

# 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
- 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:

- **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.

# 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.

# 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: *folding* inverso (RNAinverse, INFO-RNA)
  - Conservación de la secuencia aminoacídica: posibles codones para un mismo aminoácido.
- las secuencias que resultan de cada asignación tiendan 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.