

Desarrollo de un Nuevo Modelo de Vacuna Contra el VIH Mediante Análisis Físicoquímicos, Teoría del Caos y Herramientas Bioinformáticas.

Adrián Cortés
Patricia E. Vélez
Pedro A. Moreno
Felipe García
Martha Domínguez
Diego Illera
Julio César Klinger

G R U P O B I M A C

<http://bimac.unicauca.edu.co>

Universidad del Cauca - Universidad del Valle



Objetivos Generales

- **Desarrollar un nuevo concepto para el diseño, suministro y fabricación de un nuevo tipo de Vacuna Sintética.**
- **Obtener una Metodología Universal para el diseño y fabricación de Vacunas Sintéticas con un porcentaje de efectividad próximo al 100%.**



Objetivos Específicos

- **Identificar las deficiencias de los 72 tipos de vacunas que se han intentado elaborar contra el VIH.**
 - Plantear un nuevo modelo de Vacuna que resuelva las deficiencias exhibidas por estas vacunas
- **Realizar un análisis de secuencias proteicas implicadas en la adhesión del VIH a los linfocitos humanos**
 - Una vez obtenido el modelo final, plantear su obtención en laboratorio para verificar experimentalmente la eficacia del diseño e identificar posibles ajustes que el modelo pudiera requerir.
- **Desarrollar un modelo de vacuna contra VIH.**



La Fabricación de Vacunas

Existen varias metodologías para fabricar vacunas :

- ✓ Ingeniería Genética
- ✓ Vacunas de DNA desnudo
- ✓ Vacunas Biológicas
- ✓ Vacunas Sintéticas
- ✓ Vacunas Recombinantes (Vectores)



Sumario de Deficiencias de las Vacunas Existentes:

1. Competencia Antigénica Humoral por exhibición simultánea de...
2. Falta de **acople universal hacia todos los tipos de HLA.**
3. Baja Antigenicidad debido a...
4. **Solo inducen protección contra una sola forma antigénica del patógeno.**

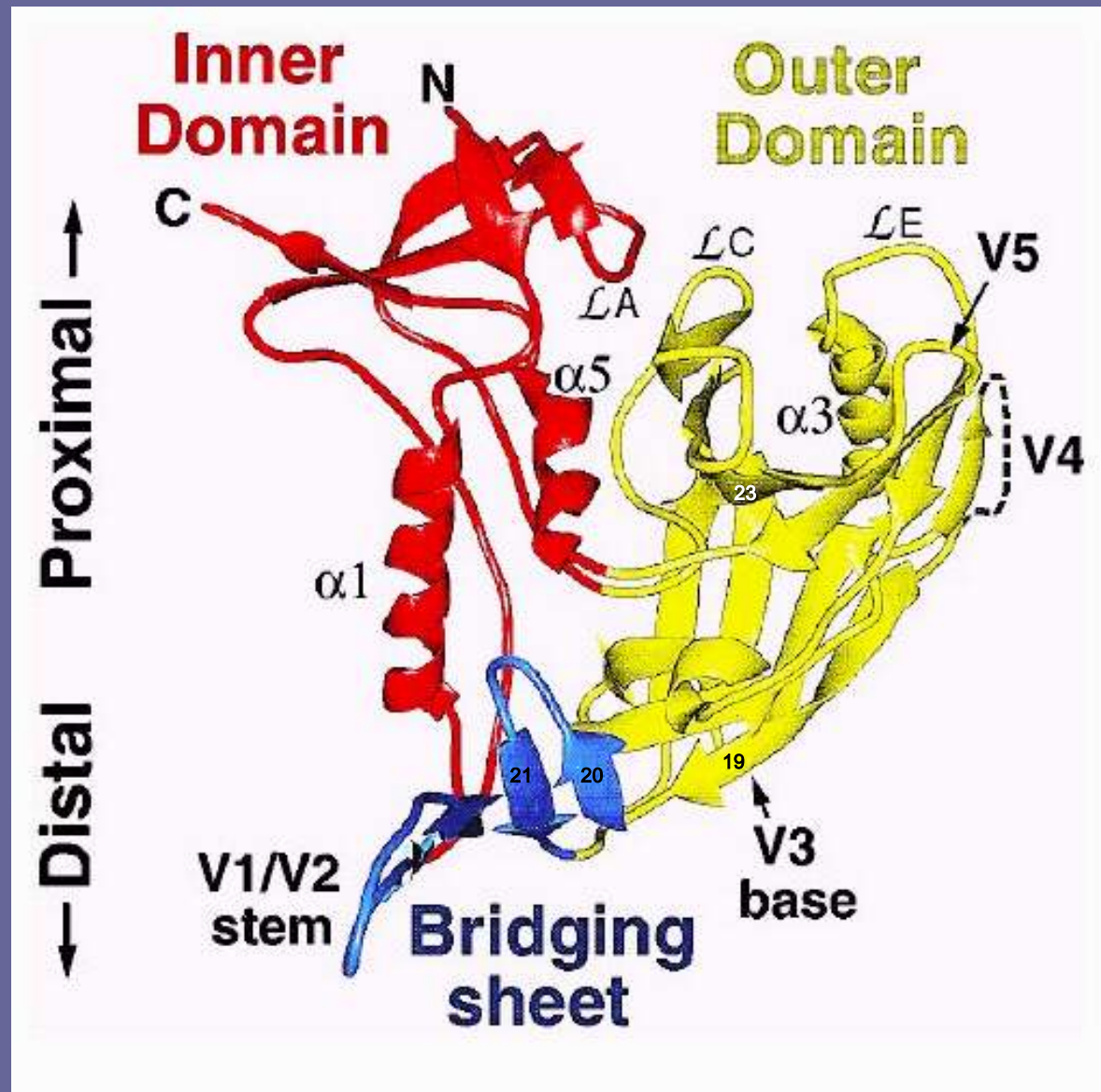
La Vacuna Ideal :

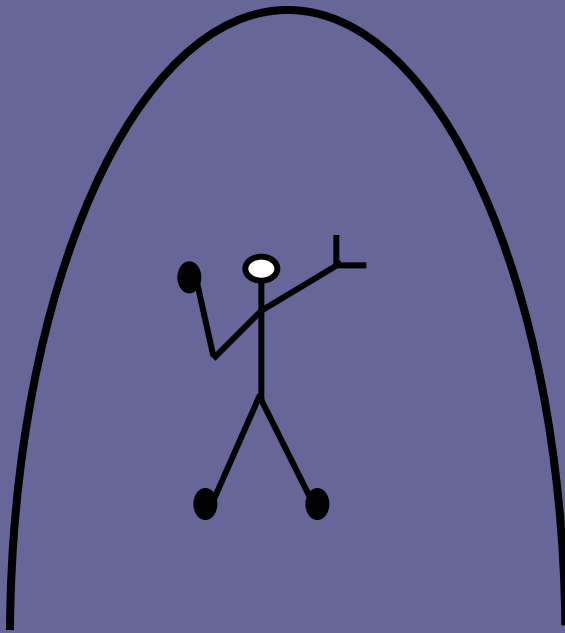
•Valores elevados de ΔG (Energía libre de Gibbs).

Poseer una estructura tridimensional única y estable.

- Debe activar linfocitos B (antigénica) y T simultáneamente (inmunogénica)
 - Activar toda la cascada enzimática comprometida en la activación inmunitaria.
- Ser segura para los seres humanos (no producir toxicidad ni autoinmunidad).
 - Inducir una protección permanente contra los patógenos (memoria inmunitaria).
- Debe proteger contra todas las formas infecciosas del virus.

Proteína gp120 del VIH





Polimorfismo Antigénico :

Las vacunas convencionales únicamente inducen anticuerpos contra una sola forma polimórfica del patógeno, mientras que nuestro modelo

Nuestro modelo de vacuna dirige Ab contra todos los repertorios posibles de moléculas de ADHERENCIA con capacidad infecciosa

Polimorfismo Proteico

S - Q - K - R - P - S - C - Y - E - G

T - G - L - L - L - T - R - D - G - G

K - Y - A - D - H - G - R - K - P - E

Epítotope + Contexto :

Residuos de Anclaje del gp120

L D N A S G G D E I N M W Q K V T R D G G R G G D
L N N A S G G D E I N M W Q G V T R D G G R G G D
L E G G S G G D E V R S W I R G Q M D N T R G G D

0	-	PH	0	PH	PH	PH	-	-	0	PH	0	0	PH	+	0	0	+	-	PH	PH	+	PH	PH	-
0	PH	PH	0	PH	PH	PH	-	-	0	PH	0	0	PH	PH	0	0	+	-	PH	PH	+	PH	PH	-
0	-	PH	PH	PH	PH	PH	-	-	0	+	PH	0	0	+	PH	PH	0	-	PH	0	+	PH	PH	-

Promedio:

11 PH, 7 cargas eléctricas, 7 Van der Waals

Determinación del Atractor Energético

Con estos datos se calculó un valor teórico para el acople gp120-CD4 : 301,2 Kj/mol

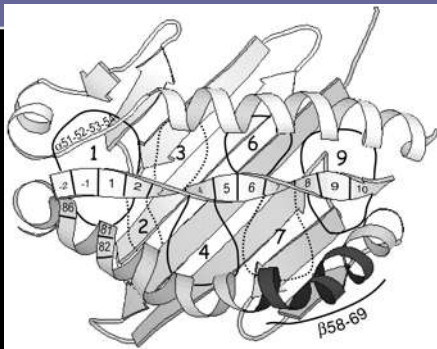
Valor experimental del acople virus-célula reportado:

308.6 Kjul/mol

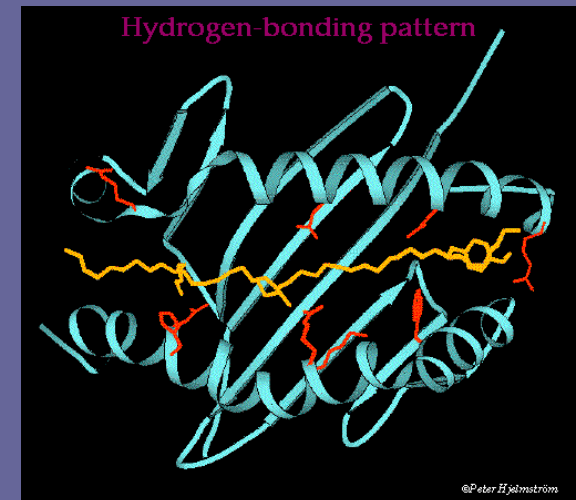
Teodosopoulos et.al 2005

Esto indica la alta confiabilidad de los cálculos

CMH y Polimorfismo de Restricción



	1	2	3	4	5	6	7	8	9				
Ha	P	K	Y	V	K	Q	N	T	L	K	L	A	T
Hay308A	P	K	A	V	K	Q	N	T	L	K	L	A	T
Yak	A	A	Y	A	A	A	A	A	A	K	A	A	A
Phen7	Ac-F	V	K	Q	N	A	A-NH ₂						
Min4	Ac-Y	R	A	L	NH ₂								
YR	Ac-Y	R-NH ₂											



Se han descubierto varios anticuerpos monoclonales que pueden inducir grandes cambios conformacionales en la gp120. Ej:

Anticuerpo b12

Entonces propusimos una hipótesis :

“Si un Ab puede inducir cambios conformacionales en el VIH....”

Una muy buena noticia....



Luego, en una publicación del equipo de Wyatt y Sodroski encontró que la energía liberada por el acople del Ab b12 era de 298 Kjul/mol.

O sea, la misma energía inducida por el acople del anticuerpo inducido por la vacuna teórica

!!!!!!

El propósito de este diseño es múltiple :

- **Generar una energía libre máxima en el acople péptido-HLA.**
- Obtener un acople UNIVERSAL a todos los tipos de HLA.
 - **Generar una estructura tridimensional estable.**
- Producir un ajuste “perfecto” con las inmunoglobulinas receptoras.
- **Evitar el proceso de “restricción por competencia” que ocurre con frecuencia en vacunas multiméricas.**
- Actuar como inductor de cambio conformacional
- Inducir protectividad contra todas las formas polimórficas que pudiera presentar el virus



Bibliografía

- 1. Proteins Using Unprotected Peptides as Building Blocks.** James P. Tam and Jane C. Spetzler. 2001.
- 2. Synthetic Antigenic Peptides as a new Strategy for Immunotherapy of Cancer.** Ettore Apella, Douglas J. Loftus. Journal of BEiomedical Peptides 2003.
- 3. A new strategy to build Synthetic Vaccines.** J. Valinsky. Science 2002.
- 4. Structure of an HIV gp 120 envelope glycoprotein in complex with the CD4receptor and a neutralizing human antibody.** Kwong, P., Wyatt,R., Robinson,J. 1998. Nature 393 : 648-659
- 5. Design of a 20+/- Aminoacid, Three-Stranded β -Sheet Protein.** Kortemme T, Ramírez M., Serrano L. 1998. Science 281: 253
- 6. Determinants of the Peptide-induced Conformational Change in the Human Class II Major Histocompatibility Complex Protein HLA-DR1.** Sato, A., Zarutskie, J., Rushe, M., Lomakin, A., Natarajan, S. 2000. J. Biol. Chem. 275 : 2165-2173
- 7. Cristal Structure of a Neutralizing Human IgG Against HIV-1 : A Template for vaccine Design.** Sapphire, E., Parren, P., Pantophlet, R., Zwick, M., Morris, G. 2001. Science : 293 : 1155-1158
- 8. How Many Specific B Cells Are Hended to Protect Against a Virus?.** Bachmann, M., Kundig, T., Kalberer, C. 1994. Journal of Immunology. 152 : 4235-4241
- 9. The Fractal Geometry of Nature.** Mandelbrot, B. 1982. New York.
- 10. Chaos, Persistence, and Evolution of Strain Structure in Antigenically Diverse Infectious Agents.** Gupta, S., Ferguson, N., Anderson, R. 1998. Science. 280 : 912-915
- 11. HIV-1 Therapeutic Vaccine : A ray of Hope.** D. Arora, V Gautam, B Arora. Indian J. of Med.Microb. /2003) 21 (4) : 225-232
- 12. Envelope glycoprotein of HIV-1 interferes with T-cell-dependent B cell differentiation: role of CD4-MHC class II interaction in the effector phase of T cell help.** Chirmule, N. et al. Cell. Immunol.155, 169-182 (1994).
- 13. Identification of individual human immunodeficiency virus type 1 gpamino acids important for CD4 receptor binding.** Olshevsky, U. et al J. Virol.64, 5701-5707 (1990).
- 14. A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding.** Rizzuto, C.D. et al. Science280, 1949-1953 (1998).
- 15. Fine definition of a conserved CCR5-binding region on the human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein 120.** Rizzuto, C. & Sodroski, J. AIDS Res. Hum. Retrovir.16, 741-749 (2000).
- 16. A Conformational switch is associated with receptor affinity in peptides derived from the CD4-binding domain of gp120 from HIV I.** Reed, J., Kinzel, V. Biochem. 30:4521-4528 (1991).
- 17. Exploration of antigenic variation in gp120 from clades A through F of human immunodeficiency virus type1 by using monoclonal antibodies.** Moore, J.P. et al. J. Virol.68, 8350-8364 (1994).
- 18. Specific cytotoxic T cells eliminate cells producing neutralizing antibodies.** O. Planz, H. Hengartner, R. Zinkernagel. Nature Vol 382, August 1996
- 19. Identification of individual human immunodeficiencyvirus type 1 gpamino acids important for CD4 receptor binding.** J. Virol.64, 5701-5707 (1990)



**Agradecimientos Especiales a
La CORPORACIÓN DE LA LUCHA CONTRA EL SIDA**