



Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019
Título: Plataforma tecnológica para la investigación y desarrollo de vacunas contra la leishmaniasis
Director: CARGNELUTTI, DIEGO ESTEBAN
Codirector: SALOMÓN, MARÍA CRISTINA
Área: MEDICINA-INMUNOLOGIA

Resumen de Proyecto:

La leishmaniasis es un grupo de enfermedades parasitarias endémicas en la República Argentina, causadas por protozoarios intracelulares del género *Leishmania*. Uno de los principales agentes etiológicos de amplio espectro en la presentaciones clínicas, es *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, con una amplia distribución geográfica en el continente Americano, y en el Norte de Argentina. En el hospedador vertebrado la resistencia a la infección contra protozoos del género *Leishmania* está dada por la inmunidad celular, en especial por la activación de los macrófagos por citoquinas sintetizadas por los linfocitos Th1. Las células del perfil Th1 secretan principalmente IL-2 e IFN-g; mientras que las células del perfil Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-10. Se ha demostrado que el IFN-g; activa los macrófagos, generando la expresión de iNOS, enzima que cataliza la formación de NO, necesario para la destrucción de los amastigotes intracelulares. Por el contrario, una respuesta inmune del tipo Th2 limita la acción Th1 a través de las funciones de la IL-10 e IL-4, que desactivan a los macrófagos permitiendo el crecimiento intracelular del parásito y progresión de la enfermedad. El objetivo general del proyecto es el desarrollo y optimización de nuevas formulaciones vacunales de primera generación, basadas en antígenos totales del género *Leishmania*, que sean capaces de generar inmunidad humoral y celular protectora frente a la infección por *L. (L.) amazonensis* en un modelo murino. Por lo tanto se producirán antígenos totales de *L. (L.) amazonensis* (ATL). Posteriormente se ensayaran en ratones BALB/c, protocolos de inmunización con una formulación vacunal basada en ATL, en combinación con Poly (I:C) y c-di-AMP como adyuvantes. Finalizados los protocolos de inmunización se evaluara la respuesta inmune humoral y celular. La formulación vacunal que haya logrado una optima activación del sistema inmune, se ensayara, para evaluar la protección conferida en los animales de experimentación, contra el desafío de formas infectantes de *L. (L.) amazonensis*. Además, el presente proyecto tiene como objetivo identificar antígenos inmunodominantes en extractos proteicos de promastigote de *L. (L.) amazonensis*, mediante el empleo de técnicas de inmunoproteómica, empleando suero de animales inmunizados con antígenos totales de *L. (L.) amazonensis* formulados en conjunto con una emulsión agua en aceite y un agonista de TLR como adyuvantes.

Palabras Claves : 1- Leishmania 2- vacunas 3- adyuvantes



Título (Inglés): Technological platform for research and development of vaccines against leishmaniasis

Resumen de Proyecto (inglés):

Leishmaniasis is a group of endemic parasitic diseases in the Argentine Republic, caused by intracellular protozoa of the genus *Leishmania*. One of the main etiologic agents of broad spectrum in the clinical presentations, is *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, with a wide geographic distribution in the American continent, and in the North of Argentina. Resistance against the infection with *Leishmania* protozoa is given by cellular immunity, especially through the activation of macrophages with cytokines synthesized by Th1 lymphocytes. Th1 cells secrete mainly IL-2 and IFN- γ , while Th2 cells secrete IL-4, IL-5 and IL-10. It has been demonstrated that IFN- γ activates macrophages, generating the expression of iNOS, enzyme that catalyzes the formation of NO, necessary for the destruction of the intracellular amastigotes. On the contrary, a type Th2 immune response limits the Th1 action through the functions of IL-10 and IL-4, which deactivate the macrophages allowing the intracellular growth of the parasite and the progression of the disease. The main objective of the project is the development and optimization of a first generation vaccine against leishmaniasis based on total *Leishmania* antigens, capable of generating humoral and cellular protective immunity against *L. (L.) amazonensis* infection in a murine model. Thus, total antigens (ATL) from *L. (L.) amazonensis* will be produced and they will be essayed on BALB/c mice in vaccination protocols, combined Poly (I:C) with c-di-AMP as adjuvant. Once the vaccinations protocols are finished, the humoral and cellular response will be evaluated. The vaccine formulation that reaches an optimal activation of the immune system will be essayed to evaluate the given protection on animals for experimentation against the challenge of infecting forms of *L. (L.) amazonensis*. In addition, the present study aims to identify immunodominant antigens in protein extracts of *L. (L.) amazonensis* promastigote, using immunoproteomics techniques, using sera from animals immunized with total antigens of *L. (L.) amazonensis* formulated in conjunction with a water-in-oil emulsion and a TLR agonist as adjuvants.

Palabras Claves : 1- Leishmania 2- vaccines 3- adjuvants



EQUIPO DE TRABAJO

CARGNELUTTI, DIEGO ESTEBAN

diegocargnelutti@hotmail.com	Director
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA	

GERMANÓ, MARIA JOSE

mjgermano90@gmail.com	Tesista de Posgrado
INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO	

GINEVRO, PAULA MARÍA

paulamginevro@gmail.com	Prof técnico
CENTRO CIENTIFICO TECNOLOGICO CONICET - MENDOZA	

LOZANO, ESTEBAN SEBASTIAN

lozanoesteban@hotmail.com	Investigador
INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO	

SALOMÓN, MARÍA CRISTINA

csalomon@fcm.uncu.edu.ar	Codirector
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS	

MERA Y SIERRA, ROBERTO

fasciola@gmail.com	Investigador
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA	

CALATAYUD, MARIO LUIS EDUARDO

diegocargnelutti@hotmail.com	Alumno
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar .

Se ha aportado el día 09/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021