

Development of a human cytomegalovirus vaccine based on a glycoprotein complex including the UL128-131A gene products

Capofila:

Giuseppe Gerna, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Partner:

Antonio Lanzavecchia, Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona

Contributo:

€ 1.709.500 per 3 anni

Breve Presentazione:

L'infezione congenita da citomegalovirus umano riguarda circa l'1% dei neonati. Inoltre, l'infezione virale nel paziente immunocompromesso è spesso grave. L'approccio preventivo a tale problema intrapreso alcuni decenni fa mediante l'impiego di ceppi virali attenuati non si è dimostrato efficace. I vaccini più recenti impiegano subunità contenenti proteine non strutturali, interne o glicoproteine di superficie, senza fornire risultati soddisfacenti. I proponenti hanno individuato i determinanti genetici del tropismo cellulare del virus e intendono ora a partire da tali conoscenze proporre un nuovo vaccino basato sull'uso di un complesso glicoproteico.

Essendo l'infezione primaria da HCMV la causa principale dell'infezione congenita da HCMV, nonché delle infezioni più severe nel paziente immunocompromesso, l'obiettivo primario dello sviluppo di un vaccino anti-HCMV è quello di conferire un'immunità specifica ai soggetti che ne sono privi, cioè alle donne in età fertile e ai soggetti sieronegativi che debbano affrontare un trapianto. Nonostante i marcatori di patogenicità di HCMV siano ancora in parte da definire, si ritiene che, sulla base delle più recenti acquisizioni, sia una risposta umorale neutralizzante, sia una risposta T-cellulare HCMV-specifica CD4+ e CD8+ siano premesse indispensabili al conferimento di una protezione efficace. Se il vaccino proposto basato sull'uso del complesso pentamerico glicoproteico si dimostrasse capace di indurre una risposta efficace sia umorale che cellulare, l'obiettivo primario della protezione efficace si potrà considerare raggiunto.

Due strategie verranno primariamente impiegate per la preparazione dei complessi glicoproteici da includere nel vaccino: 1) l'infezione delle cellule epiteliali ARPE-19 con vettori adenovirali multipli ciascuno recante un gene del complesso, così da dare origine a complessi dimerici, trimerici e pentamerici; 2) il clonaggio di geni multipli del complesso glicoproteico in BACmid che vengono poi inseriti nel DNA di Baculovirus che si replicherà in cellule eucariotiche di insetti fino a produrre una quantità rilevante di proteine che si articoleranno fisiologicamente nel complesso desiderato. Il complesso pentamerico, opportunamente purificato, verrà impiegato per studi di safety e immunogenicità sia per quanto riguarda l'immunità umorale (anticorpi neutralizzanti l'infezione di cellule endoteliali/epiteliali) che T-cellulare. Gli epitopi più interessati dalla risposta immune verranno identificati mediante anticorpi monoclonali umani neutralizzanti.

Lo scopo primario di un vaccino è quello di indurre una risposta immune sia umorale (neutralizzante) che cellulare che dia protezione ai soggetti vaccinati nei confronti di contatti successivi con HCMV. Ad oggi, si è sostanzialmente ritenuto che la risposta immune T-cellulare rappresentasse il braccio primario della risposta immune in grado di conferire protezione per i contatti futuri con il virus. Con la recente scoperta avvenuta nel nostro laboratorio della comparsa precoce di anticorpi neutralizzanti l'infezione da HCMV delle cellule endoteliali/epiteliali in corso di infezione primaria, il ruolo dell'immunità umorale nel conferire protezione deve essere rivalutato ed approfondito nel suo significato. Lo sviluppo di una serie di anticorpi monoclonali umani neutralizzanti consentirà di identificare gli epitopi delle diverse proteine del complesso più coinvolti nella risposta immune.