

Vaccins contre les infections entériques: est-ce le chemin qui est difficile ou le difficile qui est le chemin ?



INSTITUT PASTEUR



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Philippe Sansonetti
Leçon #2

INSTITUT PASTEUR

Armelle Phalipon

Laurence Mulard

Christine Sadorge

Annick Fontaine -Thompson

Nathalie Jolly

Farida Nato

Claire Poyart

Giulia Nigro

Marie-Lise Gougeon

SAINT GEORGE'S

VACCINE CENTER

David Lewis

WRAIR/USAMRIID

Thomas L. Hale

Trinca Coster

David Taylor

ICDDR,B

Abdullah Baqi

AFRIMS

Daniel Isenbarger

SANOPI-PASTEUR

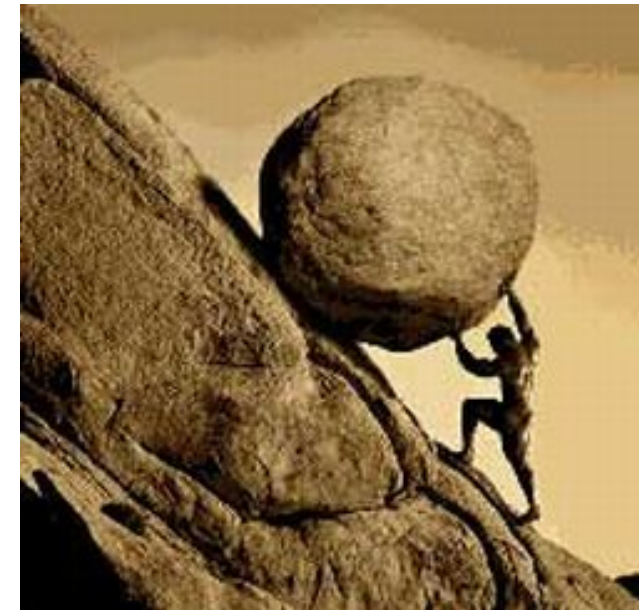
Paul Erlich

Geneviève Renauld

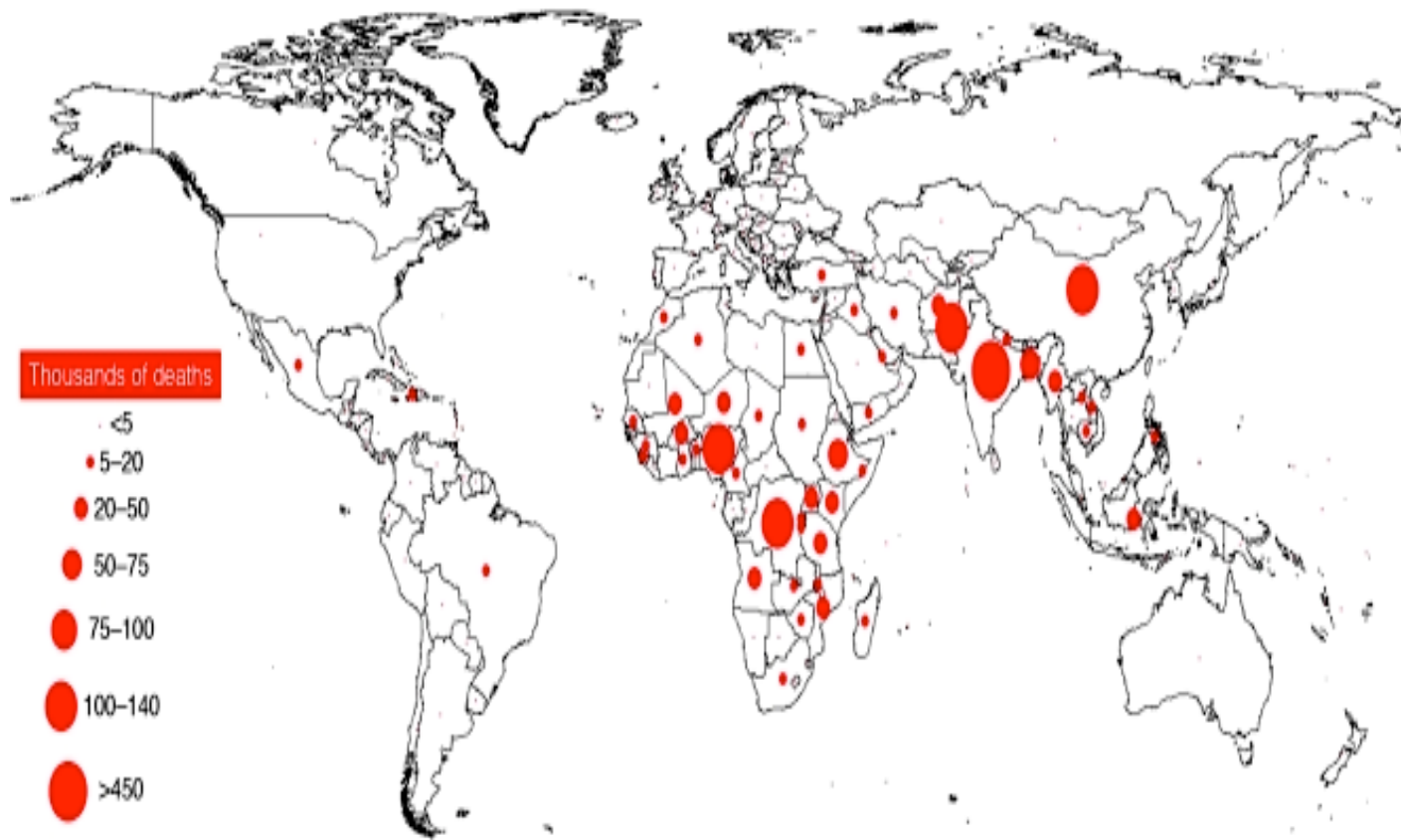
Merci à J. Clemens, B. Ivanoff, M. Levine, D. Steele.

*La lutte elle-même vers les sommets
suffit à remplir un cœur d'homme.*

Il faut imaginer Sisyphe heureux...
(Albert Camus, Le Mythe de Sisyphe)



Distribution planétaire des décès liés aux maladies diarrhéiques en 2000

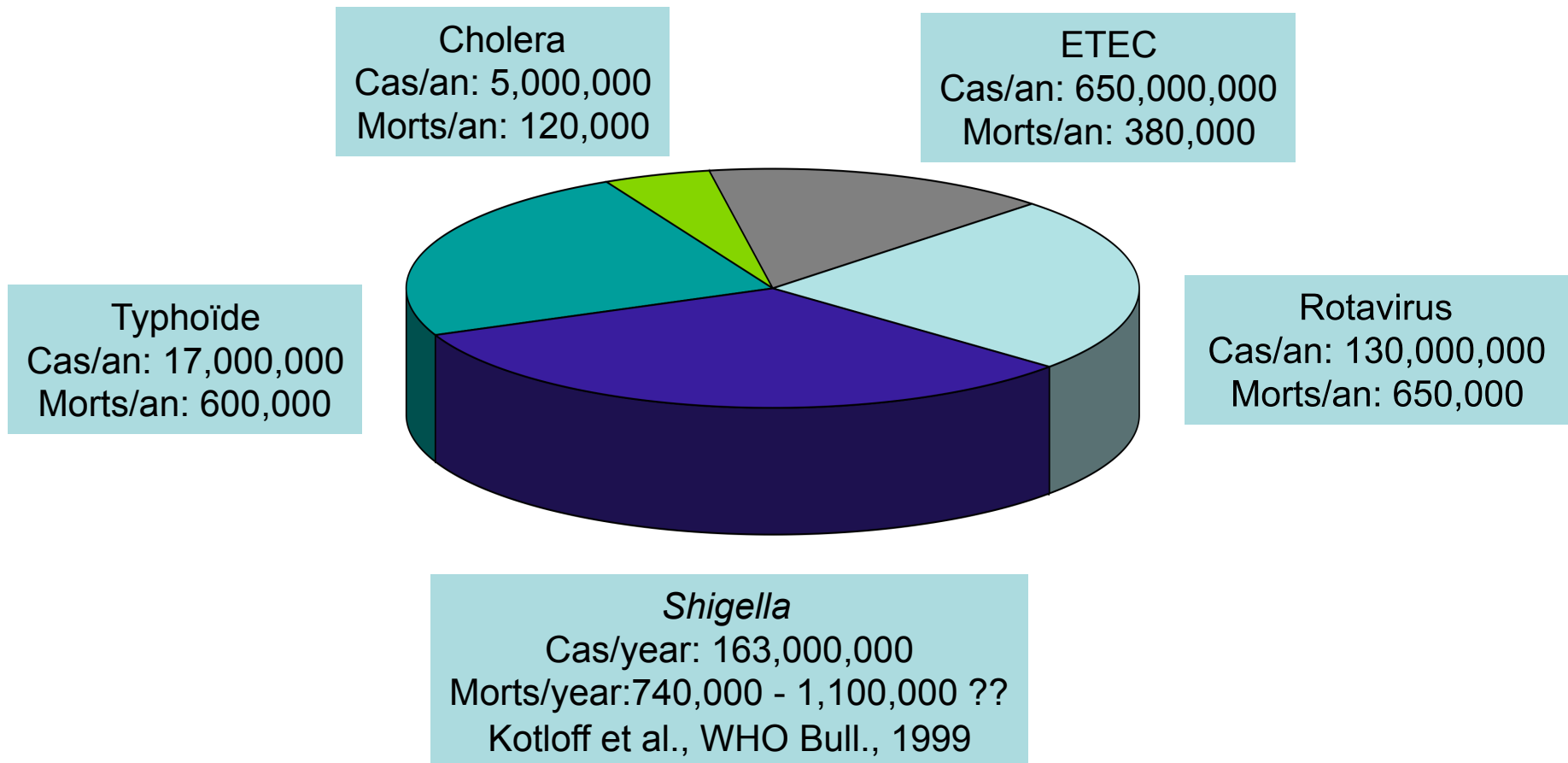


Environnements caractéristiques des enfants en région d'endémie d'infections entériques

**Poids global des maladies diarrhéiques
Enfants < 5 ans (Kosek & coll., Bull WHO, 2003)**

	Morbidité <i>Incidence</i>	Mortalité <i>Incidence</i>
1954 - 1979	3-4/enfant/an	13,6/1000/an (4,6 million)
1980 - 1989	3-4/enfant/an	5,6/1000/an (3,3 millions)
1992 - 2000	3,2/enfant/an	4,9/1000/an (2,5 millions)

Cinq maladies/agents (Dysenterie, Rotavirus, Cholera, ETEC, et fièvre typhoïde) sont responsables de la plupart des décès



**Etiologie des maladies diarrhéiques selon l'OMS
< 36 mois
Chine, Indie, Mexique, Myanmar, Pakistan**

<u>Pathogen</u>	<u>Cases (N=3640)</u>	<u>Controls (N=3279)</u>	<u>Pathogenicity Index</u>
Rotavirus	16%	2%	8.0
ETEC	16%	5%	3.2
<i>Shigella</i>	11%	1%	11.0
<i>C. jejuni</i>	11%	7%	1.6
EPEC	9%	6%	1.5
Enteric adenovirus	4%	2%	2.0
<i>Salmonella</i>	3%	2%	1.5
Giardia	3%	3%	1.0

Huilan et al, Bull WHO 1991

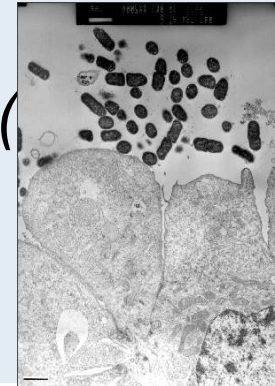
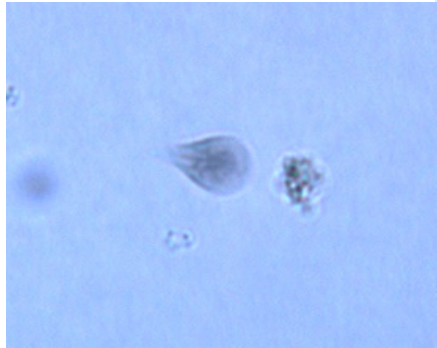
Même prévalence dans l'étude GEMMS en Afrique et Asie. Levine et coll., en préparation

Une stratégie globale prenant en compte les principaux pathogènes responsables de maladies diarrhéiques

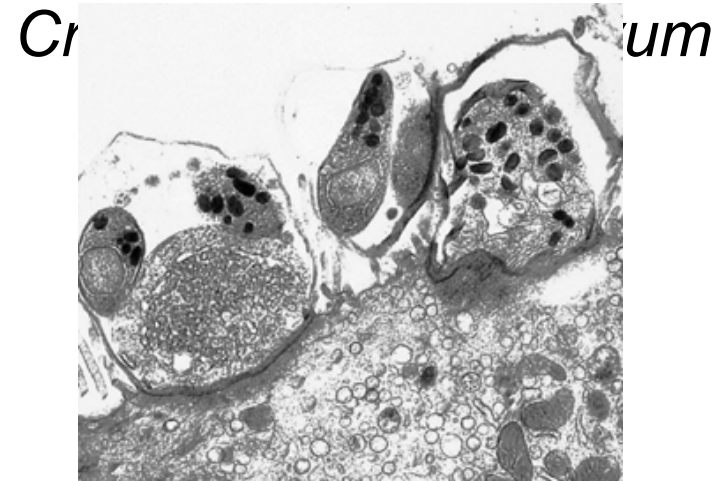
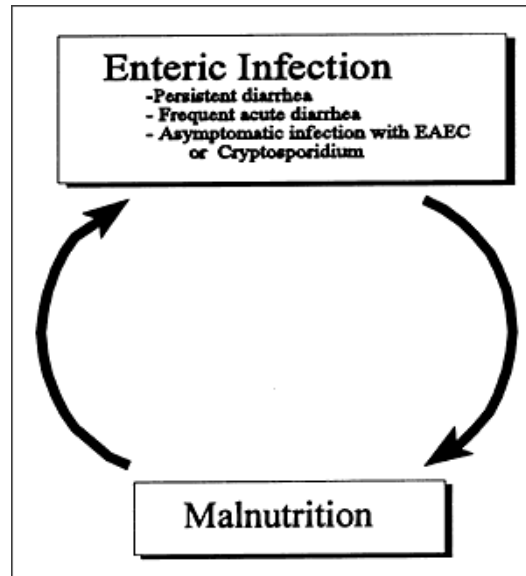


Un champ émergent: la diarrhée chronique

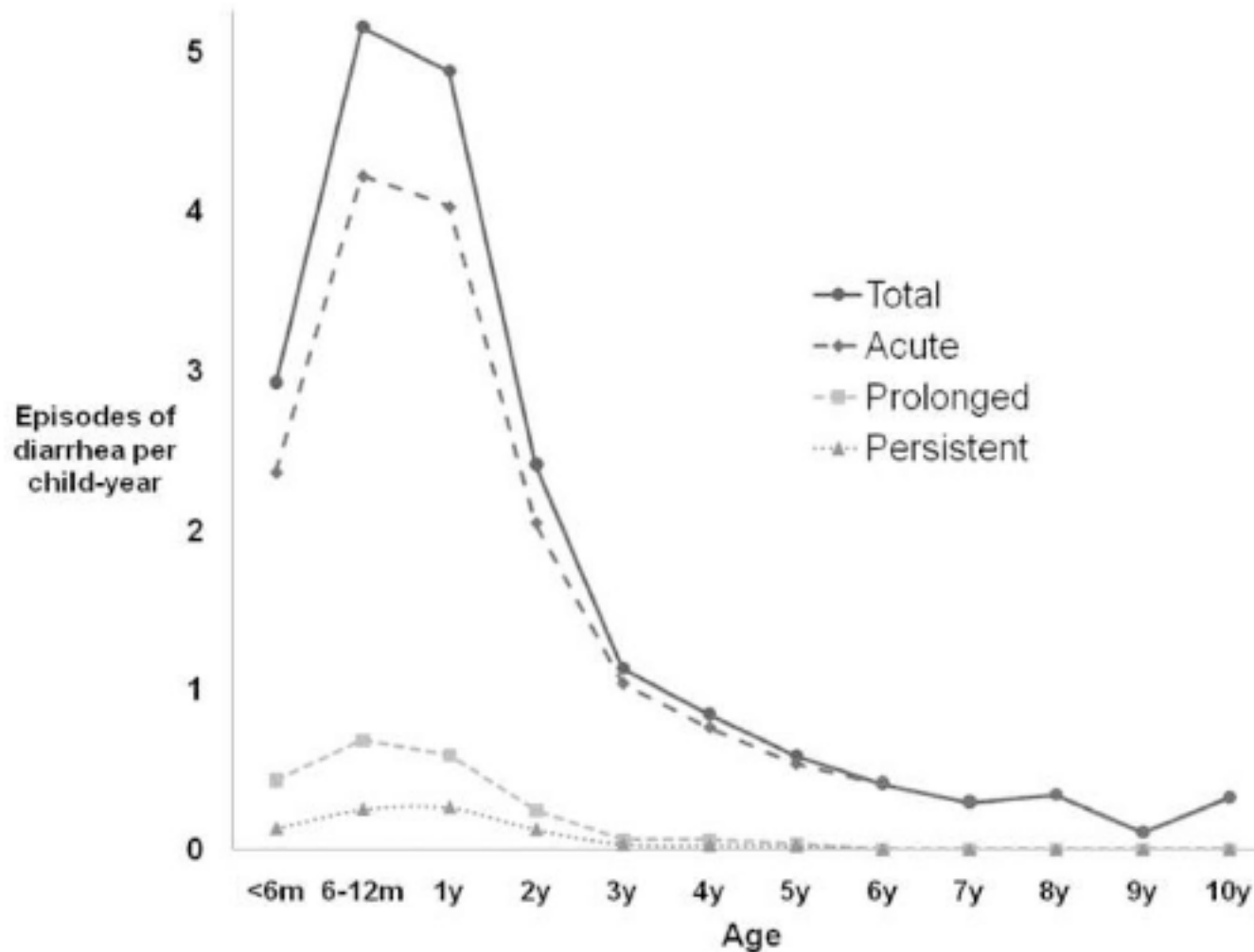
Enteroaggregative *E.coli* (EPEC)



Giardia lamblia

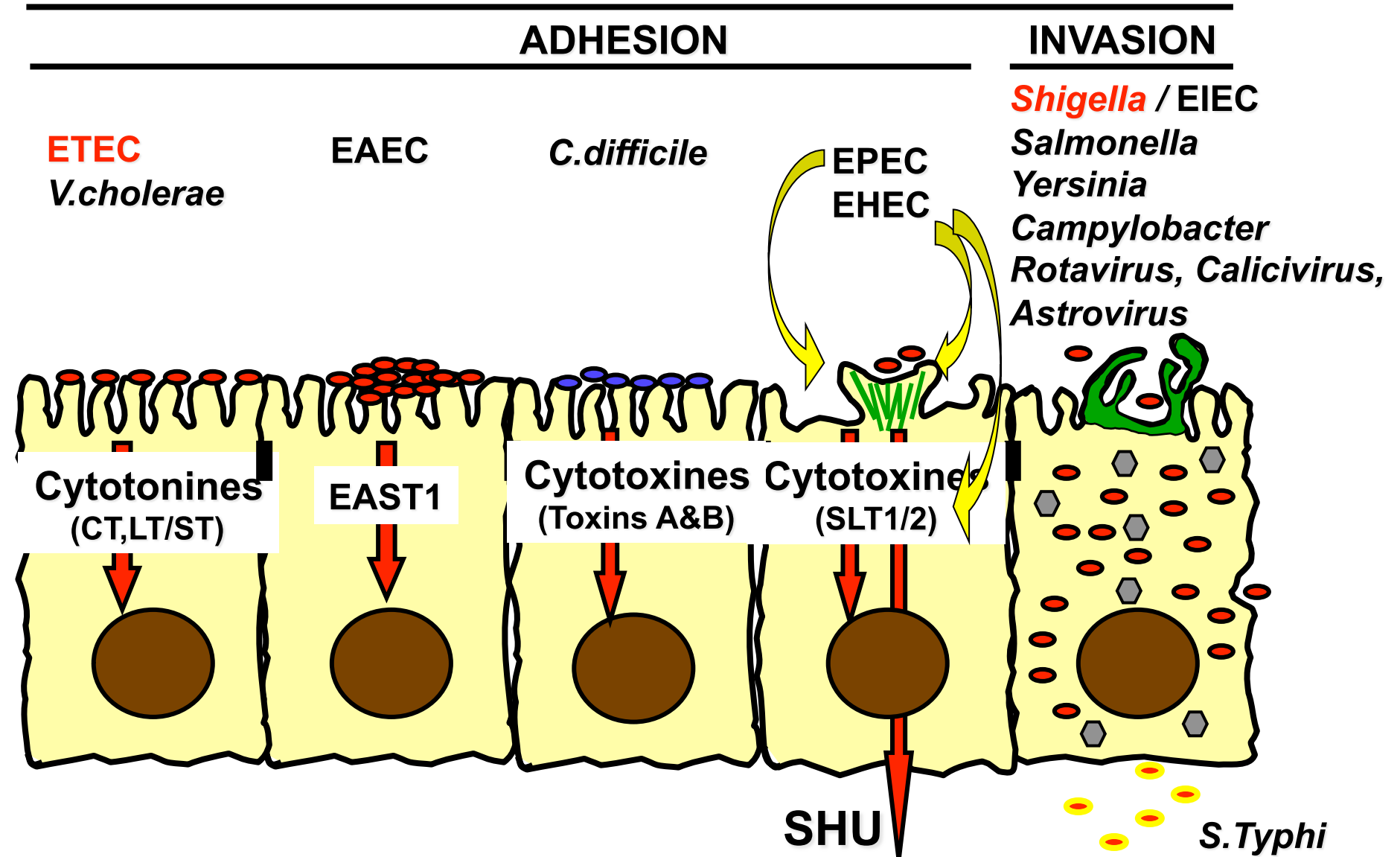


La diarrhée infantile prédomine dans les deux premières années de vie

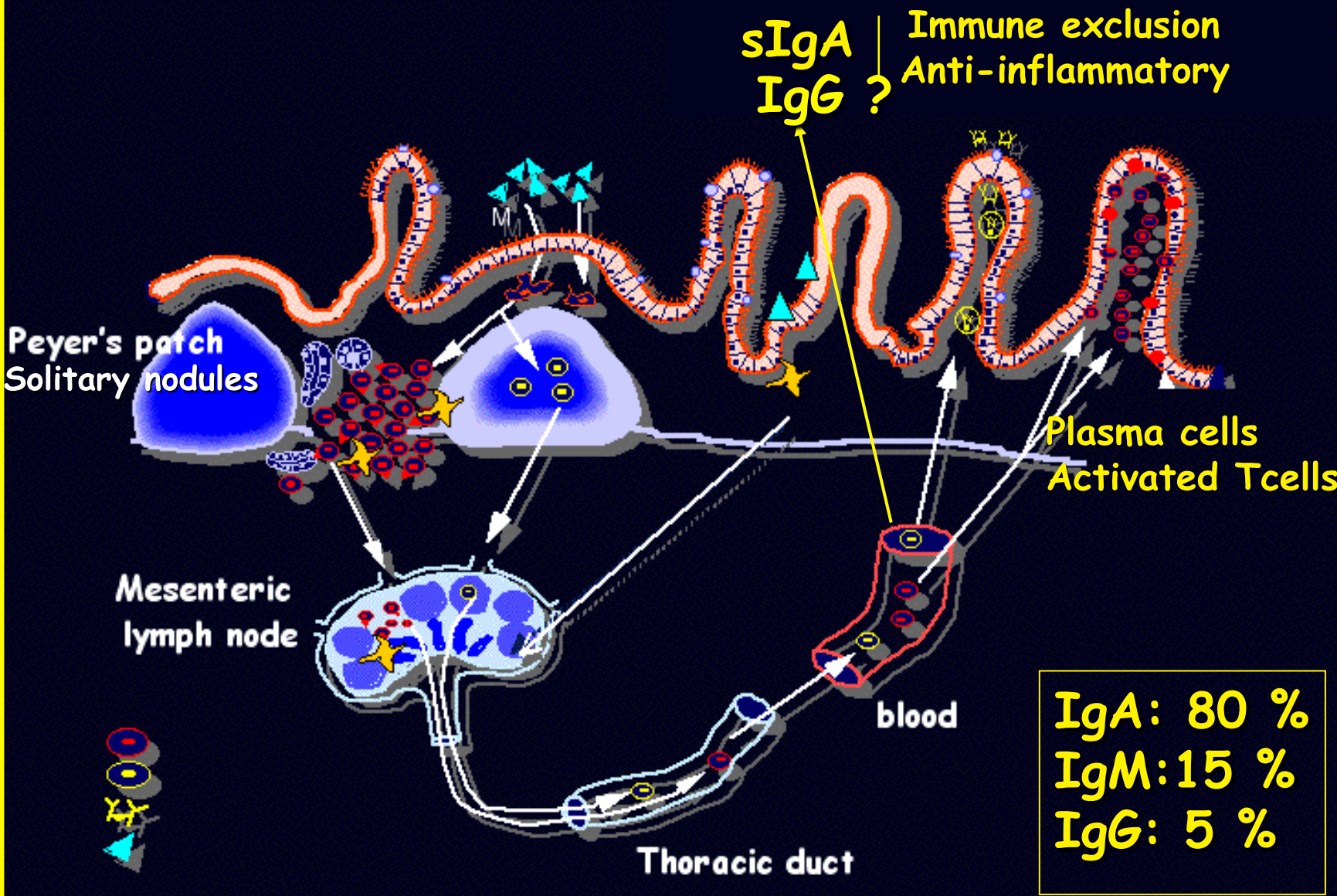


A. Diarrhea attack rates of acute (<7 days), prolonged (≥ 7 and <14 days), and persistent (≥ 14 days) episodes per child-year, by age, among 414 children in Gonçalves Dias in Fortaleza, Brazil, from August 1989 through March 2000. B. Days with diarrhea per child-year, by age.

Interactions des pathogènes bactériens et viraux avec la surface de l'épithélium intestinal



Inductive sites Effector sites



sIgA | Immune exclusion
IgG ? | Anti-inflammatory

Peyer's patch
Solitary nodules

Mesenteric lymph node

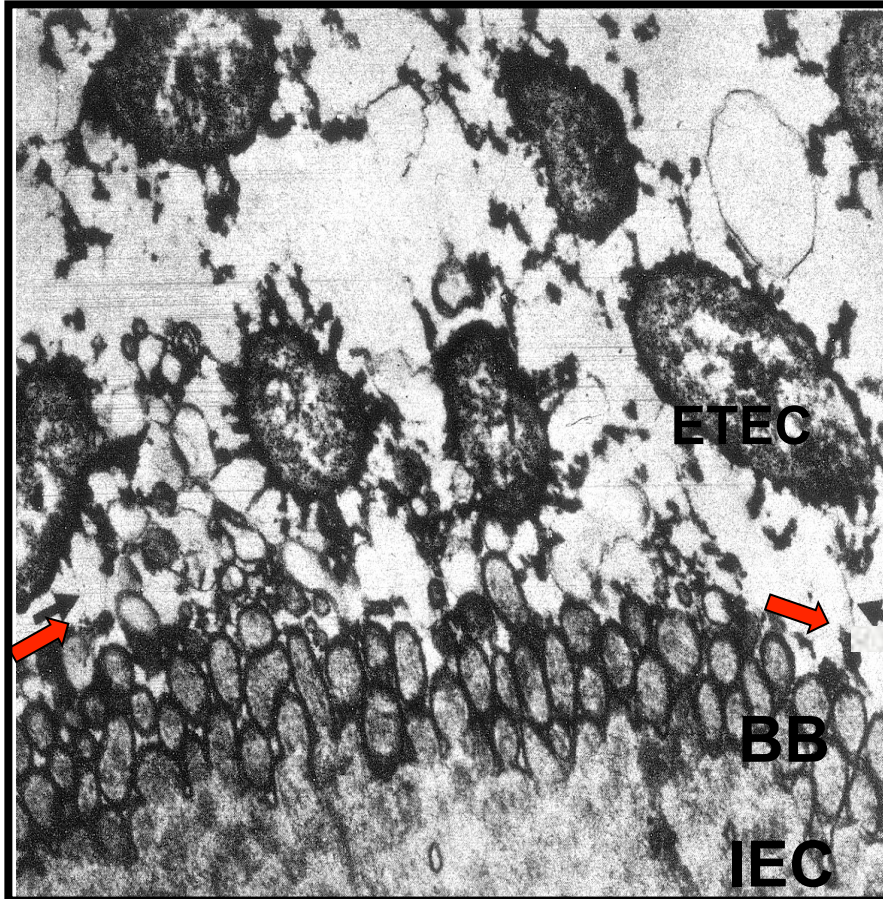
Plasma cells
Activated T cells

blood

Thoracic duct

IgA: 80 %
IgM: 15 %
IgG: 5 %

***E.coli* entérotoxigène (ETEC) adherant à la bordure en brosse (BB) des cellules épithéliales intestinales (IEC)**



Antigène somatique:
78 O-serotypes, 31 H-serotypes !

Colonisation Factor Antigens (Plasmide) :

CFA/I

CFA/II (CS1, CS2, CS3)

CFA/IV (CS4, CS5, CS6)

CS17, PCF0166, PCF01459..

Enterotoxines (Plasmide) :

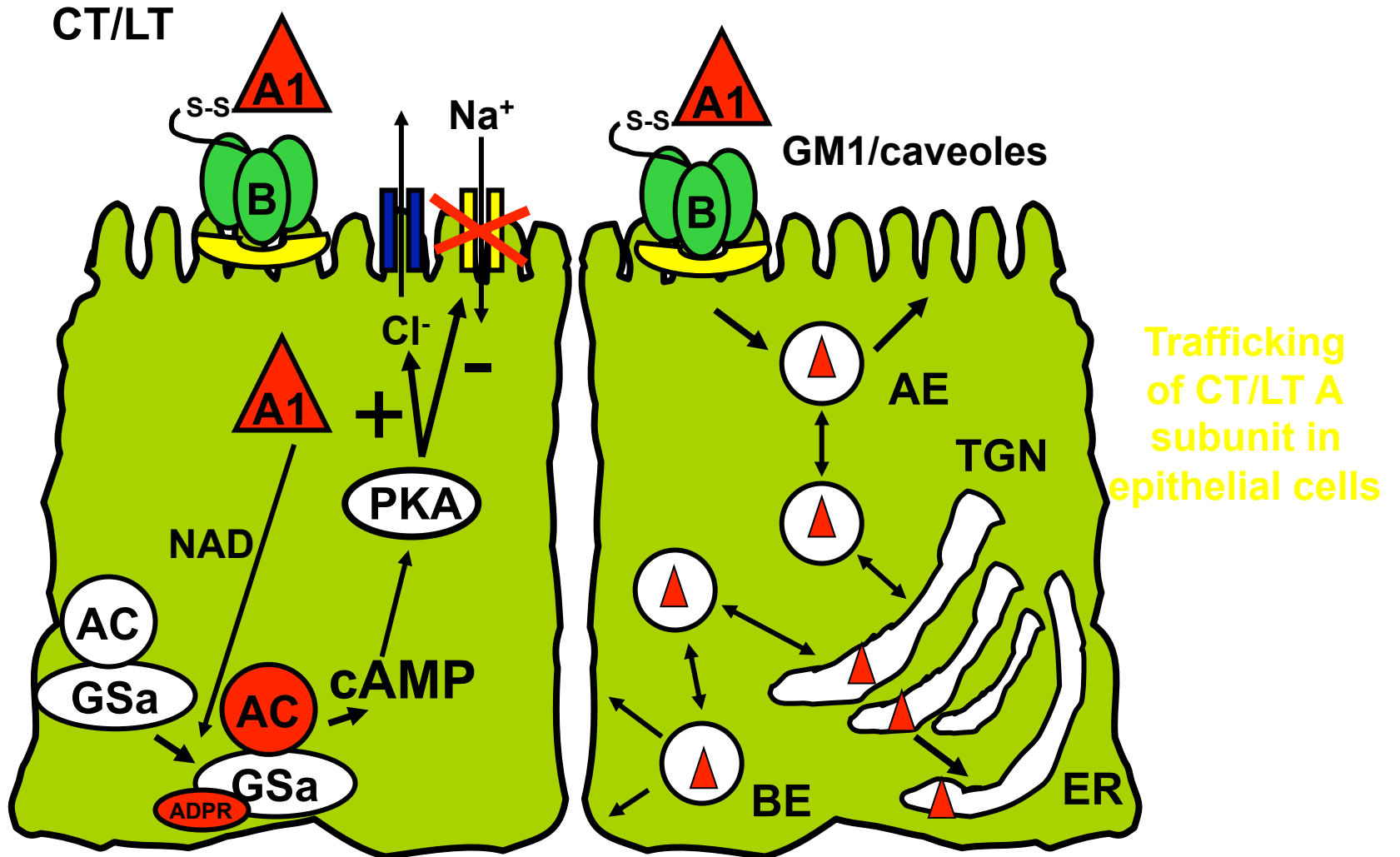
Heat Labile (LT) A1B5

Heat Stable (STh, STp)

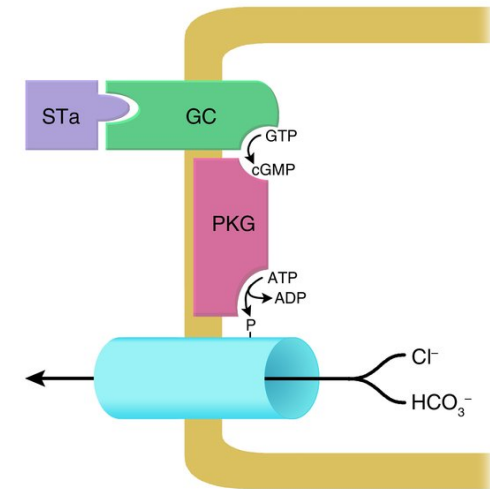
EAST-1

- Sécrétion de la toxine LT (Temperature Labile) activant l'adényl-cyclase (homologue et fonctionnellement similaire à la toxine cholérique (CT))
- Sécrétion de la toxine ST (Temperature Stable) liant et activant le récepteur à la guanyl-cyclase (Active CFTR, canal à Cl⁻ dans la crypte). Faiblement immunogène

Mode d'action des toxines LT et CT



ETEC, TOXINES ST



N-T-F-Y-C-C-E-L-C-C-N-P-A-C-A-G-C-Y

E. coli STp

N-S-S-N-Y-C-C-E-L-C-C-N-P-A-C-T-G-C-Y

E. coli STh

N-T-T-Y-C-C-E-L-C-C-N-P-A-C-A-G-C

Citrobacter ST

.....-D-C-C-D-Y-C-C-N-P-A-C-A-G-C

Y. enterocolitica ST

.....-D -C-C-E-I-C-C-N-P-A-C-F-G-C-L

Non-O1 *V. cholerae* ST

P-N-T-C-E-I-C-A-Y-A-A-C-T-G-C

Guanyline

N-D-D-C-E-L-C-V-N-V-A-C-T-G-C-L

Uroguanyline

Alignements de séquences de plusieurs toxines ST et d'isoformes humaines de la guanyline.

D'après R.A. Giannella, 1995, J. Lab. Clin. Med. 125:173-181.

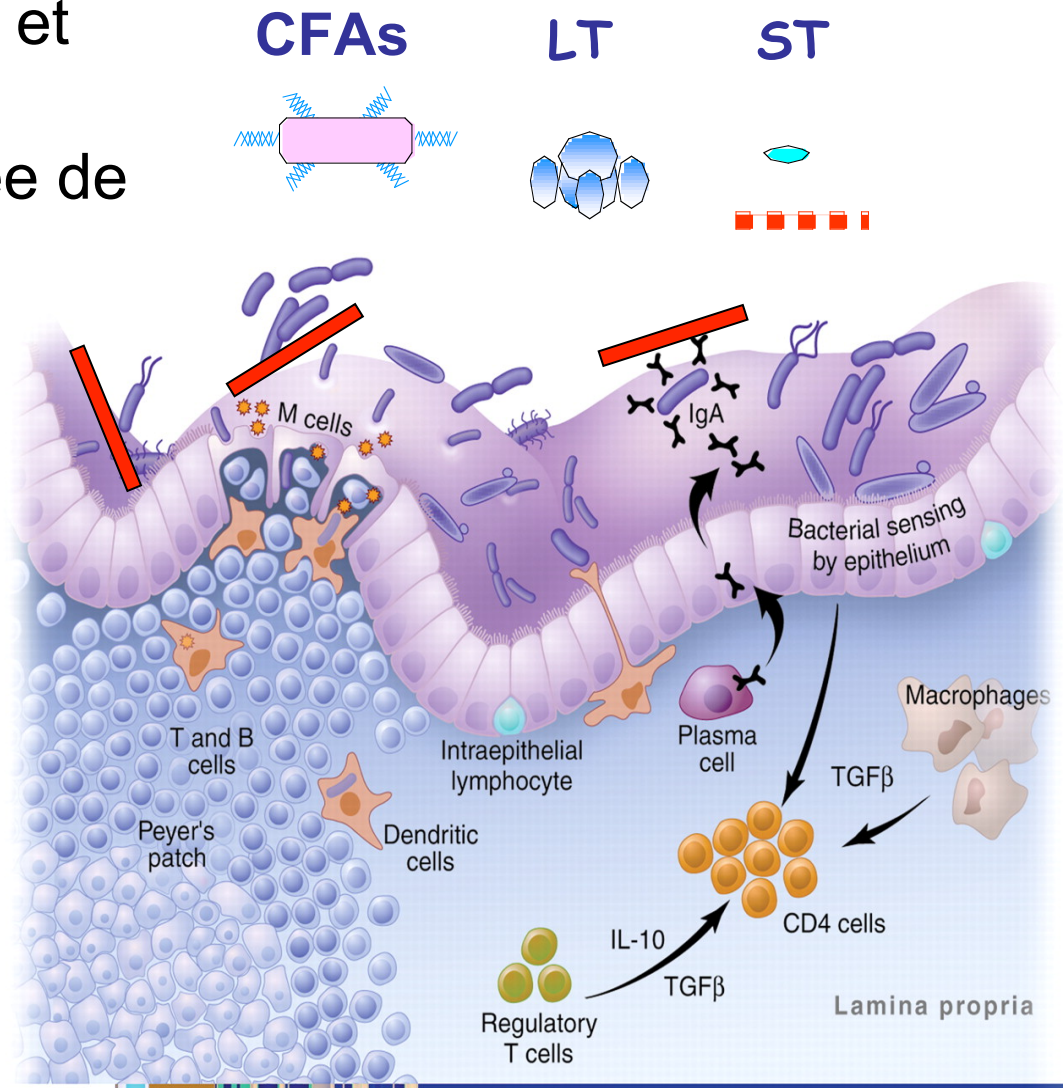
Immunité protectrice contre ETEC

Anticorps contre CFAs et LT coopèrent dans un modèle d'anse ligaturée de lapin

Anticorps contre l'antigène-O aussi protecteurs

Autres antigènes ?

Essentiellement IgA sécrétoires (sIgA) produits localement



Effet protecteur du vaccin choléra CTB-WC contre les diarrhées à ETEC LT+

- Phase III "historique" au Bangladesh: 67 %
- Voyageurs finlandais au Maroc: 60 %
- Etudiants US au Mexique: 50 %

Cependant un fort pourcentage de souches sont ST+/LT+ et ST+, seulement 20 % sont LT+

Les souches ST+/LT+ et ST+ sont plus régulièrement pathogènes que les souches LT+

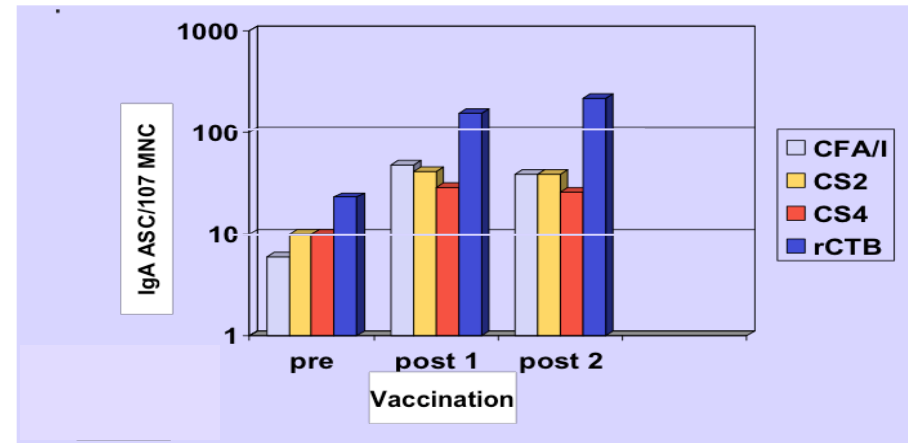
Problématique de "l'antigénisation" de ST

Les volontaires infectés par une souche de sérotype CFA donné ne sont protégés que contre des souches exprimant le même sérotype

rCTB-CF-WC ETEC vaccine saga

Etudes Phase 1 & 2:

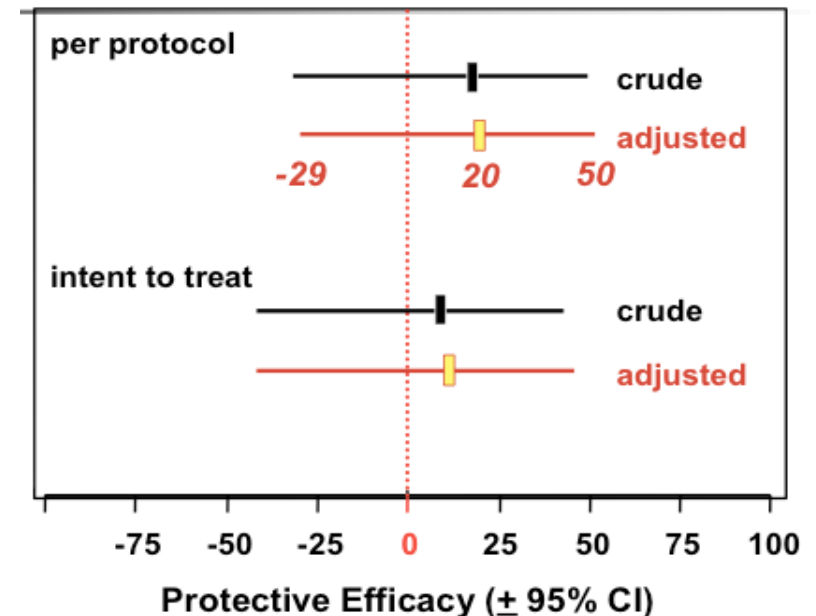
- 2 doses orales en tampon
- Bien toléré chez nourrissons < 12m
- Bonne réponse IgA intestinales et réponses ASC dans toutes les tranches d'âge en région d'endémie et chez les voyageurs



Qadri et al. Vaccine

Essai clinique contrôlé randomisé en Egypte (Abu Elyazeed, Savarino, et al.):

- 3 doses orales administrées à 301 enfants (6-18 months) dans 10 villages
- 1 année de surveillance active par visites régulières à domicile
- AUCUNE PROTECTION !



Etudes visant à identifier les causes de la faible capacité protectrice des vaccins candidats

(ICDDR,B, UGOT - F. Qadri et al.)

- Alimentation au sein gêne la prise du vaccin ?
- Déficiences nutritionnelles gênent la prise du vaccin ?
- Effet de la supplémentation en zinc (et autres micronutriments) sur l'immunogénicité des vaccins oraux
- Infections intestinales concomitantes (helminthes, pathogènes entériques) interférant avec la colonisation intestinale par le vaccin et avec la réponse immunitaire muqueuse

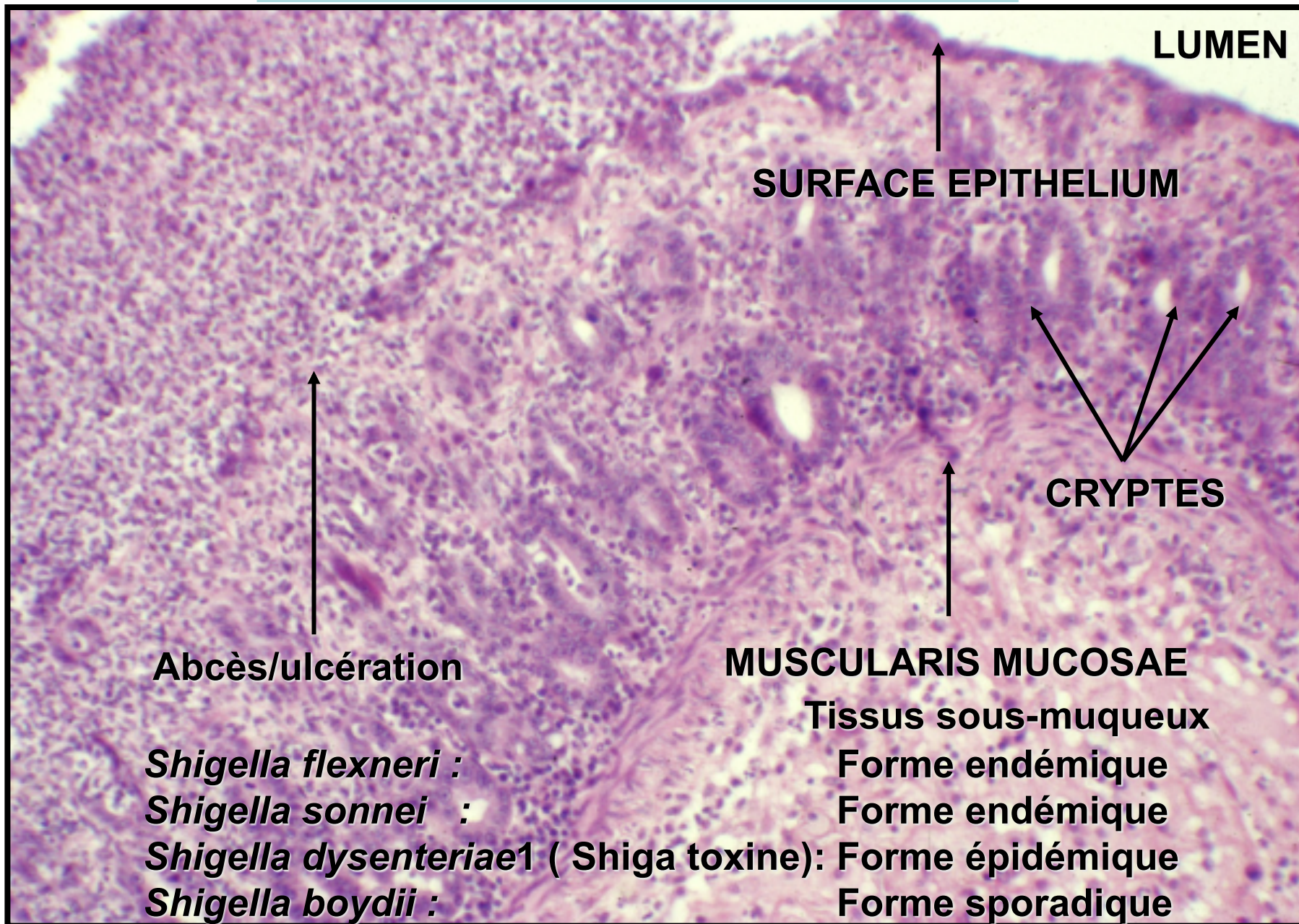


Vaccin candidat ETEC oral modifié

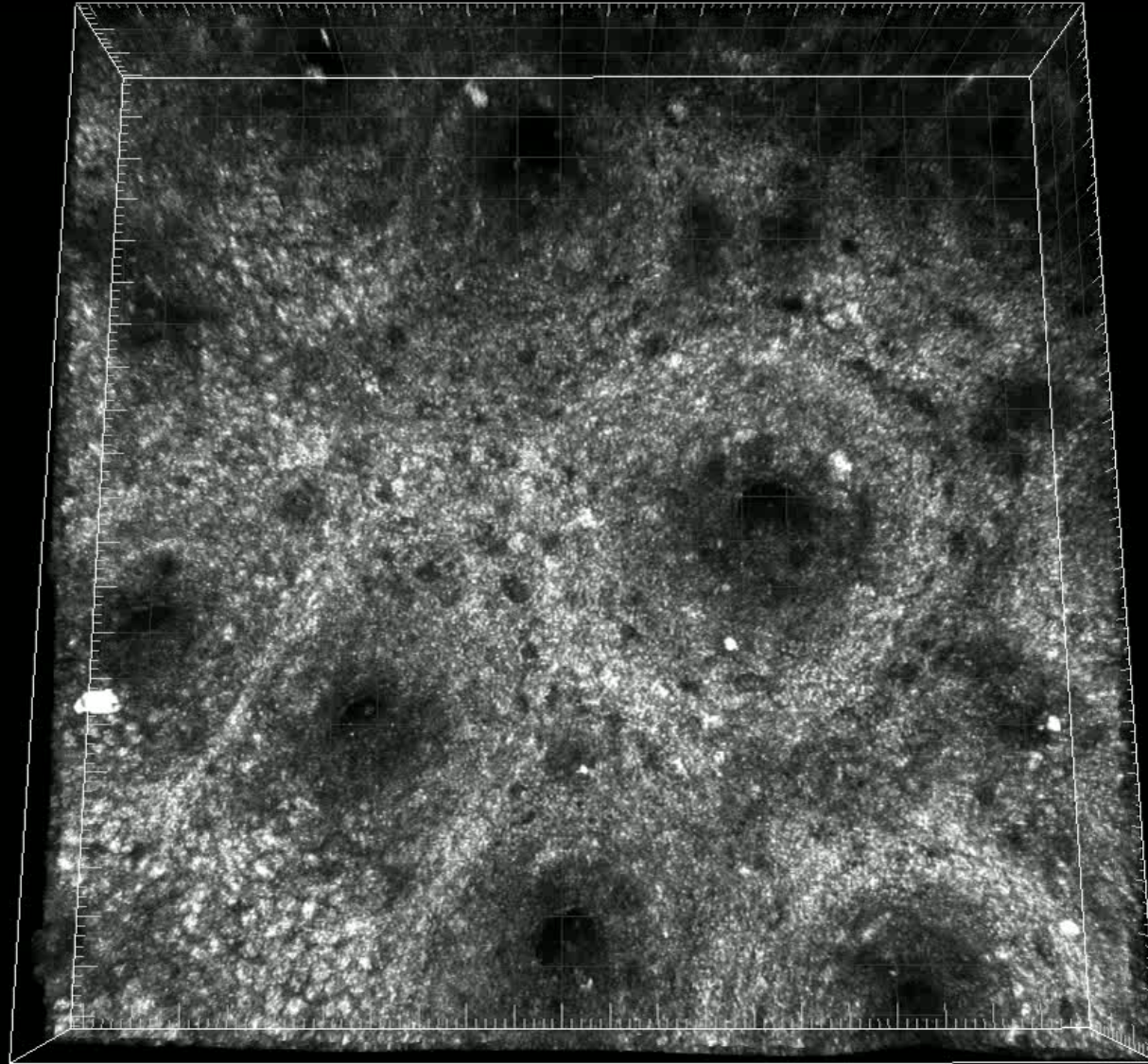
University of
Gothenburg

- Vaccin CF ETEC tétravalent:
Quatre souches d'*E. coli* surexprimant CFA/I, CS3, CS5, CS6 (3-20-fois plus d'expression que les souches sauvages)
- Toxoïde:
Protéine hybride LTB/CTB (LCTBA) remplaçant rCTB
- Adjuvant:
Adjuvant muqueux oral (dmLT)

Histopathologie de la shigellose



Shigella flexneri



50 μ m

Human colonic tissue explant infected with GFP-expressing *Shigella*

Visualization of the
T3S needle tip in a *Shigella*
WT and an *ipaD* mutant

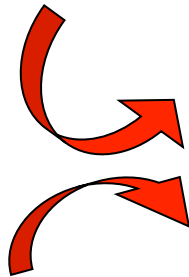
anti-IpaB and anti-IpaD
Abs cross-link T3S
needles at their tip

Modèle d'assemblage du TTSS

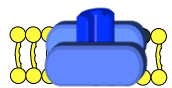
Outer membrane
ring
(secretin/pilotin)



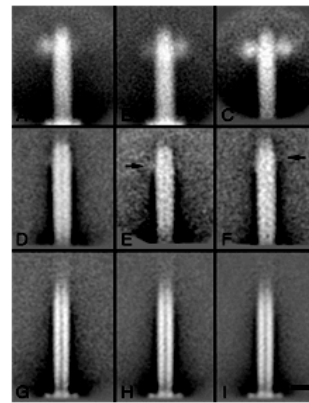
MxiD
MxiM



MxiJ
MxiG



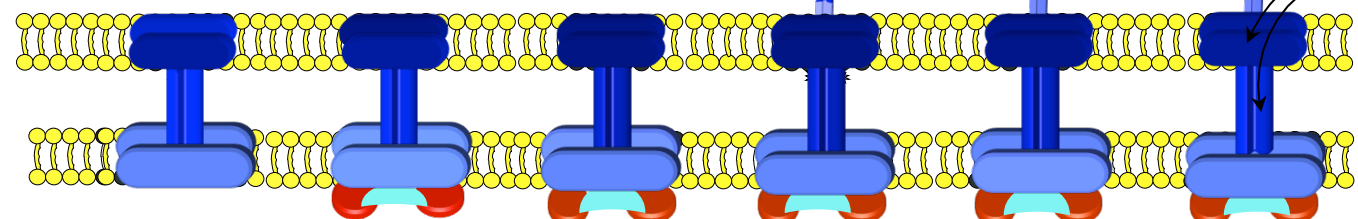
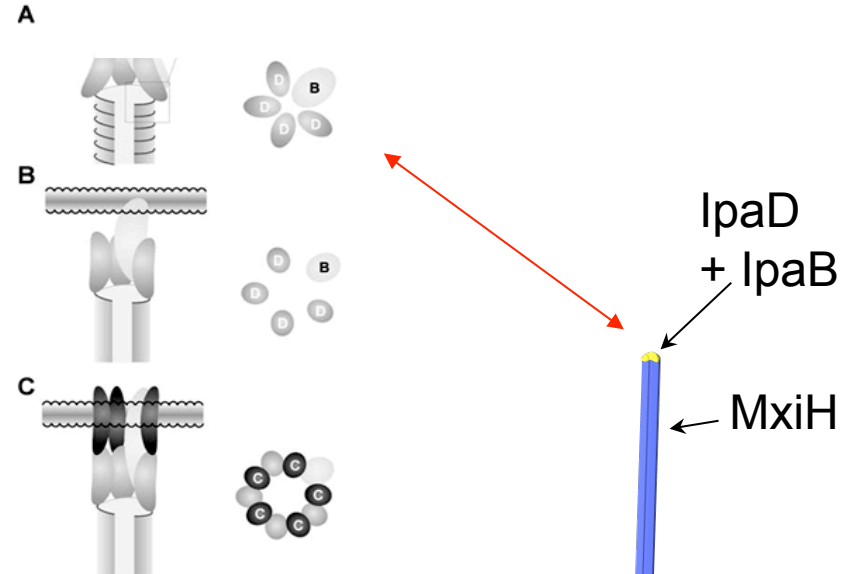
Inner membrane ring



Sani et al., 2006



Veenendaal et al., 2007



MxiA,
Spa40, 24, 29, 9, 13?

MxiK, N
Spa33,
Spa 47 (ATPase)

MxiI
inner rod
Spa32
Needle length
control/
substrate switch

Secretion
of effector
molecules

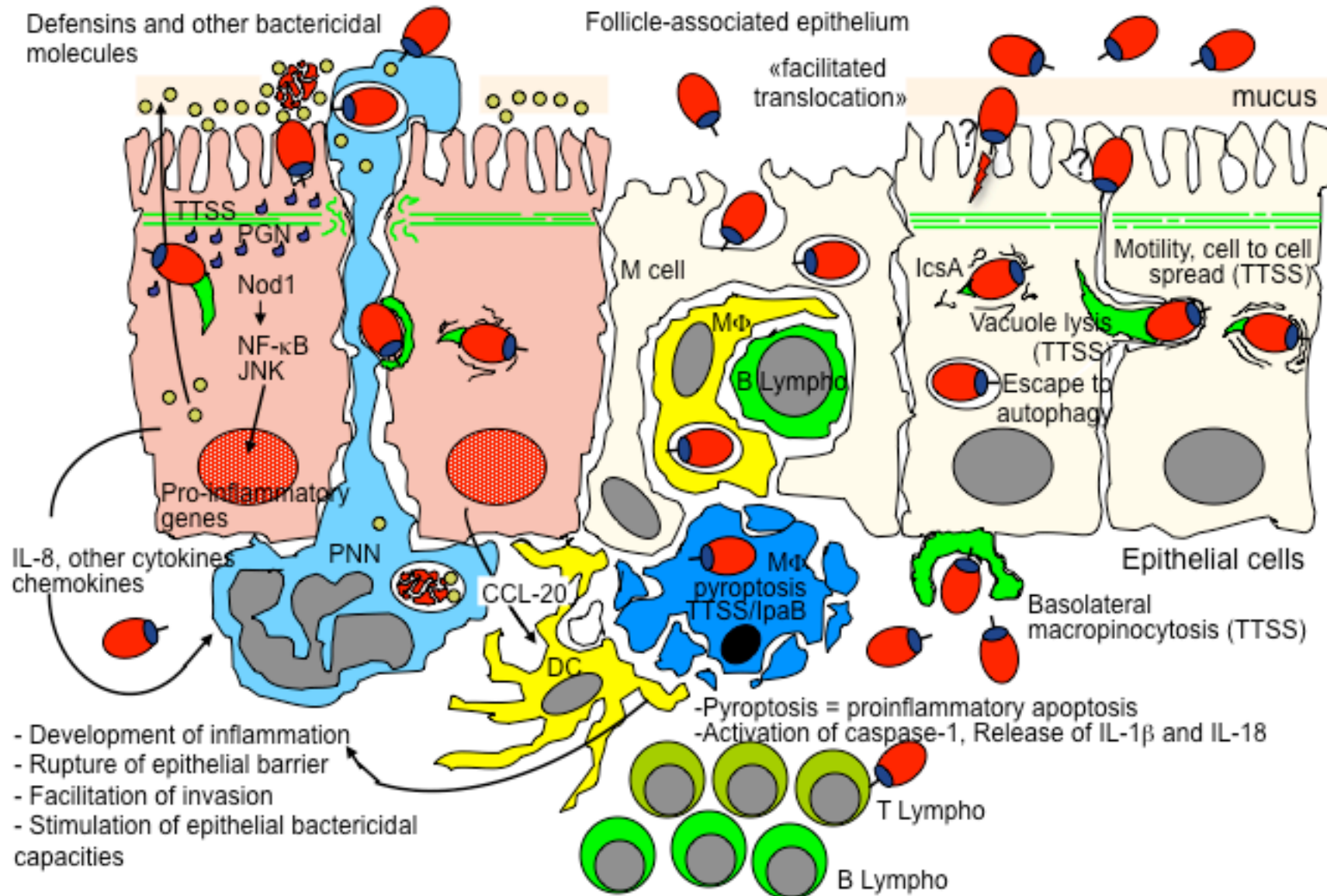
Needle assembly and secretion

Sec-dependent

Sec-independent / TTSS dependent

From A Allaoui

Rupture, invasion et destruction inflammatoire de l'épithélium intestinal par *Shigella*: les étapes clés des fonctions du TTSS



La protection est dépendante du sérotype

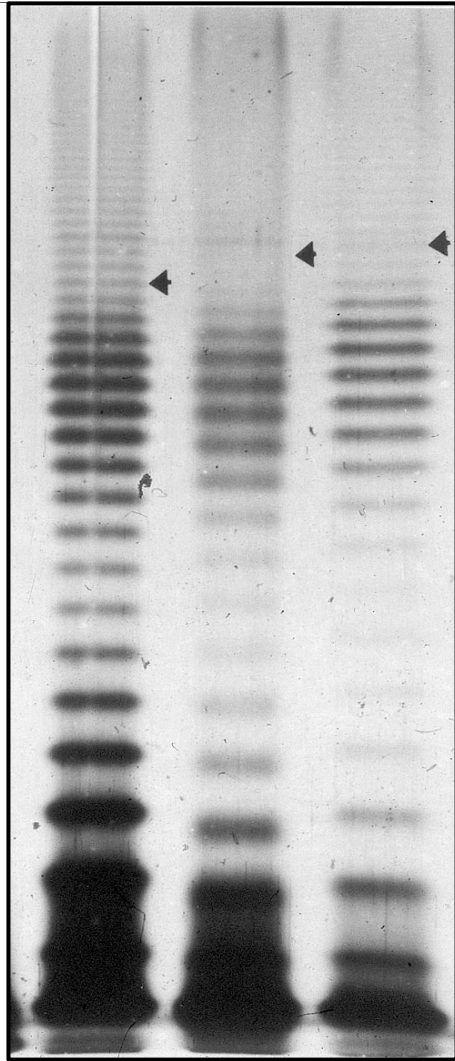
Immunité spécifique de sérotype chez le singe

Premier challenge	Maladie	Second challenge	Maladie
--------------------------	----------------	-------------------------	----------------

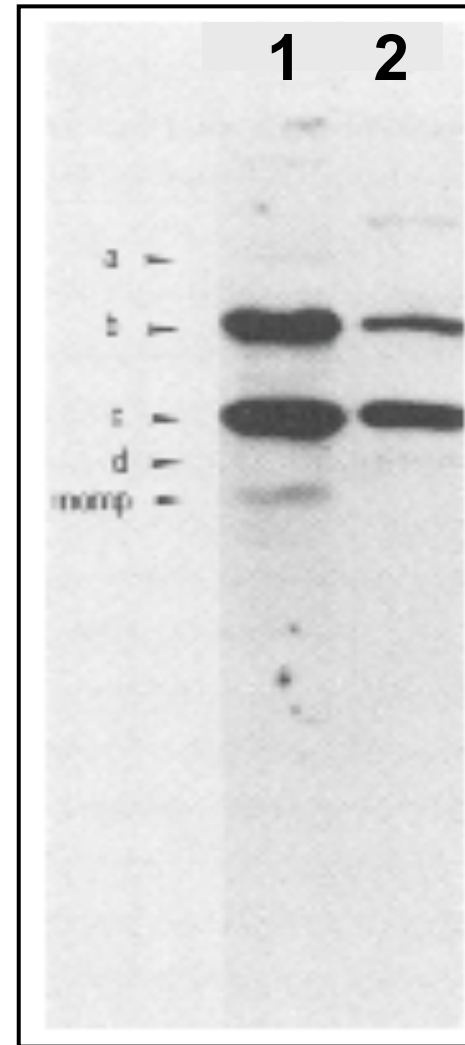
<i>S. flexneri</i> 2a	5 / 12	<i>S. flexneri</i> 2a	0 / 11
-----------------------	--------	-----------------------	--------

<i>S. flexneri</i> 2a	8 / 12	<i>S. sonnei</i>	8 / 12
-----------------------	--------	------------------	--------

Western blots utilisant des sérums de convalescents de shigellose (homme, singe)

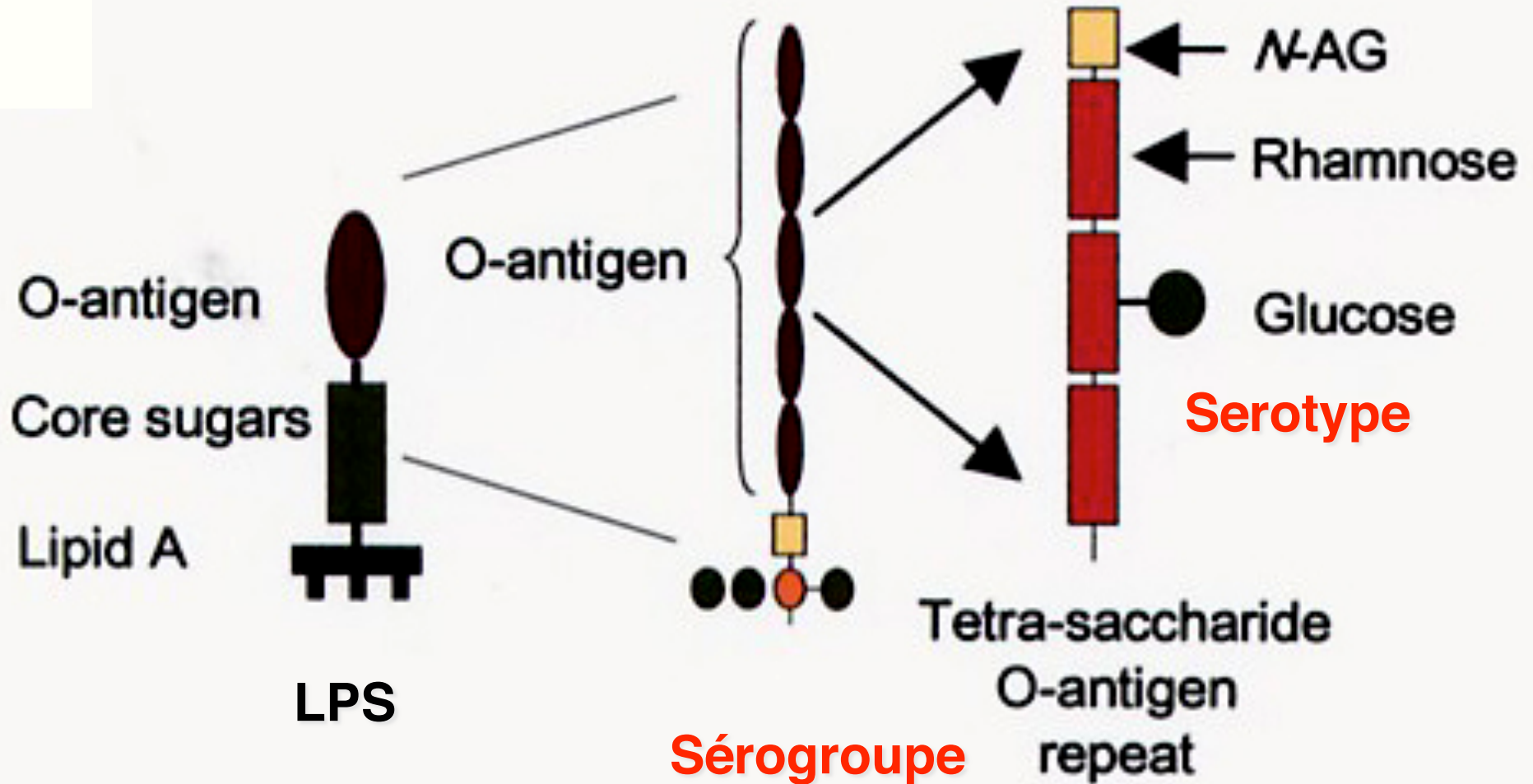


Lysats bactériens de bactéries de sérotype identique à la bactérie causale

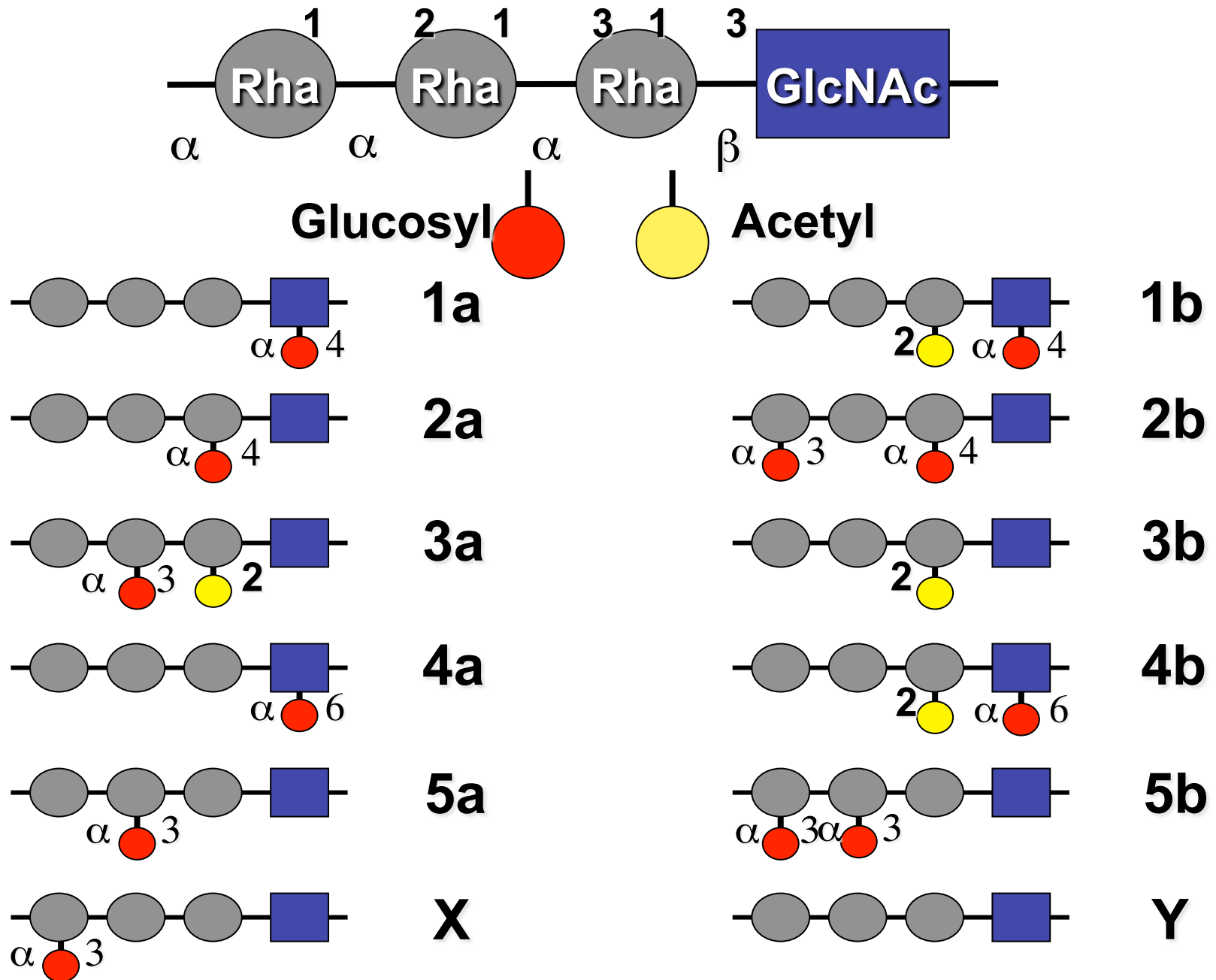


1: lysat bactérien
2: extrait aqueux

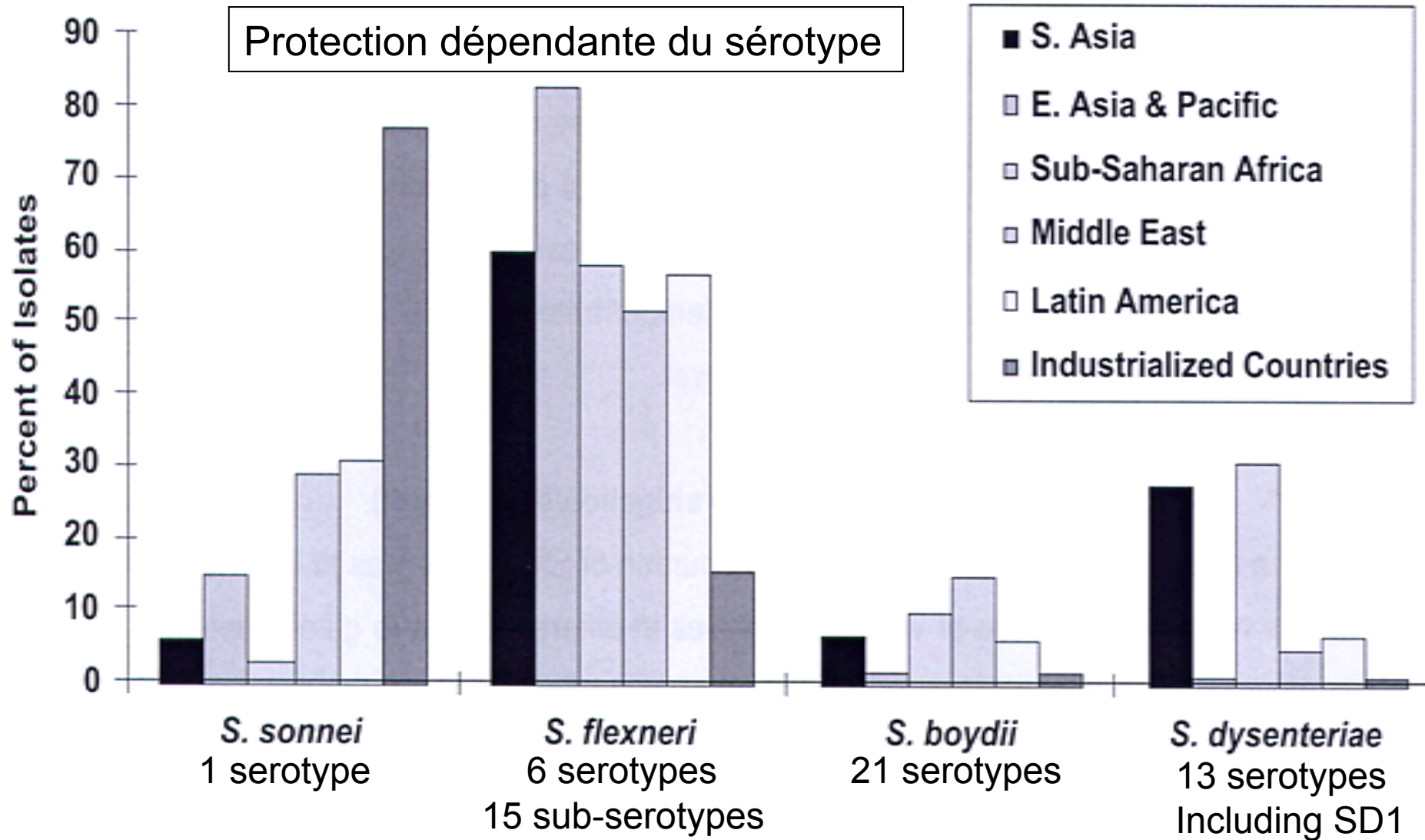
Biogénèse du sérotype de *Shigella flexneri* 5a



Génération de la diversité sérotypique chez *S.flexneri*



Distribution globale des sérotypes de *Shigella*



Von Seydlen et al., PLoS Med., 2006
 Sansonetti, PLoS Med., 2006

Kotloff et al., Bull WHO, 1999

Objectif: un vaccin *Shigella* pentavalent

Shigella flexneri (6 serotypes / 15 subtypes): responsable de la forme endémique shigellosis dans les pays en développement

S.flexneri 2a

S.flexneri 3a

S.flexneri 6

F. Noriega, et al. Infect. Immun. 67:782

Shigella sonnei (1 serotype): responsable de la forme endémique de la maladie.

Shigella dysenteriae (15 serotypes):

- *S.dysenteriae* serotype 1, Shiga bacillus, Shiga toxin +.
- Seul sérotype véritablement inquiétant (extrême pauvreté, camps de réfugiés, résistance aux antibiotiques (Cipro R)

.

Shigella boydii (8 serotypes): isolement en augmentatin en Asie

Stratégies actuelles pour le développement de vaccins *Shigella*

1 – Vivants, rationnellement atténués, adm. orale (IP, CVD, WRAIR).

2 – Fractions purifiées, adm. parentérale:

- Polyoside (LPS détoxifié) conjugué à un toxoïde (NIH)
- Glycosylation *in vivo* (Glycovaxyn)
- Polyosides de synthèse conjugués à un toxoïde (IP, NIH)
- Protéines exprimées en surface et conservées à travers les sérotypes (IP-Sanofi Pasteur)

3 - Autres:

- Ribonucléoprotéines = vaccins ribosomaux (WRAIR/IVI/IP)
- Extraits enrichis en protéines Ipa (WRAIR)
- Bactéries tuées administrées oralement (McKenzie)
- Ty21a exprimant antigènes-O de *Shigella* (FDA)

Vaccins vivants atténués

Evidences claires dans la littérature que des vaccins vivants atténués protègent contre *Shigella* de manière spécifique du sérotype (Mel et al., *Shigella SmD* mutants).

Objectif (ambitieux): effectuer une mutagénèse assurant une atténuation rationnelle qui supprime la virulence sans altérer les propriétés de colonisation et de protection.

Faible coût de production (cf. vaccin Polio oral)
Une dose ?

Candidats vaccins *Shigella* rationnellement atténués pour administration orale

SC602 : *Shigella flexneri* 2a $\Delta icsA$, Δiuc (Institut Pasteur)

Mutations atténuatrices:

- *icsA* = perte de la capacité de passage intercellulaire
- *iuc* = perte de l'aérobactine permettant la capture du Fe^{+++}

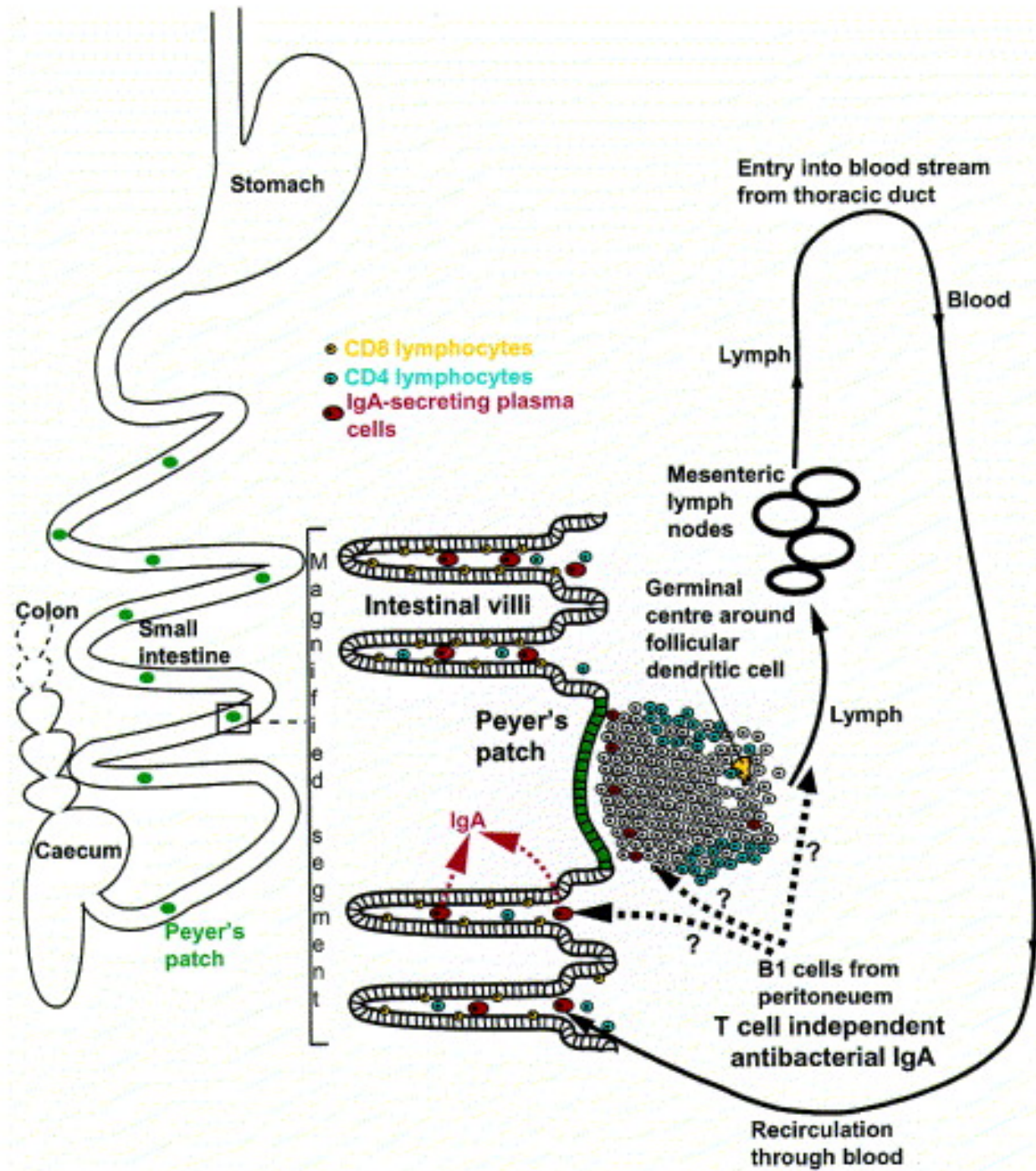
SC599 : *Shigella dysenteriae* 1 $\Delta icsA$, $\Delta ent, fep$, $\Delta stxA::Hg^R$ (Institut Pasteur)

Mutations atténuatrices:

- *icsA* = perte de la capacité de passage intercellulaire
- *ent, fep* = perte de l'entérochéline permettant la capture de Fe^{+++}
- *stxA* = perte de la sous-unité catalytique de la Shiga toxine

SSWR1 : *Shigella sonnei* $\Delta icsA$ (WRAIR)

Conditions de production GMP établies

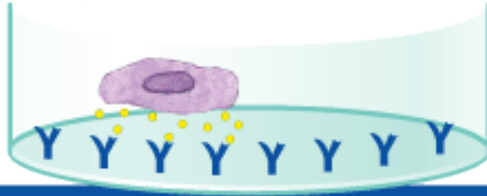


ELISPOT

ELISpot Assay Procedure

Day 1

Incubate antigen-secreting cells in antibody-coated well.

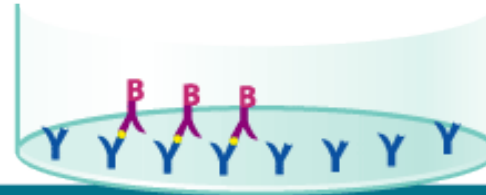


Day 2

Remove cells by washing. Secreted analyte is captured by the immobilized antibody.

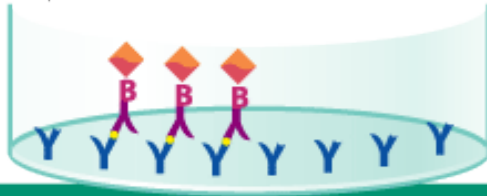


Incubate with biotinylated antibody.

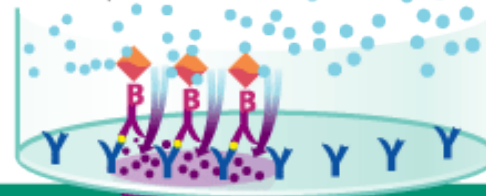


Day 3

Incubate with alkaline phosphatase conjugated streptavidin.

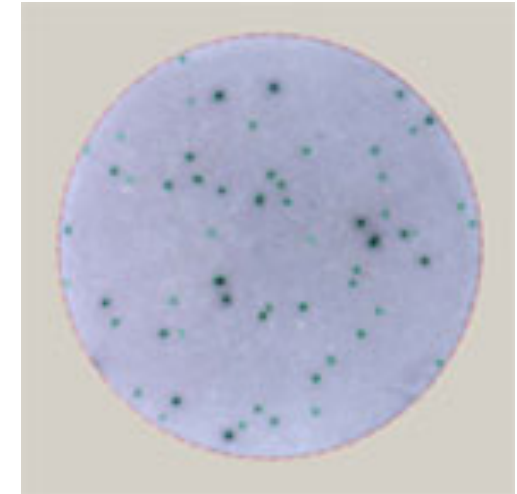


Add substrate and observe the formation of colored spots.



Legend

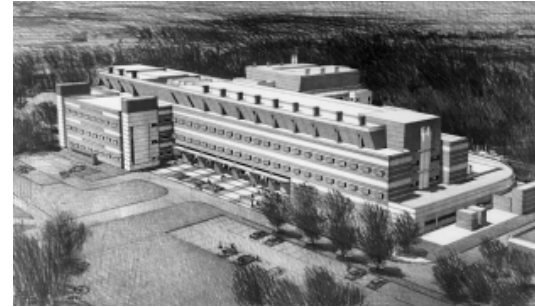
- Y Antibody
- Secreted Analyte
- B Biotinylated Antibody
- ◆ Alkaline phosphatase Conjugated Streptavidin
- Color Product
- BCIP/NBT



Cécil Czerkinsky, 1983

SC602 : PHASE I & II/CHALLENGE WRAIR/USAMRIID

Coster TS et coll. 1999. Infect.Immun.



Phase I: volontaires adultes nord-américains (1995-2000)

- Définition du seuil de tolérance : $> 2 \times 10^6$ cfu (diarrhée, fièvre)
- Wild-type *S.flexneri* 2a : DI = 10^2 - 10^3 (dysenterie)
- Sur 57 volontaires recevant une dose orale de 10^4 cfu, 16 % présentèrent un pic fébrile ($< 38^\circ 5C$) et une diarrhée modérée et brève. 75 % développèrent une réponse ASC significative (cellules B productrices d'IgA) contre le LPS de *S.flexneri* 2a (geometric mean = $47/10^6$ PBL)

Phase II/Challenge : sept sujets vaccinés par SC602 et sept sujets naïfs challengés 3 mois après la date d'immunisation avec 10^3 cfu de *S.flexneri* 2a wild type:

- 50 % protection against la diarrhée
- 100 % protection contre dysenterie et fièvre ($p = 0.005$).

SC602 : phases I/II au Bangladesh (Matlab) WRAIR/AFRIMS/ICDDR,B/OMS/INSTITUT PASTEUR

Rahman KM et coll. 2011. Vaccine



SC602 administré à des adultes et enfants d'âge scolaire (1998-1999)

- 63 adultes ont reçu des doses croissantes de 10^4 , 10^5 et 10^6 cfu
 - 57 enfants (5-13,ans) ont reçu des doses croissantes de 10^4 , 10^5 and 10^6 cfu
- Aucune augmentation significative de diarrhée et de fièvre par rapport aux contrôles

SC602 administré à des enfants de 1 à 3 ans (2000-2001)

- 78 ont reçu des doses croissantes de 10^3 , 10^4 , 10^5 et 10^6 cfu
- Aucune augmentation significative de diarrhée et de fièvre par rapport aux contrôles.

Problème: faible colonisation, faible immunogénicité

Points majeurs concernant l'immunisation des enfants par des vaccins candidats vivants atténués oraux

Sécurité: enfants infectés par le VIH avec faibles taux de lymphocytes CD4+

Besoin de corrélats de protection (ELISPOT difficile)

Qualité de l'immunité muqueuse induite:

- Niveau de la colonisation muqueuse assuré par la souche vaccinale
- Degré de la capture de la souche vaccinale par les organes lymphoïdes associés à la muqueuse
- Qualité de la réponse immunitaire

Potentiellement affecté par

- Atténuation excessive (*Δiuc* ?)
- Alimentation au sein
- Infections ultraprécoces en régions endémiques
- Infection concomitante, helminthes changeant l'orientation de la réponse immunitaire
- Entéropathie pédiatrique environnementale chronique
- Malnutrition (déficience en Zn⁺⁺)

Formulation

Vaccins candidats polysides O-spécifiques conjugués

Polyosides O-spécifiques de *S.sonnei* & *S.flexneri* 2a purifiés et Conjugués au toxoïde de l'exoprotéine A (rEPA) de *Pseudomonas aeruginosa* (25mgPS / 75µg protein / dose).

- Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle conduite sur des recrues de Israeli Defense Forces: protection de 74% (Cohen, D. et al., Lancet, 1997).
- Les conjugués *S.sonnei* et *S.flexneri* 2a ont prouvé leur tolérance et leur immunogénicité (147 enfants, 4-7ans).
1ère injection: titres IgG anti O-Ag > x4.
2ème injection: réponse rappel *S.flexneri* 2a O-Ag.
(Ashkenazi et al., 1999, J.Infect.Dis.)

Etude d'efficacité randomisée en double aveugle

Israël, financé par NIH, approuvé par FDA

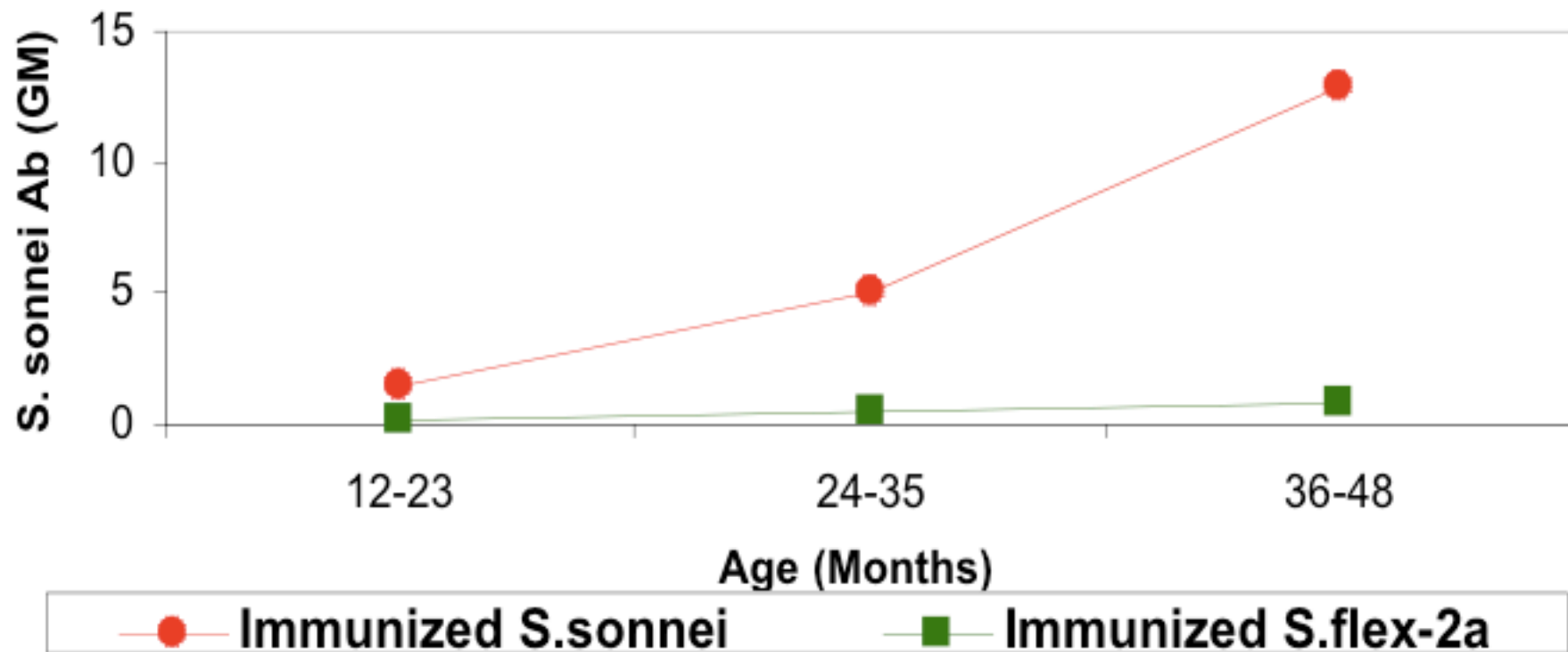
Age: 1-4 ans

S. sonnei vs *S. flexneri* 2a

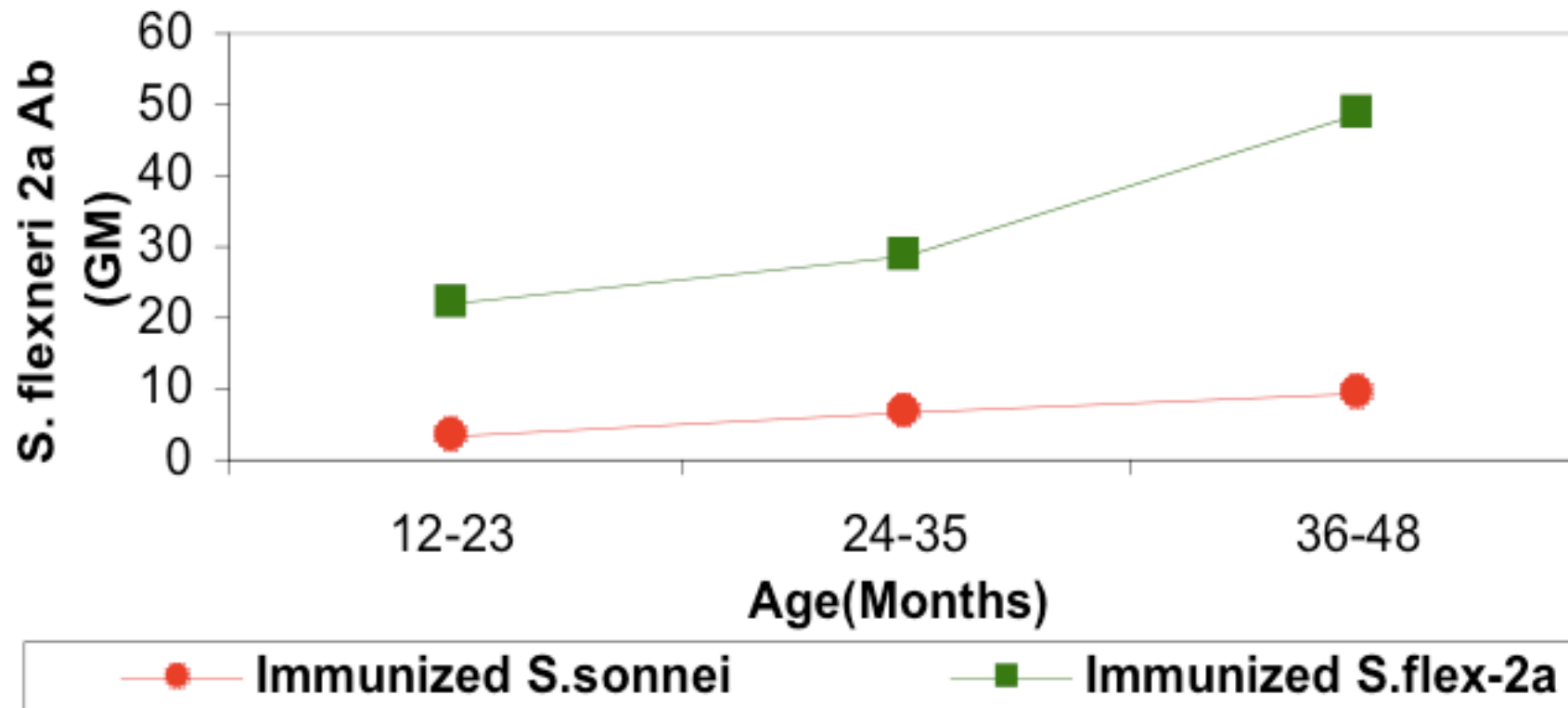
O-polyosides (LPS détoxifié, 25 mcg) conjugués à rEPA (75mcg)
2 doses à 6 semaines d'intervalle. Suivi = 2 ans

Ashkenazi et coll. Université de Tel Aviv
Vaccine 2010

Réponse IgG spécifique en fonction de l'âge



Réponse IgG spécifique en fonction de l'âge



P for trend <0.001

Résultats / Conclusions

Les conjugués Shigella sont bien tolérés chez les enfants de 1 à 4 ans avec quelques effets secondaires mineurs

Immunogénicité dépendante de l'âge

Pas d'efficacité significative du conjugué *S. flexneri* 2a (très faible nombre de cas)

Conjugué *S. sonnei*: efficacité protectrice = 70,9 % chez les 3-4 ans

Conjugué *S. sonnei*: efficacité protectrice = 0 % chez les 1 – 3 ans.

Points majeurs concernant la vaccination parentérale contre les maladies diarrhéiques chez l'enfant

Protection:

- Comment améliorer l'immunogénicité chez les nourrissons ?
Pic d'incidence de diarrhées (*Shigella*, ETEC, Rotavirus = 2 premières années)
- IgG sériques suffisamment sécrétées dans la lumière intestinale pour être protectrices (quantité, stabilité, etc...)
- Possibilité de mieux programmer l'immunisation parentérale pour obtenir une réponse muqueuse significative (acide rétinoïque)...
- Combinaison d'une réponse spécifique de sérotypes (nb limité) et d'une réponse assurant une protection croisée (protéine de surface conservée, facteur de virulence)
- Nombre d'injections, adjuvant ?
- "Pricing" pour les pays défavorisés (< 50 cents / dose ???)

Pays ayant mis en place un programme national de vaccination contre le Rotavirus

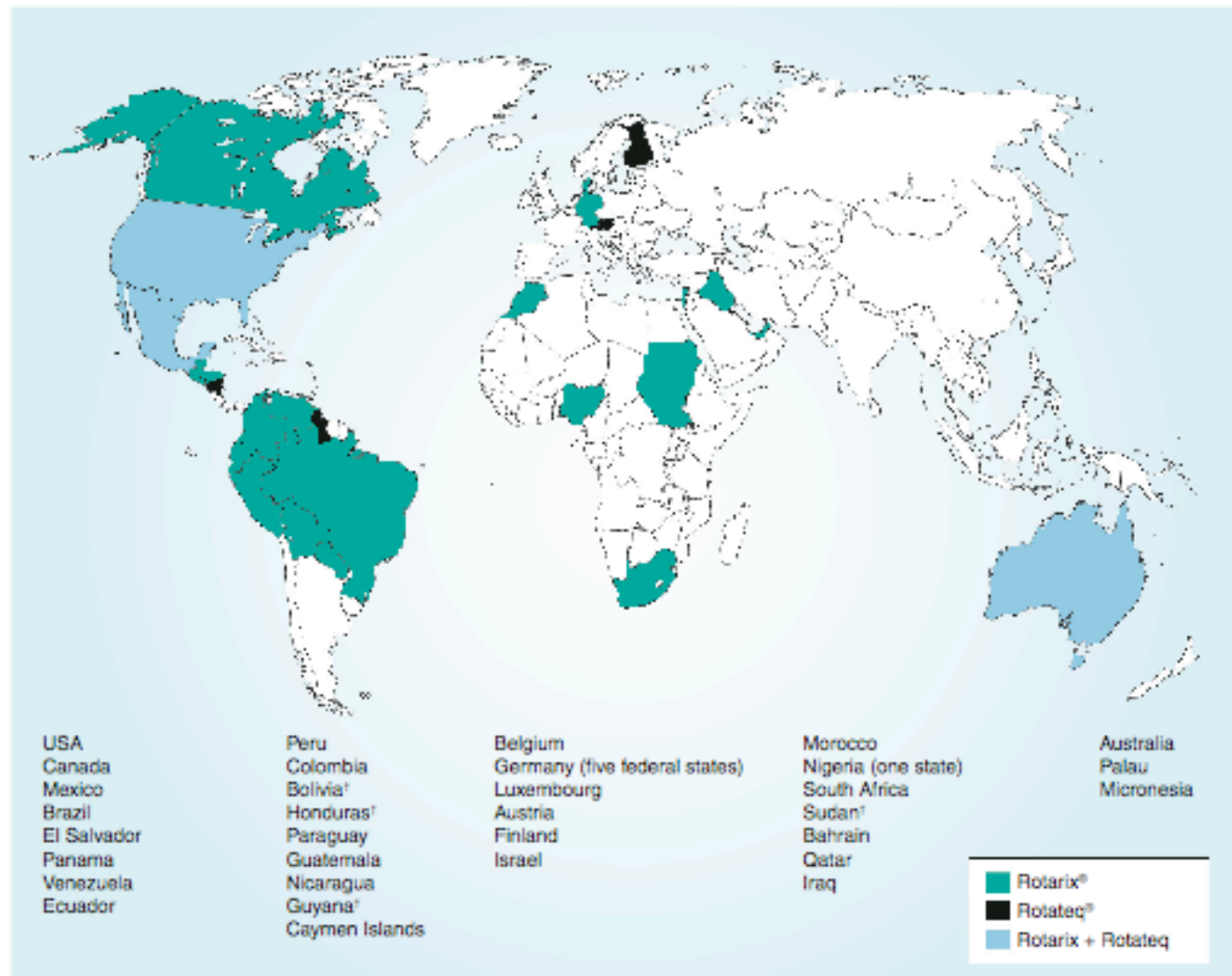


Figure 1. Countries with national or regional rotavirus immunization program (September 2011).

[†]Support by the Global Alliance for Vaccines and Immunizations.

Modified with permission from GlaxoSmithKline Biologicals [GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, DATA ON FILE] using data from WHO/IVB [102].

Vaccine Profile

Rotarix[®]: vaccine performance 6 years postlicensure

*Miguel O’Ryan^{*1,2}, Yalda Lucero³ and Alexandre C Linhares⁴*

** Author for correspondence*

Vaccin vivant atténué (souche humaine) administré oralement (2-3 doses) contenant une seule souche (G1P). La première dose peut être administrée dès la sixième semaine (interval minimum avec 2ème dose = 4 semaines). Vaccin globalement bien toléré, sûr (pas d’invagination intestinale), immunogène, protecteur.

Amérique Latine et Europe

Protection contre les formes graves (G1P et non-G1P): 85 - 96 %

Protection contre les infections G2P: 41 % (Am. Lat.), 81 % (Eu.)

Réduction de 40 % (Am. Lat.) et 75 % (Eu.) des hospitalisations pour gastro-entérites (toutes étiologies confondues)

Afrique du Sud et Malawi

Protection contre les formes graves (G1P et non-G1P): 61 %

Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries

Victoria Jiang, Baoming Jiang, Jacqueline Tate, Umesh D. Parashar and Manish M. Patel*

National Center for Immunizations and Respiratory Diseases; Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta, GA USA

Key words: rotavirus, vaccines, immunization, vaccination, diarrhea, gastroenteritis

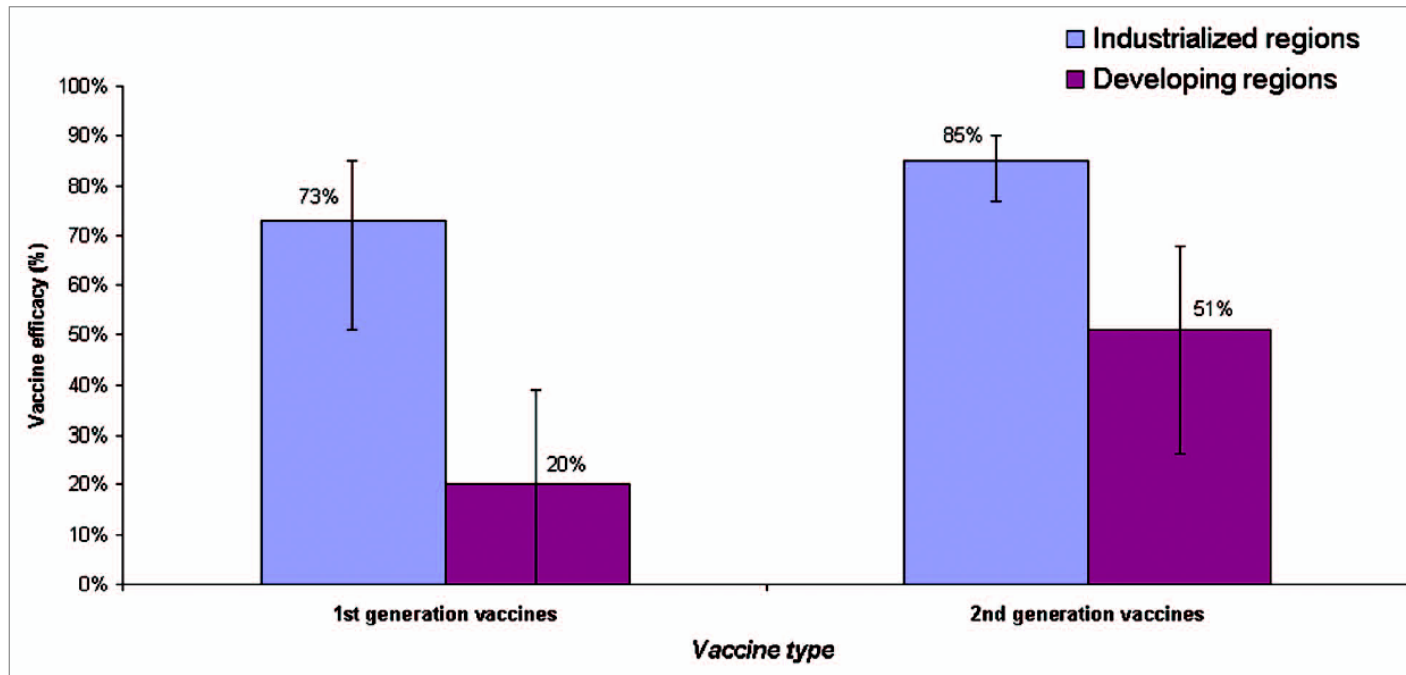


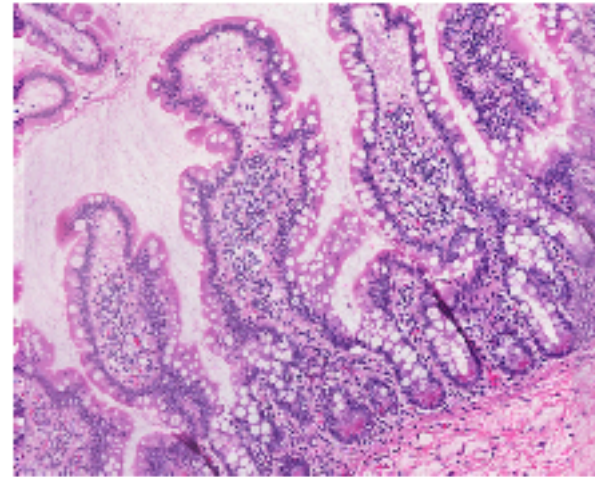
Figure 1. Pooled estimates of efficacy against severe rotavirus disease by income settings for first and second generation rotavirus vaccines. These estimates are the pooled estimates and 95% confidence limits are generated from studies outlined in Tables 2 and 3 (refer to Methods).

**Diminution d'efficacité: - sélection de souches G2P ?
- entéropathie environnementale ?**

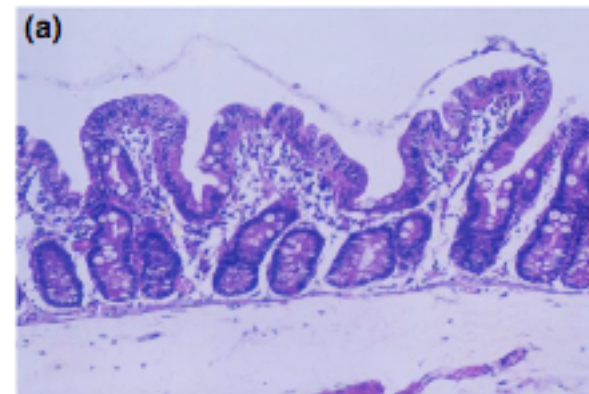
Entéropathie environnementale pédiatrique



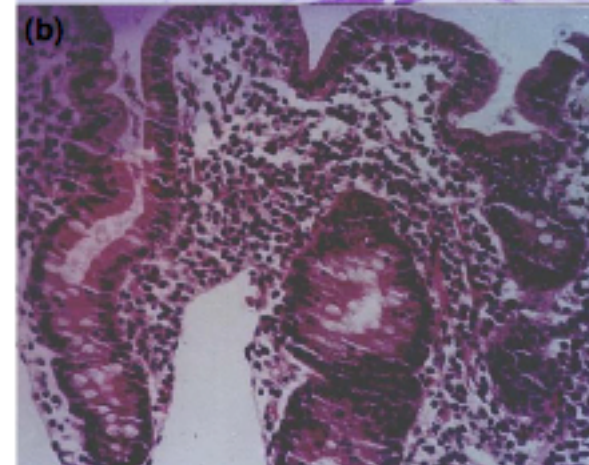
Environnement caractéristique des enfants en région d'endémie d'infections entériques



Intestin normal



Atrophie villositaire



Inflammation de la *lamina propria*

NOUVEAUX HORIZONS, NOUVELLES INITIATIVES

La charge du développement et de l'utilisation des vaccins ne peut reposer uniquement sur l'industrie pharmaceutique (pas/peu de profits pour les vaccins contre les maladies négligées des pays défavorisés), pas de moyens suffisants (autorités sanitaires des pays en voie de développement) pour permettre une couverture exhaustive, en particulier de la population pédiatrique (EPI).

Mécanismes « Push & Pull » créent un mouvement (irréversible ?)

1 - Soutiens par des organismes caritatifs (ex.: Rotary Club et campagne d'éradication de la poliomyélite).

2 - Mise en place d'initiatives internationales:

- Global Alliance for Vaccine Initiative (GAVI),
- Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria,
- Global Public Health Intelligence Network.

3 - Soutien massif de la Bill & Melinda Gates Foundation à la distribution de vaccins aux populations qui les nécessitent et à la recherche en vaccinologie (« Grand Challenge », FNIH-B&M Gates Foundation).

Création d'une vraie capacité de Recherche & Développement des vaccins dans les pays émergents d'Asie et d'Amérique Latine.

Et l'Europe ?

STOPENTERICS



Vaccination against *Shigella* and ETEC:
novel antigens, novel approaches
Coordination: PJ Sansonetti, Institut Pasteur

15 partners:

- 6 EU member states (BE, FR, IT, NL, SE, UK)
- 3 associated countries (CH, IL, NO)
- 2 international co-operation partner countries from endemic areas of childhood bacterial diarrheal diseases (Bangladesh-ICDDR,B & Ghana-Noguchi Memorial Inst.)

Strengths:

- Broad spectrum of expertise
- North/South partnership
- 2 pharmaceutical companies
 - Novartis / Novartis Vaccine Institute for Global Health (NVGH)
 - Sanofi Pasteur (SP)
- High standard training capacity focused on “developing vaccines against enteric diseases”



STOPENTERICS

- **15 partners:**

- 6 EU member states (BE, FR, IT, NL, SE, UK)

- 3 associated countries (CH, IL, NO)

- 2 international co-operation partner countries from endemic areas of childhood bacterial diarrheal diseases (Bangladesh-ICDDR,B & Ghana-Noguchi Memorial Inst.)

- **Strengths:**

- Broad spectrum of expertise

- North/South partnership

- 2 pharmaceutical companies

- Novartis / Novartis Vaccine Institute for Global Health (NVGH)

- Sanofi Pasteur (SP)

- High standard training capacity focused on “developing vaccines against enteric diseases”

STOPENTERICS

Rational:

Despite sustained efforts by expert groups, there is not yet a vaccine against ETEC and *Shigella*

Aims:

To provide new solutions by supporting two paradigm switches:

1 - To break the dogma of serotype-specific protection

→ Optimization of already identified Ags belonging to this category (i.e. ETEC ST toxin)

→ Discovery of novel protein Ags (*Shigella* & ETEC) and use of outer membrane blebs (*Shigella*) to achieve serotype-independent cross protection

2 – To revisit the concept of production/conjugation of serotype-defining protective antigens (i.e.: to synthesize *Shigella* O-Ag) and possibly to combine them with the previous antigens and new adjuvants allowing production of high titers of protective Abs and efficient T cell responses.