

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

S.Videla¹ L.Alonso i Alemany¹ D.Rabinovich^{2,3}
D.Gutson³

¹Fa.M.A.F. - U.N.C.

²C.N.R.S - Fac.Med. - U.B.A.³Fu.De.PAN.

XXX Reunión Científica Anual de la SAV 2010



Contenidos

1 Motivación

- Vacunas atenuadas
- Objetivo
- Antecedentes

2 Propuesta

- Formalización del problema
- Optimización combinatoria
- Grado de avance

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
- Grado de avance

3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

Desarrollar un software que sirva como soporte para el diseño de vacunas atenuadas más seguras y aplicable a cualquier virus (+)ssRNA:

- **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
- Grado de avance

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"*. Lauring et al.

Nuestra propuesta

Proponemos un enfoque complementario a los anteriores y que eventualmente podrían combinarse.

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.

Nuestra propuesta

Proponemos un enfoque complementario a los anteriores y que eventualmente podrían combinarse.

Contenidos

1 Motivación

- Vacunas atenuadas
- Objetivo
- Antecedentes

2 Propuesta

- Formalización del problema
- Optimización combinatoria
- Grado de avance

3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

- **Espacio de soluciones:** \mathcal{S} secuencias de RNA de igual longitud que el genoma del virus.
- **Restricciones sobre partes de las soluciones:** Conservación de la estructura secundaria o de la secuencia aminoacídica con respecto al virus atenuado.
- **Función de evaluación:** $f : \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$ 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.

- **Espacio de soluciones:** \mathcal{S} secuencias de RNA de igual longitud que el genoma del virus.
- **Restricciones sobre partes de las soluciones:** Conservación de la estructura secundaria o de la secuencia aminoacídica con respecto al virus atenuado.
- **Función de evaluación:** $f : \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$ 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.

- **Espacio de soluciones:** \mathcal{S} secuencias de RNA de igual longitud que el genoma del virus.
- **Restricciones sobre partes de las soluciones:** Conservación de la estructura secundaria o de la secuencia aminoacídica con respecto al virus atenuado.
- **Función de evaluación:** $f : \mathcal{S} \rightarrow \mathbb{R}$ 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**
- Grado de avance

3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

El problema de optimización consiste en iterativamente modificar partes del genoma del virus atenuado (IRES, región codificante, otras) asegurando que:

- las (sub)secuencias asignadas satisfacen las restricciones impuestas:
 - Conservación de estructura secundaria
 - Conservación de la secuencia aminoacídica
- las secuencias que resultan de cada asignación tienden a maximizar la función f .

Contenidos

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

Actualmente está implementada una primer versión del software que permite:

- Definir las restricciones de conservar la estructura secundaria o la secuencia aminoacídica sobre partes del genoma del virus atenuado.
- Simulación de mutaciones acumuladas sobre cada secuencia candidata y validación de propiedades sobre las secuencias mutantes (similitud o disimilitud estructural).
- Generación de un *ranking* de secuencias candidatas ordenadas según la función de evaluación.
- Definir los programas auxiliares para manipular estructuras secundarias:
 - *Folding* directo: RNAfold, mfold
 - *Folding* inverso: RNAinverse, INFO-RNA
 - Comparación estructural: RNAforester

Contenidos

- 1 Motivación
 - Vacunas atenuadas
 - Objetivo
 - Antecedentes
- 2 Propuesta
 - Formalización del problema
 - Optimización combinatoria
 - Grado de avance
- 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
- Grado de avance

3 Aportes y trabajo futuro

- Aportes
- Trabajo futuro

Queda pendiente tener en cuenta:

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