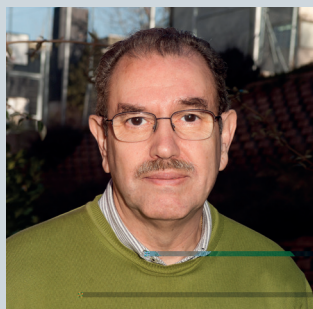


Vicente Larraga Rodríguez de Vera

Profesor de Investigación
vlarraga@cib.csic.es



MD y PhD, 1974
Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1974-1975
Faculty of Medicine, Hebrew University,
Weizman Institute of Science.
1977
Dept of Biology, The John's Hopkins
University
1994-1995
Department of Pathology, School of
Medicine, New York University
Profesor de Investigación, 1991
CIB, CSIC

Investigadoras del equipo | Staff scientists:

Sara Isabel Pérez Prieto
Sylvia Rodríguez Saint-Jean

Otros miembros | Other lab members:

Ana María Alonso Ayala
Pedro José Alcolea Alcolea
Natalia Andrea Ballesteros
Benavides
María Angélica Degayón Cortés
Jaime Larraga Criado

Marta Ana Sagrera Polo
Stephanie Ibarra Moreno
Miguel Angel Moreno Izquierdo
Luis Manuel Guaita Beneit
Mercedes Sánchez Carmona
Silvia Ruiz García

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=44>

Grupo de Vacunas y Expresión Génica

Nuestro Grupo de investigación, constituido por dos laboratorios, aborda la producción de vacunas en dos modelos animales. El laboratorio de Parasitología Molecular está desarrollando una vacuna frente a la infección por el protozoo *Leishmania* en perros y el laboratorio de Virus de Peces Teleósteos, que desarrolla vacunas orales frente a dos de los virus (IPNV, IHNV) causantes de importantes pérdidas económicas en acuicultura.

Laboratorio de Parasitología Molecular. La *leishmaniasis* es una enfermedad parasitaria producida por protozoos del género *Leishmania* que se clasifica en cutánea, mucocutánea y visceral. La OMS estima una incidencia anual mundial de 2 millones de casos en 88 países con una mortalidad anual de aproximadamente 60.000 personas. Línea I: basada en el estudio de los perfiles de expresión génica diferencial, mediante transcriptómica y proteómica, de los estadios del ciclo biológico de *L. infantum*. Se ha realizado la comparación de los transcriptomas de los diferentes estadios del parásito mediante *microarrays* de ADN construidos en nuestro laboratorio a partir de una genoteca obtenida por fragmentación al azar que representa el genoma completo de *L. infantum*. Los resultados obtenidos han permitido detectar un conjunto de genes relacionados con la infectividad del mismo. Línea II: estos genes se utilizan en el desarrollo de vacunas de ADN frente a la enfermedad junto con nuevos vehículos de vacunación.

Laboratorio de Virus de Peces Teleósteos. El control de enfermedades virales es esencial para mantener los niveles de productividad en la industria de la acuicultura. Existen algunas vacunas DNA efectivas frente a virus pero son inyectables y no se pueden usar en peces de poca talla. Hemos desarrollado una vacuna DNA frente al virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPNV) que fue encapsulada en alginato e incorporada al pienso. El gen VP2 se expresó en diversos órganos, indujo respuesta inmune innata y específica y alta protección, con RPS del 86%. Puesto que la regulación de la inmunidad intestinal es aún muy desconocida en teleósteos, hemos investigado la distribución de células B en el tracto digestivo de truchas vacunadas e identificado por primera vez en peces IgM+ e IgT+ en linfocitos intraepiteliales. También se detectó a lo largo del intestino regulación diferencial de varias quimiocinas de mucosa cuando se compararon las respuestas al IPNV y a la vacuna DNA.

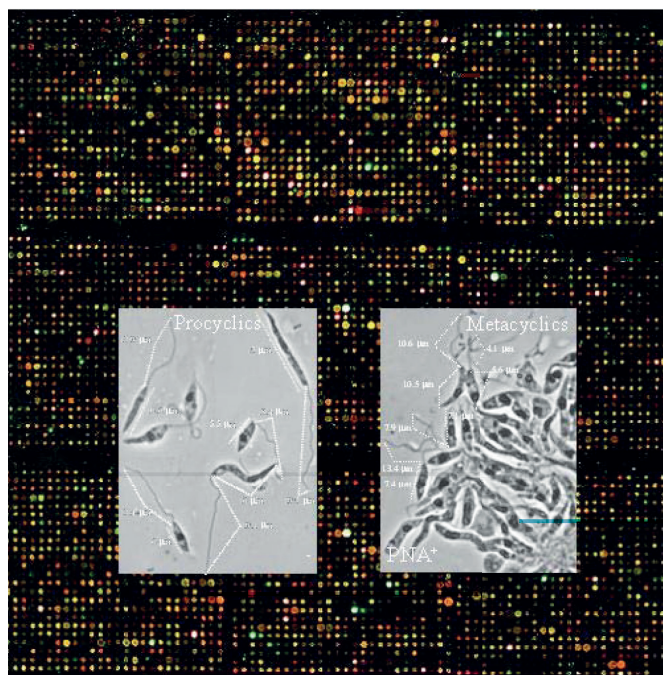


Figura 1 | Figure 1

Microarrays de *Leishmania infantum* para la comparación de los transcriptomas de los promastigotes procíclicos y metacíclicos.

Leishmania infantum shotgun microarrays for comparison of procyclic and metacyclic promastigote transcriptomes.

Patentes | Patents

- Nácher-Vázquez Montserrat, López García, Paloma, Prieto Orzano, Alicia, Pérez Prieto, Sara I, Rodríguez Saint-Jean, Sylvia, Mohedano Bonilla, Mª de la Luz, Aznar Novella, Rosa. 05 junio 2013, 13:33 y 05 junio 2014. *Secuencia de nucleótidos codificante de una enzima con actividad dextranasa, células que la expresan y su uso para la obtención de exopolisacáridos con actividad antiviral y composiciones que los contienen.* **P201330831 y PCT/ES2014/070464**

Financiación | Funding

- AGL2010-21806-CO2-01 (MINECO)
- AGL2010-18454 (MINECO)
- 201020E084 (CSIC-MINECO)
- EUROLEISH-NET. Grant Agreement 642609
- RTC-2014-1767-1 (MINECO)
- RETIC ISCIII RD07/0021/2001

Vaccine and Gene Expression Group

Our research group is working on the production of animal vaccines in two different animal models in two laboratories. The laboratory of Molecular Parasitology where a vaccine is being developed against *Leishmania* protozoan infection in dogs, and the laboratory of Fish Virus which is working on the development of oral vaccines against two of the main viruses causing economic losses in salmonid aquaculture.

The Molecular Parasitology Laboratory. *Leishmaniasis* is a group of parasitic diseases elicited by protozoa of the *Leishmania* genus and is classified in cutaneous, diffuse cutaneous, mucocutaneous and visceral. WHO estimates an incidence of two millions people and a mortality of 60,000 per year for this emergent disease. Line I: Is based in the differential gene expression profiles through transcriptomics and proteomics *L. infantum* stages at culture and at the intermediate host, the insect vector. We have studied in depth the differentiation processes of the parasite comparing the transcriptomes of the main stages by DNA microarrays generated in our laboratory from a complete *L. infantum* shotgun genome library. These differences are being assessed by RNAseq and iTRAQ techniques. Line II is based on the study of the immune response against infection applied to the development of vaccines in the dog model, improving the protection obtained (70%) with new carriers.

The Fish Virus Laboratory. The control of viral diseases is essential to maintain the levels of productivity in the aquaculture industry. Some effective DNA vaccines exist but they are delivered by injection and there are not practical to small fish. We have generated a DNA vaccine against the infectious pancreatic necrosis virus (IPNV). The vaccine was encapsulated into alginate and incorporated into food pellets. The target VP2 gene was expressed in several organs and successfully induced innate and specific immune-response and strong protection, with RPS of 86%. Because the intestinal immunity regulation remain unsolved in teleost, we have investigated the distribution of B cell through the digestive tract in the vaccinated trout, identifying IgM+ and IgT+ in intraepithelial lymphocytes for the first time in fish. A differential regulation of several mucosal chemokines, along the gut was also observed when comparing the effects in response to IPNV to those elicited by the oral DNA vaccination.

Figura 2 | Figure 2

Mortalidad acumulativa de trucha arco iris vacunadas e infectadas por inmersión con IPNV. Se alimentaron con (A) pienso comercial; (B) el plásmido vacío; (C, D) se alimentaron 3 días con pienso y vacuna pcDNA-VP2 incorporada; (E, F) se vacunaron individualmente con pipeta. A los 30 (A, C y E) y 15 días pv (D y F) se infectaron y mantuvieron en observación durante 30 días.

Cumulative mortality of rainbow trout vaccinated and challenged by immersion with IPNV. The fish were (A) mock vaccinated with food pellets (B) fed pellets with the empty plasmid; (C, D) fed pellets incorporating the vaccine on 3 consecutive days; (E, F) pcDNA-VP2 vaccine individually administered by pipette. The fish were challenged at 30 (A, C and E) and 15 days pv (D and F), and monitored.

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Ballesteros NA, Castro R, Abos B, Rodríguez Saint-Jean, S, Pérez-Prieto, SI, Tafalla, S [2013] *The pyloric caeca area is a major site for IgM+ and IgT+ cell recruitment in response to oral vaccination in rainbow trout*. **PLOSOne**. vol 8. Issue 6. e66118.
- Ballesteros NA, Rodríguez Saint-Jean S, Perez-Prieto SI [2014] *Food pellets as an effective delivery method for a DNA vaccine against infectious pancreatic necrosis virus in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum)*. **Fish & Shellfish Immunology** 37:220-228 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.fsi.2014.02.003>).
- Ballesteros NA, Rodríguez Saint-Jean S, Perez-Prieto SI, Aquilino C, Tafalla C [2014] *Modulation of genes related to the recruitment of immune cells in the digestive tract of trout experimentally infected with infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) or orally vaccinated*. **Dev Comp Immunol**. 2014; 44:195-205.
- Rodríguez Saint-Jean, S, González, C., Monrás M., Romero, A., Ballesteros, N., Enriquez, R. and Pérez-Prieto, SI [2014] *Establishment and characterization of a new cell line (SSP-9) derived from Atlantic salmon *Salmo salar* that express type I ifn*. **J. Fish Biology**. 85, 1526-1545. doi:10.1111/jfb.12503.
- Rodríguez Saint-Jean S, De las Heras A, Carrillo W, Recio I, Ortiz-Delgado JB, Ramos M, Gomez-Ruiz JA, Sarasquete C, Perez-Prieto SI [2013] *Antiviral activity of casein and as2 casein hydrolysates against the infectious hematopoietic necrosis virus, a rhabdovirus from salmonid fish*. **J Fish Dis** 36: 467-481 (doi 10.1111/j.1365-2761.2012.01448.x).
- Moreno MA, Abramov A, Abendroth J, Alonso A, Zhang S, Alcolea PJ, Edwards T, Lorimer D, Myler PJ, Larraga V: *Structure of tyrosine aminotransferase from *Leishmania infantum**. **Acta crystallographica Section F. Structural biology communications** 2014, 70(Pt 5):583-587.
- Moreno MA, Alonso A, Alcolea PJ, Abramov A, de Lacoba MG, Abendroth J, Zhang S, Edwards T, Lorimer D, Myler PJ et al: *Tyrosine aminotransferase from *Leishmania infantum*: A new drug target candidate*. **International journal for parasitology Drugs and drug resistance**. 2014, 30;4(3):347-54.
- Alcolea PJ, Alonso A, Gomez MJ, Postigo M, Molina R, Jimenez M, Larraga V: *Stage-specific differential gene expression in *Leishmania infantum*: from the foregut of *Phlebotomus perniciosus* to the human phagocyte*. **BMC genomics** 2014, 15:84914, 4(3):347-354.
- Alcolea PJ, Alonso A, Garcia-Tabares F, Torano A, Larraga V: *An Insight into the Proteome of *Crithidia fasciculata* Choanoflagellates as a Comparative Approach to Axenic Growth, Peanut Lectin Agglutination and Differentiation of *Leishmania* spp. Promastigotes*. **PloS one** 2014, 9(12):e113837.
- Mejia, E.; Burak, M.; Alonso, A.; V, Kunkel, T.A.3; Bebenek K4, M. *Structures of *Leishmania infantum* polymerase β* . 2014 June 22. pii: S1568-7864(14)00056-1. doi: 10.1016/j.dnarep.2014.03.001.

