

VAC.10 - Mapeamento completo dos epítomos IgM e IgG do vírus da febre amarela e cinética de reconhecimento temporal por anticorpos humanos

Michelle Pacheco de Lima^{1*}; Paloma Napoleão-Pêgo¹; Andre Luis Almeida Souza²; Gabriel de Vasconcelos Sixas F. da Silva¹; Patricia Fernandes Ferreira³; Salvatore Giovanni De-Simone³.

1Fiocruz/CDTS;

2Fiocruz/IOC;

3Fiocruz/CTDS.

Introdução:

A febre amarela (FA) é causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, doença enzoótica na África e nas Américas. Um recente surto epidêmico silvestre de FV tem se espalhado pela região sudeste do Brasil, atingindo regiões populosas onde a cobertura vacinal é baixa. Como a FA apresenta sintomatologia semelhante à dengue e outras doenças febris, incluindo hemorragias, e como ainda não existem estudos definitivos sobre a estrutura do repertório dos epítomos protetores, é importante realizar o mapeamento completo dos epítomos IgM e IgG de todas as proteínas estruturais e não estruturais virais e estudar algumas das suas propriedades antigênicas e protetoras.

Objetivo:

Mapear todos os epítomos IgM e IgG da poliproteína (3 proteínas estruturais e 7 não estruturais) do vírus da FA, identificando os epítomos de reação cruzada e específicos e caracterizando o padrão cinético temporal de reconhecimento de alguns epítomos específicos.

Metodologia:

Quatro bibliotecas peptídicas (total de 4.124 peptídeos) com um comprimento de 14-15aa e 9-13 resíduos sobrepostos foram sintetizadas e avaliadas para a reatividade de anticorpos IgM e IgG por metodologia de alto rendimento de microarranjos peptídicos. Seis epítomos específicos foram selecionados, sintetizados sob a forma de quimeras multiméricas (MAPs) usando a técnica F-moc, purificados por HPLC e avaliados cineticamente por ELISA com um painel de soros de indivíduos pós-vacinados (5 dias a 20 anos; vacina completa) e indivíduos com outras síndromes hemorrágicas (ZIKAV, CHYV, DENV).

Resultado:

Foram identificados 22 epítomos IgM e 89 epítomos IgG abrangendo toda a extensão da poliproteína viral. Sessenta e nove estão localizados nas proteínas não estruturais e 20 nas proteínas estruturais e 44 são FA específicos. A proteína NS3 foi a que apresentou o maior índice de antigenicidade. A especificidade de seis epítomos foi confirmada por ELISA-MAP usando um painel de soros de pacientes com várias doenças febris (ZIKA, CHYV, DENV1-4) e soro de pacientes vacinados com FA. A análise temporal mostrou que anticorpos protetores contra alguns dos epítomos analisados têm início com 5 dias e permanecem por mais de 20 anos pós vacinação

Conclusão:

Pela primeira vez foi revelado o padrão completo dos epítomos IgM e IgG do vírus da FA, incluindo os epítomos FA específicos e os de reação cruzada, principalmente com dengue. Um padrão descendente de reconhecimento imunológico foi identificado, no entanto a resposta a alguns epítomos permanece por mais de 20 anos. A reatividade cruzada e a especificidade de um grupo de epítomos revelados neste trabalho têm implicações para a compreensão do mecanismo de neutralização viral mediada por anticorpos IgM e IgG. Além disso, esses dados podem ser úteis para projetos de desenvolvimento de novas vacinas para FA baseadas em tecnologia de DNA-recombinante e ajudar no desenvolvimento de novos ensaios diagnóstico mais específicos contra a FA e outras síndromes febris.

Palavras-chave: febre amarela; vacina; epítomos