

## **Novel strategies of vaccine design to prevent emerging and pandemic influenza virus infections (Acronimo: NoFlu)**

### **Capofila:**

Elisa Vicenzi, Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano

### **Partner:**

Antonio Siccardi, Università degli Studi di Milano, Milano  
Ilaria Capua, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro  
Antonio Lanzavecchia, Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona

### **Contributo:**

€ 1.800.000 per 3 anni

### **Breve presentazione:**

La vaccinazione anti-influenzale rappresenta lo strumento più efficace per prevenire la patologia causata dai virus influenzali stagionali. Occasionalmente e imprevedibilmente, tuttavia, si osserva l'emergenza di pandemie di virus nuovi di origine animale verso i quali l'uomo è immunologicamente scoperto. I proponenti intendono sviluppare vaccini "prepandemici" che inducano immunità verso antigeni conservati. A tal fine nel progetto sarà identificata e caratterizzata una proteina del rivestimento dei virus influenzali circolanti negli animali a potenziale pandemico e saranno integrate le conoscenze prodotte con lo studio della relativa capacità di riconoscimento da parte del sistema immunitario umano. In definitiva, potranno quindi essere generati nuovi immunogeni che, attraverso nuovi sistemi d'espressione e protocolli di vaccinazione, potranno contribuire alle strategie di prevenzione di nuove pandemie influenzali.

Il progetto ha 4 obiettivi principali: 1. Predire quali siano i ceppi di virus influenzali aviari contemporanei del sottotipo H1, H2, H3 (responsabili delle grandi pandemie del ventesimo secolo) verso i quali l'uomo non ha difese immunitarie e, perciò, pericolosi. 2. Studiare la risposta immunitaria umorale attraverso l'isolamento e caratterizzazione dei rari anticorpi monoclonali (mAb) umani cross-neutralizzanti diversi ceppi virali. 3. Identificare nuovi antigeni di HA in grado di indurre una risposta immunitaria ad ampio spettro. 4. Esprimere i nuovi antigeni in vettori virali e mettere a punto protocolli di vaccinazione di tipo "prime-boost" in grado di indurre una risposta protettiva più ampia e duratura rispetto a quella usata nei vaccini stagionali.

Coorti di individui sani che hanno ricevuto la vaccinazione stagionale e riceveranno la vaccinazione pandemica saranno costituite e seguite nel tempo. Numerosi sieri umani (ca. 200) così ottenuti saranno saggiati per la presenza di Ab riconoscenti un pannello di virus aviari contemporanei di sottotipo H1, H2, H3. Dai linfociti B ottenuti dagli stessi individui, saranno isolati mAb che saranno caratterizzati per la loro capacità di neutralizzare tutte le HA dei sottotipi virali H1, H2, H3. L'analisi delle sequenze di queste HA sarà integrata con l'analisi delle sequenze e/o epitopi riconosciute dagli mAb con l'obiettivo di generare nuovi epitopi che saranno introdotti in sistemi d'espressione di tipo virale. Infine, sarà messo a punto un protocollo di vaccinazione in modelli sperimentali (topi, uccelli e furetti) che sia in grado di indurre una risposta anticorpale in grado di proteggere gli animali dall'infezione. **Impatto** Questo progetto porterà alla definizione di nuovi vaccini atti a prevenire future pandemie influenzali. In particolare, saranno identificati nuovi immunogeni che potranno essere espressi in vettori virali attualmente non utilizzati per la vaccinazione antinfluenzale stagionale. Saranno studiati nuovi protocolli di vaccinazione che, previa sperimentazione nei modelli animali, costituiranno la base per la loro sperimentazione nell'uomo.