

From Genome to Antigen: a Multidisciplinary Approach towards the Development of an Effective Vaccine Against Burkholderia pseudomallei, the Etiological Agent of Melioidosis (Acronimo: GtA)

Capofila:

Martino Bolognesi, Università degli Studi di Milano, Milano

Partner:

Gianluca De Bellis, ITB - CNR, Milano

Richard W. Titball, University of Exeter, Exeter, UK

Giorgio Colombo, ICRM - CNR, Milano

Giovanna Musco, Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano

Xavier Daura, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcellona, Spagna

Contributo:

€ 1.900.000 per 3 anni

Breve presentazione:

B. pseudomallei è un batterio patogeno responsabile della melioidosi, una malattia endemica nel Sud-Est asiatico e in altre zone sub-tropicali, che in forma acuta è caratterizzata da setticemie spesso mortali. Il trattamento della malattia con antibiotici è poco efficace a causa della multiresistenza del patogeno. Il progetto si propone di isolare i componenti antigenici chiave per lo sviluppo di un vaccino anti-melioidosi tramite un approccio di Reverse Vaccinology. Tali antigeni dovranno indurre nell'uomo una risposta immunitaria protettiva contro il patogeno e potranno costituire la principale componente attiva di un futuro vaccino. Obiettivo principale del Progetto GtA è la selezione/produzione di 2-5 antigeni proteici di *B. pseudomallei* che porti allo sviluppo di un vaccino anti-melioidosi. L'approccio si basa su uno sviluppo innovativo delle metodologie di Reverse Vaccinology, è multi-disciplinare, ed è realizzato su base internazionale. Il raggiungimento dell'obiettivo principale si articola attraverso quattro Work Packages interconnessi, e parte dalla scoperta da parte di un team del progetto di 49 antigeni di *B. pseudomallei* legati all'infettività del patogeno. Attraverso analisi genomiche/proteomiche biofisiche e computazionali, il Progetto esaminerà anche antigeni di altre specie di Burkholderia, in vista dello sviluppo di un vaccino ad ampio spettro attivo anche verso infezioni che colpiscono i pazienti affetti da fibrosi cistica. La realizzazione di una nuova metodica vaccinologica, a basi strettamente molecolari, costituisce un obiettivo fondamentale del progetto.

Goals del Progetto GtA sono: -Identificazione/produzione/caratterizzazione di antigeni di *B. pseudomallei* che inducano una risposta immunitaria battericida; -Identificazione di antigeni conservati in specie di Burkholderia, per uso in vaccini ad ampio spettro. Per raggiungere questi bersagli il Progetto implementerà un approccio di Reverse Vaccinology modificato come segue: 1. Identificazione di geni in specie di Burkholderia codificanti per proteine della superficie cellulare; valutazione dei livelli di espressione e della produzione delle proteine durante l'infezione; 2. Selezione degli antigeni proteici con proprietà antigeniche promettenti tramite analisi computazionali, studio delle strutture tridimensionali via raggi X e NMR; produzione delle proteine ricombinanti. 3. Verifica delle proprietà antigeniche degli antigeni selezionati tramite test di immunizzazione in vivo, attivazione del complemento, e studio dell'efficacia della protezione dall'infezione in modelli animali.

Ci aspettiamo che il Progetto GtA possa portare alla produzione finale di un piccolo numero di antigeni (2-5) di *B. pseudomallei* in grado di indurre, una volta somministrati, la produzione di anticorpi battericidi. Tali antigeni rappresentano, quindi, la componente attiva principale di un vaccino anti-melioidosi. Lo sviluppo tecnologico del vaccino verrà demandato ad altre fasi

della ricerca, più propriamente adatte (per dimensioni, tempi e implicazioni) ad un'iniziativa industriale. Gli antigeni identificati/prodotti nel Progetto verranno resi disponibili alla comunità scientifica per tali sviluppi. L'integrazione scientifica realizzata attorno alla tematica vaccinologica rappresenta un valore non secondario del Progetto, assieme ai metodi di indagine innovativa e multidisciplinare che verranno sviluppati. Il progetto offrirà uno stimolante ambiente formativo, e fornirà dati biologici e molecolari di base per lo studio dei meccanismi di virulenza in *B. pseudomallei*.