

新型疫苗技术平台概述 及整体解决方案

-呼吸道合胞病毒、流感病毒、疱疹病毒等

王春迪博士

高级技术支持

北京义翘神州科技股份有限公司

CONTENT

1 新型疫苗技术平台概述

2 重要病毒疫苗的概述及开发挑战

01

新型疫苗技术平台概述



新型疫苗定义

➤ 新型疫苗其有别于传统常规疫苗

➤ 按制备工艺分类

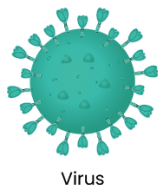
◆ 基于蛋白的疫苗

◆ 基于病毒载体疫苗

◆ 基于核酸的疫苗

➤ 传统

➤ 新型



Vaccine technologies

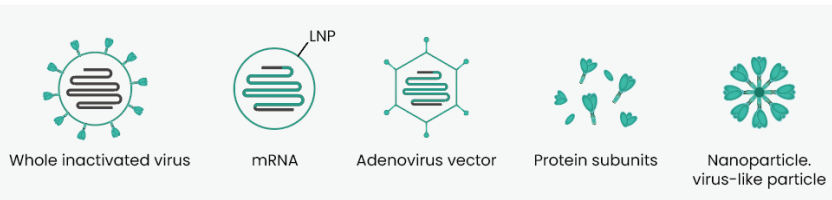


Figure - PMC (nih.gov)



新型疫苗定义

◆ 基于蛋白的疫苗

◆ 只含有病原体中具有抗原性的部分，也就是可以诱发免疫反应的抗原。

蛋白质亚单位疫苗

病毒样颗粒疫苗

◆ 基于病毒载体的疫苗

◆ 是一种利用病毒载体将合成抗原的遗传物质传送至人体宿主细胞的疫苗。

ADV

VSV

LVs

Poxvirus

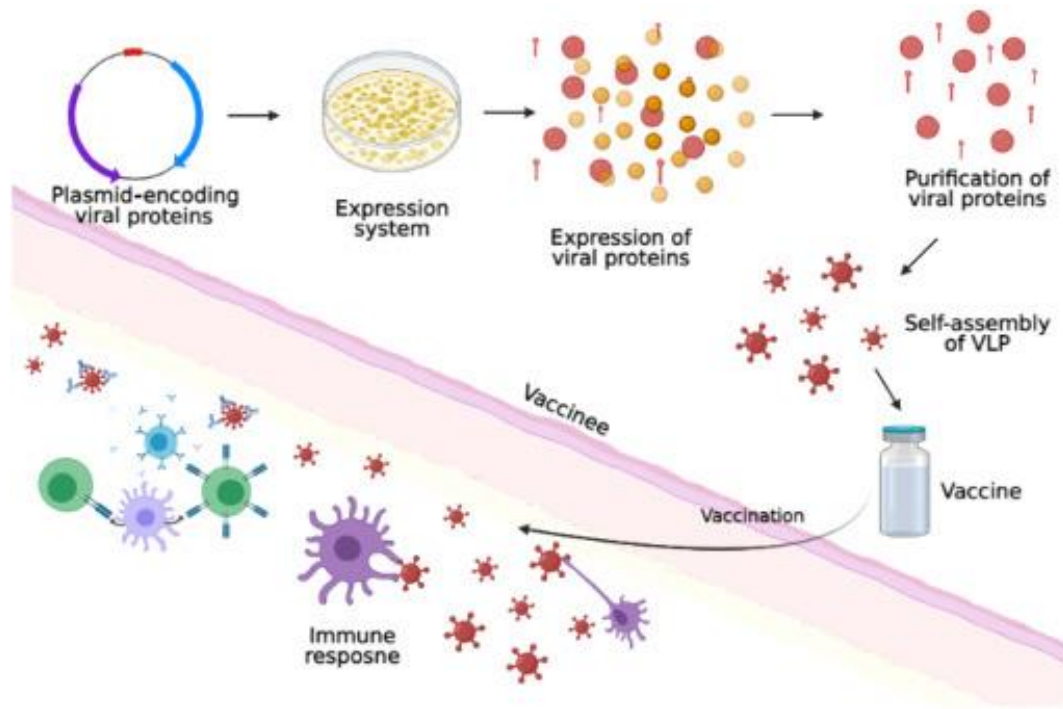
◆ 基于核酸的疫苗

◆ 将编码某种抗原蛋白的外源基因（DNA或RNA）直接导入动物体细胞内，并通过宿主细胞的表达系统合成抗原蛋白，以达到预防和治疗疾病的目的。

DNA

RNA

新型疫苗技术平台简介——VLP

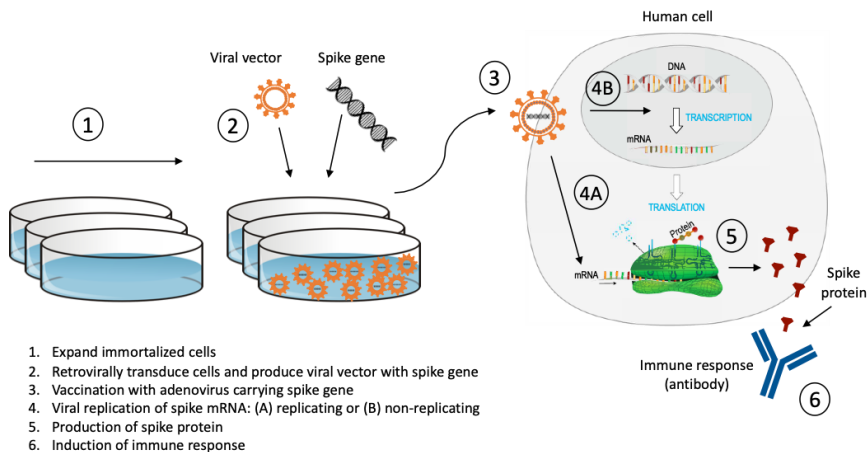


- 佐剂
- 稳定性

<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85662-1.00004-5>

新型疫苗技术平台简介——病毒载体疫苗

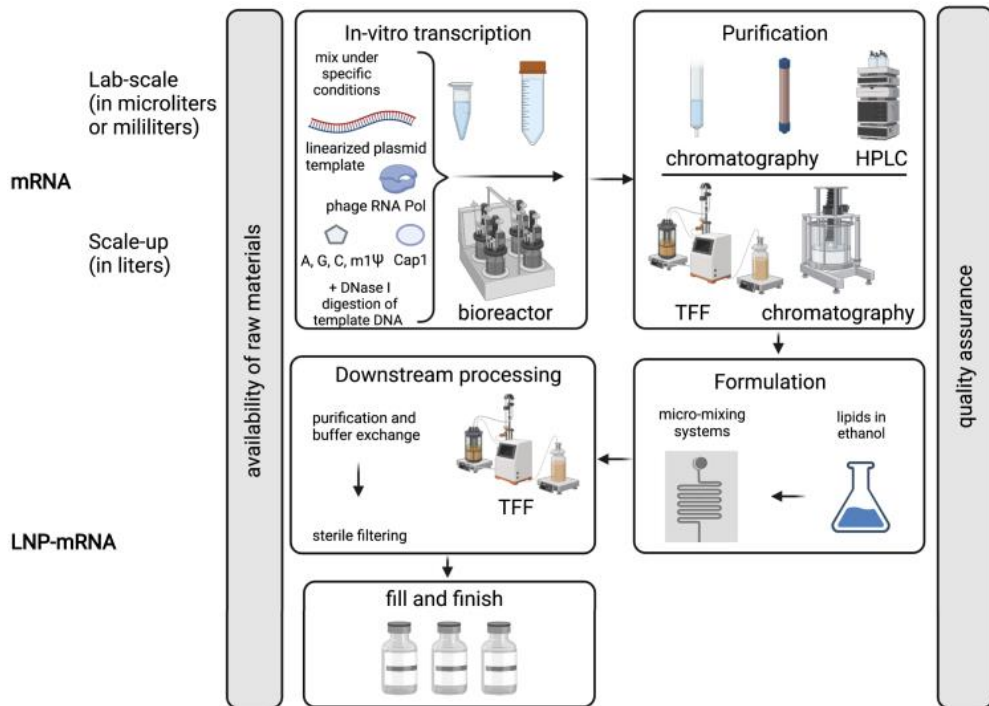
Viral Vector-based Vaccine



- 载体类型
- 预先存在的免疫
- 安全性

A Visual Aid to Viral Infection and Vaccine Production - Lozier Institute

新型疫苗技术平台简介——基于核酸的疫苗



- 序列设计
- 递送系统

用于人类的重组蛋白疫苗：

生产系统	宿主	疾病	疫苗名称 (制造商)	监管批准	抗原	疫苗类型
酵母	S. cerevisiae	HBV	Engerix®-B (GSK)	1989年 FDA	HBsAg	VLP
	S. cerevisiae	HPV	Gardasil-9® (Merck & Co.)	2014 年 FDA 2015 EMA	L1	VLP
昆虫细胞	High Five™	HPV	Cervarix® (GSK)	2007 EMA 2009 FDA	L1	VLP
	ExpresSF+®	流感	Flublok Quadrivalent®/Supemtek® (Sanofi Pasteur)**	2016 年 FDA 2020年 EMA	HA quadrivalent	Subunit
哺乳动物细胞	CHO	VZV	Shingrix® (GSK)	2017 年 FDA 2018年 EMA	gE	Subunit
	CHO	RSV	Arexvy® (GSK)	2023 年 FDA	Pre-F	Subunit

病毒载体疫苗

病毒载体	疾病	疫苗名称 (制造商)	监管批准	抗原
VSV	埃博拉	Ervebo® (Merck & Co.)	2019年FDA	ZEBOV-GP
ADV26 (第一剂)	埃博拉	Zabdeno® (JNJ)	2020年EMA	ZEBOV-GP
Modified Vaccinia Ankara Bavarian Nordic Virus (第二剂)	埃博拉	Mvabea® (JNJ)	2020年EMA	ZEBOV-GP
Chimpanzee adenovirus	SARS-Cov-2	Vaxzevria® (AstraZeneca)	2021年EMA	spike protein
ADV5	SARS-Cov-2	克威莎 (CanSino Biologics)	2021年NMPA	spike protein
ADV26	SARS-Cov-2	Ad26.COVS.2.S (JNJ)	2021年FDA	spike protein



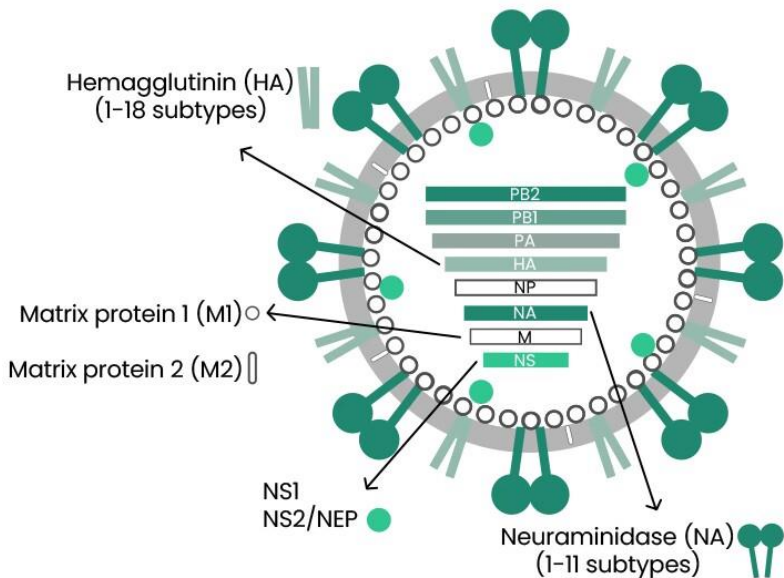
基于核酸的疫苗

疾病	疫苗名称 (制造商)	监管批准	抗原
SARS-Cov-2	Comirnaty® (Pfizer/BioNtech)	2021年 FDA	spike protein
SARS-Cov-2	Spikevax® (Moderna)	2022年FDA	spike protein

02

重要病毒疫苗的概述及开发挑战

Influenza Virus-病毒抗原简介



蛋白	在流感病毒生活周期中的作用	应用
HA(血凝素)	宿主细胞膜上的唾液酸受体相结合, 协助病毒包膜与宿主细胞膜相互融合; 凝血作用	✓流感疫苗
NA(神经氨酸酶)	水解唾液酸受体, 促进成熟病毒颗粒释放	✓通用流感疫苗
NP(核蛋白)	与流感遗传物质结合, 参与病毒基因复制、转录、翻译; 维持病毒基因稳定性	✓通用流感疫苗
M蛋白	保护病毒核心, 维护病毒空间结构	✓通用流感疫苗

Influenza Virus-疫苗进展

- ◆目前，全球批准的流感疫苗主要有三种类型：灭活疫苗、减毒活疫苗和重组蛋白疫苗。
- ◆每年，WHO会公布下一流感季的疫苗株组成，含有甲型H1N1和甲型H3N2流感病毒以及乙型流感病毒的成分，以“三价”或“四价”制剂生产。

Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2023–2024 northern hemisphere influenza season

The WHO recommends that quadrivalent vaccines for use in the 2023–2024 northern hemisphere influenza season contain the following:

Egg-based vaccines

- an A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus; and
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.

Cell culture- or recombinant-based vaccines

- an A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus;
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.

WHO Recommends that trivalent vaccines for use in the 2023–2024 influenza season in the northern hemisphere contain the following:

Egg-based vaccines

- an A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus; and
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.

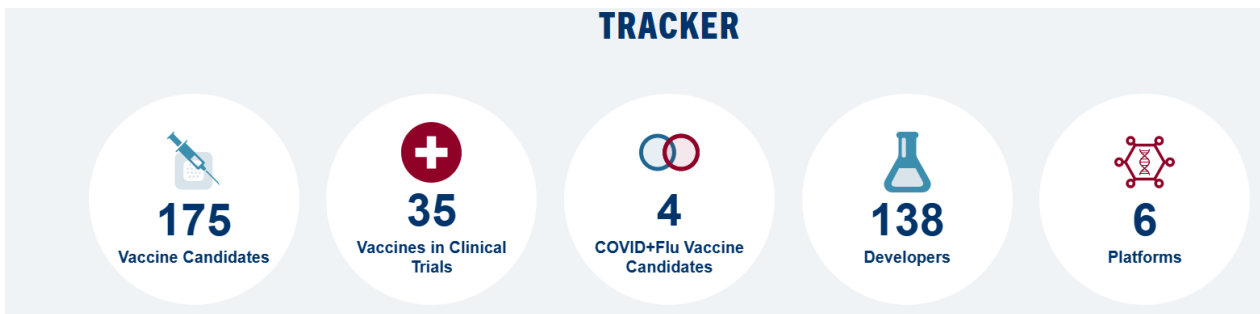
Cell culture- or recombinant-based vaccines

- an A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus; and
- a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus.

Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2023–2024 northern hemisphere influenza season (who.int)

Influenza Virus-疫苗进展

◆一些新的技术平台也应用到流感疫苗的开发中，例如病毒载体疫苗、mRNA疫苗等。未来流感疫苗开发的方向是开发通用流感疫苗，可以覆盖不同流感亚型，并可以应对流感的快速进化。



UNIVERSAL INFLUENZA VACCINE TECHNOLOGY LANDSCAPE(BY IVR)

Influenza Virus-疫苗进展

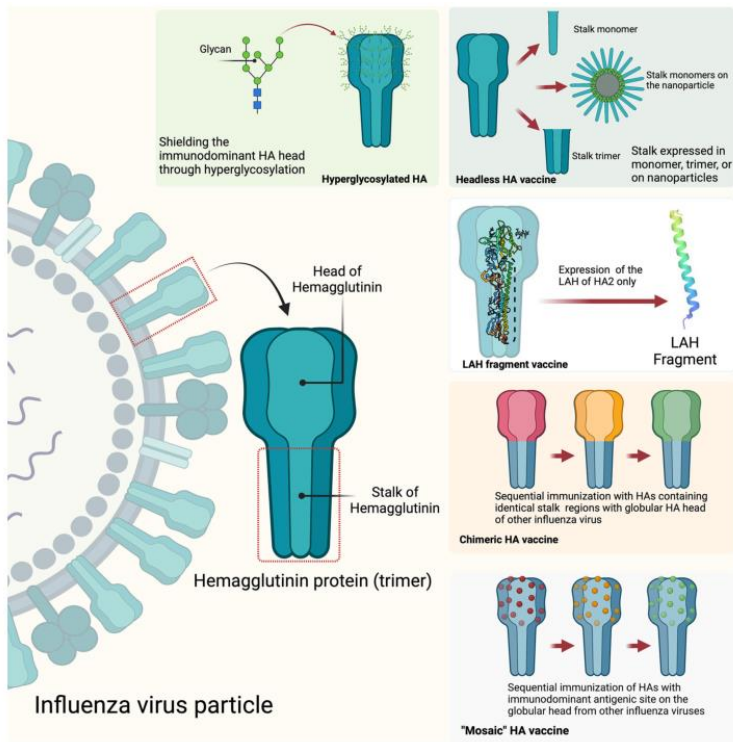


Table 1. Universal influenza vaccines in clinical trials.

Platform	Vaccine Type	Target Antigen	Stage	Trial ID
LAIV/Inactivated virus	Single-replication virus	Whole virus (M2-deleted)	Phase I	NCT04960397
	Inactivated split virus	HA stem (chimeric)	Phase I	NCT02822105
	Inactivated whole virus	Whole virus	Phase I	NCT03999554
	LAIV + Inactivated split virus	HA stem (chimeric)	Phase I	NCT03275389
Subunit vaccine	Recombinant protein	M1, NP, HA	Phase I, II, III	NCT0305027932
				NCT03300050
				NCT01419925
				NCT00877448
				NCT02293317
	Synthetic peptides	NP, M, PB1, PB2	Phase I	NCT03450915
				NCT01146119
				NCT02691130
				NCT00921947
				NCT00921973
Synthetic peptides	M1, M2, NP	Phase II	NCT0921206	
			NCT00603811	
			NCT01265914	
			NCT03180801	
			NCT02962908	
VLP/Nanoparticle	Ferritin-based nanoparticles	HA stem	Phase I	NCT05155319
	Ferritin-based nanoparticles	HA stem	Phase I	NCT04579250
	Computational design nanoparticles	HA	Phase I	NCT04896086
	Oligomerization domain-based nanoparticles	NP	Phase II	NCT04192500
	Hepatitis B VLP	M2e	Phase I	NCT00819013
	Hepatitis B VLP	M2e	Phase I	NCT03789539
Viral vector	MVA	NP, M1	Phase II	NCT03880474
	ChAd + MVA	NP, M1	Phase I	NCT03883113
Nucleic acid	DNA	HA, NA, M2e, NP	Phase I	NCT00993083
				NCT01623518
				NCT01184976

LAIV: live attenuated influenza virus; VLP: virus-like particle; MVA: Modified vaccinia Ankara; ChAd: chimpanzee adenovirus.

Influenza Virus-疫苗进展

Vaccine Name	Developer / Location	Platform	R&D Status	Phase
Multimeric-001 (M-001)	BiondVax Pharmaceuticals (Israel)	Recombinant proteins	Inactive	Phase 3
Quadrivalent VLP (QVLP)	Medicago (Canada)	Virus-like particles (VLP)	Inactive	Phase 3
Nano-Flu (qNIV)	Novavax (US), Emergent BioSolutions (US)	Non-VLP nanoparticles	Active	Phase 3
Modified mRNA vaccine	Pfizer (US), BioNTech (Germany)	Nucleic acid-based	Active	Phase 3
mRNA-1010	Moderna (US)	Nucleic acid-based	Active	Phase 3
FLU-v	ConserV Bioscience (UK), Imutex (UK)	Recombinant proteins	Active	Phase 2
deltaFLU	Vivaldi Biosciences (US)	Influenza virus-based	Active	Phase 2
M2SR	FluGen (US)	Influenza virus-based	Active	Phase 2
MVA-NP+MI (VTP-100)	Vaccitech (UK)	Virus-vectored	Inactive	Phase 2
NasoVAX	Altimune (US)	Virus-vectored	Inactive	Phase 2
VXA-A1.1 oral tablet	Vaxart (US)	Virus-vectored	Active	Phase 2
CIC Vaccine	Novavax (US)	Non-VLP nanoparticles	Active	Phase 2
OVX836	Osivax (France)	Non-VLP nanoparticles	Active	Phase 2
mRNA-1020 and mRNA-1030	Moderna (US)	Nucleic acid-based	Active	Phase 2

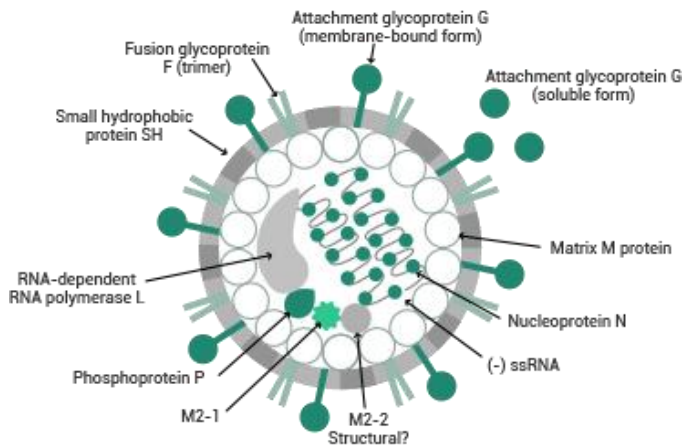


RSV-病毒抗原简介



RSV has two major subtypes: A and B.

*The following are the most frequently developed targets for vaccine, drug, and immunodiagnostic development:



Source: Pablo A. González, et al. Rev. Med. Virol. 2012

Targets	Function	Application
Fusion(F) glycoprotein	Fusion and cell entry; Highly conservative	Vaccine, drugs, and immunodiagnosis
G glycoprotein	Host cell attachment; Highly Variable	Vaccine
Nucleocapsid (N)	Envelop virus genome	Vaccine, immunodiagnosis



RSV-疫苗进展

RSV Vaccine and mAb Snapshot

TARGET INDICATION: P=PEDIATRIC M=MATERNAL E=ELDERLY

	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	MARKET APPROVED
LIVE-ATTENUATED/CHIMERIC	Blue Lake PIVS/RSV Pontificia Universidad Catolica de Chile BCG/RSV	Codagenix, LID/NIAID/NIH RSV SIIP, St. Jude Hospital SeV/RSV	Intravacc RSV-ΔG	Meissa Vaccines RSV Sanofi, LID/NIAID/NIH RSV
PROTEIN-BASED	Icosavax RSV/hMPV VLP	Immunovaccine, VIB RSV SH Protein	NIH/NIAID/VRC RSV F Protein	Advaccine Biotechnology RSV G Protein Daiichi Sankyo Protein ?
• PARTICLE				Pfizer RSV F Protein
• SUBUNIT	Virometix VLP			Pfizer RSV F Protein GlaxoSmithKline RSV F Protein
NUCLEIC ACID	Moderna RNA	Sanofi RNA		Moderna RNA
RECOMBINANT VECTORS		Janssen Pharmaceutical Adenovirus	Bavarian Nordic MVA	Discontinued Adenovirus
IMMUNO-PROPHYLAXIS	Gates MRI Anti-F mAb	Trinobab Biotechnology Anti-F mAb		Merck Anti-F mAb
				Astra Zeneca, Sanofi Nirsevimab Astra Zeneca Palivizumab

Indicates Change

UPDATED: May 4, 2023

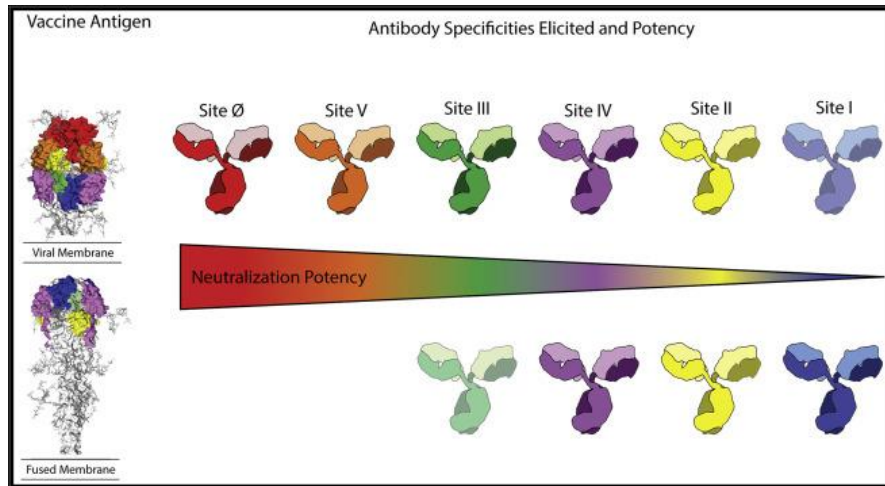
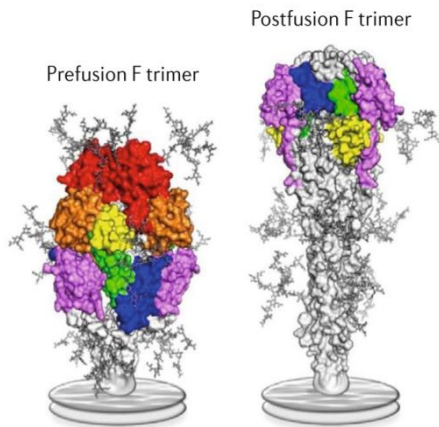
<https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>

PATH
PEDIATRIC MATERNAL ELDERLY

- FDA批准了两款基于蛋白的疫苗
- GSK的Arexvy®
- Pfizer的BRYSVO®
- 适用范围:
- 皆为60岁及以上群体。

RSV-疫苗开发面临的挑战

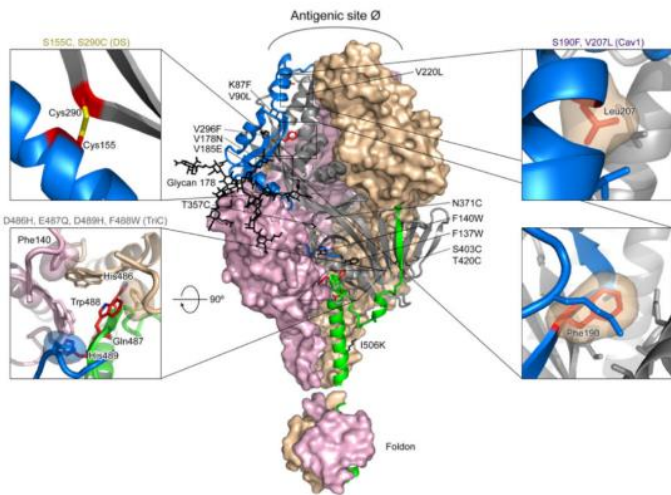
抗原表位



DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.007

RSV-疫苗开发面临的挑战

DS-Cav1疫苗抗原设计



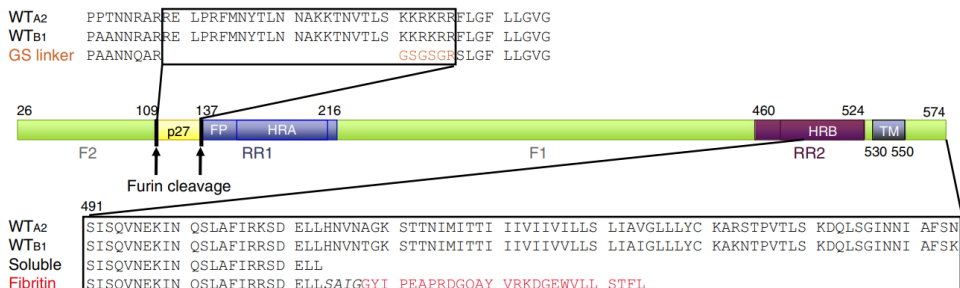
Mechanism of stabilization	RSV F variant	Oligomeric state [#]	Yield (mg/L) [*]	Antibody K _D value (nM) ^②				Physical characterization (fractional D25 reactivity)										
				Site O	Site I	Site II ⁵	Site IV	Temp (°)	pH	Osmolality (mM)	Freeze-thaw							
Cavity filling	K87F-V90L	Aggregate	0.3	>1000	>1000	>1000	7.6	1.7	0.17	1.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	F137W-F140W	N.D.	<0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	F137W-F140W-F488W	N.D.	<0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	S190F-V207L (Cav1)	Trimer	2.2	0.23	<0.10	9.3	>1000	43	<0.01	2.9	0.8	0.1	0.7	0.8	1.0	0.7	0.6	0.6
	S190F-V296F	Aggregate	0.4	>1000	>1000	>1000	4.2	1.7	<0.01	1.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	V207L-V220L	Aggregate	0.4	>1000	>1000	>1000	2.8	0.99	0.014	0.69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	D486H-E487Q-F488W-D489H (TriC)	Trimer	0.8	0.012	1.0	34	>1000	31	0.48	4.0	0.8	0.1	0.1	0.8	1.3	0.6	0.1	0.1
F488W	Trimer	1.7	0.087	0.25	27	>1000	32	0.1	4.7	0.9	0.1	0.1	0.7	1.1	0.5	0	0	
Disulfide formation	S155C-S290C (DS)	Trimer	1.4	0.29	<0.01	35	3.4	2.8	0.043	2.2	0.3	0	0.1	0.8	1.3	0.8	0.3	0.3
	T357C-N371C	N.D.	<0.1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	S403C-T420C	Aggregate	0.3	>1000	>1000	>1000	3.05	3.3	0.05	1.85	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
N-Glycan addition	V178N	Aggregate	<0.1	>1000	>1000	>1000	7.2	3.1	0.11	1.64	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
	V185E	Aggregate	<0.1	>1000	>1000	>1000	3.5	1.7	0.11	1.64	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Postfusion destabilization	I506K	Aggregate	<0.1	>1000	>1000	>1000	4.6	1.7	0.054	1.39	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
	D486H-E487Q-D489H	Aggregate	0.1	>1000	>1000	>1000	>1000	9.5	0.57	12.7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Double combinations	DS-Cav1	Trimer	1.9	0.15	<0.01	13	>1000	23	0.041	3.2	0.9	0	0.8	0.9	1.0	0.8	0.7	
	DS-TriC	Trimer	0.6	0.17	<0.01	33	2.0	4.8	0.055	3.1	0.9	0	0.3	0.9	0.5	0.9	0.5	
	Cav1-TriC	Trimer	0.2	0.99	0.086	5.1	>1000	33	0.17	3.1	0.9	0.1	0.3	0.8	0.6	0.5	0	
Triple combinations	DS-Cav1-TriC	Trimer	1.3	0.17	0.02	18	>1000	20	0.10	3.2	0.9	0.1	0.6	0.9	0.6	0.6	0	

腔填充修饰

链内二硫键

RSV-疫苗开发面临的挑战

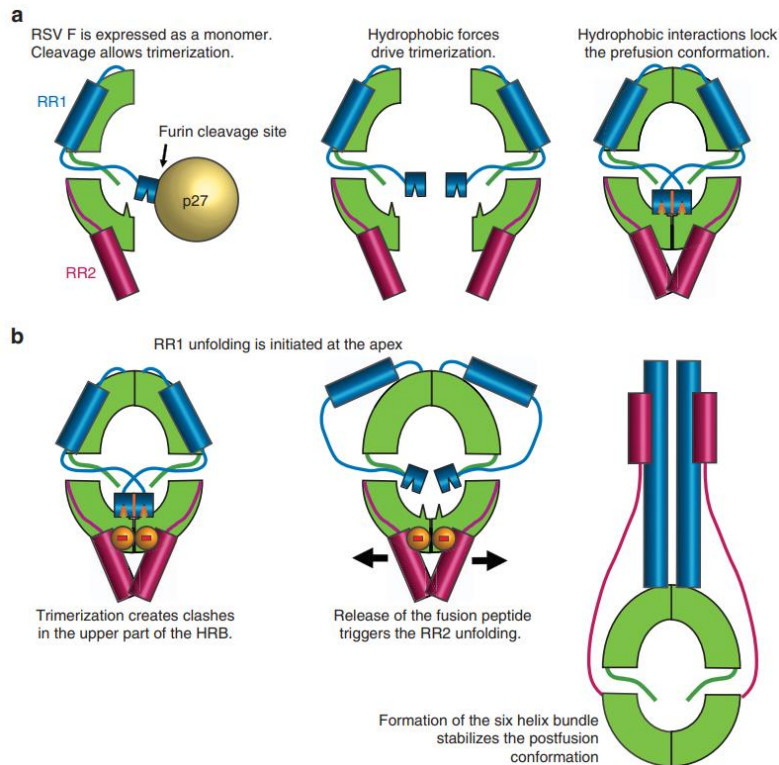
杨森疫苗抗原设计



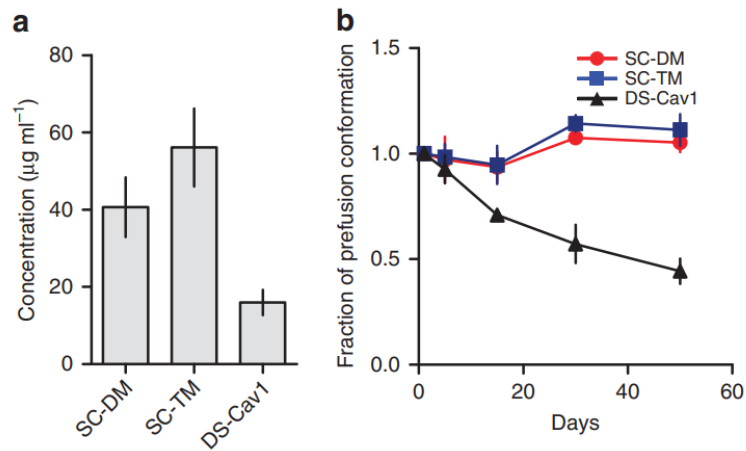
➢单链设计 (SC)：删除p27序列和Furin酶切位点，改为“GSGGR”。删除C端跨膜域和胞内段，替换成Fibrin序列。

➢RR1区双突变单链 (SC-DM)：减少顶部RR1区域发生构象变化，关节性位点进行突变。

➢在SC-DM的基础上，RR2去三突变单链 (SC-TM)：D486/E487两个位点都是酸性氨基酸，进行改造。



RSV-疫苗开发面临的挑战

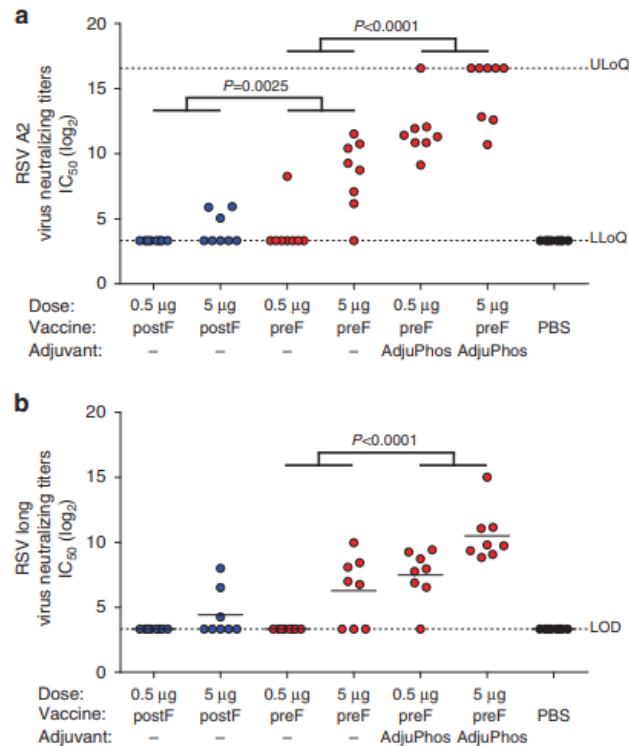


➤结合pre-F蛋白表达量和稳定性,最终筛选出:

SC-DM: N67I, S215P

SC-TM: N67I, S215P, E487Q

✓pre-F蛋白表达量和稳定性: **SC-TM > SC-DM > DS-Cav1**



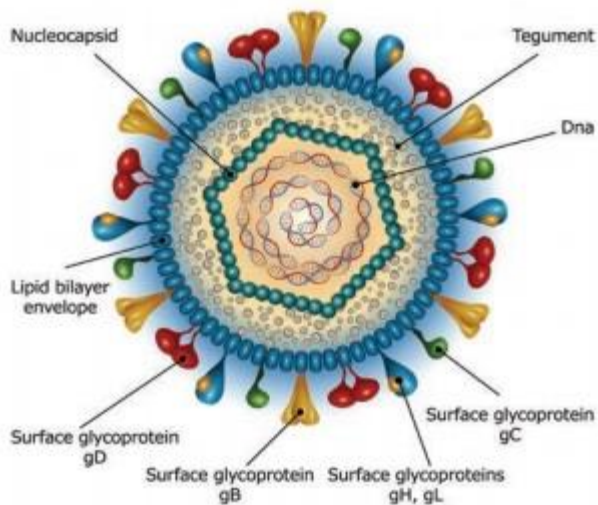
DOI: 10.1038/ncomms9143

Herpesviridae Viruses-病毒概述

◆是一类双链DNA病毒，总共有100多种，可以分为 α 、 β 、 γ 三大类。其中有以下几种会感染人类：

名称	别名	亚科	主要感染细胞	感染	潜伏部位
HHV-1	单纯疱疹病毒-1 (HSV-1)	α	黏膜上皮	疱疹性口腔炎、生殖器疱疹与其他部位的单纯疱疹	神经元
HHV-2	单纯疱疹病毒-2 (HSV-2)	α	黏膜上皮	疱疹性口腔炎、生殖器疱疹与其他部位的单纯疱疹	神经元
HHV-3	水痘-带状疱疹病毒 (VZV)	α	黏膜上皮	水痘与带状疱疹	神经元
HHV-4	EBV病毒、Lymphocryptovirus	γ	B细胞与上皮细胞	EBV关联淋巴增生性疾病、传染性单核白血球增多症、鼻咽癌等	B细胞
HHV-5	巨细胞病毒 (CMV)	β	单核球与上皮细胞	类似传染性单核白血球增多症的症状、网膜炎	单核球等
HHV-6A与6B	玫瑰疱疹病毒	β	T细胞等	第六症 (小儿急疹)	T细胞等
HHV-7		β	T细胞等	药物超敏反应综合征、脑病变, 偏侧惊厥—偏瘫—癫痫综合征、肝炎、玫瑰糠疹、类似传染性单核白血球增多症的症状等	T细胞等
HHV-8	卡波西氏肉瘤疱疹病毒 (KSHV) (属 蛛猴病毒属)	γ	淋巴球等	卡波西氏肉瘤、原发性体液淋巴瘤、HHV-8关联淋巴结增生症	B细胞

Herpesviridae Viruses-病毒抗原简介



HSV

病毒表面有多种糖蛋白:

- gB、gC、gD、gE、gG、gH、gI、gJ、gK、gL、gM 和 gN
- gB、gD是大多数HSV疫苗的靶标，因为它对于病毒进入宿主细胞至关重要

Herpesviridae Viruses-疫苗进展

Candidate name	Developer	Vaccine Components and Methodology	Developmental Phase
Live-Attenuated Vaccines			
HSV-2 Δ NLS (RVX 201)	SIU - Rational Vaccines	Live, attenuated replication-competent HSV-2 with deletion of ICP0	Phase II - DC
NE-HSV-2	BlueWillow Biologics	Nanoemulsion with gB2 and gD2 antigens	Pre-Clinical
Subunit Vaccines			
HSV-2 trivalent vaccine	University of Pennsylvania	gC2, gD2, gE2; CpG/alum Adjuvant	Clinical
GEN-003	Genocea	gD2 (truncated)+ICP4 fragment (29.2 kD)+Matrix M2 Adjuvant	Completed Phase II (DC)
gD2 subunit vaccine	GlaxoSmithKline	gD2 with AS04 (dMPL)	Completed Phase III (DC)
Replication Defective Viral Vaccines			
CJ2-gD2		Non-replicating gD2 dominant neg HSV-2	Pre-Clinical
DNA Vaccines			
COR-1	Admedus	gD2 ubiquitin tag, codon optimized DNA vaccine	Phase II
VCL-HB01/HM01	Vical	DNA vaccine: gD2+/-UL46/Vaxfectin	Phase II (DC)

*没有批准用于预防HSV感染的疫苗

Doi: 10.3389/fmicb.2021.798927

Herpesviridae Viruses-疫苗开发面临的挑战

挑战:

- ◆减毒活疫苗的主要挑战之一仍然是疫苗安全性。
- ◆亚单位疫苗的挑战在于产生有效、持久的免疫反应。
- ◆疱疹病毒会产生潜伏期，这使疫苗开发复杂化，预防潜伏感染是挑战。
- ◆设计有效的治疗性或预防性疫苗需要对单纯疱疹病毒发病机制和免疫逃避的复杂性的进一步理解。

疫苗开发整体解决方案

临床前研究

- 疫苗生产工艺的研究;
- 免疫原性或生物效价; 稳定性研究;

产品:

- 重组抗原
- 中和抗体, 检测抗体
- 抗原含量检测试剂盒
- 抗体滴度检测试剂盒
- 肽库
- 细胞因子检测试剂盒
- 流式抗体
- 假病毒

服务:

- 细胞库检测 (CHO, Vero, HEK293等)
- 病毒清除验证实验
- 抗原开发服务
- 抗体开发服务
- 理化及生物效价评估 (滴度、中和等)

临床研究

- 免疫原性;
- 疫苗生物效价;

产品:

- 重组抗原
- 中和抗体, 检测抗体
- 抗体滴度检测试剂盒
- 肽库
- 细胞因子检测试剂盒
- 流式抗体
- 假病毒

服务:

- 生物效价评估
- 人源化抗体服务

生产质控

- 抗原、抗体、生物效力的检测;
- 杂质、残留检测

产品:

- 重组抗原
- 中和抗体, 检测抗体
- 抗体滴度检测试剂盒
- 肽库
- 假病毒
- 核酸酶
- 核酸酶残留检测试剂盒

服务:

- 生物效价评估
- 人源化抗体服务
- 理化及生物效价评估 (SEC-MALS等)

感谢观看!



北京义翘神州科技股份有限公司
地址: 北京市经济技术开发区科创十街18号院9号楼
电话: +86-400-890-9989
网址: cn.sinobiological.com
邮箱: order@sinobiological.com