

Improving vaccines for the developing world by means of new adjuvants potentiating effector and memory responses

Capofila:

Sergio Abrignani, Fondazione INGM, Milano

Partner:

Paolo Dellabona, Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano
Vincenzo Barnaba, Università La Sapienza, Roma
Antonio Lanzavecchia, Istituto di Ricerca in Biomedicina, Bellinzona

Contributo:

€ 1.125.000 per 3 anni

Breve presentazione:

I vaccini proteggono dalle infezioni per anni inducendo linfociti T e B della memoria ed effettori specifici per il patogeno d'interesse. Gran parte dei vaccini attualmente in uso si basano su antigeni costituiti da proteine ricombinanti o purificate, prive di effetti pro-infiammatori. Per essere immunogenici richiedono quindi di essere combinati con adiuvanti, che attivino il sistema immunitario innato in modo da rendere la presentazione dell'antigene ai linfociti specifici più efficace e quindi indurre una risposta immunitaria protettiva. Solo pochi adiuvanti possono essere utilizzati nell'uomo. I proponenti intendono identificare nuovi adiuvanti e comprendere i relativi meccanismi d'azione.

Il progetto intende studiare i meccanismi d'azione degli adiuvanti già in uso nell'uomo e saggiare l'efficacia di nuovi candidati. Poiché i vaccini basati su proteine purificate e adiuvanti tradizionali (quali l'allume) richiedono diverse immunizzazioni e sono spesso meno efficaci rispetto a vaccini basati su patogeni vivi attenuati, si intende analizzare il ruolo di citochine proinfiammatorie nell'induzione di risposte protettive. Allo stesso tempo, si verificherà se l'induzione di linfociti T autoreattivi aiuti l'induzione di risposte immunitarie protettive e se "signatures" di microRNA serici aiutino a monitorare la risposta immunitaria indotta da vaccinazioni. Infine, per quanto riguarda l'identificazione di nuovi adiuvanti, si verificherà se molecole che attivano i linfociti innati "NKT" rappresentino un tipo di adiuvanti utilizzabile nell'uomo e se anticorpi monoclonali specifici per antigeni conservati abbiano un ruolo potenziante sulla risposta immunitaria.

L'analisi dei vaccini esistenti sarà eseguita in cellule umane isolate *ex vivo* e tenute in coltura per brevi periodi. Nel siero di vaccinati, i microRNA circolanti verranno analizzati dopo immunizzazione per identificare quei microRNA corrispondenti alle signatures di subset linfocitari come i Th1 che associano con una risposta più efficace. I nuovi candidati adiuvanti verranno saggiati in modelli di vaccinazione di topi umanizzati o in modelli di attivazione di linfo-monociti umani *in vitro*.

Il progetto consentirà di comprendere meglio l'adiuvanza e di sviluppare in un prossimo futuro nuovi adiuvanti più facili da produrre. In particolare, l'avanzamento della conoscenza che si prevede riguarderà una conoscenza più approfondita dei meccanismi con i quali gli adiuvanti inducono risposte immunitarie più potenti, l'identificazione dei parametri molecolari, quali ad esempio le "signatures" di microRNA serici, che permettano di monitorare con test minimamente invasivi la qualità dei vaccini e delle risposte immunitarie in generale. Saranno inoltre valutati sperimentalmente l'effetto adiuvante di ligandi di linfociti NKT e anticorpi specifici per antigeni conservati. Inoltre saranno identificate le combinazioni più efficaci di ligandi dei "Toll/NOD-like receptors" che potrebbero permettere di indurre risposte immunitarie protettive senza il bisogno di immunizzazioni di richiami, con indubbi vantaggi laddove la possibilità di altri boost sia l'elemento critico per il successo della prevenzione.