

Grupo de Investigación en Inmunología Viral.

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, (CSIC-UAM). Cantoblanco, Madrid.

Investigadora Principal: Margarita del Val Latorre.

Octubre 2024.

Las vacunas constituyen el mayor éxito de Salud Pública en la lucha contra los patógenos infecciosos. Al inducir una potente respuesta de anticuerpos que neutralizan los patógenos más extracelulares, han reducido drásticamente la morbilidad y mortalidad que causan.

Dado que la inducción de anticuerpos es el objetivo prioritario en el diseño de las vacunas, estas no generan una buena respuesta celular adaptativa, particularmente la mediada por linfocitos T CD8+ (CTL), que pueden destruir las células infectadas antes de que se conviertan en fábricas de más agentes infecciosos. Esto es particularmente relevante en el caso de virus en general, y más aún en aquéllos que quedan latentes, sin causar la muerte celular inmediata y que permanecen ocultos de los anticuerpos, no así de los CTLs. Muchos de estos han desarrollado estrategias de inmunoevasión que interfieren con la presentación por la célula infectada de antígenos virales a los CTLs, labor ejercida por las moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad de clase I (MHC-I). Estos antígenos virales son pequeños péptidos (epítomos) unidos a MHC-I (pMHC-I) y expuestos en la superficie celular donde los CTLs circulantes los monitorizan.

Los pasos que llevan a la formación y exposición de los pMHC-I constituyen la vía de procesamiento y presentación antigénica. El transportador de péptidos TAP es uno de sus componentes fundamentales, crucial al transportar péptidos del citosol a la luz del retículo endoplásmico, donde se cargan con péptido las moléculas de MHC-I. Así, TAP es una de las dianas más frecuentes de las inmunoevasinas virales y también de mutaciones de escape presentes frecuentemente en metástasis tumorales.

Nuestros objetivos concretos actuales buscan usar como herramienta una nueva vía que hemos descubierto, basada en proteínas de fusión, que elude las deficiencias en la función de TAP, y media la presentación de epítomos también en células que carecen de TAP. Hemos demostrado que es funcional con todos los epítomos analizados *in vitro*, y avanzamos hacia estudios *in vivo*, para evaluar su potencial, como candidato vacunal, para inducir una respuesta de CTL en ratones deficiente en TAP y de conferir protección frente al desafío con virus. Para ello usamos virus vaccinia recombinantes (rVACV) como vector de inmunización y, como modelo de virus infeccioso, el citomegalovirus de ratón (mCMV) que, como el CMV humano, se mantiene en el animal como infección latente y porta mecanismos de inmunoevasión que afectan a la vía de presentación antigénica.

También buscamos aplicar esta nueva herramienta a los nuevos portadores generados por nanotecnología de nuestro actual proyecto del European Innovation Council ICARO. Para ello, estamos diseñando métodos alternativos para preparar los microdispositivos que portan los antígenos virales y que optimizamos antes con antígenos de VACV *in vitro* e *in vivo*. Tras ello, aplicamos esos datos a rVACV que expresan las proteínas de fusión que median la presentación independiente de TAP de los epítomos de interés.

Finalmente, extendemos los enfoques innovadores de vacunas a humanos, utilizando modelos celulares humanos de deficiencia de TAP como células presentadoras de antígenos para probar los CTL específicos del virus en muestras de sangre de voluntarios sanos de mediana edad y ancianos que se han infectado con hCMV, vacunados de la viruela hace décadas o cualquiera de las dos situaciones para el SARS-CoV-2 recientemente.