

Diseño de un antígeno con epítomos de las variantes de preocupación de SARS-CoV-2 para su uso en vacunas nasales

Mónica Márquez¹, Daniel Guillén¹, Silvia Moreno-Mendieta², Romina Rodríguez-Sanoja¹.

¹ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México. ² CONACyT-IIBo-UNAM, CDMX, moniemrqr@gmail.com, romina@iibiomedicas.unam.mx

Palabras clave: SARS-CoV-2, Spike, Covid-19.

Introducción. La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ha causado, hasta abril de 2023, 762.2M de casos y 6.89M de muertes en el mundo (1). Aún con el desarrollo, aprobación y aplicación de las vacunas, los casos de COVID-19 siguen reportándose. Dichas vacunas se han desarrollado en diferentes plataformas y utilizan como blanco principal a la proteína Spike del SARS-CoV-2. Las principales limitantes de las vacunas disponibles para generar una inmunidad esterilizante que detenga la dispersión de la enfermedad son: el surgimiento de nuevas variantes y la necesidad de generar anticuerpos neutralizantes en el sitio de la infección, es decir, en mucosas.

En este proyecto se propone el diseño de un sistema que contienda con las dos mayores limitantes de las vacunas actuales, para lo cual se diseñó antígeno artificial que incluye las principales mutaciones de las diferentes variantes de preocupación (VOC) de SARS-CoV2 descritas por la OMS. Esta secuencia será fusionada génicamente a un dominio de fijación al almidón, el cual permitirá la adsorción de la proteína recombinante a micropartículas de almidón, las cuales son la plataforma para la administración intranasal de los antígenos (2, 3, 4).

Metodología

1. Identificación de las mutaciones relevantes en las VOC y diseño de la secuencia Spike_{mut}.
2. Predicción de estructura tridimensional por AlphaFold Colab.
3. Predicción de epítomos lineales de Spike_{mut} en células B e inmunogenicidad en células T de Spike_{mut} y la secuencia *wild type* por IEDB Analysis Resource.

Resultados

La secuencia Spike_{mut} se diseñó con las mutaciones identificadas como importantes en las VOC (α, β, γ, δ y o) y se adicionaron a la secuencia *wild type* de la proteína Spike (YP_009724390.1) (Figura 1). Posteriormente se realizó la predicción de la estructura tridimensional de la proteína Spike_{mut}, y se validó la predicción cuando el valor de LDDT (prueba de diferencia de distancia local) fue >70 (5).

Se seleccionaron las 5 predicciones con mayor puntaje (>0.57) y se compararon con los reportados (6). Finalmente se predijo la inmunogenicidad de aquellos

encontrados para células T con puntaje >0.8 y rango percentil <0.06 (7) (Tabla 1).

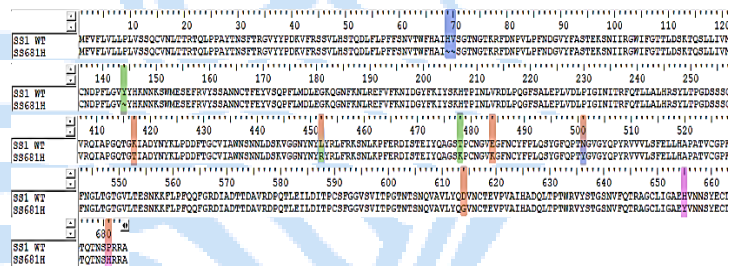


Figura 1. Alineamiento de S1 wt Spike_{mut} y la proteína S1 *wild-type* de SARS-CoV-2. Azul, aumento en la transmisión del virus, verde, escape de anticuerpos, naranja, aumento en la afinidad con ACE2, rosa, aumento en la replicación viral. Algunas características se comparten en la misma mutación.

Tabla 1. Predicción de epítomos e inmunogenicidad en células T.

Células T (MHC1)					
Secuencia	Alelo	Péptido	S	PR	I
WT	HLA-	YLQPRTFLL	0.971	0.02	0.130
Spike _{mut}	A*02:01	YLQPRTFLL	0.971	0.02	0.130
WT	HLA-	TSNQVAVLY	0.917	0.03	-0.01
Spike _{mut}	A*01:01	TSNQVAVLY	0.917	0.03	-0.01
WT	HLA-	TLDSKTQSL	0.914	0.03	-0.52
Spike _{mut}	A*02:01	TLDSKTQSL	0.914	0.03	-0.52
WT	HLA-	YLQPRTFLL	0.889	0.04	0.130
Spike _{mut}	A*02:06	YLQPRTFLL	0.889	0.04	0.130
WT	HLA-	WTAGAAAYY	0.813	0.06	0.152
Spike _{mut}	A*01:01	WTAGAAAYY	0.813	0.06	0.152

S: score, PR: rango percentil, I: inmunogenicidad

Conclusiones. La predicción de la estructura tridimensional de la proteína Spike_{mut} indica que las mutaciones no interfieren en el plegamiento de la proteína. La predicción de inmunogenicidad indica que en la secuencia diseñada se conservan la mayoría de los epítomos lineales de linfocitos B ya reportados sin afectar la inmunogenicidad respecto a la secuencia *wt*.

Agradecimiento. PAPIIT IN 216722. Conacyt A1-S-9849. MM es estudiante del Programa de Maestría en Ciencias Bioquímicas (UNAM) y goza de una beca del CONACyT.

Bibliografía.

1. WHO Coronavirus (COVID-19) <https://covid19.who.int/>
2. Moreno-Mendieta S, et al. (2017) *Vaccine* 35:5123-5130.
3. Guillén D, et al. (2014) *Carbohydr. Polym.* 112:210-215.
4. Moreno-Mendieta S, et al. (2014) *Int. J. Pharm.* 474:241-248.
5. Mariani, et al. (2013) *Bioinformatics.* 29:2722-2728.
6. Lim, et al. (2022) *Int. J. Mol. Sci.*, 23:4341
7. Callis, et al. (2013) *PLoS Comput Biol.* 9(10)