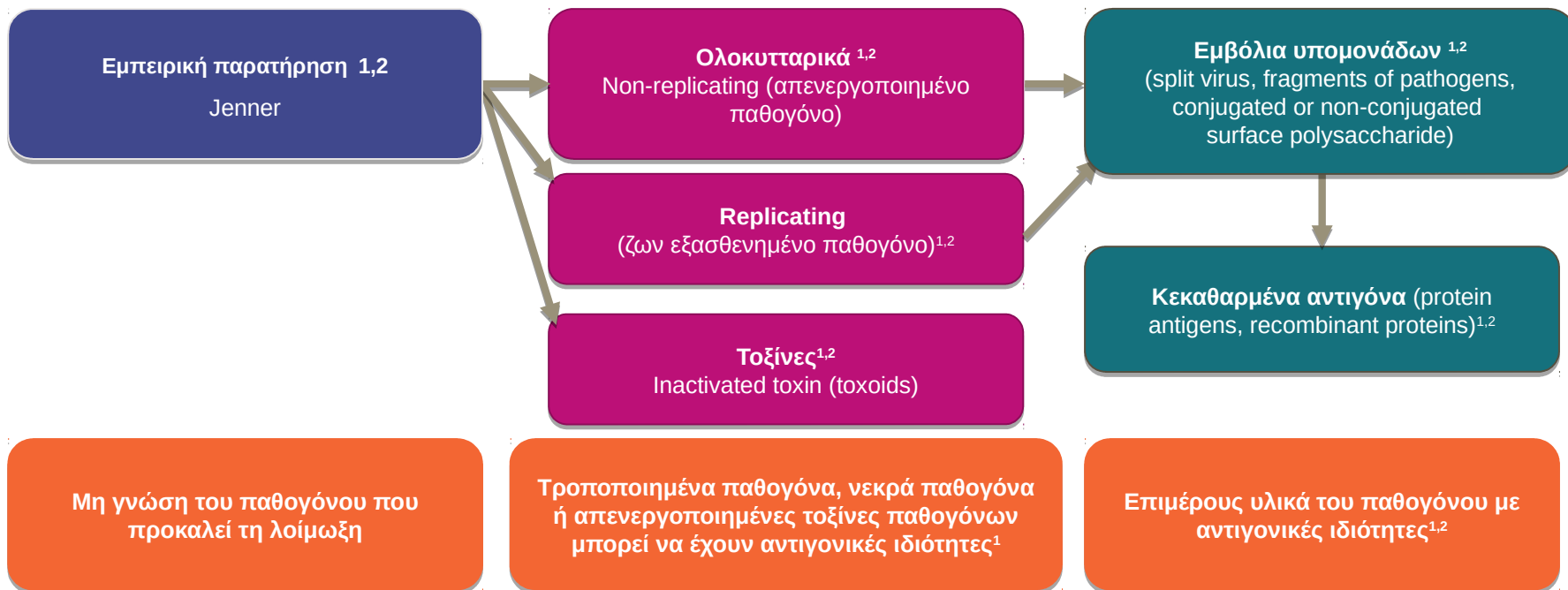


Είμαι εργαζόμενος στην εταιρεία GSK

1. Introduction to vaccine technology (Εισαγωγή στην Τεχνολογία Εμβολίων)
2. Bioconjugation (Βιοσύζευξη)
3. Viral vectors (Ιικοί Φορείς)
4. Synthetic biology (Συνθετική Βιολογία)
5. Generalised modules for membrane antigens (GMMA) (Γενικευμένοι Φορείς για Μεμβρανικά Αντιγόνα)
6. Combination of Adjuvants (Συνδυασμός Ανοσοενισχυτικών)
7. Structural vaccinology (Δομική Εμβολιολογία)
8. Reverse vaccinology (Αντίστροφη Μηχανική Ανάπτυξης Εμβολίων)
9. Platform technology: perspectives to improve vaccine development (Τεχνολογία Πλατφόρμας)



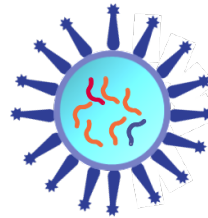
Ολοκυτταρικά



Ζων εξασθενημένο



Απενεργοποιημένο



Ανασυνδυσασμένο

Τμήματα παθογόνου



Θραύσματα & υπομονάδες παθογόνου (split & subunit)



Ανασυνδυσασμένες πρωτεΐνες

Η επιλογή αντιγόνου καθορίζεται από:

Τι προσφέρει βέλτιστα αποτελέσματα όσον αφορά την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα

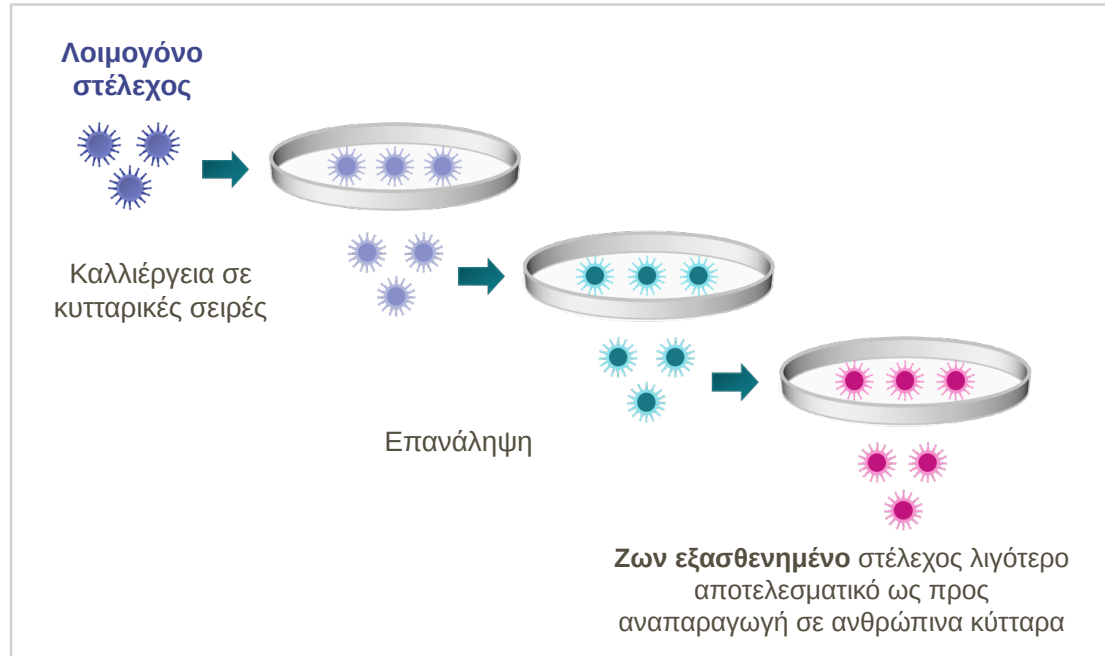
Τι είναι εφικτό χρησιμοποιώντας τη διαθέσιμη τεχνολογία

Ολοκυτταρικά: ζώντα εξασθενημένα



Ζώντα-
εξασθενημένα

Ζωντανά εμβόλια που είναι κατάλληλα για αναπαραγωγή παρασκευάζονται είτε με τη χρήση ενός γενετικά τροποποιημένου οργανισμού που αναπτύσσεται σε καλλιέργεια είτε με εξασθένηση του ίδιου του παθογόνου



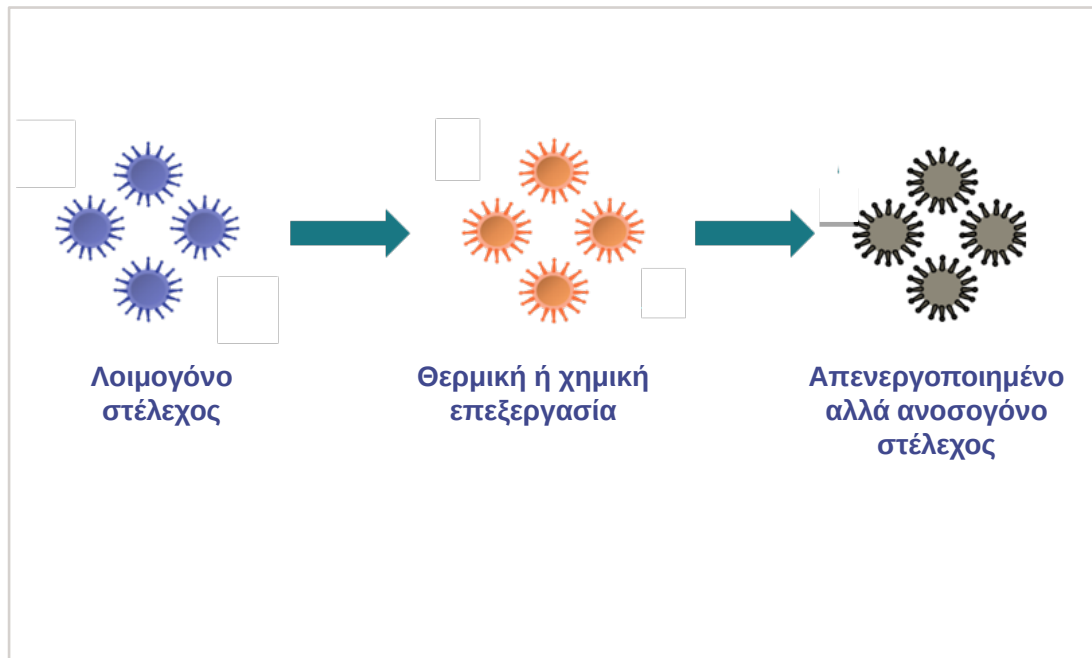
Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011; Leroux-Roels G *et al.* 2011

Ολοκυτταρικά: Απενεργοποιημένα στελέχη



Απενεργοποιημένα

Εμβόλια που παράγονται από νεκρά (ή, στην περίπτωση ιών, αδρανοποιημένων) παθογόνα που δεν μπορούν να αναπαραχθούν

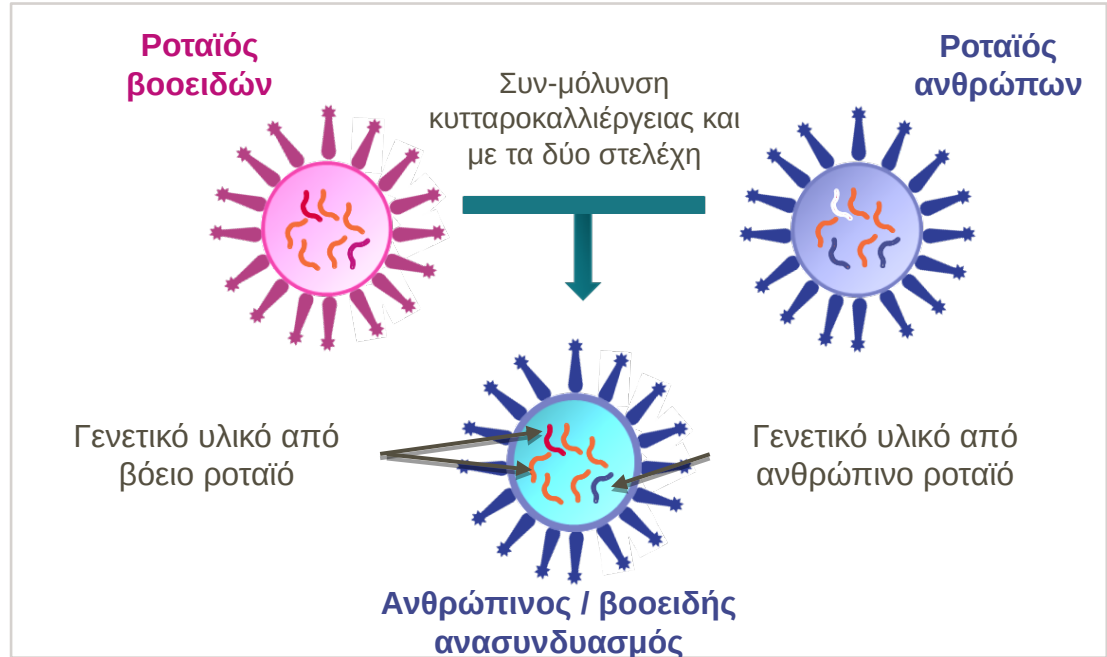


Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011; Leroux-Roels G *et al.* 2011

Ολοκυτταρικά: Ανασυνδυασμένα



Τα ανασυνδυασμένα εμβόλια είναι ένας υποτύπος των εξασθενημένων εμβολίων που περιέχουν γενετικό υλικό από τουλάχιστον δύο διαφορετικά στελέχη του ίδιου παθογόνου

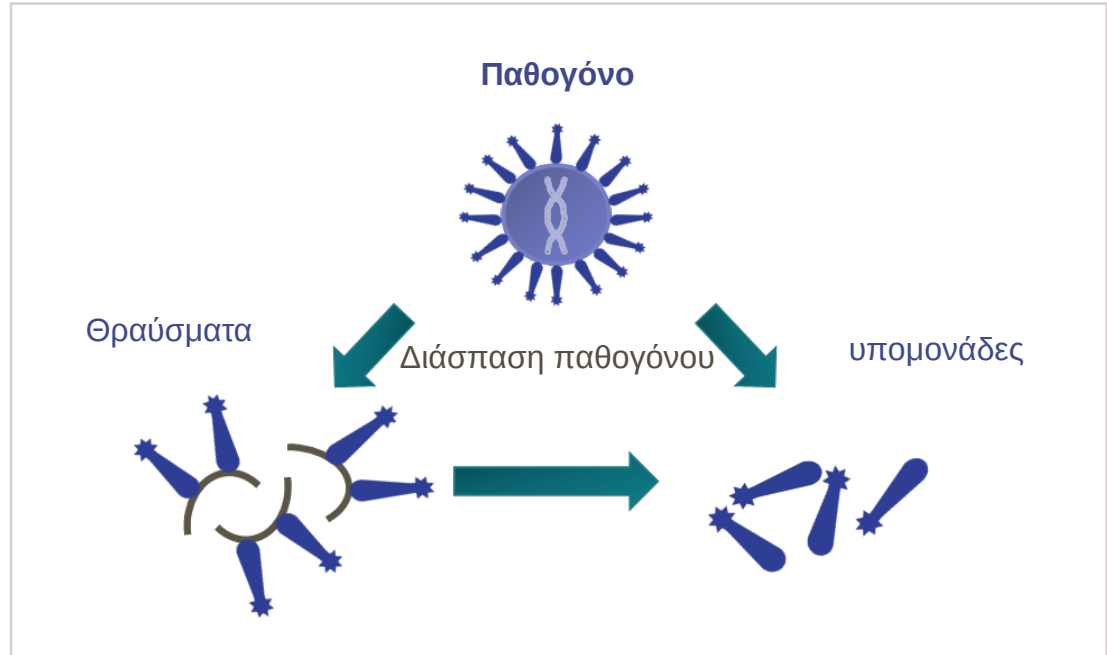


Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011; Bonanni P, Santos JI. 2011

Αντιγονικά τμήματα παθογόνου: Θραύσματα & υπομονάδες (split & subunit)



Εμβόλια που προέρχονται από φυσικό διαχωρισμό και / ή κλασμάτωση ολόκληρου του παθογόνου σε μικρότερα συστατικά

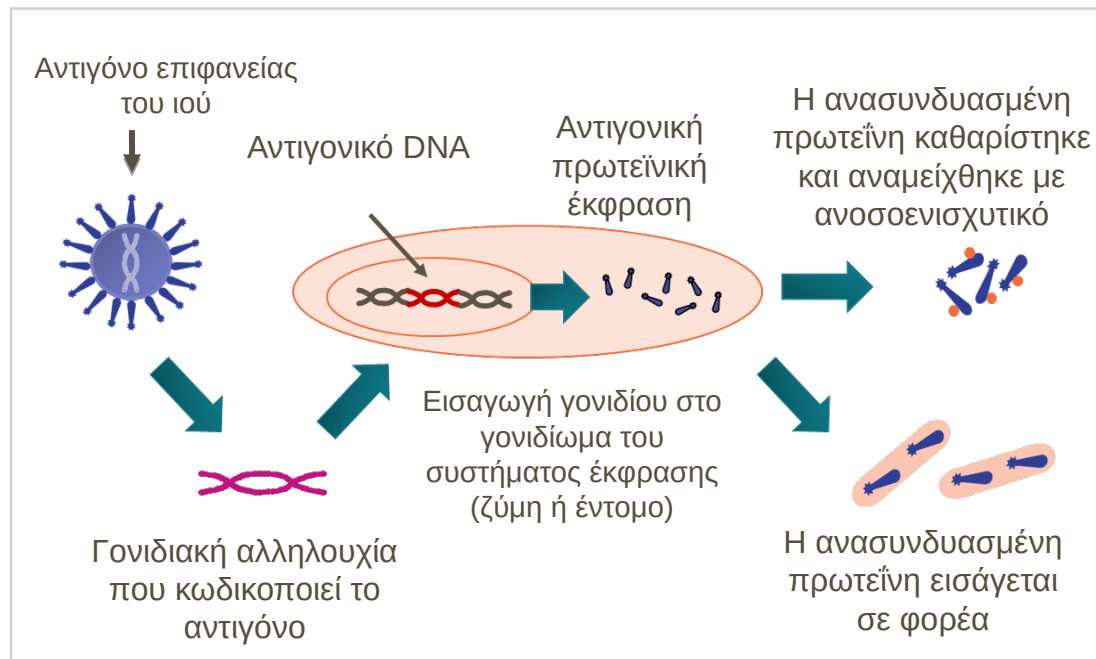


Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011; Leroux-Roels G *et al.* 2011

Αντιγονικά τμήματα παθογόνου: ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες



Εμβόλια που παράγονται με την εισαγωγή του γονιδίου που κωδικοποιεί την αντιγονική πρωτεΐνη σε ένα σύστημα έκφρασης που παράγει υψηλά επίπεδα του ειδικού αντιγόνου *in vitro*

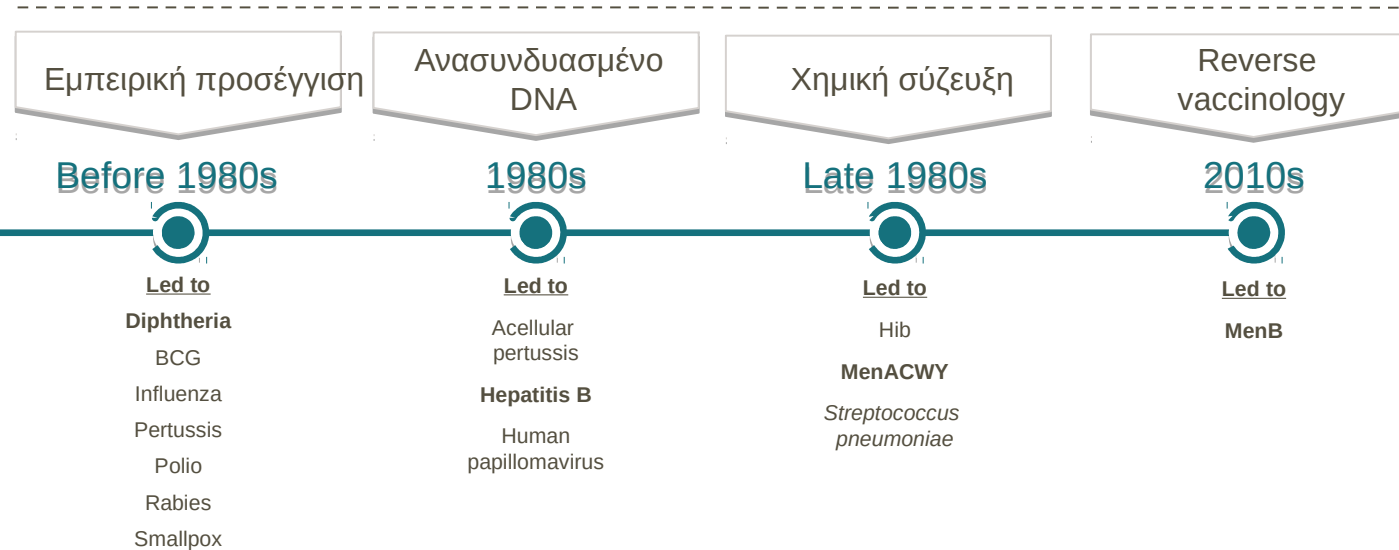


Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011

Ορισμένες από τις τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των σημερινών εμβολίων έχουν χρησιμοποιηθεί για αρκετές δεκαετίες



Τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή εμβολίων με άδεια κυκλοφορίας

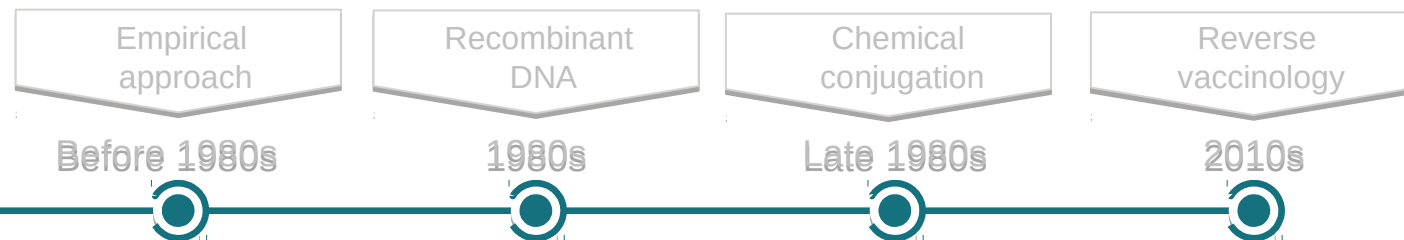


BCG, Bacillus Calmette–Guérin; GMMa, generalised modules for membrane antigens; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; Men, meningococcus

Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις έχουν δημιουργήσει τις δυνατότητες για πολλά νέα αντιγόνα και ανοσοενισχυτικά



Technologies used to produce currently licensed vaccines



Καινοτόμες τεχνολογίες

Συνθετική βιολογία *
Δομική εμβολιολογία
GMMA
Ιικοί φορείς †
Βιοσυζεύξη
Νέα / βελτιωμένα
ανοσοενισχυτικά

Νέο κύμα τεχνολογιών με δυνατότητα βελτίωσης της αποτελεσματικότητας και της παρασκευής εμβολίων

*Synthetic biology includes self-amplifying mRNA (SAM) vaccines

†Viral vectors include adenovirus vectors

BCG, Bacillus Calmette–Guérin; GMMA, generalised modules for membrane antigens; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; Men, meningococcus

Η τεχνολογία των εμβολίων έχει φέρει επανάσταση τα τελευταία 30 χρόνια



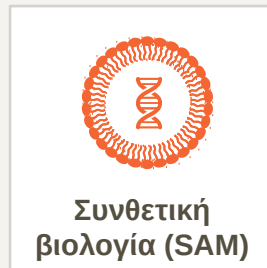
Νέες τεχνολογιών επέτρεψαν την ανάπτυξη εμβολίων που προηγουμένως δεν ήταν δυνατά και οδήγησε σε βελτιώσεις στην ασφάλεια των εμβολίων

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Immunol*, Rappuoli R et al., Nov 4;11(12):865-72. doi: 10.1038/nri3085, copyright 2011

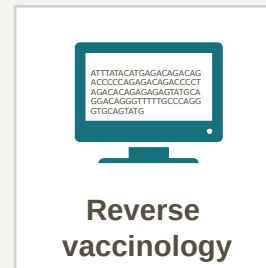
Η GSK έχει πολλά εμβόλια στην ανάπτυξη χρησιμοποιώντας καινοτόμες game-changing τεχνολογίες



Νέες τεχνολογίες



Υπάρχουσα Τεχνολογία



Μερικά από τα πλεονεκτήματα των νέων τεχνολογιών



Νέο κύμα τεχνολογιών μπορεί να αντιμετωπίσει τις ανεκπλήρωτες ανάγκες στην ανάπτυξη εμβολίων

	Βελτιωμένη αποτελεσματικότητα εμβολίου	Ταχεία ανάπτυξη εμβολίου	Επιταχυνόμενη ανακάλυψη αντιγόνων	Απλοποιημένη παρασκευή	Μείωση κόστους
Βιοσύζευξη ¹					
Αδενοϊκοί φορείς ²					
Συνθετική Βιολογία (SAM) ³⁻⁵					
Δομική εμβολιολογία ⁶					
GMMA ⁷					
Συστήματα ανοσοενισχυτικών ⁸					

GMMA, generalised modules for membrane antigens; SAM, self-amplifying mRNA

1. LimmaTech Biologics, 2017. <http://www.lmtbio.com/technology/bioconjugates-as-vaccines> (accessed November 2017);
2. Colloca S *et al. Sci Transl Med* 2012;4:115ra2;
3. Kindsmüller K, Wagner R. *Hum Vacc* 2011;7:658–662;
4. Ulmer JB *et al. Expert Opin Drug Discov* 2015;10:101–106;
5. Geall AJ *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:14604–14609;
6. Dormitzer PR *et al. Trends Biotechnol* 2008;26:659–667;
7. Berlanda Scorza F *et al. PLoS ONE* 2012;7:e35616;
8. Di Pasquale A *et al. Vaccines* 2015;3:320–343

Η GSK χρησιμοποιεί καινοτόμες τεχνολογίες για την ανάπτυξη εμβολίων για την προστασία ασθενειών καθ 'όλη τη διάρκεια ζωής



Καινοτόμες τεχνολογίες

Αδενοϊκοί φορείς¹

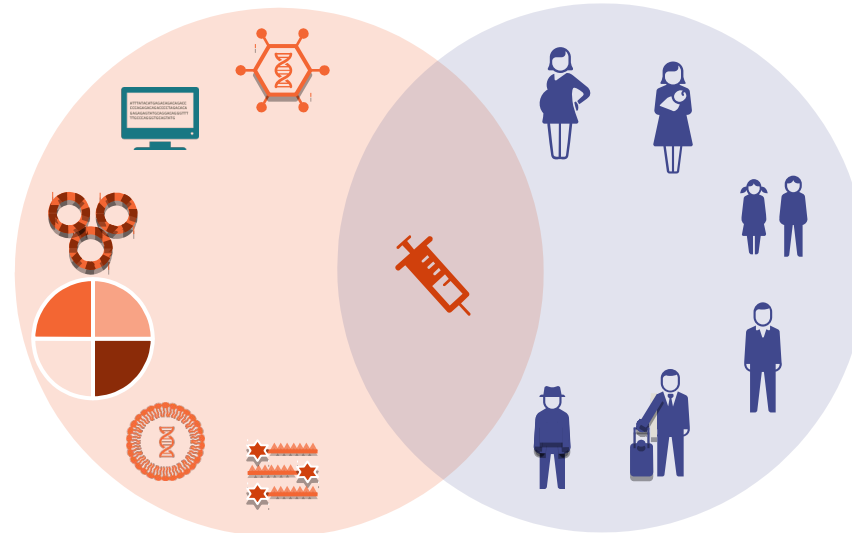
Reverse vaccinology²

GMMA³

GSK Adjuvant Systems⁴

Συνθετική Βιολογία (SAM)⁵

Βιοσύζευξη⁶



Εμβόλια για όλους

Μητρική ανοσοποίηση⁷

Παιδιατρικά⁸

Βρεφικά⁹

Εφήβων⁸

Ενηλίκων

Ταξιδιωτών⁸

Επαγγελματική υγεία, π.χ. εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας, στρατός^{9,10}

Μεγαλύτεροι ενήλικες⁹

GMMA, generalised modules of membrane antigens; SAM, self-amplifying mRNA

1. Ledgerwood JE et al. *N Engl J Med* 2017;376:928–938; 2. Rappuoli R. *Curr Opin Microbiol* 2000;3:445–450; 3. Gerke C et al. *PLoS ONE* 2015;10:e0134478; 4. Di Pasquale A et al. *Vaccines* 2015;3:320–343; 5. Morrison C. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:521–522; 6. LimmaTech Biologics, 2017. <http://www.limma.com/technology/bioconjugates-as-vaccines>; 7. GSK, 2016. Maternal immunisation: Helping protect mums and babies. <https://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science/patients-consumers/maternal-immunisation-helping-protect-mums-and-babies/>; 8. GSK, 2017. Vaccines. <http://www.gsk.com/en-gb/about-us/what-we-do/vaccines/>; 9. GSK. Our vaccines. <http://www.gsk.com/en-gb/products/our-vaccines/#tab-2>; 10. GSK, 2015. Ebola vaccine R&D. <https://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science/access-to-healthcare/ebola-vaccine-rd/> (all websites accessed November 2017)

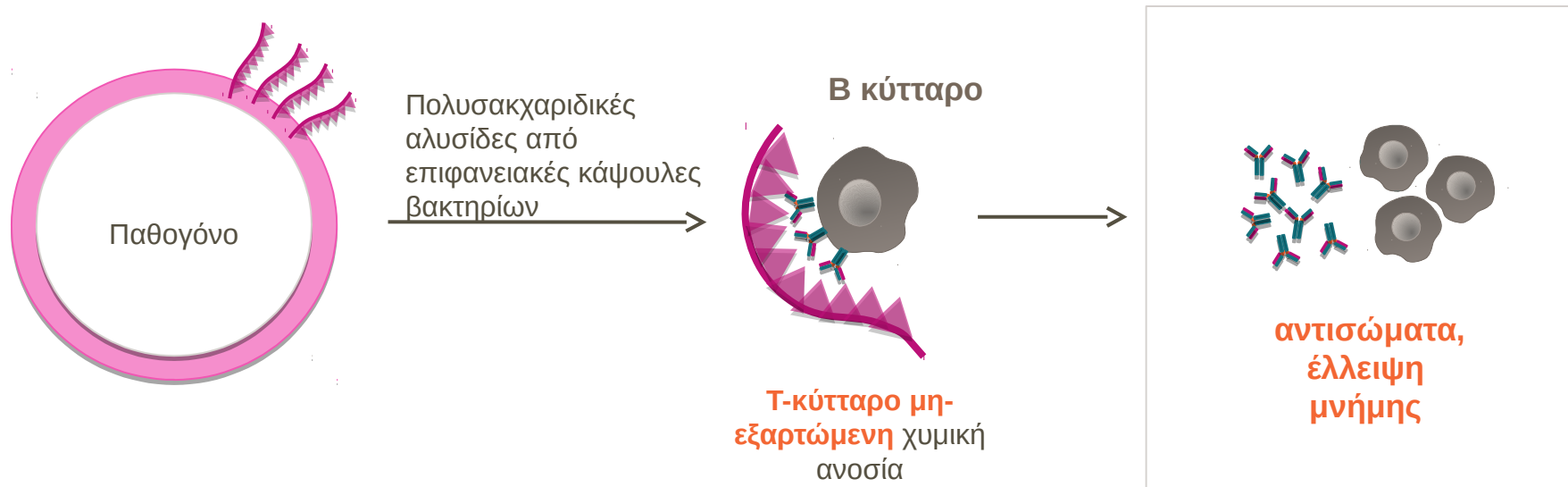


Βιοσύζευξη

Τι είναι ένα εμβόλιο πολυσακχαρίτη;



Οι πολυσακχαρίτες από την επιφάνεια των βακτηρίων αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα

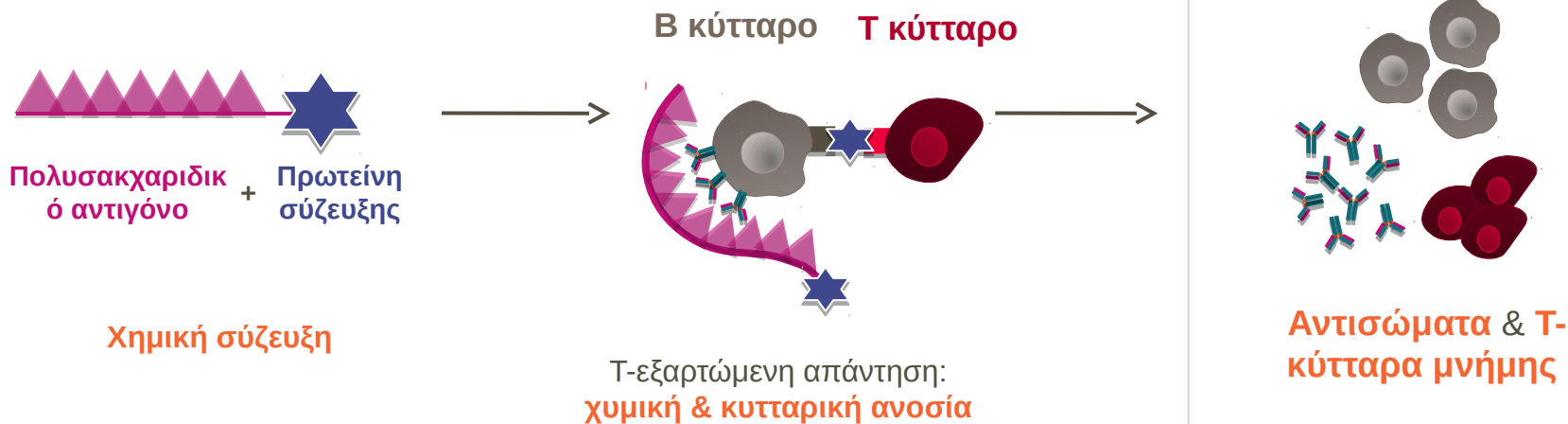


From *Perspectives in Vaccinology*, Vol 1, Strugnell R *et al.*, Vaccine antigens, Pages 61–88, Copyright 2011, with permission from Elsevier

Τι είναι ένα εμβόλιο πολυσακχαρίτη;



Οι πολυσακχαρίτες που συζεύγνυνται χημικά με πρωτεΐνες επάγουν απόκριση μνήμης Τ-κυττάρων

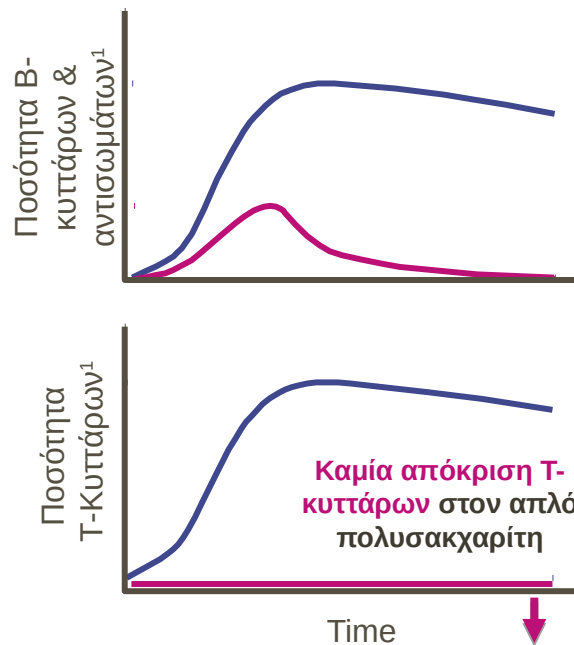


From *Perspectives in Vaccinology*, Vol 1, Strugnell R *et al.*, Vaccine antigens, Pages 61–88, Copyright 2011, with permission from Elsevier

Συζευγμένα vs πολυσακχαριδικά εμβόλια



Τα συζευγμένα εμβόλια ξεπερνούν ορισμένους από τους περιορισμούς των πολυσακχαριδικών



	Πολυσακχαριδικά εμβόλια	Συζευγμένα εμβόλια
Ανοσογονικότητα σε βρέφη/παιδιά:	<input type="checkbox"/> Φτωχή ²	<input checked="" type="checkbox"/> Ανοσογονικά ²
Ανοσολογική μνήμη:	<input type="checkbox"/> Όχι ²	<input checked="" type="checkbox"/> Ναι ²
Αναμνηστική ικανότητα:	<input type="checkbox"/> Όχι ^{2,3}	<input checked="" type="checkbox"/> Ναι ^{2,3}

From *Perspectives in Vaccinology*, Vol 1, Strugnell R et al., Vaccine antigens, Pages 61–88, Copyright 2011, with permission from Elsevier

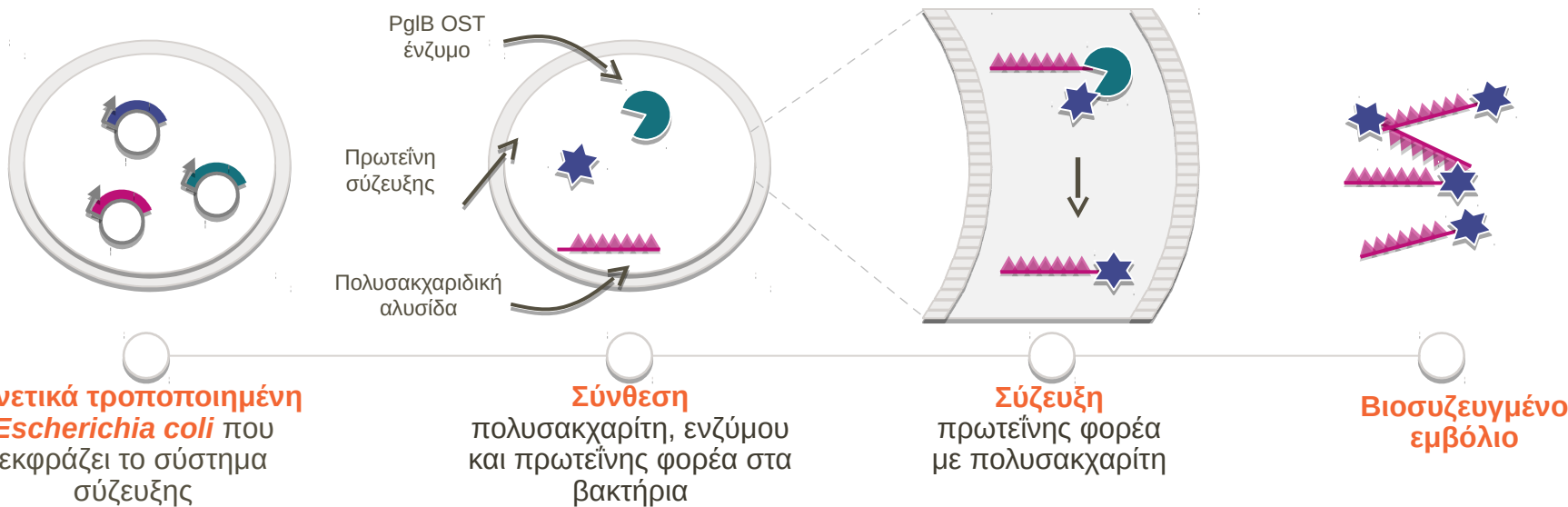
Τεχνολογία Βιοσύζευξης



Η βιοσυζεύξη είναι μια εναλλακτική προσέγγιση της χημικής σύζευξης

Ενζυμική σύζευξη *in situ*¹⁻³

Κεκαθαρισμός²

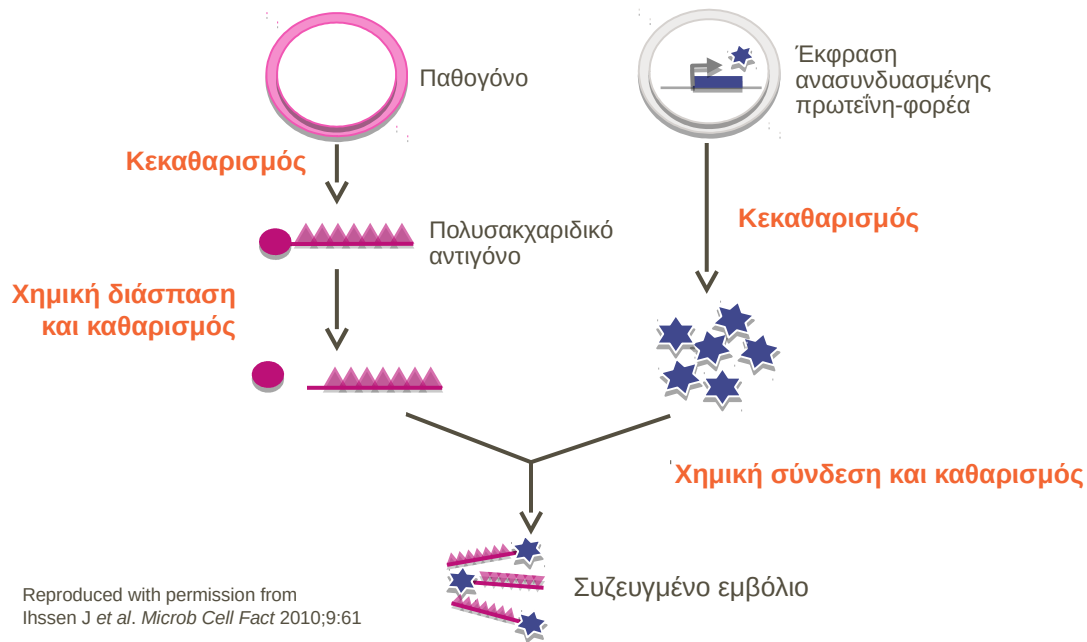


OST, oligosaccharyltransferase

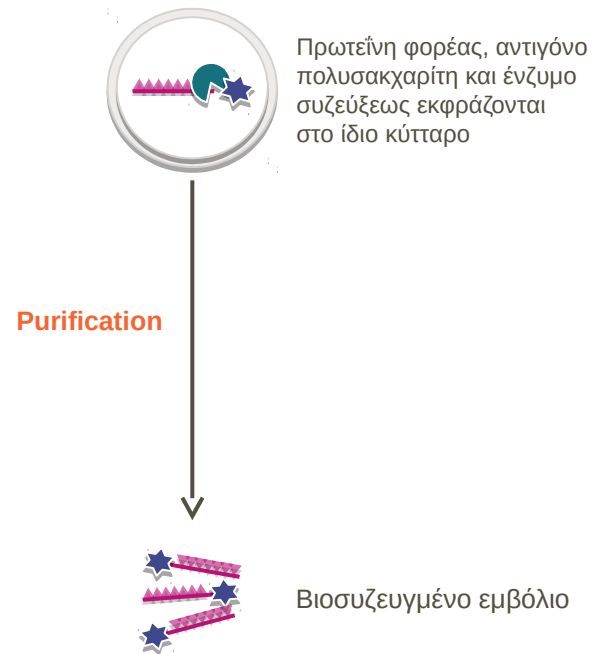
Χημική σύζευξη vs βιοσυζεύξης

Η βιοσυζεύξη είναι απλούστερη και ταχύτερη από τη χημική σύζευξη

Χημική σύζευξη



Βιοσύζευξη



Πλεονεκτήματα βιοσύζευξης



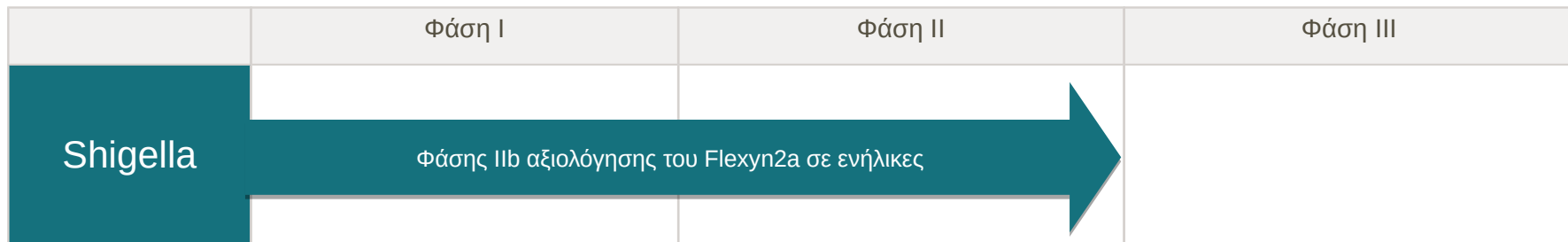
Η βιοσυζεύξη έχει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι της χημικής σύζευξης



1. Terra VS et al. *J Med Microbiol* 2012;61:919–926; 2. LimmaTech Biologics, 2017. <http://www.lmtbio.com/technology/bioconjugates-as-vaccines> (accessed November 2017);

3. Kämpf MM et al. *Microb Cell Fact* 2015;14:12

Παράδειγμα GSK: Εμβόλιο Shigella σε ανάπτυξη χρησιμοποιώντας την τεχνολογία βιοσυζεύξης



This reflects the current status of the GSK pipeline in the public domain. Updates will be carried out every six months. For specific questions please contact the relevant product team.

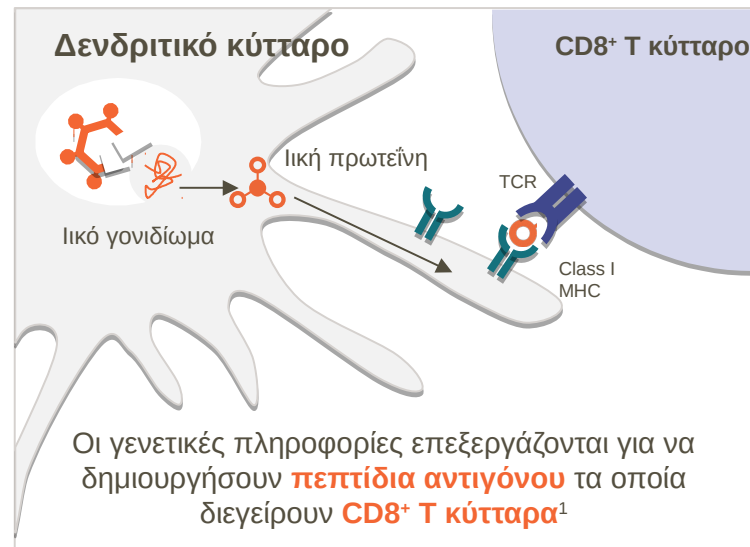
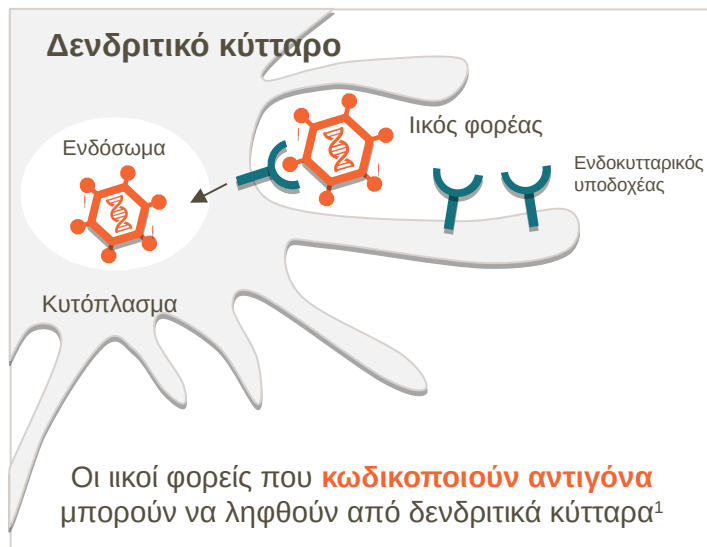


ΠΙΚΟΙ ΦΟΡΕΙΣ

Τι είναι οι ιικοί φορείς?

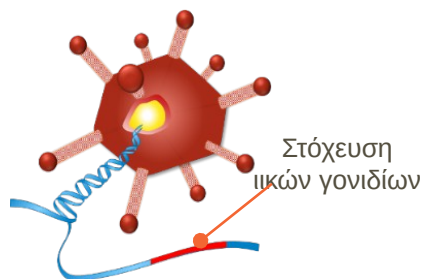


Σε ανθρώπους, οι ιικοί φορείς μπορούν να μεταφέρουν γενετικές πληροφορίες στα κύτταρα στόχους¹



MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor

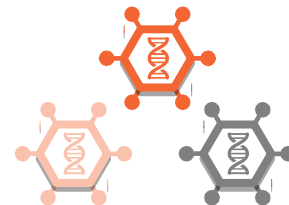
Οι φορείς αδενοϊού είναι ελκυστικοί υποψήφιοι για ανάπτυξη εμβολίου



Οι αδενοϊοί είναι ιοί (dsDNA) με **καλά χαρακτηρισμένο γονιδίωμα** που είναι σχετικά εύκολο στο χειρισμό τους¹



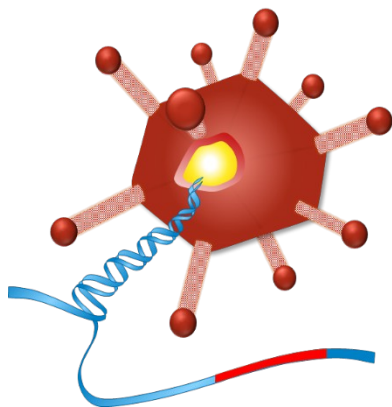
Οι αδενοϊοί προκαλούν γενικά **ήπιες λοιμώξεις** σε ενήλικες και μπορούν να καταστούν μη-αναπαραγόμενοι¹



Αδενοϊοί έχουν απομονωθεί από διάφορα είδη θηλαστικών¹ με **57** ορότυπους **μόνο σε ανθρώπους**²

dsDNA, double-stranded DNA

Φορείς αδενοϊού



Επιμολύνουν μια ποικιλία **διαιρούμενων & μη διαιρούμενων** κυττάρων¹

Ευέλικτος τρόπος χορήγησης, συμπεριλαμβανομένων των οδών του βλεννογόνου¹

Μπορεί να αναπτυχθεί σε **υψηλούς τίτλους** σε καλλιέργεια ιστών¹

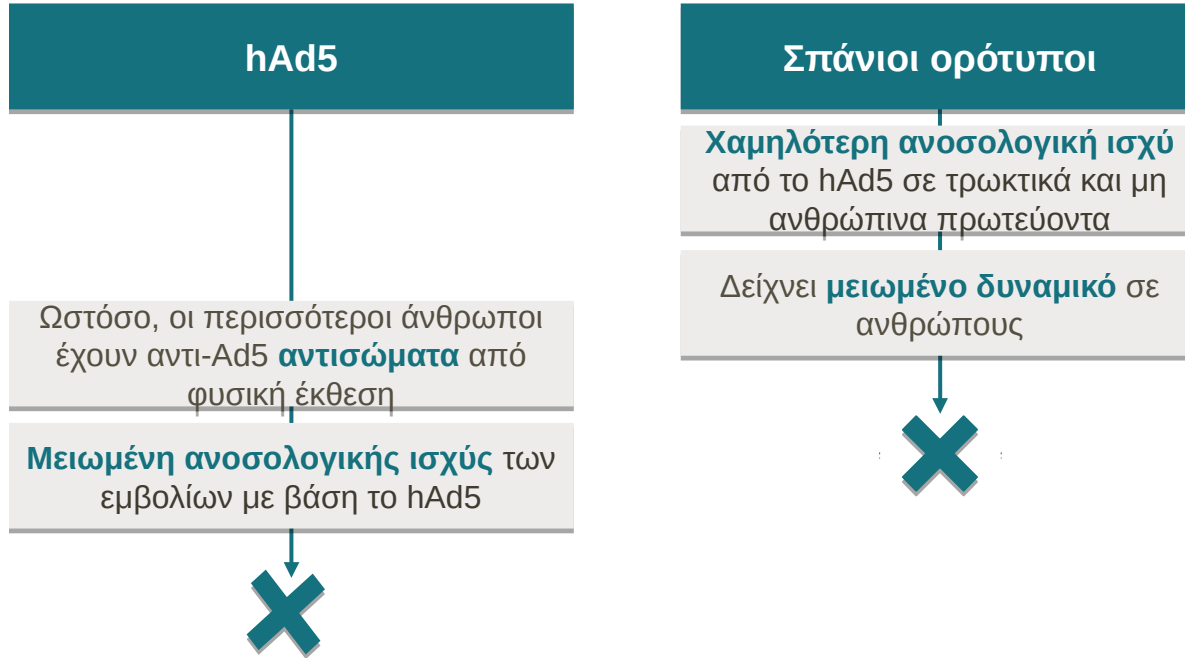
Εξαιρετικά ανοσογόνοι, προκαλώντας απόκριση CD8⁺ T-κυττάρων ²

Η διαγραφή του DNA μπορεί να εξασφαλίσει ότι **δεν υπάρχει αναπαραγωγή** στους εμβολιασθέντες¹

Ανθρώπινοι φορείς αδενοϊού



hAd5 φορείς έχουν δοκιμαστεί εκτενώς για χρήση εμβολίων αλλά έχουν **περιορισμούς**

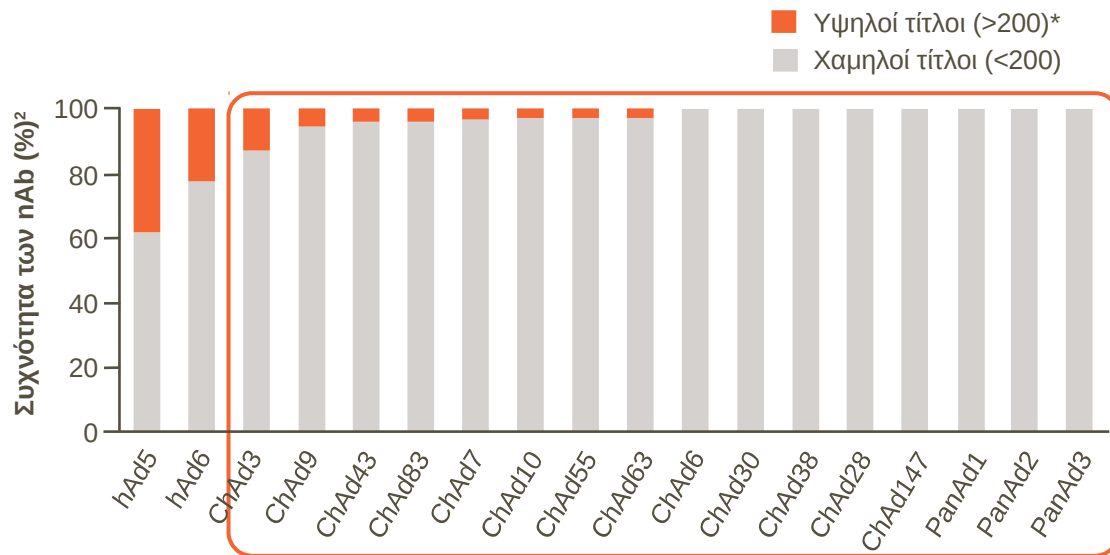


hAd5, human adenovirus type 5; NHP, non-human primate

Οι ChAd είναι εναλλακτικοί των hAd φορέων



Οι ChAd μπορούν να παρακάμψουν τους περιορισμούς των hAd¹



Λιγότεροι άνθρωποι φέρουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά των φορέων αδενοϊού **χιμπατζή²**

*Anti-Ad nAb titres above 200 can dampen the immunogenicity of the vector in humans²

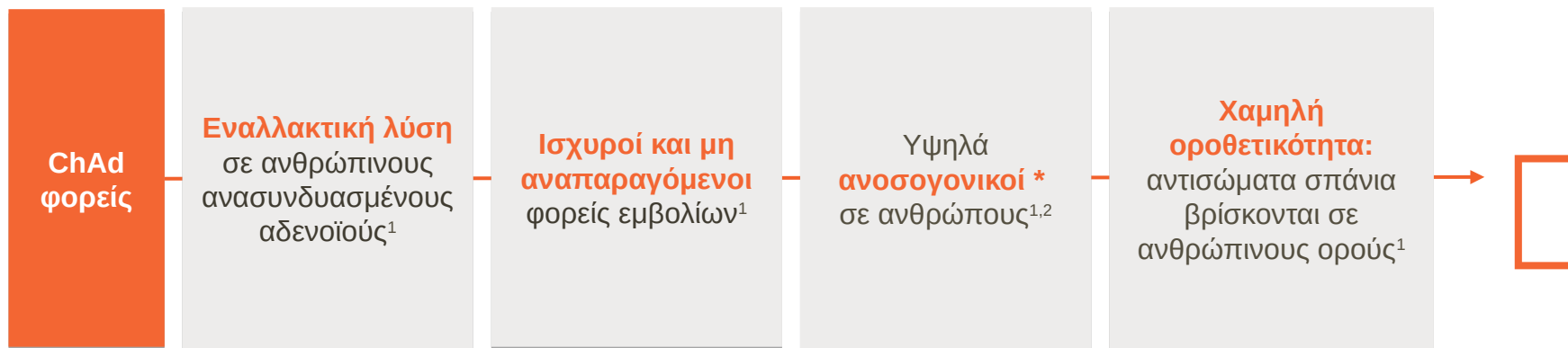
ChAd, chimpanzee adenovirus; hAd, human adenovirus; nAb, neutralising antibody response

From Colloca S et al. *Sci Transl Med*. 2012 Jan 4; 4(115):115ra2. doi:10.1126/scitranslmed.3002925. Reprinted with permission from AAAS.

Πλεονεκτήματα των ChAd φορέων



Οι ChAd μπορούν να παρακάμψουν κάποιους από τους περιορισμούς των hAd φορέων¹



ChAd, chimpanzee adenovirus; hAd, human adenovirus

*Virally-vectored vaccines are self adjuvanted²

Παραδείγματα GSK: Η GSK χρησιμοποιεί την τεχνολογία πλατφόρμας ChAd για να πρωτοπορήσει στην ανάπτυξη νέων εμβολίων



	Phase I	Phase II	Phase III
Ebola		Phase III PREVAIL study limited to Phase II due to declining Ebola incidence ¹	
Hepatitis C		Ongoing Phase I/II study in collaboration with NIAID ²	
RSV (paediatric)		Phase II study is underway in toddlers ³	

This reflects the current status of the GSK pipeline in the public domain. Updates will be carried out every six months. For specific questions please contact the relevant product team.

ChAd, chimpanzee adenovirus; NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; RSV, respiratory syncytial virus

1. NCT02344407, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344407>; 2. NCT01436357, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436357>;
3. NCT02927873, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927873> (all websites accessed November 2017).

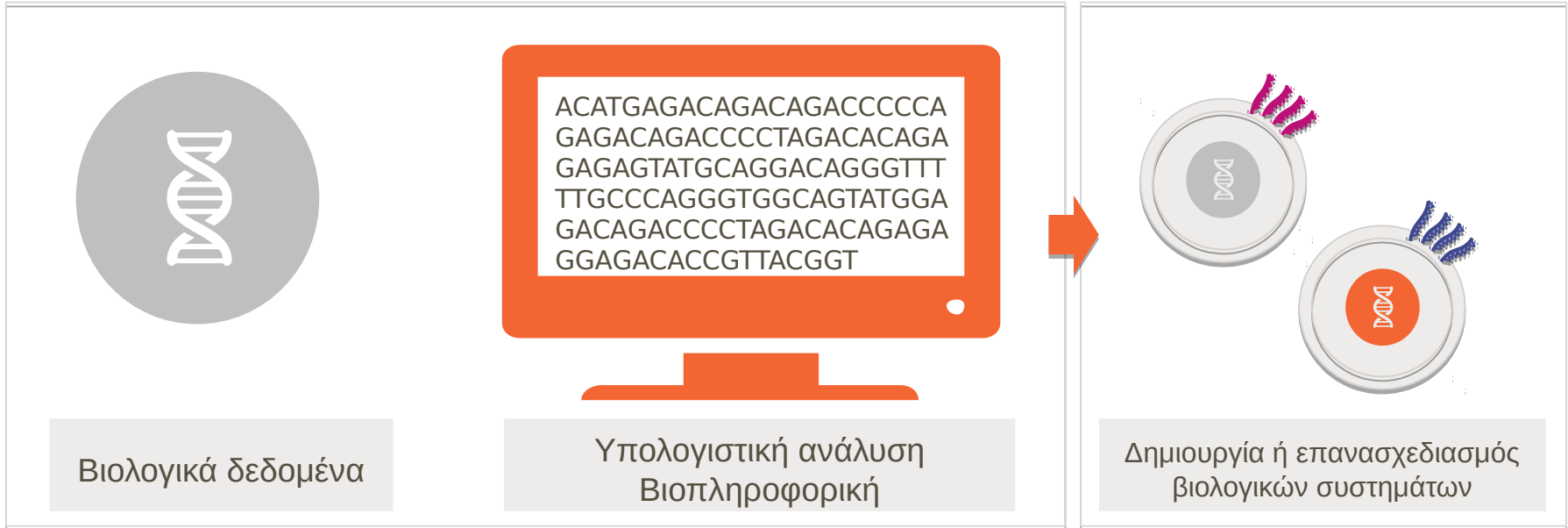


Συνθετική Βιολογία

Γιατί συνθετική βιολογία ?



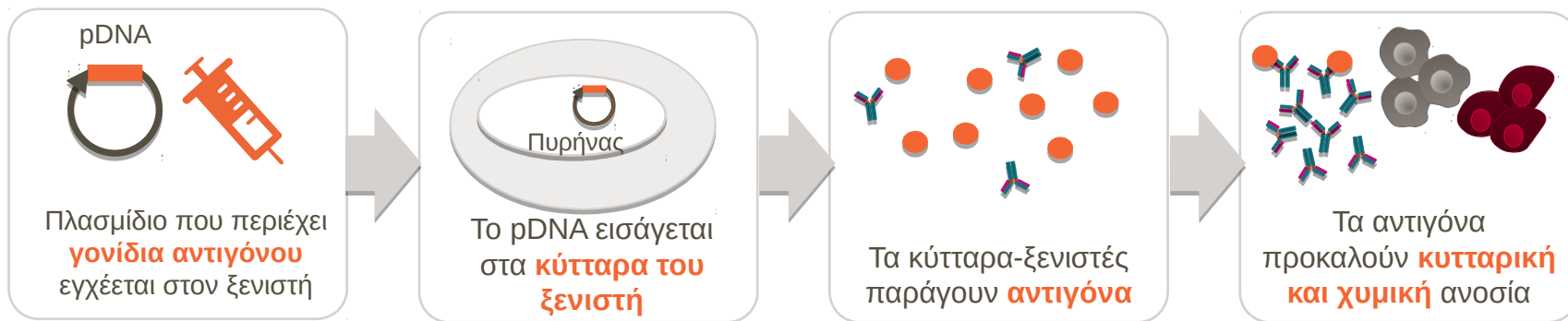
Σχεδιασμός τεχνητών μορίων χρησιμοποιώντας βιολογικά δεδομένα & υπολογιστική ανάλυση (Βιοπληροφορική)



Τα εμβόλια DNA παράγουν αντιγόνα εντός του δέκτη



Γονίδια από παθογόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή εμβολίων



Σχετικά απλή στην παρασκευή & την τροποποίηση / προσαρμογή



Μπορεί να κωδικοποιεί πολλαπλά αντιγόνα και / ή ανοσοενισχυτικά



Τα αντιγόνα διατηρούν τη φυσική στερεο-διαμόρφωση



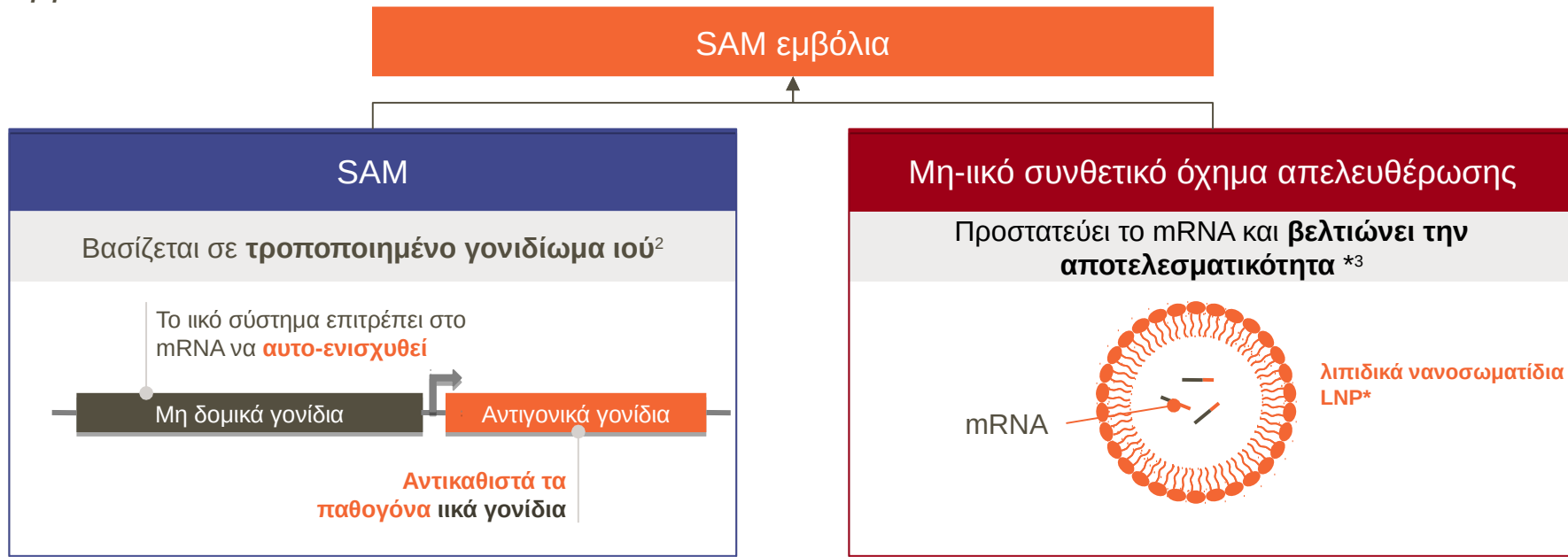
Μη αποτελεσματική μέθοδος χορήγησης και περιορισμένη κλινική επιτυχία μέχρι στιγμής

pDNA, plasmid DNA

Τι είναι το self-amplifying mRNA (SAM)?



Το SAM είναι μια εναλλακτική μέθοδος του pDNA για ανάπτυξη εμβολίων¹



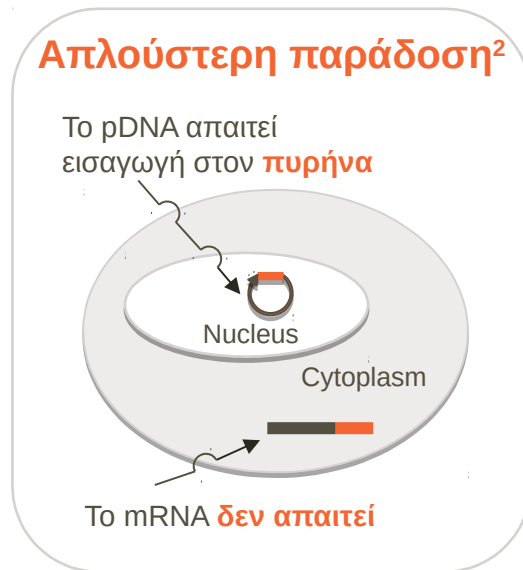
LNP, lipid nanoparticles; pDNA, plasmid DNA; SAM, self-amplifying mRNA

*Other delivery systems include liposomes, cationic polymers or nanoemulsions, gene gun and electroporation³

Πλεονεκτήματα των SAM εμβολίων



Το SAM έχει πολλά πλεονεκτήματα στην ανάπτυξη εμβολίων



Illustrative figure based on Ulmer JB *et al.* 2015 and Geall AJ *et al.* 2012.
pDNA, plasmid DNA; SAM, self-amplifying mRNA

Ταχεία ανταπόκριση σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης



Το SAM παρέχει τη δυνατότητα για πρωτοφανή ταχύτητα ανάπτυξης εμβολίων

Παγκόσμιο επίπεδο

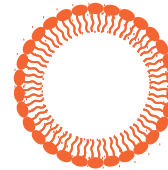


Οι αλληλουχίες γονιδίων από αναδυόμενες παραλλαγές ιού δημοσιεύονται στο διαδίκτυο



SAM, self-amplifying mRNA

Τοπικό επίπεδο



Συνθετικό όχημα παράδοσης αποθηκευμένο τοπικά, έτοιμο για ανάπτυξη νέων εμβολίων SAM



Ταχεία ανάπτυξη εμβολίων SAM



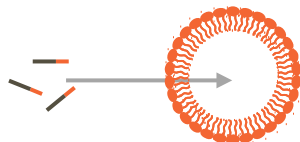
Proof-of-concept μετά από την επιδημική έξαρση της γρίπης H7N9 στην Κίνα

Ανάπτυξη εμβολίου

Ανοσοποίηση



Gene synthesised and SAM encapsulated in LNP delivery system



Η ακολουθία του ιικού γονιδίου είναι διαθέσιμη

8 μέρες



Εμβόλιο διαθέσιμο



Χορήγηση του εμβολίου*

35 μέρες



Προστατευτική ανοσοαπόκριση†



Illustrative figure based on Hekele A *et al.* 2013

*Groups of 6–8 mice were immunised on days 0 and 21 (3-week interval); †Antibody titres associated with human protection from influenza

LNP, lipid nanoparticle; SAM, self-amplifying mRNA

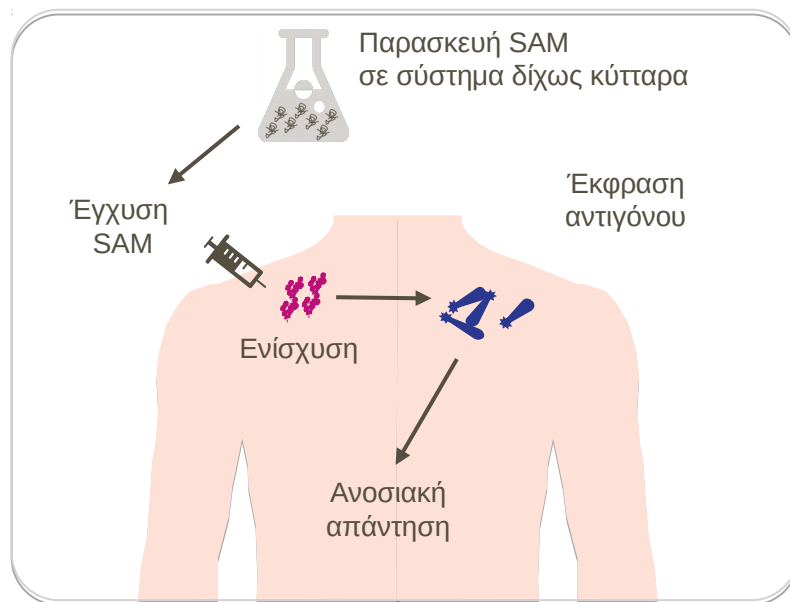
GSK παράδειγμα: Το εμβόλιο για τον Zika



Συνεργασία με το NIH για την προκλινική ανάπτυξη ενός συνθετικού mRNA εμβολίου¹

Self-amplifying mRNA (SAM) εμβόλιο

- Έκφραση των δομικών πρωτεϊνών του ιού Zika στους εμβολιασθέντες
- Απλούστερη τεχνολογία³
 - **Δεν απαιτείται** παρασκευή με βάση την καλλιέργεια
 - **Προσαρμόσιμη** και ευέλικτη



NIH, National Institutes of Health



Generalised modules for membrane antigens (GMMA)

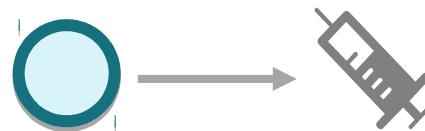
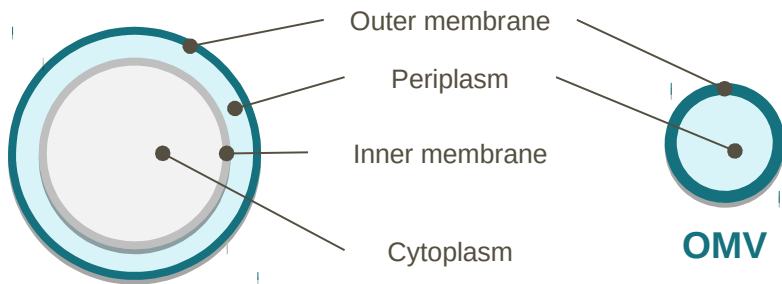
Γενικευμένοι φορείς για μεμβρανικά αντιγόνα

Τα gram(-) βακτήρια αποβάλλουν με φυσικό τρόπο εξωτερικές μεμβράνες



Αυτό το χαρακτηριστικό μπορεί να αξιοποιηθεί θεραπευτικά για την ανάπτυξη εμβολίων

Τα Gram-αρνητικά βακτήρια απελευθερώνουν **OMVs που περιέχουν αντιγονικά σωματίδια**



Ωστόσο, για τα OMV που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη εμβολίων:

- Οι φυσικές αποδόσεις πρέπει να αυξηθούν
- Τα σωματίδια απαιτούν καθαρισμό

OMV, outer membrane vesicle

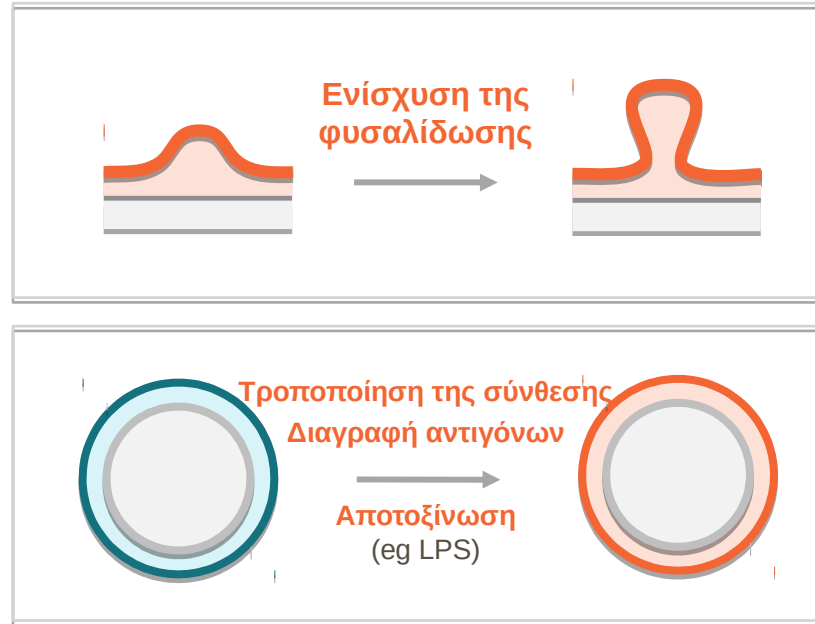
Τι είναι τα GMMA?



OMVs από Gram(-) βακτήρια που έχουν τροποποιηθεί για να ενισχύσουν την παραγωγή¹

Τα GMMA δημιουργούνται από Gram(-) βακτηρίδια τα οποία έχουν **τροποποιηθεί γενετικά** προκειμένου να ενισχυθεί το blebbing (φουσαλίδωση)¹

Αυτή η διαδικασία επιτρέπει επίσης την βελτίωση της **αντιδραστικότητας** και της **ανοσογονικότητας**²



GMMA

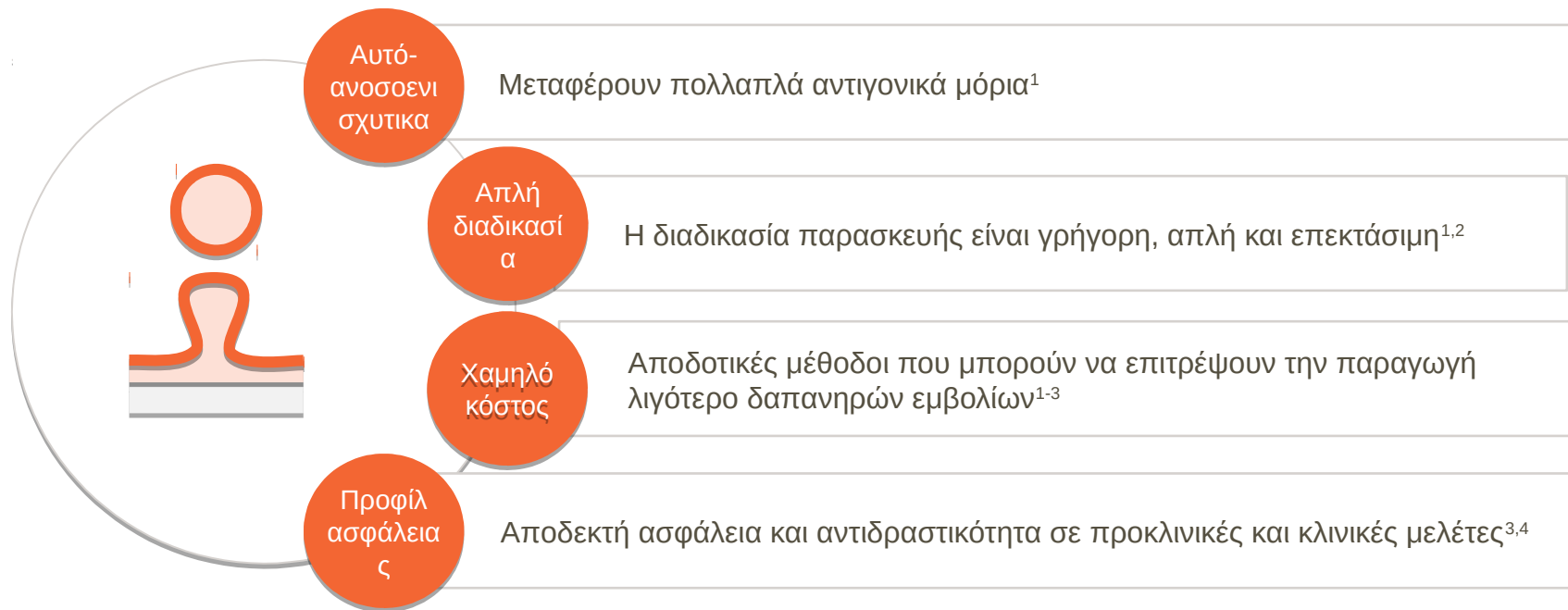


GMMA, generalised modules for membrane antigens; LPS, lipopolysaccharide; OMV, outer membrane vesicle

Πλεονεκτήματα των GMMA

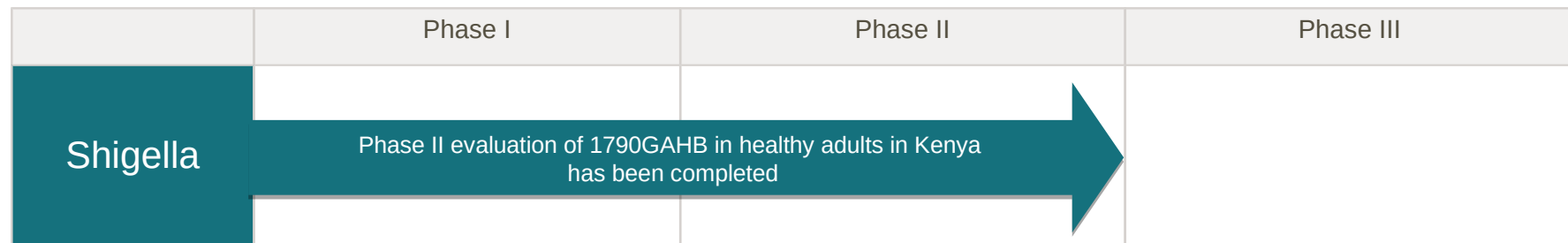


Τα GMMA έχουν πολλά πλεονεκτήματα και μπορούν να παρακάμψουν τα μειονεκτήματα των ολοκυτταρικών εμβολίων



GMMA, generalised modules for membrane antigens

GSK παράδειγμα: υποψήφιο εμβόλιο για τη *Shigella* μέσω των GMMA



This reflects the current status of the GSK pipeline in the public domain. Updates will be carried out every six months. For specific questions please contact the relevant product team.

GMMA, generalised modules for membrane antigens

GSK παράδειγμα: εμβόλιο *Shigella*

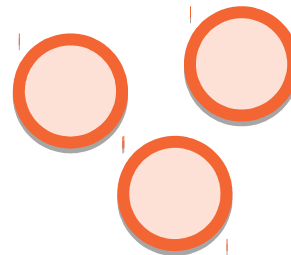
Απαιτείται ένα αποτελεσματικό και χαμηλού κόστους εμβόλιο *Shigella*¹



1790GAHB against *S. sonnei* developed using GMMA^{1,2}



Η διαγραφή του γονιδίου **tolR** διαταράσσει τις μεμβρανικές συνδέσεις και ενισχύει την **απελευθέρωση των σωματιδίων**^{1,2}



Παράγει **υψηλής καθαρότητας, εξαιρετικά αντιγονικές**, εξωτερικές μεμβρανικές φλύκταινες που περιέχουν εξωτερικά πολυσακχαριδικά αντιγόνα²

GMMA, generalised modules for membrane antigens



Ανοσοενισχυτικά

Σχεδιασμός εμβολίων με ανοσοενισχυτικά

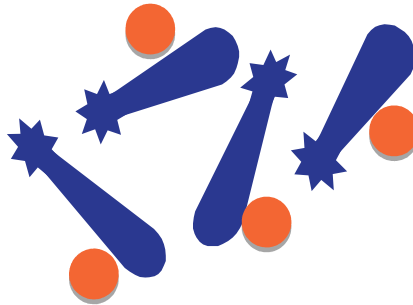


Δύο κύρια συστατικά, ένα αντιγόνο και ένα ανοσοενισχυτικό

Εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό

Ανοσοενισχυτικό

Ουσία που έχει σχεδιαστεί για να **ενισχύει και να ρυθμίζει την ανοσοαπόκριση** στο αντιγόνο(-α) εμβολίου¹

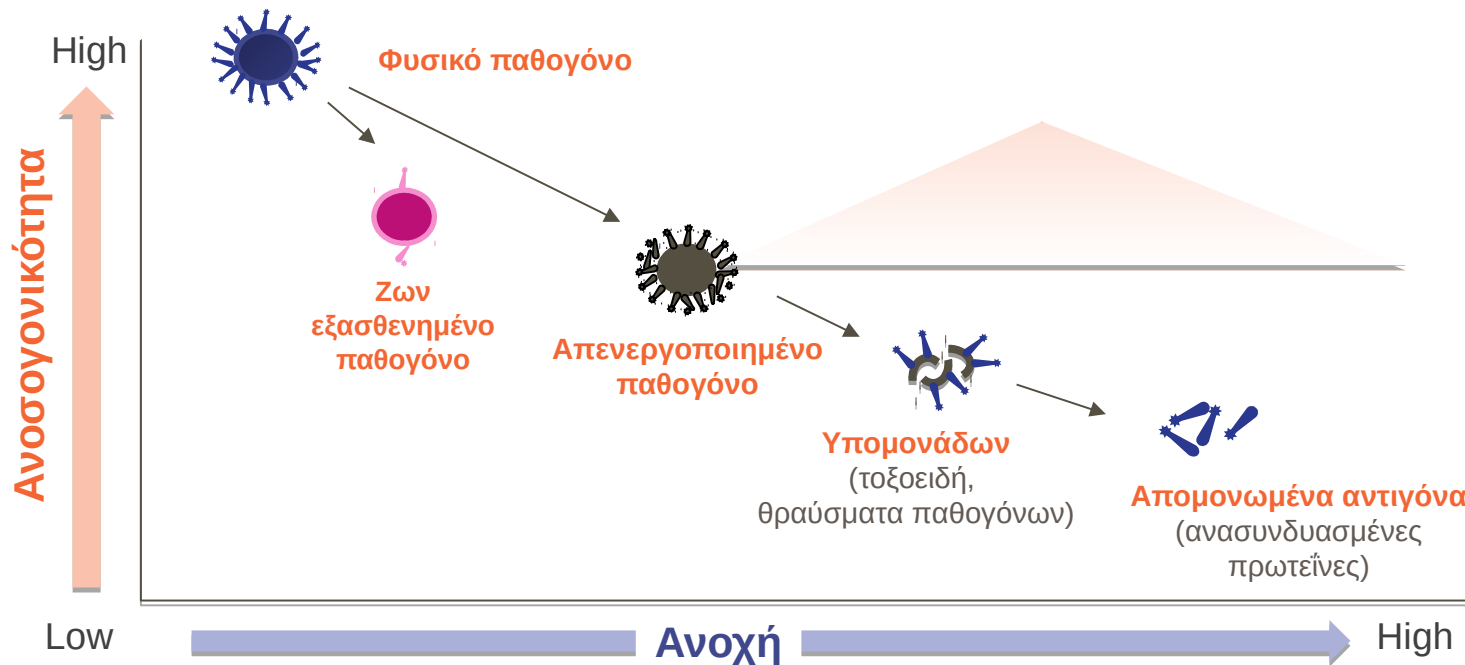


Αντιγόνο

Μοριακή δομή που μπορεί να **αναγνωριστεί από το ανοσοποιητικό σύστημα**²

Vaccines may also contain preservatives, additives and trace components from the manufacturing process³

Το σκεπτικό για χρήση ανοσοενισχυτικού σε εμβόλια

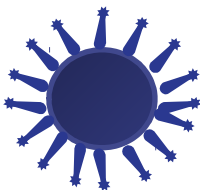


Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011; Garçon N *et al.* 2011

Πότε χρειάζονται τα ανοσοενισχυτικά?



Εμβόλια με ζώντες οργανισμούς



Συνήθως δεν χρειάζονται ανοσοενισχυτικά - επειδή μιμούνται τη φυσική λοίμωξη και έχουν υψηλή ανοσογονικότητα (με φυσικά ανοσοενισχυτικά)

Εμβόλια με απενεργοποιημένους οργανισμούς



Μπορεί να χρειάζονται ανοσοενισχυτικά - καθώς μπορούν να στερούνται χαρακτηριστικών του μικροοργανισμού που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση της ανοσοαπόκρισης

Εμβόλια με απομονωμένα αντιγόνα



Συνήθως χρειάζονται ανοσοενισχυτικά, καθώς συχνά έχουν χαμηλή ανοσογονικότητα λόγω έλλειψης φυσικών εγγενών ανοσογόνων ενεργοποιητών

GSK παράδειγμα: Συστήματα ανοσοενισχυτικών



Η έρευνα και ανάπτυξη σχετικά με αυτά τα συστήματα άρχισε τη δεκαετία του 1990

Τα συστήματα ανοσοενισχυτικών έχουν σχεδιαστεί για να **ρυθμίζουν και να ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση** και ως εκ τούτου συμβάλλουν στην υπέρβαση των προκλήσεων ανάπτυξης των εμβολίων

Αντιγόνο

Δίνει την εξειδίκευση της ανοσοαπόκρισης

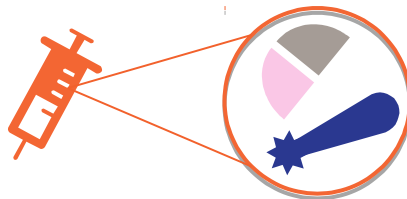


Ανοσοενισχυτικό σύστημα

Σχεδιασμένο να παρέχει ανοσοπροστασία συνδυάζοντας ≥ 2 τύπους μορίων ανοσοενισχυτικού



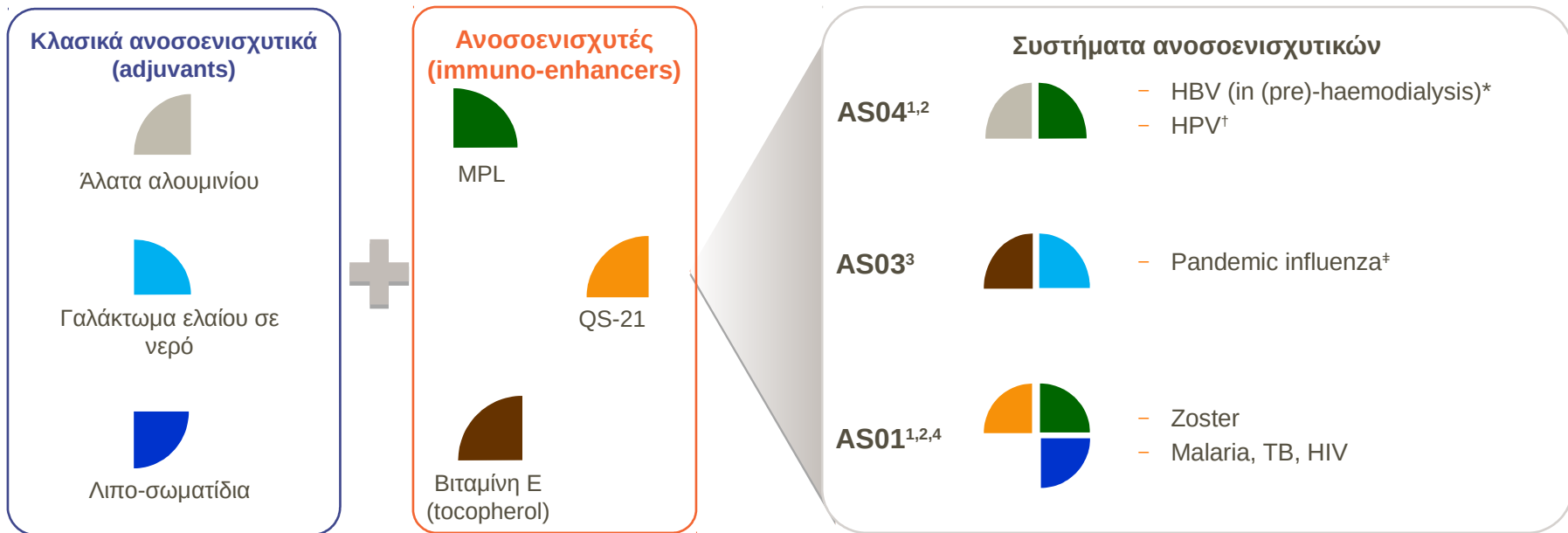
Εμβόλιο



GSK παράδειγμα: Συστήματα ανοσοενισχυτικών



Συνδυάζοντας κλασικά ανοσοενισχυτικά με ανοσοενισχυτές για την καθοδήγηση των ανοσολογικών αποκρίσεων



*Licensed only in Europe >15 years of age; †Licensed in Europe, Japan, USA and international countries;

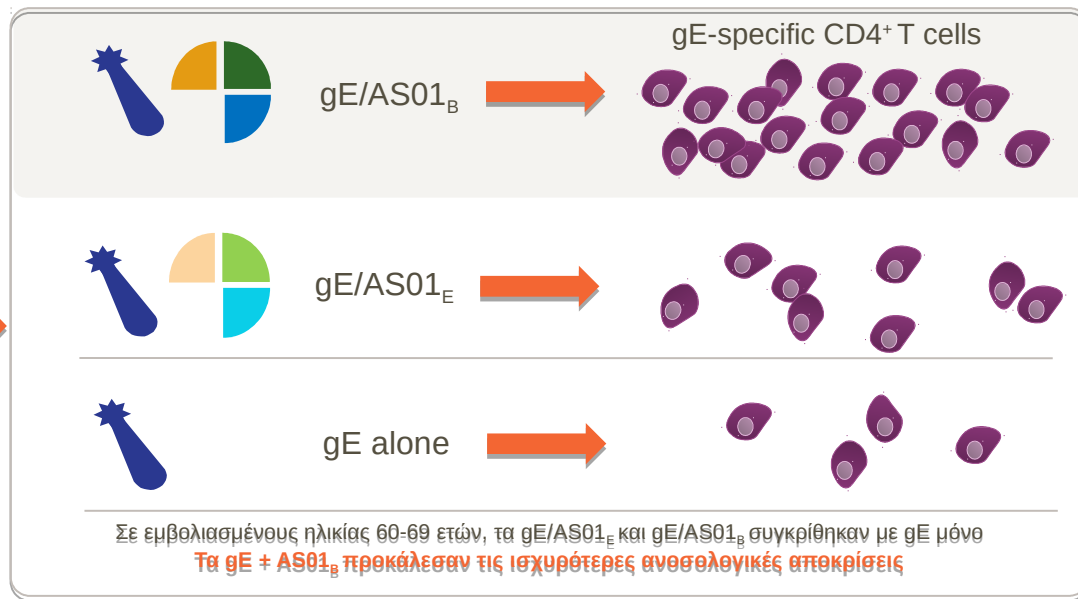
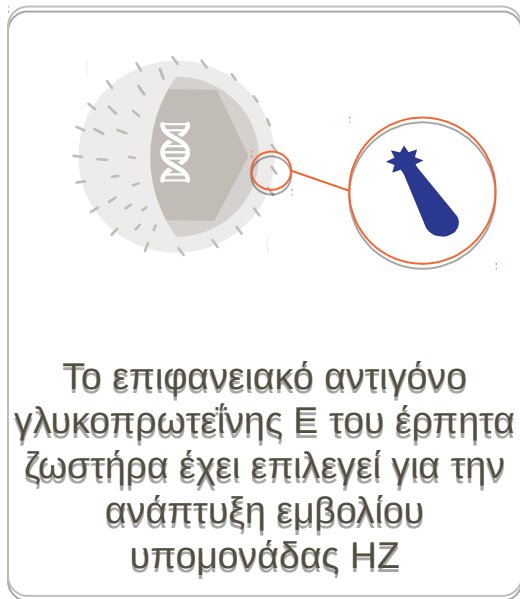
‡H1N1v/AS03 licensed in Europe and international countries and H5N1/AS03 licensed in Europe, USA and international countries

HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papilloma virus; MPL, 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A; QS-21, *Quillaja saponaria* Molina: fraction 21. (Antigenics Inc., a wholly owned subsidiary of Aegenus Inc., Lexington, MA, USA); TB, tuberculosis

GSK παράδειγμα: Έρπης ζωστήρας



Το AS01_B αναγνωρίστηκε ως το βέλτιστο ανοσοενισχυτικό για να συνδυαστεί με γλυκοπρωτεΐνη



*AS01_E had 50% less MPL and QS-21 than AS01_B

AS, Adjuvant System; gE, glycoprotein E; HZ, herpes zoster; MPL, 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A; QS-21, *Quillaja saponaria* Molina: fraction 21



Δομική εμβολιολογία

Τι είναι η δομική εμβολιολογία?

Μια προσέγγιση για τον ορισμό της 3D δομής των μορίων και την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η δομή σχετίζεται με τη λειτουργία



Ορθολογική μηχανική αντιγόνων
βασισμένη σε δομικές πληροφορίες¹

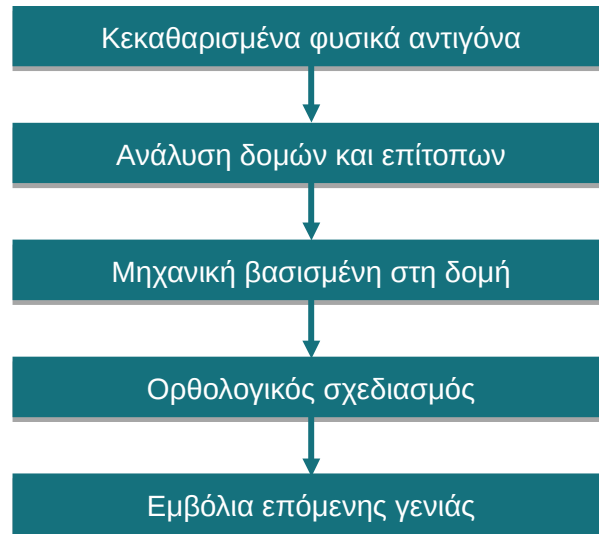


Βελτιώνει υποψήφια αντιγόνα με
χαμηλή απόκριση²



Ανάπτυξη εμβολίων που δεν μπορούν
να χρησιμοποιηθούν συμβατικές
προσεγγίσεις²

Δομική Εμβολιολογία ³



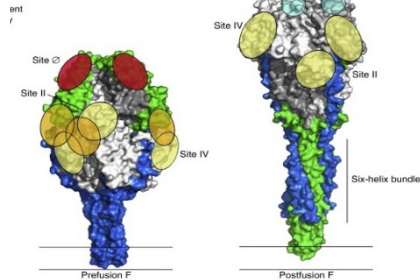
From *Trends in Biotechnology*, Vol 26, Dormitzer PR et al. Structure-based antigen design: a strategy for next generation vaccines, Pages 659–667, Copyright 2008, with permission from Elsevier

Πλεονεκτήματα δομικής εμβολιολογίας



Σημαντικές περιοχές στα αντιγόνα μπορούν να βελτιστοποιηθούν και / ή να τροποποιηθούν για τη βελτίωση των εμβολίων

Value as target for potent neutralizing antibody



Δυνατότητα τροποποίησης των αντιγόνων για την **πρόληψη της επιδείνωσης της νόσου**¹

Βελτιστοποίηση των αντιγόνων¹

Ανάπτυξη αντιγόνων για **πολυδύναμα εμβόλια** για την απλοποίηση των προγραμμάτων εμβολιασμών¹

Ταχεία τροποποίηση των αντιγόνων ως απάντηση στην μεταβαλλόμενη επιδημιολογία¹

Image of F protein reprinted from *Curr Opin Immunol*, Vol 35, Graham BS *et al.* Novel Antigens for RSV Vaccines. Pages 30–8. Copyright 2015, with permission from Elsevier²



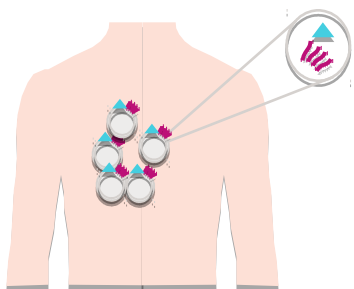
Reverse vaccinology

(Αντίστροφη Μηχανική Ανάπτυξης Εμβολίων)

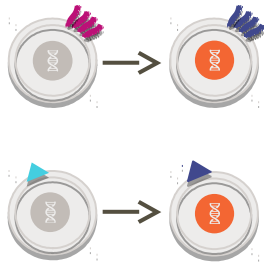
Τι είναι η κλασική εμβολιολογία?



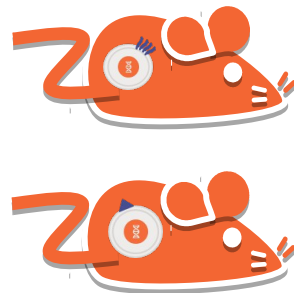
1 Προσδιορισμός
λοιμογόνων
συστατικών



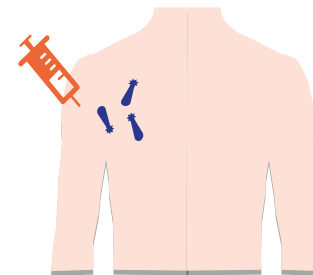
2 Μετάλλαξη ή
διαγραφή γονιδίων
που κωδικοποιούν
ικκά συστατικά



3 Έλεγχος των
τροποποιημένων
παθογόνων για τον
προσδιορισμό της
σημασίας κάθε συστατικού



4 Απομόνωση
αντιγόνων. Δοκιμή για
την ασφάλεια και την
αποτελεσματικότητα

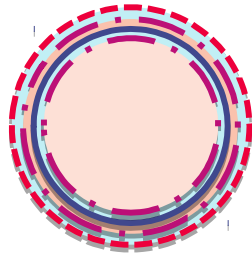


Illustrative figure based on Strugnell R *et al.* 2011

Τι είναι το reverse vaccinology?



Μια προσέγγιση βασισμένη στη γονιδιωματική για τον εντοπισμό νέων αντιγόνων



Το γονιδίωμα του παθογόνου προσδιορίζεται σε αλληλουχία για τον προσδιορισμό όλων των πιθανών αντιγόνων



Το λογισμικό υπολογιστή αναλύει την αλληλουχία για να προβλέψει αντιγόνα που είναι πιθανό να είναι υποψήφιοι για εμβόλια

Επιτρέπει την ταυτοποίηση υποψηφίων αντιγόνων που δεν μπορούν να ανακαλυφθούν με παραδοσιακά μέσα

Πλεονεκτήματα του reverse vaccinology



Επιτρέπει την ανάπτυξη εμβολίων που διαφορετικά θα ήταν δύσκολη ή αδύνατη

Παραδοσιακή εμβολιολογία



Λίγα διαθέσιμα αντιγόνα



Τα αντιγόνα μπορούν να εντοπιστούν μόνο σε μικροοργανισμούς που μπορούν να καλλιεργηθούν



Η αλληλουχία αντιγόνου μπορεί να είναι μεταβλητή



Ορισμένα αντιγόνα μπορεί να περιέχουν χαρακτηριστικά που προκαλούν αυτοανοσία

Reverse vaccinology



Όλα τα αντιγόνα διαθέσιμα



Αντιγόνα μπορούν να αναγνωριστούν σε μικροοργανισμούς που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν



Τα πιο συντηρημένα προστατευτικά αντιγόνα μπορούν να αναγνωριστούν



Αντιγόνα με ομολογία με αυτό-αντιγόνα αφαιρούνται

GSK παράδειγμα: εμβόλιο μηνιγγίτιδας B



Το Reverse vaccinology χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά με επιτυχία για τη δημιουργία εμβολίου κατά του MenB¹

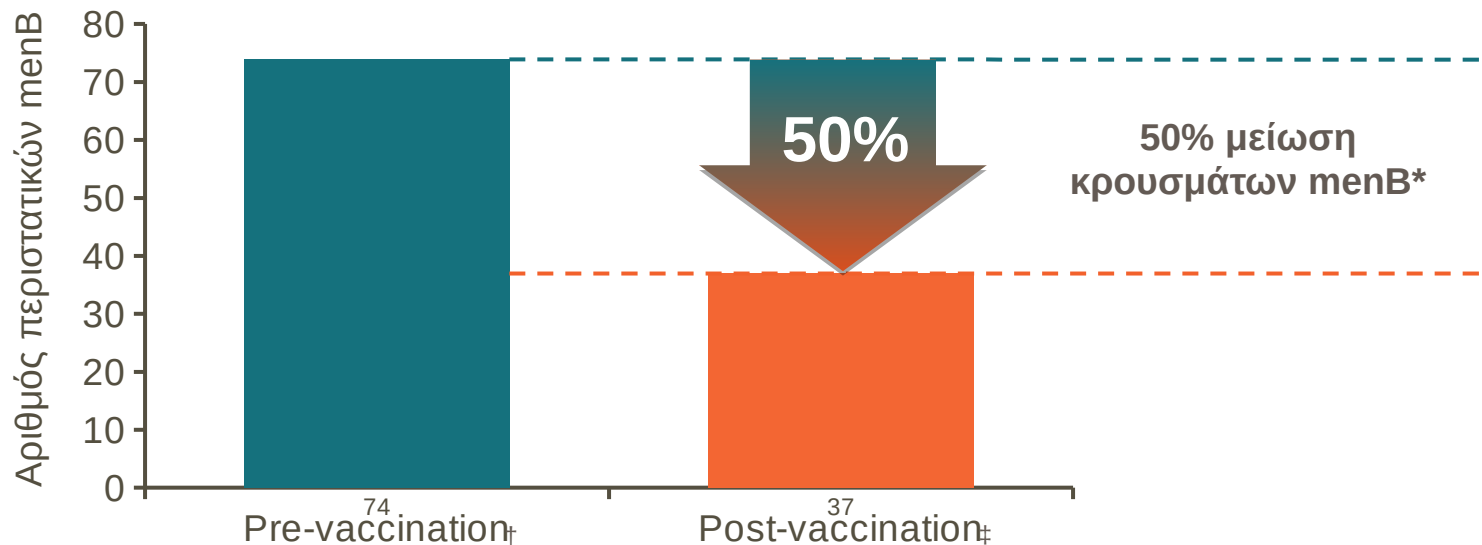


Main image: Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Immunol*, 14, 505–514 (2014) doi:10.1038/nri3694, copyright 2014; 4CMenB image: Republished with permission of Springer, from A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program, O’Ryan M *et al.*, Volume 74, 2014; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. 4CMenB, 4-component vaccine against meningococcal type B

GSK παράδειγμα: MenB



Οι περιπτώσεις MenB σε βρέφη που είναι κατάλληλα για εμβολιασμό μειώθηκαν κατά το ήμισυ στους πρώτους 10 μήνες του προγράμματος



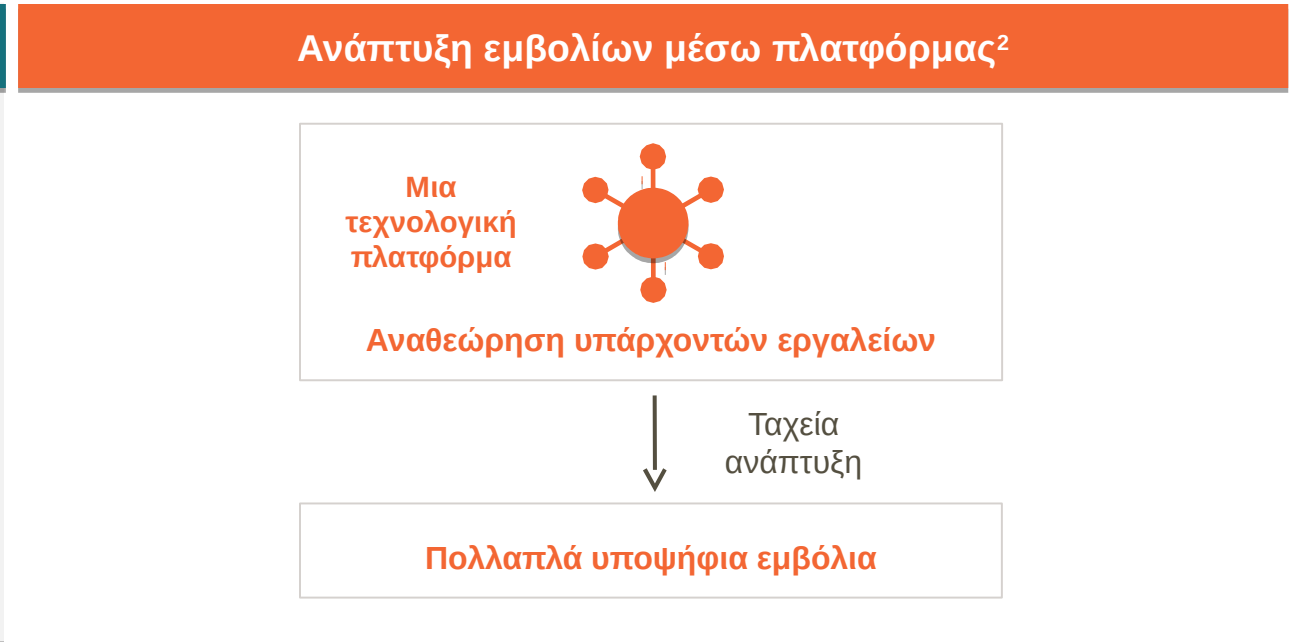
*Cases are included irrespective of infants' vaccination status or predicted MenB strain coverage;

‡Pre-vaccination period was from September to June during the 4 years before 4CMenB was introduced (2011/12 to 2014/15); †Post-vaccination surveillance was from September 2015 to June 2016
4CMenB, 4-component vaccine against meningococcal type B; IMD, invasive meningococcal disease



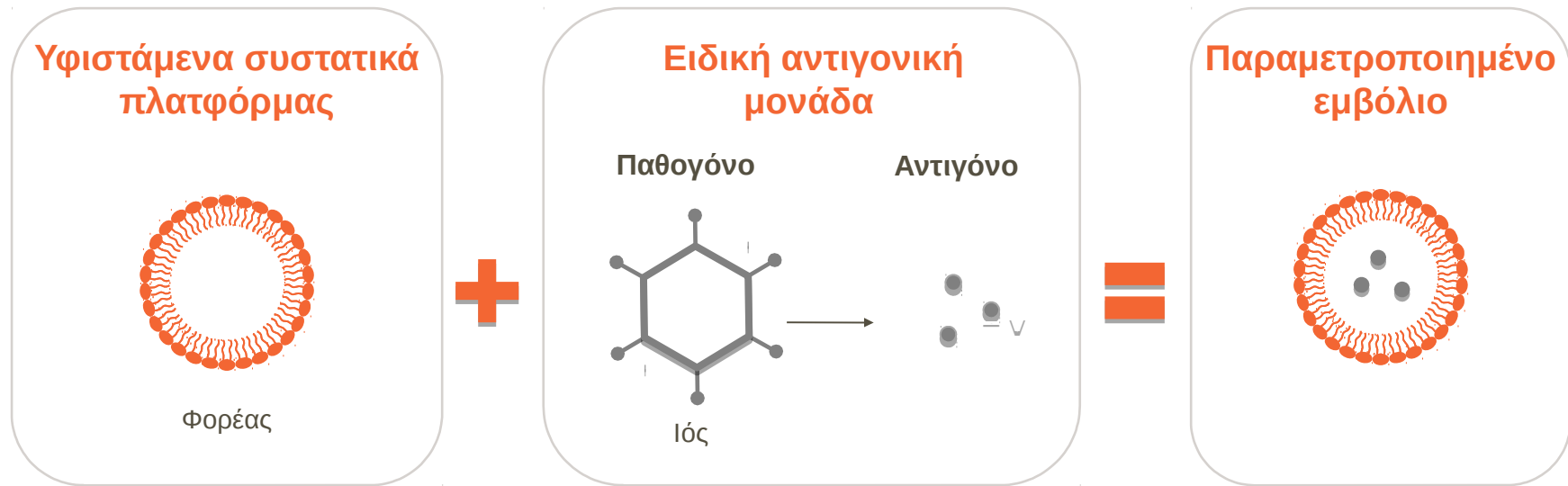
Τεχνολογία πλατφορμας: Προοπτικές βελτίωσης της ανάπτυξης εμβολίων

Οι τεχνολογίες πλατφόρμας μπορούν να λειτουργήσουν ως λύσεις “on demand” για την παραγωγή εμβολίων στην πρόληψη πολλαπλών ασθενειών



1. Strugnell R et al. *Perspect Vaccinol* 2011;1:61–88; 2. Gilbert SC, Warimwe GM. *Vaccine* 2017;35:4461–4464

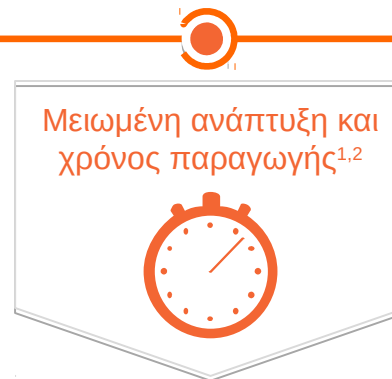
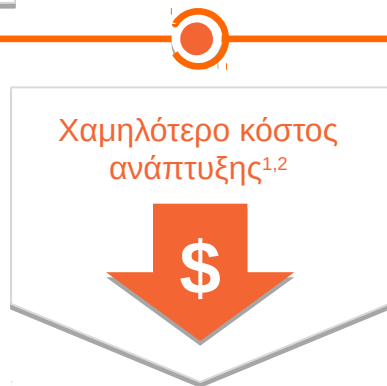
Οι τεχνολογίες πλατφόρμας επιτρέπουν την παραμετροποίηση & τμηματοποίηση της ανάπτυξης εμβολίων



Οι τεχνολογίες πλατφόρμας επιτρέπουν την **τυποποίηση** παραμέτρων εμβολιολογίας

Images are for illustrative purposes only

Οι τεχνολογίες πλατφόρμας μπορούν να προσφέρουν πολλά πρακτικά οφέλη για την ανάπτυξη εμβολίων



Οι τεχνολογίες πλατφόρμας μπορούν να προσφέρουν πολλά πρακτικά οφέλη για την ανάπτυξη εμβολίων



Βελτιωμένη ανεκτικότητα στα εμβόλια^{1,2}



Η αποκτηθείσα τεχνολογική εμπειρία μειώνει την αβεβαιότητα στην ανάπτυξη του εμβολίου²

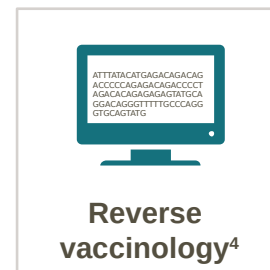
Η αυξανόμενη επιστημονική ανάπτυξη αξιοποιεί την αποκτηθείσα τεχνογνωσία (κλινική ανάπτυξη και αδειοδότηση)²



Αυξημένη χρήση των συστατικών που έχουν αξιολογηθεί προηγουμένως^{1,2}

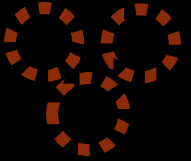
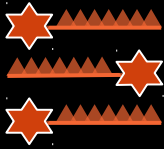


Η GSK χρησιμοποιεί τεχνολογίες που έχουν τη δυνατότητα χρήσης σε τεχνολογία-πλατφόρμας



GMMA, generalised modules for membrane antigens; SAM, self-amplifying mRNA

1. LimmaTech Biologics, 2017. <http://www.lmtbio.com/technology/bioconjugates-as-vaccines> (accessed November 2017); 2. Gilbert SC, Warimwe GM. *Vaccine* 2017;35:4461-4464; 3. Morrison C. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:521–522; 4. Rappuoli R. *Curr Opin Microbiol* 2000;3:445–450; 5. Nuccitelli A et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:10278–10283; 6. Gerke C et al. *PLoS ONE* 2015;10:e0134478; 7. Di Pasquale A et al. *Vaccines* 2015;3:320–343



C A A A G C A G G A T A C G A T C T A C G A G C A T C G C A T C G G A C T A C A G C A T C G
C T A C A G C T A C G A C T A G A T A A T C T A B A C G A G C A T A A T C A T A G A C A G
A B A A G A G G C G C G A T G A C G G A T T A C T A G C A T C A T C G A T A B C T A G C T
T A G C A G C A C A C T A T C A G C G C G A A C G C G C A G A C T A T A G B A C G G T A C
A C G A G A G A G A G A C G A A T C G A T C C G A G C T A G C T A C G A C T G A G C G G A
T A T A T A C G A T A T C G G C T T A C T A C G A T C G A C T A C T A T C A C C T A G A C B
B B A A B A G G C G C G A T G A C G G A T T A C T A G C A T C A T C G A T A G C T A G A B
A A C C C A G G A C A C T A T C A G C G C T T A C A G C A C T A T C A T C C G A G A G C C B
B A T A G C A T C A T A T C G A G C EYXAPICTΩ C A G C T A B G C T A C T A C T A
T A T C C G A C G A T B A T C G G C T G A T C A G C A G T C T A C T A G T C A B A C A G C
B A A T C A T C G G A G A T C T A C A G C T A T T A T A T A T C C C C C C A T A G A G C G
G B A A B A G G C G C B A T G A C G G A T T A C T A G C A T G A T C G A T A G C T A G C T
A A G C A G C A C A C T A T C A G C B C G A A C G C G C A G A C T A T A C G A C C T A A C
G G A A G A G B C G C G A T G A C G T A G C T A G T A G C A T C A T C G G A T A G C A A G C
B B A A G C A C A G T A C C A G C G G C G A G C A A A G A C T A T A C B A C C T C A C A
A A B A G B A G C B C G A T G A C G G A T T A C T A G G B T T A A G G T B B C C A G C T
G A G C A G C A B A C A A T C A G C G C G A A C G C B C A G A C T A T A B A G A C C A A C



“Vaccine technologies slide deck”

Zinc code: VGBU/VAB/0008/17

Date of preparation: November 2017

© 2017 GlaxoSmithKline group of companies.

All rights reserved.