

# Diseño de vacunas atenuadas con menor probabilidad de sufrir reversión a la virulencia

S.Videla<sup>1</sup>   L.Alonso i Alemany<sup>1</sup>   D.Rabinovich<sup>2,3</sup>  
D.Gutson<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Matemática, Astronomía y Física - Universidad Nacional de Córdoba.

<sup>2</sup>Centro Nacional de Referencia para el SIDA. Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Buenos Aires.

<sup>3</sup>Fundación para el Desarrollo de la Programación en Ácidos Nucleicos.

XXX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de  
Virología, 2010

# Contenidos

## 1 Motivación

- Vacunas atenuadas
- Objetivo
- Antecedentes

## 2 Propuesta

- Formalización del problema
- Optimización combinatoria

## 3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

- Peligro de reversión a la virulencia.
- Caso testigo: Vacuna Sabin contra la poliomielitis (OPV).
  - ⇒ Es conocido el rol del IRES y su estructura secundaria de RNA en la atenuación.
  - ⇒ Queremos realizar un análisis sistemático de las posibles variantes al IRES de los virus atenuados Sabin que conserven la estructura secundaria de RNA.

# Contenidos

## 1 Motivación

- Vacunas atenuadas
- **Objetivo**
- Antecedentes

## 2 Propuesta

- Formalización del problema
- Optimización combinatoria

## 3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

Desarrollar un software que sirva como soporte para el diseño de vacunas atenuadas más seguras:

- **Entrada:** Genoma del virus atenuado, genomas de los patógenos o revertantes y un conjunto de restricciones (propiedades de interés para la atenuación de virus).
- **Objetivo:** Satisfaciendo las restricciones impuestas, maximizar la distancia entre el genoma del virus atenuado y los genomas patógenos o revertantes.
- **Salida:** Una o varias secuencias, candidatas a “mejorar” el virus atenuado.

# Contenidos

## 1 Motivación

- Vacunas atenuadas
- Objetivo
- Antecedentes

## 2 Propuesta

- Formalización del problema
- Optimización combinatoria

## 3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

Algunos antecedentes en el diseño racional de vacunas atenuadas:

- Fidelidad en la replicación modificando la RNA polimerasa. *"Engineering attenuated virus vaccines by controlling replication fidelity"*. Vignuzzi et al.
- (De)-Optimización de codones y pares de codones. *"Virus Attenuation by Genome-Scale Changes in Codon Pair Bias"*. Coleman et al.
- Otras aproximaciones. *"Rationalizing the development of live attenuated virus vaccines"*. Luring et al.

# Contenidos

- 1 Motivación
  - Vacunas atenuadas
  - Objetivo
  - Antecedentes
- 2 Propuesta
  - Formalización del problema
  - Optimización combinatoria
- 3 Aportes y trabajo futuro
  - Aportes
  - Trabajo futuro



Sea  $N$  la longitud de la secuencia de RNA del virus atenuado, y para  $k \in \mathbb{N}$  sea  $\mathcal{S}_k$  el conjunto de secuencias de RNA de longitud  $k$ . Entonces definimos:

- **Espacio de soluciones:**  $\mathcal{S}_N$
- **Componentes variables de una solución:**  $s_1, s_2, \dots, s_n$  tal que  $s_i \in \mathcal{S}_{N_i}$  con  $1 \leq i \leq n$  y  $0 < N_i \leq N$ .
- **Restricciones sobre las componentes:** Conservación de la estructura secundaria o de la secuencia aminoacídica con respecto al virus atenuado.
- **Función “objetivo” o de evaluación:**  $f : \mathcal{S}_N \rightarrow \mathbb{R}$  tal que  $f(s)$  calcula la bondad de cada solución, en nuestro caso, como la distancia en número de mutaciones necesarias para llegar de  $s$  a alguna secuencia patógena o revertante.

# Contenidos

- 1 Motivación
  - Vacunas atenuadas
  - Objetivo
  - Antecedentes
- 2 Propuesta
  - Formalización del problema
  - Optimización combinatoria
- 3 Aportes y trabajo futuro
  - Aportes
  - Trabajo futuro

- los valores asignados satisfacen las restricciones impuestas sobre cada componente.
- las secuencias que resultan de asignar valores a cada componente, tiendan a maximizar la función  $f$ .



# Contenidos

- 1 Motivación
  - Vacunas atenuadas
  - Objetivo
  - Antecedentes
- 2 Propuesta
  - Formalización del problema
  - Optimización combinatoria
- 3 Aportes y trabajo futuro
  - Aportes
  - Trabajo futuro

- Análisis y formalización del problema.
- Implementación del software como una prueba de concepto.
- Aplicable a cualquier virus (+)ssRNA.

# Contenidos

- 1 Motivación
  - Vacunas atenuadas
  - Objetivo
  - Antecedentes
- 2 Propuesta
  - Formalización del problema
  - Optimización combinatoria
- 3 Aportes y trabajo futuro
  - Aportes
  - Trabajo futuro

Queda pendiente tener en cuenta:

- Rango de temperaturas.
- Recombinantes con virus homólogos.
- Otros tipos de virus RNA.
- Ensayos con datos reales.