

CÁPSIDES VIRALES COMO VACUNAS CONTRA FIEBRE AFTOSA. SELECCIÓN, POTENCIACIÓN Y ESTUDIO DE LA RESPUESTA INMUNE INDUCIDA EN EL MODELO MURINO

VIRAL CAPSIDS AS VACCINES AGAINST FOOT AND MOUTH DISEASE. SELECTION, ENHANCEMENT AND STUDY OF THE UNMUNE RESPONSE INDUCED IN THE MURINE MODEL

Investigadores USAL:

Zamorano, Patricia; Zabal, Osvaldo (alfredo.zabal@usal.edu.ar)

Investigadores Externos:

Quattrocchi, Valeria²; Langellotti, Cecilia¹; Bidart, Juan¹; Kornuta, Claudia¹; Angeletti, Pamela²

Alumno Practicante USAL:

Guzman Daireau Álvaro José

¹ CONICET

² INTACASTELAR

Palabras clave: Cápsides virales; Vacuna; Fiebre Aftosa (FA); Adyuvantes; Modelo murino.

Keywords: *Viral capsids; Vaccine; Foot and Mouth Disease (FMD); Murine model; Adjuvants.*

Resumen

La Fiebre Aftosa (FA) es causada por el virus del mismo nombre (VFA). El sistema inmunológico de animales infectados reconoce epítopes conformacionales de la cápside e induce anticuerpos neutralizantes que son el requisito importante para la protección. La vacuna que se utiliza consiste en VFA químicamente inactivado con adyuvante oleoso. Su producción presenta desventajas: la necesidad de instalaciones de alta seguridad biológica, la de realizar controles para eliminar la posibilidad de inactivación incompleta del virus, y que algunos serotipos y subtipos tienen problemas para crecer en cultivos celulares.

Esta propuesta —en el marco de una línea de investigación mundial— busca generar una vacuna contra VFA que no esté basada en virus infectivo y su inactivación. Las formulaciones de vacunas basadas en partículas similares al virus (VLP) tienen la ventaja de evitar el peligro biológico de usar el virus de la fiebre aftosa infecciosa, aunque son poco inmunogénicas. Por lo tanto, se evaluaron los efectos adyuvantes de ISPA, un nuevo Complejo Estimulante Inmunológico e ISA 206 (agua/ aceite/ agua) en una vacuna contra la fiebre aftosa basada en VLP.

Se obtuvieron VLP (cepa A/ Argentina/ 2001) en cultivos de células de mamíferos y se evaluó en ratones la provocación de una respuesta inmune contra el virus de la fiebre aftosa con y sin ISPA o ISA 206 en ratones como un primer enfoque. En particular, las vacunas VLPs-ISPA y VLPs-ISA

206 indujeron protección contra el desafío viral en el 100 % de los ratones, mientras que la protección inducida por VLPs solas fue del 40 %. Los anticuerpos totales y neutralizantes contra el virus de la fiebre aftosa fueron más altos en los grupos VLP-ISPAs y VLP-ISA 206 en comparación con el grupo VLP. VLPs-ISPAs indujo títulos de IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3 significativamente más altos ($p < 0,001$) que la vacuna VLP. Además, en comparación con las VLP sin adyuvante, las VLP-ISPAs y las VLP-ISA 206 provocaron una mayor respuesta T específica del virus, incluida una mayor producción de linfocitos de $IFN\gamma + / CD8 +$ en ratones. Cuando estas vacunas se probaron en terneros, los títulos de anticuerpos alcanzaron un porcentaje de protección esperado (EPP) superior al 90 % en el caso de las vacunas VLPs-ISPAs y VLPs-ISA 206, mientras que, en el grupo de VLP, la EPP alcanzó el 25 %.

Los niveles de $IFN-\gamma$ secretados por células mononucleares de ganado vacuno vacunado con VLP-ISPAs fueron significativamente más altos que en el grupo de VLP. En general, los resultados demuestran que VLPs-ISPAs o VLPs-ISA 206 son formulaciones prometedoras para el desarrollo de una nueva vacuna contra la fiebre aftosa.

Abstract

Foot and Mouth Disease (FMD) is caused by the Foot and Mouth Disease Virus (FMDV). The immune system of infected animals recognizes conformational capsid epitopes and induces neutralizing antibodies that are the important requirement for protection. The vaccine used consists of chemically inactivated VFA with oil adjuvant. Its production has disadvantages: the need for high biological security facilities, the carrying out of controls to eliminate the possibility of incomplete inactivation of the virus, and the fact that some serotypes and subtypes have problems growing in cell cultures.

This proposal is part of the worldwide effort to generate a vaccine against VFA that is not based on infective virus and its inactivation.

Vaccine formulations based on Virus-Like Particles (VLPs) have the advantage of avoiding the biological hazard of using infectious FMDV, although they are poorly immunogenic. Thus, the adjuvant effects of ISPA, a new Immune Stimulating Complex, and ISA 206 (water/oil/water) on a VLPs-based FMD vaccine were evaluated.

VLPs (strain A/Argentina/2001) were obtained in mammalian cell cultures and their elicitation of an immune response against FMDV with and without ISPA or ISA 206 was assessed in mice as a first approach. Notably, VLPs-ISPAs and VLPs-ISA 206 vaccines induced protection against viral challenge in 100% of mice, while protection induced by VLPs alone was 40%. Total and neutralizing FMDV antibodies were higher in the VLPs-ISPAs and VLPs-ISA 206 groups compared to the VLPs group. VLPs-ISPAs induced significantly higher ($p < 0.001$) IgG1, IgG2a, IgG2b and IgG3 titers than the VLPs vaccine. Moreover, in comparison with non-adjuvanted VLPs, VLPs-ISPAs and VLPs-ISA 206 elicited an increased virus-specific T response, including higher $IFN\gamma + / CD8 +$ lymphocyte production in mice. When these vaccines were tested in calves, antibody titers reached an Expected Percentage of Protection (EPP) above 90% in the case of the VLPs-ISPAs and VLPs-ISA 206 vaccines, while, in the VLPs group, EPP reached 25%.

$IFN-\gamma$ levels secreted by mononuclear cells of VLP-ISPAs-vaccinated cattle were significantly higher than in the VLPs group. Overall, the results demonstrate that VLPs-ISPAs or VLPs-ISA 206 are promising formulations for the development of a novel FMD vaccine.