

# Análisis inmunoinformático y evolutivo de proteínas de *Trypanosoma cruzi* para el diseño de una vacuna de subunidades multiepitope

Maria Ramirez-Montoya, Ascanio Rojas, Héctor Acosta.

Centro Nacional de Cálculo Científico de la Universidad de Los Andes

Universidad de Los Andes

Mérida/Venezuela

mvirginiarm9@gmail.com



## 1. Introducción

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, es una zoonosis causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*, reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una de las enfermedades tropicales olvidadas, que afecta de 8 a 10 millones de personas a nivel mundial, principalmente en América Latina donde la enfermedad es endémica [1] [2]. Se estima que ocurren de 10.000 a 14.000 muertes anuales, y que entre 65 y 100 millones de personas están en riesgo de contraerla. A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento (1909) [1] aún no se dispone de una terapia eficaz para todas las fases clínicas de la enfermedad de Chagas y tampoco existen vacunas para prevenirla [1].

Su agente causal, *T. cruzi*, es un parásito hemoflagelado perteneciente al filo Euglenozoa, orden Kinetoplastida, y familia Trypanosomatidae [3]. Éste presenta un ciclo de vida en el que desarrolla distintos estadios que varían de acuerdo a los hábitats que ocupa dentro del vector, triatomos pertenecientes a la familia Reduviidae y su huésped mamífero [4]. Además de la vía vectorial, la enfermedad de Chagas puede transmitirse de manera congénita, por transfusión sanguínea, mediante el trasplante de órganos de personas infectadas y por el consumo de alimentos contaminados con heces de un triatomo infectado [4]. Una vez ocurrida la exposición, la enfermedad presenta una fase aguda y una fase crónica [3]. La mayoría de personas infectadas en fase crónica (60-70 % de los casos) son asintomáticos, no obstante, en el resto de los casos, los individuos manifiestan un cuadro clínico severo caracterizado por afecciones cardíacas, digestivas, o ambas simultáneamente [4].

En cuanto a los mecanismos de prevención de la enfermedad, es el control vectorial el único existente, el que si bien ha conseguido una reducción importante de la incidencia, no ha sido suficiente para prevenir nuevas infecciones, por lo que la permanencia de la enfermedad se sigue considerando una amenaza para la salud pública [4]. Por esta razón, y debido a la ausencia de un tratamiento 100 % eficaz e inocuo, es necesario el desarrollo de una estrategia preventiva que conlleve a su control. Por lo que la vacunación representa un mecanismo clave para suplir esta necesidad, y en este contexto la inmunoinformática representa una importante herramienta.

La inmunoinformática es una rama de la biología computacional dedicada a la resolución de problemas inmunológicos, que se ha enfocado principalmente en el desarrollo de predictores de epítopes utilizados en el diseño de vacunas, el inmunodiagnóstico, y en la inmunoterapia personalizada contra enfermedades como el cáncer [5]. La aplicación de estas metodologías representa una ventaja importante ya que permite reducir el tiempo, los recursos y costos requeridos para la identificación experimental de epítopes mediante la disminución del repertorio de péptidos a evaluar [6]. En vacunología, la inmunoinformática permite la predicción de epítopes a partir de datos genómicos, lo que propicia el diseño de vacunas basadas en epítopes, objeti-

vo principal de esta investigación.

Actualmente existen diversos métodos computacionales enfocados en la identificación de regiones proteicas con el potencial de actuar como epítopes lineales y conformacionales reconocidos por anticuerpos y receptores de células B [6]. Desarrollo que comenzó en el siglo pasado con el surgimiento de predictores basados en escalas de propensión. Programas que obtuvieron resultados modestos de predicción y que llevaron a la creación de los métodos modernos basados en aprendizaje automatizado (*machine learning*), que varían de acuerdo a los datos utilizados para entrenar los algoritmos, y que han sido utilizadas en varias investigaciones de enfermedades infecciosas, enfocadas tanto en la inmunización como en el serodiagnóstico [5].

Por otro lado, basado en el conocimiento de las interacciones fisicoquímicas que se presentan entre péptidos y moléculas MHC de clase I y II se han desarrollado programas enfocados en la predicción de péptidos de unión a estas moléculas [6]. Como en el caso anterior, el desarrollo de estos predictores comenzó el siglo pasado a partir de datos que surgieron experimentalmente sobre péptidos conocidos de unión a HLA. Así, las predicciones se basaron en un primer momento en matrices cuantitativas [6]. Estos avances son actualmente superados por los modelos basados en aprendizaje automatizado, los cuales presentan algoritmos fundamentados en redes neuronales artificiales, máquinas de soporte vectorial (*support vector machines*), árboles de decisión o cadenas ocultas de Markov; que han aumentado en gran medida la capacidad de detección con precisiones que alcanzan el 95 % [5] [6].

Ahora bien, en adición al análisis inmunoinformático, esta investigación contemplará un enfoque evolutivo destinado a la determinación de las presiones selectivas actuando en las zonas de reconocimiento inmune de *T. cruzi*. En relación, es sabido que la coevolución huésped-patógeno se caracteriza por los cambios adaptativos recíprocos que se derivan de la interacción de las especies, donde la presión inmune del huésped y la evasión inmune del parásito representan los mecanismos claves de un proceso conocido como "carrera armamentista evolutiva" [7]. Dependiendo de los organismos patógenos, se ha encontrado que los genes que codifican antígenos tienden a ser muy variables como consecuencia de una selección diversificadora que conlleva a la evasión inmune. No obstante, existen organismos como *Mycobacterium tuberculosis* en donde se ha encontrado evidencias de una "hiper-conservación" de estos genes [7]. En el diseño racional de vacunas, el estudio de la variabilidad de las proteínas portadoras de epítopes es fundamental, a fin de evitar la escogencia de aquellos cuya variabilidad les permita escapar del reconocimiento inmunitario [7]. Razón por la cual las proteínas seleccionadas en el parásito serán evaluadas mediante la búsqueda del tipo de presiones selectivas presente en los epítopes.

Por lo anterior expuesto, tomando en cuenta las ventajas de utilizar vacunas de subunidad con adyuvantes de nueva generación y dada la utilidad de los análisis inmunoinformáticos preliminares y de la integración del enfoque evolutivo expuesto, la presente investigación tiene como finalidad la

escogencia de diferentes proteínas de *T. cruzi* adecuadas para el diseño de una vacuna de subunidades multiepitope.

## 2. Diseño metodológico



Figura 1: Diagrama del procedimiento metodológico a implementar en esta investigación

## Referencias

- [1] Rassi, A. Jr, Rassi, A. Marin-Neto, J. (2010). Chagas disease. *Lancet*. 375, 1388-1402, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X).
- [2] WHO. (2013). "Chagas disease (American trypanosomiasis)," Fact Sheet 340.
- [3] Domingo, M. (2004). Ubicación subcelular, purificación, caracterización y estudios de interacción proteína-proteína de la enolasa de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*. Trabajo especial de grado, Universidad de Los Andes, Venezuela.
- [4] Bontempi, I. (2015). Desarrollo de una estrategia inmunomoduladora para el control de la infección generada por *Trypanosoma cruzi*. Trabajo especial de grado, Universidad Nacional del Litoral, Argentina.
- [5] Backert, L., Kohlbacher, O. (2015). Immunoinformatics and epitope prediction in the age of genomic medicine. *Genome medicine*. 7(1), 119, <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0245-0>.
- [6] Kazi, A. et al. (2018). Current progress of immunoinformatics approach harnessed for cellular and antibody-dependent vaccine design. *Pathogens and Global Health*. 112(3), 123-131, <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1446773>.
- [7] Comas, I. et al. (2010). Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. *Nature genetics*. 42(6), 498, <https://doi.org/10.1038/ng.590>.