

Título del Trabajo: Síntesis de conjugados de polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* a análogos de α -galactosilceramida

Nombre: Dayan Viera Barredo, dvierab94@gmail.com

Instituto Finlay de Vacunas, Dpto de Glicoconjugación

Dayan Viera Barredo, Ana Rodriguez Humpierre, Yanira Mendez Gómez, Abel Zanuy Reguera, Aldrin Vasco Milán, Raine Garrido Arteaga, Barbara Baró Bicet, Dagmar García Rivera, Daniel García Rivera, Vicente Vérez Bencomo.

RESUMEN

Streptococcus pneumoniae es una de las causas fundamentales de neumonía, meningitis, otitis y sepsis a nivel mundial. La principal estrategia para prevenir estas enfermedades se basa en la inmunización con vacunas conjugadas, donde el polisacárido capsular (PsC) se encuentra enlazado covalentemente a un portador, generalmente una proteína. Estas vacunas logran inducir potentes respuestas inmunes y generan memoria inmunológica frente a la bacteria. En la actualidad se busca mejorar las propiedades farmacológicas de los conjugados y evitar el llamado “efecto de sobrecarga epitópica” mediante la sustitución de las proteínas portadoras por moléculas con actividad adyuvante en la estructura del antígeno vacunal. La alfa galactosilceramida (α -GalCer) es un glicolípido con propiedades adyuvantes, capaz de generar una potente respuesta inmune mediante la activación de las células *i*NKT. En este trabajo se describe la conjugación de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* a novedosos análogos sintéticos de α -GalCer como portadores; y de ambos antígenos a la proteína portadora toxoide tetánico (TT) para obtener conjugados autoadyuvantes; mediante metodologías de conjugación reportadas, como la aminación reductiva, el acoplamiento peptídico y las reacciones multicomponentes como Passerini 3-componentes y Ugi 4-componentes. Los conjugados obtenidos se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución y métodos colorimétricos. Se comprobó la identidad y antigenicidad de los conjugados obtenidos mediante técnicas como RMN-¹H cuantitativo y DotBlot. Los conjugados de tipo PsC- α -GalCer-TT son inmunogénicos, e inducen una respuesta inmune de tipo inmunoglobulina isotipo G similar a la generada por los conjugados a TT.

Este trabajo constituye el primer reporte del empleo de novedosos análogos α -GalCer conjugados a PsCs de *S. pneumoniae* y TT.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is one of the fundamental causes of pneumonia, meningitis, otitis and sepsis worldwide. The main strategy to prevent these diseases is based on immunization with conjugate vaccines, where the capsular polysaccharide (CPs) is covalently linked to a carrier, usually a protein. These vaccines manage to induce powerful immune responses and generate immunological memory against the bacteria. Nowadays, the main aim is to improve the pharmacological properties of the conjugates and avoid the so-called "epitope overload effect" by replacing the carrier protein with molecules with adjuvant activity in the structure of the vaccine antigen. Alpha galactosylceramide (α -GalCer) is a glycolipid with adjuvant properties, capable of generating a powerful immune response by activating the *i*NKT cells. In this work, we describe the conjugation of capsular polysaccharides of *S. pneumoniae* to novel synthetic α -GalCer analogues as carriers; and of both antigens to the carrier protein tetanus toxoid (TT) to obtain self-adjuvanting conjugates; using reported conjugation methodologies, such as reductive amination, peptide coupling and multicomponent reactions such as Passerini 3-component reaction and Ugi 4-component reaction. The obtained conjugates were characterized by high-performance liquid chromatography and colorimetric methods. The identity and antigenicity of the obtained conjugates were determined by techniques such as quantitative ^1H -RMN and DotBlot. The conjugates type CPs- α -GalCer-TT are immunogenic, and are able to induce an immune response type immunoglobulin isotype G similar to that generated by the conjugates containing TT. This work constitutes the first report of the employment of novel α -GalCer analogs conjugated to both PsCs of *S. pneumoniae* and a carrier protein as TT.