

VACUNAS DE MUCOSAS: Bacterias lácticas como adyuvantes y/o vectores de antígenos en formulaciones vacunales para la prevención de infecciones respiratorias bacterianas y virales de alta prevalencia en Argentina y en el mundo

Directora: Dra. Marcela Medina.

Integrantes: López de Caillou M. S., Ana M. Zamora de Raya, C. Gustavo Ruiz de Huidobro, Vintini Elisa.

CONICET. Código del Proyecto 828

Las infecciones respiratorias (IR) bacterianas y virales constituyen un serio problema de salud a nivel mundial y afectan especialmente a niños pequeños, ancianos e inmunocomprometidos. Dos de los patógenos de mayor importancia local y mundial responsables de estas infecciones son *S. pneumoniae* y el Virus Respiratorio Sincitial (VRS). En nuestro país, las IR agudas de vías respiratorias bajas (IRAB), son la causa más frecuente de muerte en niños <1 año. A nivel mundial, la neumonía por neumococo y VRS, son principal motivo de neumonía severa y fatal en niños <5 años. Por ello la búsqueda de nuevas estrategias preventivas destinadas a controlar de manera más eficiente estas enfermedades, resulta prioritaria. El Objetivo General del presente proyecto es: Evaluar el empleo de bacterias lácticas (BL) como adyuvantes y/o vectores de Ag, para el desarrollo de vacunas nasales dirigidas a la prevención de IR respiratorias bacterianas y virales de alta incidencia en nuestro país y en el mundo. Objetivos Específicos: I) Evaluar in Vitro e in vivo el efecto de la aplicación combinada de bacterias lácticas (BL) y Ag bacterianos y virales, en la inducción de inmunidad específica contra *S. pneumoniae* y VRS. Para ello se emplearán las proteínas antigénicas: PppA y ClpP de neumococo y G y F de VRS. Los estudios in Vitro involucran el análisis de marcadores de activación de cél. inmunes y/o mediadores biológicos en CC. In vivo se evaluará la inmunidad innata y adaptativa específica a nivel respiratorio y sistémico. Se seleccionarán los tratamientos más efectivos en la estimulación Ag-específica. II) Obtener un *Lactococcus lactis* (LL) recombinante que exprese las proteínas G y F del VRS y evaluar la inmunidad humoral y celular inducida por la misma en ensayos in vivo. Ello involucra: a) Expresar cada proteína del VRS, individual o en forma conjunta en LL, b) Evaluar en modelo animal el efecto de las cepas recombinantes en la inducción de inmunidad protectora humoral y celular específica. III) Evaluar en modelos animales de infección por *S. pneumoniae* y VRS, la capacidad protectora y la inocuidad de los tratamientos seleccionados. Ello implicará: a) Evaluar la protección ejercida en modelos de IR e invasiva por neumococo, b) Desarrollar un modelo de infección por VRS y evaluar la resistencia a la infección en animales inmunizados, c) Evaluar la inocuidad del tratamiento más efectivo seleccionado para cada patógeno por el estudio de parámetros asociados a alergia, inflamación y alteraciones de la hemostasia. Las investigaciones planteadas permitirán el desarrollo de vacunas mucosas efectivas e inocuas para reducir la incidencia de las infecciones por *S. pneumoniae* y VRS, brindando una solución a un grave problema de salud que afecta principalmente a la población infantil. Además, permitirá proponer los mecanismos involucrados en la inmunoestimulación de mucosas por las formulaciones vacunales con BL, sentando las bases para aplicaciones que involucren otros patógenos