



INFOMERIAL

Propiedades biológicas e inmunológicas de las vacunas recombinantes vectoriadas del virus de la viruela del canario (Canarypox)

AUTOR:
Doug Carithers, D.V.M.

**INFORMACIÓN TÉCNICA PARA EL
MÉDICO VETERINARIO**

Traducción al Español
M.V.Z. Jorge A. Domínguez O.

JUNIO 04

Introducción

La nueva tecnología que utiliza el virus vector de la viruela del canario (canarypox) ha probado ser segura y efectiva en estimular inmunidad. El virus recombinante de viruela del canario estimula una respuesta inmune sin adyuvantes. Esta tecnología permite a los veterinarios eliminar los efectos indeseables de los adyuvantes.

Las vacunas recombinantes de viruela del canario contienen solamente pequeños fragmentos del agente patógeno y no al organismo completo, por lo mismo, no es posible que el producto final pueda causar enfermedad en el animal vacunado. Este estudio demostró que el virus de viruela del canario atenuado por sí solo, o en una vacuna recombinante, es incapaz de replicar en ningún tejido de mamífero. Además, este estudio demostró que la vacunación con una forma recombinante de viruela del canario no interfirió con el desarrollo de inmunidad en la respuesta de una vacuna recombinante diferente que contenía el mismo vector de viruela del canario.





Puntos clave

Las vacunas recombinantes de virus vector de viruela del canario no provocan efectos indeseables asociados a las vacunas con adyuvantes.

Las vacunas recombinantes de virus vector de viruela del canario contienen solamente fragmentos del agente patógeno y no al patógeno completo, por lo mismo, es imposible que el producto final pueda causar enfermedad en los animales vacunados.

Las vacunas recombinantes de virus vector de viruela del canario confieren niveles de inmunidad protectora sin replicar en tejidos de mamíferos.

La inmunidad conferida con una vacuna recombinante de virus vector de viruela del canario no afectará la capacidad inmunogénica de otra vacuna recombinante que contiene el mismo vector de viruela del canario.

Merial es la primer compañía de salud animal en desarrollar y comercializar biológicos recombinantes de virus vector de Viruela del Canario en una vacuna de moquillo canino en la línea RECOMBITEK®

El virus de Viruela del Canario como vector

El virus de viruela del canario pertenece al género Avipoxvirus y a la familia de los Poxviridae. Los Avipoxvirus son realmente muy específicos en su huésped ya que no son capaces de replicar y causar enfermedad en otro tejido que no sea el de especies aviares. El virus vector de viruela del canario utilizado en las vacunas recombinantes, es realmente una cepa atenuada del virus patógeno, la cual, si es administrada a los canarios, previene la infección natural en las aves vacunadas.

Virus vector de Viruela del Canario (ALVAC)

La cepa de viruela del canario utilizada en este trabajo como vector recombinante en los biológicos se denomina ALVAC. Este virus de viruela del canario fue originalmente aislado y obtenido de una lesión en un canario infectado con viruela. El mismo, fue atenuado mediante 200 pasajes seriados en células de fibroblastos de embrión de pollo. La cepa atenuada, denominada KANAPOX®, tiene licencia en Francia como una vacuna para prevenir la viruela en los canarios. Antes de que la cepa aislada fuera seleccionada, propagada en cultivo y denominada ALVAC, la cepa KANAPOX® fue sujeta a cuatro ciclos de purificación en placa de agarosa.

Virus vector de Viruela del Canario (ALVAC) en mamíferos

Las cepas ALVAC y ALVAC recombinante son incapaces de replicar en líneas celulares diferentes a las aviares, incluyendo las de mono, ratón, gato y humano. Esto fue demostrado en un estudio ciego en el que cultivos de tejidos fueron infectados con pasajes 8 ó 10 veces secuenciales de 7 días de duración utilizando líneas celulares de humano, mono y fibroblastos de embrión de pollo. Las células de fibroblastos de embrión de pollo (células aviares) permitieron un incremento de 100 veces en el título con cada pasaje. En contraste, en las líneas celulares de humano y mono (células no aviares), el título viral después de 2 pasajes no fue detectado. En cultivos celulares de mamíferos el virus de la viruela del canario no replicó como lo hizo en la línea celular aviar.

Los Poxvirus tienen una doble cadena larga de DNA. Son los únicos virus DNA que replican en el citoplasma de la célula y no en el núcleo. No ocurre interacción entre el DNA viral y el nuclear celular. Los virus de la viruela del





canario tienen requerimientos específicos citoplasmáticos que permiten su replicación, los cuales, no se encuentran en el citoplasma celular de los mamíferos.

Recombinantes adicionales en virus vector ALVAC

Debido a que el virus de la viruela del canario (canarypox) está compuesto por una cadena larga de molécula de DNA múltiples, las porciones del DNA pueden ser reemplazados con DNA de otro origen. Segmentos de DNA sencillos o múltiples de un organismo causante de enfermedad pueden ser insertados en el DNA de un vector ALVAC. Solo los segmentos, y no el organismo patógeno completo, son incorporados al vector ALVAC. Esto impide que el producto final pueda causar enfermedad en el animal vacunado.

Esta tecnología ofrece una gran ventaja en contra de la diseminación de las enfermedades virales. Las fracciones de DNA de los siguiente virus están siendo estudiadas y desarrolladas para ser integradas en vacunas recombinantes con el vector ALVAC: Virus de la Leucemia felina, virus de la Encefalitis Japonesa, Virus de la Influenza equina, virus de la rabia, virus del moquillo canino, virus del Sarampión y virus HIV-1. Todos estos recombinantes de virus vector ALVAC han demostrado tanto capacidad inmunogénica como seguridad en los animales estudiados.

Capacidades inmunogénicas de las vacunas recombinantes de ALVAC

Las capacidades inmunogénicas de las vacunas recombinantes de ALVAC están bien documentadas en múltiples estudios de campo y, en general, en condiciones reales de desafío. Un virus vector ALVAC de moquillo recombinante es usado en la fracción de moquillo de las vacunas RECOMBITEK™. Esta vacuna contra moquillo recombinante hecha con una tecnología novedosa para la medicina veterinaria ofrece seguridad y eficacia misma que ha sido probada en diferentes estudios. La línea RECOMBITEK™ está aprobada por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) y ha demostrado ser segura y efectiva previniendo el moquillo canino en la práctica desde su lanzamiento a comienzos de 1997.

El desempeño y duración de la inmunidad de las vacunas recombinantes experimentales de vector ALVAC han sido confirmados en varios estudios de desafío. Los gatos vacunados con una vacuna recombinante experimental ALVAC del virus de la Leucemia felina (FeLV) estuvieron protegidos contra el desarrollo de viremia persistente posterior al desafío de FeLV. Ratones vacunados con una vacuna recombinante ALVAC del virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) fueron protegidos contra el desafío letal de JEV. Perros vacunados con una dosis sencilla de vacuna recombinante experimental ALVAC del virus de la rabia estuvieron protegidos contra un desafío letal de rabia 36 meses después de la vacunación. Estos estudios representan desafíos relevantes a la inmunidad inducida con vacunas recombinantes ALVAC.

La medición de la respuesta inmune de las vacunas recombinantes ALVAC ha sido probada en varias especies de mamíferos. Ratones que fueron vacunados con una vacuna recombinante ALVAC que expresa la envoltura glicoproteica del virus HIV-1 desarrollaron respuesta de anticuerpos específicos y linfocitos T citotóxicos. Monos ardilla, chimpancés y macacos vacunados con una vacuna recombinante ALVAC de rabia respondieron con niveles significativos de anticuerpos neutralizantes de rabia y, estos mismos anticuerpos, se incrementaron después de la segunda vacunación. La inmunización con vacunas recombinantes ALVAC ha demostrado una respuesta elevada tanto en la inmunidad humoral (medible por títulos de anticuerpos) como en la respuesta inmune mediada por células en las especies vacunadas.





Estos ejemplos de vacunas recombinantes ALVAC, que incorporan fracciones de diferentes virus en numerosas especies de mamíferos, muestran la gran utilidad de las vacunas recombinantes como vehículos de inmunización para un amplio rango de enfermedades.

Exposición previa a otros recombinantes ALVAC

La vacunación con una forma recombinante de virus de la viruela del canario (canarypox) no interfirió con el posterior desarrollo de inmunidad en respuesta a una diferente vacuna recombinante ALVAC. La respuesta inmune a una vacuna recombinante ALVAC de rabia no decreció en monos ardilla previamente expuestos a la viruela del canario o viruela del canario recombinante. Cuando esos mismos monos ardilla fueron vacunados con una vacuna recombinante ALVAC del virus del sarampión, estos respondieron con niveles protectores de anticuerpos contra sarampión. De acuerdo con los autores, estos resultados indican que exposiciones previas a recombinantes ALVAC no deben interferir con la respuesta inmune de vacunaciones subsecuentes con el mismo recombinante ALVAC.

Conclusión

El vector ALVAC (virus de viruela del canario), solo o en forma recombinante, posee una notable seguridad y eficacia en mamíferos. Utilizado como vacuna permite el desarrollo de inmunidad protectora sin el uso de adyuvantes. Este estudio demostró que la viruela del canario atenuada sola o en forma recombinante no puede replicar en ninguna especie de los mamíferos estudiados. De cualquier forma, los recombinantes de viruela del canario confieren inmunidad protectora en las especies sometidas a evaluación. Además, se demostró que la vacunación con una forma recombinante de virus de la viruela del canario (canarypox) no interfiere con el desarrollo posterior de inmunidad en respuesta a una diferente vacuna recombinante ALVAC. De acuerdo con los autores el perfil de seguridad e inmunogenicidad de las vacunas recombinantes ALVAC permite un fuerte potencial para el vector ALVAC como un nuevo vehículo de inmunización tanto en veterinaria como en medicina humana preventiva.

Referencias citadas:

- 1.-Perkus ME, Tartaglia J, Paoletti E. Poxvirus-based vaccine candidates for cancer, AIDS, and other infectious diseases. *J Leukoc Biol.*, 1995; 58: 1-13
- 2.-Plotkin SA, Cadoz M, Meignier B, et al. The safety and use of canarypox vectored vaccines. *Dev Biol Stand, Base, Karger*, 1995; 84: 165-170
- 3.-Al Sarraf R. Update on feline vaccine-associated fibrosarcomas. *Vet Med*, 1998; 93;8: 729-735

