

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DISEÑO DE UNA PLATAFORMA DE VACUNAS MUCOSALES A BASE DE NANOTECNOLOGÍA
Chavero, Camila

Smaldini, Paola Lorena (Dir.), Docena, Guillermo Horacio. (Codir.)

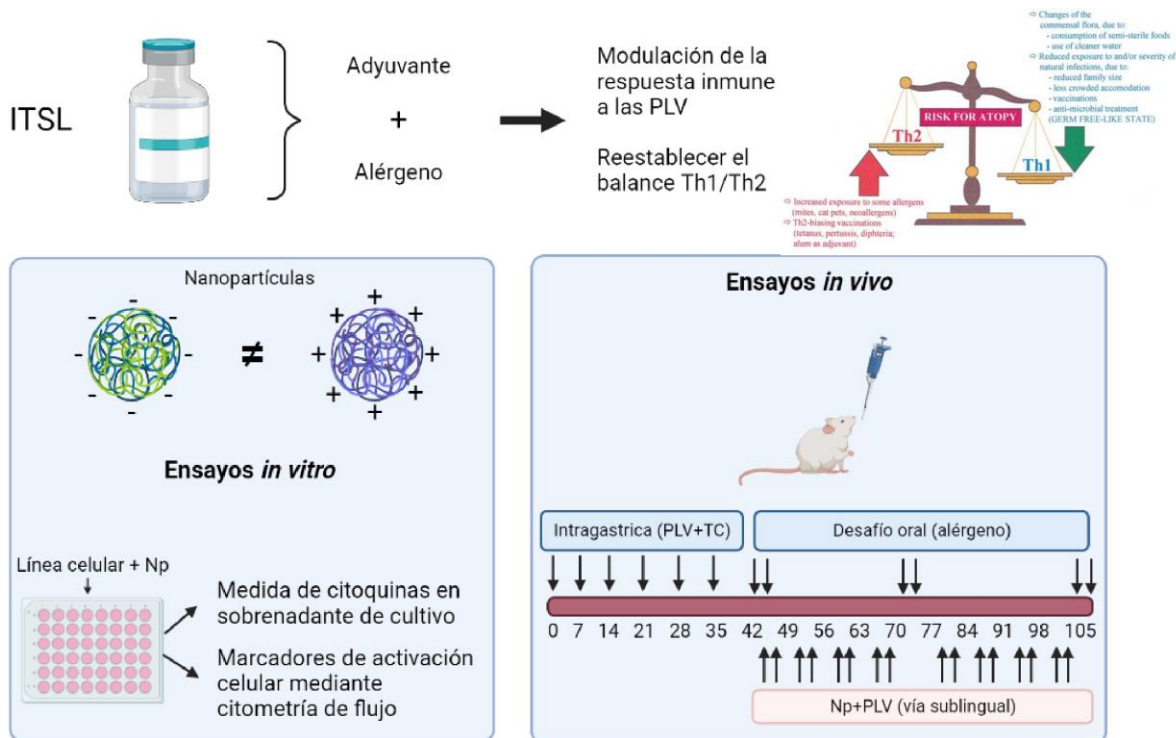
Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP).
camilachavero@biol.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: alergia, inmunoterapia, sublingual.

DEVELOPMENT OF MUCOSAL VACCINE BASED ON NANOTECHNOLOGY

KEYWORDS: allergy, immunotherapy, sublingual

Resumen gráfico



Resumen

Las alergias alimentarias (AA) son patologías inflamatorias en las que el sistema inmune se activa en forma aberrante frente a sustancias inocuas y se postula que se debe a un desbalance entre poblaciones de linfocitos T efectoras (Th2) y regulatorias. Hasta el momento, el único tratamiento válido y aprobado para la mayoría de las AA es la restricción dietaria, pero esta opción sólo elimina el estímulo inflamatorio y no corrige el defecto inmunológico de base. La inmunoterapia sublingual (ITSL) constituye una variante altamente promisorio como tratamiento correctivo de las AA. La principal ventaja es que requiere bajas dosis de alérgeno para inducir tolerancia, y esto reduce los efectos adversos en comparación con la IT Oral, sin embargo, hasta el momento se ha demostrado que resulta menos eficiente. El empleo de agonistas de TLR capaces de inducir una inmunidad Th1-dependiente ha permitido revertir los mecanismos Th2-dependientes que gobiernan las alergias IgE-mediadas. Sobre la base de estos hallazgos planteamos que la administración mucosal de un adyuvante pro-Th1, como son las Nanopartículas (Np) serán de utilidad para desviar la respuesta alérgica, sentando las bases experimentales para el desarrollo de una inmunointervención basada en inmunomodulación.

La caracterización de las Np como adyuvante se realizará mediante ensayos in vitro, utilizando distintas líneas celulares tanto murinas (J774) como humanas (THP-1), las cuales se estimularán en presencia de las Nps y se caracterizará la respuesta mediante la medición de citoquinas

secretadas por ELISA de captura (IL-1 β , TNF- α , IL-6, etc.), o activación mediante citometría de flujo (MHC clase II, CD80, CD86, etc). Para estos ensayos se probarán Np de carga positiva y negativa a diferentes dosis.

Se seleccionará la Np que presente una buena activación a dosis bajas, para luego emplearla como adyuvante inmunomodulador en un modelo de alergia a proteínas de leche vaca (PLV) in vivo. Para ello, se inducirá una respuesta Th2 específica a PLV en ratones Balb/c mediante la administración intragástrica de PLV junto con toxina colérica con una frecuencia semanal. Luego se realizará un desafío oral con PLV (alérgeno) para demostrar que los ratones fueron sensibilizados. Una vez inducida la alergia, se comenzará con la fase de desensibilización (tratamiento) con la formulación vacunal elegida mediante la administración sublingual

Mediante la caracterización in vitro, se demostró que las diferentes Nps empleadas son capaces de activar el sistema inmune, posiblemente a través de la vía del inflammasoma, ya que se encontraron niveles aumentados de IL1 β en sobrenadante de cultivo ($p < 0,05$), los cuales reversion en presencia de inhibidores de la vía. Hasta el momento, podemos seleccionar una Np positiva, la cual induce una robusta respuesta a dosis bajas. Este resultado es muy promisorio para su empleo como adyuvante mucosal donde se requiere de pequeñas cantidades a administrar de la formulación.