

Czarnota Jakub, Dobrzyński Michał, Skubel Tomasz, Drozd Małgorzata, Dudek Iga, Rybak Natalia. VLA15 - a potential Lyme disease vaccine. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):1164-1169. e-ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.100> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.100> <https://zenodo.org/record/7022386>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 25.08.2022.

VLA15 - a potential Lyme disease vaccine

Jakub Czarnota

<https://orcid.org/0000-0003-2783-0349>

lek.jakub.czarnota@interia.pl

Specialist Hospital In Radom of the name Tytus Chałubiński, Adolfa Tochtermana 1, 26-610 Radom

Michał Dobrzyński

<https://orcid.org/0000-0002-1416-6568>

mdobrzyski4@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Tomasz Skubel

<https://orcid.org/0000-0001-7572-401X>

tomasz.wojciech.skubel@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Małgorzata Drozd

<https://orcid.org/0000-0002-0710-2451>

drozd.malg@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Iga Dudek

<https://orcid.org/0000-0002-8101-074X>

iga.dudek6@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Natalia Rybak

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Abstract

Introduction: Lyme disease is the most common disease transmitted by ticks. In Poland, over 20,000 cases of this disease were diagnosed in 2019. The first vaccine approved to prevent this condition was Lymerix. Currently, we do not have any preparation registered for this purpose.

Data from Phase 2 trials of VLA15 show strong immunogenicity in both adults and children, with an acceptable safety and tolerability profile in both study populations

Aim: The purpose of this paper is to present the current state of the art in research into the VLA15 vaccine.

Results: Phase 3 of the VALOR study has started. Ultimately, about 6,000 participants aged 5 and older are to take part in it. The experiment is conducted in a dozen or so sites located in areas where Lyme disease is highly endemic. Participants will receive three doses of VLA15 180 µg or a placebo in saline as the first series of vaccinations, followed by one booster dose of VLA15 or placebo in 0.9% NaCl (1: 1 ratio).

Conclusion: Phase 2 studies on VLA15 showed promising results. Phase 3 of the research is ongoing.

Key words: VLA15, Lyme disease, Borrelia

Wstęp

Choroba z Lyme

Borelioza jest najczęstszą chorobą przenoszoną przez kleszcze. W Polsce w roku 2019 zdiagnozowano ponad 20 tys. przypadków tej choroby (1). W USA jest to blisko 500 tys. przypadków rocznie. LD(Choroba z Lyme) występuje głównie w umiarkowanym klimacie na półkuli północnej i jest wywoływana najczęściej przez bakterie *Borrelia burgdorferi sensu stricto* w Ameryce Północnej oraz *Borrelia afzelii* lub *Borrelia garinii* w Europie i Azji. Wciąż odkrywane są nowe klinicznie istotne gatunki *Borrelia* (2)(3).

Zakażenie zwykle zaczyna się (stadium 1) w ciągu 1-28 dni po ukąszeniu przez kleszcza od rozszerzającej się zmiany skórnej, znanej jako rumień wędrujący.

Jeżeli nie zostanie wdrożone prawidłowe leczenie może wystąpić stadium 2 (wczesna rozsiana infekcja), objawiająca się m.in. w postaci ogólnego złego samopoczucia, gorączki, objawów neurologicznych (zawroty głowy, ból głowy), bólów mięśni i objawów sercowych (ból w klatce piersiowej, kołatanie serca i duszność).

Ostatnie trzecie stadium choroby(stadium późne) może wystąpić wiele miesięcy lub lat po początkowej infekcji. Typowe dla tego etapu są objawy neurologiczne i reumatologiczne. Ponadto może wystąpić Acrodermatitis chronica atrophicans (częściej obserwowane w Europie u starszych kobiet). Zażycie serca może objawiać się zaburzeniami rytmu serca lub przejściowym blokiem serca (4)(5).

Pierwsza szczepionka dla ludzi

W 1998 roku FDA zarejestrowała Lymerix, rekombinowaną szczepionkę opartą na Osp-A do zapobiegania LD u dorosłych. Szczepionka wymagała trzech dawek w ciągu dwóch sezonów infekcyjnych i po trzecim szczepieniu była skuteczna w 76% w zapobieganiu boreliozie (6). Mechanizm działania tej i innych szczepionek opartych na Osp-A polega na blokowaniu przez przeciwciała przenoszenia krętków *Borrelia* z zakażonych kleszczy

podczas karmienia na ludzkim żywicielu (7). Ze względu na różne czynniki Lymerix został wycofany z rynku w 2002 roku (2).

VLA15

VLA15 to eksperymentalna, wielowartościowa, podjednostkowa białkowa szczepionka wykorzystująca ustalony już mechanizm działania szczepionki ukierunkowany na zewnętrzne białko powierzchniowe A (OspA) *Borrelia burgdorferi*. Blokowanie OspA hamuje zdolność bakterii do opuszczania kleszcza i zarażania ludzi. Szczepionka obejmuje sześć najczęstszych serotypów OspA wyrażanych przez *Borrelia burgdorferi sensu lato* obejmując gatunki, które są powszechne w Ameryce Północnej i Europie. Jak dotąd VLA15 wykazał silną odpowiedź immunologiczną i zadowalający profil bezpieczeństwa w badaniach przedklinicznych i klinicznych (8).

Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat badań nad szczepionką VLA15.

Wyniki

VLA15 – 2 faza badań

W badaniu fazy 2, VLA15-221, porównano immunogenność VLA15 po podaniu dwóch (w miesiącu 0 i 6) lub trzech (w miesiącu 0, 2 i 6) dawek z serii podstawowej w grupach w wieku 5-11, 12-17 i 18-65 lat. W analizie obejmującej grupę dorosłych uczestników (grupa 18-65 lat), którzy otrzymali VLA15 w schemacie dwudawkowym lub trzydawkowym przeprowadzonej miesiąc po ostatniej dawce szczepienia, stwierdzono, że VLA15 jest immunogenny przy testowaniu obu schematów szczepień. Dane te są zgodne z silnym profilem immunogenności obserwowanym dla tej grupy wiekowej we wcześniejszych badaniach II fazy. Jednak indukcja miana przeciwciał anty-OspA IgG była wyższa u uczestników, którzy otrzymali trzydawkową serię pierwotną w porównaniu z tymi, którzy otrzymali dwudawkową serię pierwotną(9).

VLA15-221 było pierwszym badaniem klinicznym z VLA15, do którego włączono populację pediatryczną (5-17 lat). Podobnie jak w grupie pacjentów dorosłych porównano immunogenność i bezpieczeństwo VLA15 po podaniu dwóch lub trzech dawek z serii podstawowej. U dzieci (5-17 lat), które otrzymywały VLA15 w schemacie dwudawkowym lub trzydawkowym, stwierdzono, że VLA15 jest bardziej immunogenny niż u dorosłych. Profil bezpieczeństwa i tolerancji obserwowany w grupie wiekowej od 5 do 17 lat był podobny do profilu u dorosłych uczestników. Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych ze szczepionką (10).

3 faza badań

Dane z badań fazy 2 wykazują silną immunogenność zarówno u dorosłych, jak i dzieci, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji w obu populacjach badania (9)(10). W związku z tym zapoczątkowane zostały badania kliniczne fazy 3 szczepionki VLA 15. Do randomizowanego, kontrolowanego placebo badania VALOR planowane jest włączenie

około 6000 uczestników w wieku 5 lat i starszych. Eksperyment prowadzony jest kilkunastu miejscach zlokalizowanych na obszarach, na których borelioza jest wysoce endemiczna, w tym w Finlandii, Niemczech, Holandii, Polsce, Szwecji i Stanach Zjednoczonych. Uczestnicy otrzymają trzy dawki VLA15 180 µg lub placebo w soli fizjologicznej jako pierwszą serię szczepień, a następnie jedną dawkę przypominającą VLA15 lub placebo w soli (stosunek 1:1) (8).

Dyskusja

Trudności w projektowaniu szczepionki

Jednym z wyzwań, któremu muszą sprostać naukowcy, jest różnorodność genetyczna patogennych gatunków i szczepów *Borrelia* w różnych lokalizacjach geograficznych. Nawet jeden zakażony kleszcz może być nosicielem wielu heterologicznych szczepów *Borrelia burgdorferi*. Dlatego też obecni kandydaci na szczepionki zawierają wiele antygenów immunogennych lub wiele serotypów pojedynczego antygeny immunogenne. Białka powierzchni zewnętrznej, zwłaszcza OspA-C, są najpowszechniejszymi antygenami wybranymi spośród obecnych kandydatów na szczepionki dla ludzi, ale badane są również inne antygeny i strategie szczepień(2)(11).

Nowe gatunki *Borrelia*

Kolejnym problemem dla skuteczności szczepionki może być fakt, iż wciąż odkrywane są nowe klinicznie istotne gatunki *Borrelia* (3). W latach 1982-2010 kompleks gatunkowy *B. burgdorferi*, znany jako *B. burgdorferi sensu lato*, stale powiększał się z 1 do 18 gatunków (12). W 2016 roku nowy patogenny gatunek (*B. mayonii*) został zidentyfikowany w USA poprzez analizę PCR ponad 100 000 próbek tkanek ludzkich zebranych w latach 2003-2014. Preparaty od sześciu pacjentów uznano za pozytywne na obecność *B. mayonii*, wszystkie te osoby miały objawy zgodne z LD (13)(2).

Leczenie nie zawsze skuteczne

Zalecana terapia przeciwdrobnoustrojowa boreliozy ma wysoką skuteczność, zwłaszcza gdy pacjenci są leczeni we wczesnej fazie choroby(14). W miarę postępu choroby leczenie musi być przedłużone i może być mniej skuteczne. Późne stadium LD z zapaleniem stawów i objawami neurologicznymi może być odporne na leczenie antybiotykami (2).

Inne próby wynalezienia szczepionki

W fazie eksperymentalnej i przedklinicznej znajdują się inne badania nad szczepionkami przeciwko boreliozy. Marconi et al. przeprowadził testy nad szczepionką podjednostkową, która zawiera OspA i co najmniej 14 immunogennych epitopów liniowych („chimeritop”) z różnych izotypów OspC(15).

Ashley L. Marcinkiewicz et al. testuje inną eksperymentalną szczepionkę ukierunkowaną na Cspz, zewnętrzne białko powierzchniowe zaangażowane w unikanie układu dopełniacza(16).

Podsumowanie

Borelioza to poważny problem medyczny współczesnego świata. Pierwsze symptomy choroby nie zawsze są oczywiste, a leczenie nie daje gwarancji skuteczności, szczególnie jeżeli nie zostanie wdrożone odpowiednio wcześnie. Potrzebne są dalsze badania nad zapobieganiem, diagnozowaniem i leczeniem LD, aby sprostać zagrożeniom dla zdrowia, jakie stwarza ta choroba przenoszona przez kleszcze.

Wprowadzenie do powszechnego dostępu skutecznej i bezpiecznej szczepionki przeciwko boreliozie mogłoby być przełomowym momentem w profilaktyce tej choroby.

Contribution of authors:

J. Czarnota -study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

M. Dobrzyński-acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

T. Skubel-acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

M. Drozd -acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

I. Dudek – acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

N. Rybak - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Bibliografia:

1. Zbrzeźniak J, Rosolak A, Paradowska-Stankiewicz I. Lyme disease in Poland in 2019. *Przeegl Epidemiol.* 2021;75(2):210–4.
2. Bobe JR, Jutras BL, Horn EJ, Embers ME, Bailey A, Moritz RL, et al. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges. *Front Med.* 2021;8(August):1–25.
3. Schotthoefer AM, Frost HM. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis. *Clin Lab Med* [Internet]. 2015;35(4):723–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.08.003>
4. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius WR, et al. *Steere_2017_Lyme borreliosis.pdf.* 2017;
5. Simonsen GLSKA. Lyme Disease [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431066/>
6. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al. Vaccination

- against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Jul;339(4):209–15.
7. De Silva AM, Telford SR, Brunet LR, Barthold SW, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* OspA is an arthropod-specific transmission-blocking Lyme disease vaccine. *J Exp Med*. 1996;183(1):271–5.
 8. Pfizer and Valneva Initiate Phase 3 Study of Lyme Disease Vaccine Candidate VLA15 [Internet]. Pfizer and Valneva Initiate Phase 3 Study of Lyme Disease Vaccine Candidate VLA15. 2022. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-valneva-initiate-phase-3-study-lyme-disease?fbclid=IwAR3OSzQ2QjLiHslvazolPLGGaePjZNKNG2wwCr66-IecKem8mCU7v0HNpL8>
 9. Valneva and Pfizer Report Further Positive Phase 2 Data for Lyme Disease Vaccine Candidate [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://valneva.com/press-release/valneva-and-pfizer-report-further-positive-phase-2-data-for-lyme-disease-vaccine-candidate/>
 10. Valneva and Pfizer Report Positive Phase 2 Pediatric Data for Lyme Disease Vaccine Candidate [Internet]. 2022. Available from: <https://valneva.com/press-release/valneva-and-pfizer-report-positive-phase-2-pediatric-data-for-lyme-disease-vaccine-candidate/>
 11. Gomes-Solecki M, Arnaboldi PM, Bryon Backenson P, Benach JL, Cooper CL, Dattwyler RJ, et al. Protective immunity and new vaccines for Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1768–73.
 12. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex-clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011;17(4):487–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03492.x>
 13. Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP, et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: A descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):556–64.
 14. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol*. 1994 Mar;21(3):454–61.
 15. Marconi RT, Garcia-Tapia D, Hoevers J, Honsberger N, King VL, Ritter D, et al. VANGUARD®crLyme: A next generation Lyme disease vaccine that prevents *B. burgdorferi* infection in dogs. *Vaccine X* [Internet]. 2020;6:100079. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2020.100079>
 16. Marcinkiewicz AL, Lieknina I, Kotelovica S, Yang X, Kraiczy P, Pal U, et al. Eliminating factor H-Binding activity of *Borrelia burgdorferi* CspZ combined with virus-like particle conjugation enhances its efficacy as a Lyme disease vaccine. *Front Immunol*. 2018;9(FEB):1–11.