



DESARROLLO DE UNA VACUNA RECOMBINANTE CONTRA LA CISTICERCOSIS POR *Taenia solium*: EVIDENCIAS DE SU POTENCIAL COMO ADYUVANTE

Fragoso, G., Morales, J., Pablo, A., Cervantes, J., Segura, R., Blancas, A., Hernández, M., Manoutcharian K., Gevorkian G., Acero, G., Rosas G., Kubli, C., Vazquez R., Fleury A., Cabrera, J.L., Herrera, L., Sarukhan A., Esquivel, F., Perez, A., Martinez, J.J., Aluja, A., Villalobos, N., Larralde, C., Scitutto E†.

IIBM, FMVZ, FM, Universidad Nacional Autónoma de México. FM, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México. INNN, SSA. CINVESTAV, Irapuato.

†A.P.70228, 04510 México, D.F., edda@servidor.unam.mx, Fax: 56223359

En nuestro grupo de investigación, hemos identificado en el cisticerco de *T. crassiceps*, tres péptidos, que denominamos GK1, KETc12 y KETc1, de 18, 12 y 8 aminoácidos respectivamente, que constituyen la vacuna "S3Pvac" contra la cisticercosis por *Taenia solium*. La eficiencia de S3Pvac producida en forma sintética así como recombinante expresada en el fago filamentoso M13 (S3Pvac-Fago), fue determinada en campo en condiciones naturales de transmisión en comunidades rurales del Estado de Puebla y Morelos. Con el propósito de desarrollar una nueva versión oral de la vacuna, S3Pvac se expresó en callos embriogénicos de clonas transgénicas de papaya. S3Pvac-papaya, ha demostrado mantener sus propiedades inmunogénicas y protectoras en condiciones experimentales y su evaluación en campo se encuentra en proceso. La evaluación de la vacuna en sus tres versiones se ha utilizado en cientos de cerdos y ratones sin observarse efectos patogénicos asociados a la inmunización.

S3Pvac induce una respuesta inmune específica adaptativa que se caracteriza por la producción de bajos niveles de anticuerpos específicos y un aumento de la capacidad proliferativa linfocitaria con la producción de citocinas proinflamatorias.

Resulta notable la capacidad inmunogénica de S3Pvac en ausencia de adyuvantes, hecho que contrasta con la baja inmunogenicidad de las vacunas subunitarias. Considerando esta observación evaluamos las propiedades inmunogénicas de S3Pvac encontrando que los 3 péptidos, tienen capacidad para activar macrófagos, incrementando moléculas de superficie asociadas a la activación celular, la producción de óxido nítrico y aumentan la expresión de TLR3 y TLR4. En

análisis computacionales de simulación se encontraron evidencias que sustentan la capacidad de los tres péptidos de asociarse a TLR3. Estas evidencias nos permiten proponer a S3Pvac como un inmunopotenciador capaz de exacerbar la respuesta inmune adquirida, promoviendo un ambiente proinflamatorio propicio para generar una respuesta inmune adaptativa más eficiente. Esta capacidad adyuvante de S3Pvac permite interpretar el efecto protector observado en contra de diferentes parasitosis, que afectaron la población de cerdos incluidos en el estudio de evaluación en campo de la vacuna S3Pvac-fago (hidatidosis, trichinellosis y sarcocistosis).

De los 3 péptidos que constituyen la vacuna S3Pvac, GK1 presenta la mayor capacidad de activación de macrófagos. En estudios adicionales demostramos que GK1 activa también células dendríticas in vivo e in vitro, generando un contexto más apropiado para el reconocimiento del propio GK1, así como de otros antígenos. En estas propiedades subyacen su capacidad como adyuvante. Así, en un modelo experimental de influenza murina, la co-administración de GK1 sintético ó expresado en el fago M13 (FGK1) con la vacuna de la influenza, por vía intranasal o sistémica aumenta la respuesta de anticuerpos específicos contra los antígenos vacunales y la capacidad protectora de la vacuna de influenza humana.

Considerando las propiedades inmunogénicas de S3Pvac, proponemos su aplicación para la prevención de la cisticercosis contra *Taenia solium* como una herramienta para el control de esta zoonosis. Simultáneamente, hemos iniciado la evaluación de la vacuna S3Pvac para su uso como un nuevo inmunopotenciador.