

DETRÁS DE LAS VACUNAS

El trabajo de la ciencia para proteger la salud

Consideradas como uno de los mayores logros de la biomedicina, las vacunas ayudan a disminuir, e incluso a erradicar, la incidencia de infecciones en humanos y en animales. Especialistas del INTA presentan las formulaciones de nueva generación diseñadas para fortalecer la producción agropecuaria. Además, analizan cómo evolucionaron y cuáles serán las del futuro.

POR CECILIE ESPERBENT

Formado por una compleja red de células y órganos encargados de proteger al cuerpo de las infecciones, el sistema inmunológico es la principal barrera de defensa del organismo. Cuando un microorganismo –bacteria, parásito o virus– patógeno entra al organismo, este escudo natural lo reconoce como extraño y activa la defensa, integrada por anticuerpos y células del sistema inmune. Así, se inicia una batalla que busca proteger al cuerpo de la enfermedad.

Si el sistema de defensa controla la infección, el individuo se recupera y tendrá memoria inmunológica frente a ese patógeno, en caso de un futuro encuentro con el mismo microorganismo.

El INTA trabaja en vacunas desarrolladas mediante biotecnología, las que no manipulan agentes patógenos y demuestran ser más eficaces para desencadenar inmunidad protectora.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como vacuna a “cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos”. Esto le permite al sistema de defensa generar memoria inmunológica para responder de manera rápida y efectiva al control del patógeno. Es muy importante enten-

der que son preventivas y, para que sean eficaces, deben administrarse antes que el individuo se exponga de manera natural al microorganismo patógeno.

Ahora bien, ¿son todas las vacunas iguales y funcionan de la misma manera? De acuerdo con Gabriela Calamante, especialista del Instituto de Agrobiotecnología y Biología Molecular (IABiMo, IN-



TA-CONICET), existen tres tipos de formulaciones: convencionales inactivadas, atenuadas y a toxoides. “Si bien son diferentes, todas tienen un objetivo común que es disminuir o erradicar la incidencia de enfermedades infecciosas”, señaló.

Descubierta por Edward Jenner en 1796, la vacuna convencional se basa en el microorganismo (bacteria, virus o parásito) que causa la enfermedad, pero en un estado no patogénico. En su composición incluyen microorganismos inactivados –son seguras, pero se necesitan varias dosis para obtener una buena inmunidad, como la vacuna antirrábica– o atenuados –carecen de la posibilidad de producir la enfermedad, contienen variantes vivas del microorganismo; inducen una respuesta inmunitaria fuerte y duradera porque son muy similares a la infección natural que ayudan a prevenir; por ejemplo, varicela, triple viral o fiebre amarilla–.

Las vacunas a toxoides contienen una toxina o químico producido por el microorganismo, cuya toxicidad es atenuada o suprimida. Estas tienen la capacidad de inducir una respuesta inmune que previene los efectos dañinos de la infección, como la vacuna del tétanos.



Por otro lado, las vacunas de nueva generación o a subunidad son muy seguras porque solo utilizan algún componente del microorganismo y evitan la manipulación de patógenos que causan la enfermedad durante su producción, por ejemplo, en salud humana, la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) y la hepatitis B.

En cuanto a sanidad animal, dentro de esta categoría están las vacunas veterinarias desarrolladas por el INTA para la prevención de la enfermedad de Gumboro (que afecta a los pollos) y de la diarrea viral bovina.

Diseñadas para proteger al organismo contra una enfermedad, en un futuro cercano las vacunas deberán no solo generar una respuesta inmunológica si-

“Una sola salud” remite a que tanto la salud humana como la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas donde coexisten.

Trabajar para “Una sola salud”

En la actualidad, se sabe que algunas de las enfermedades que afectan a los animales de producción tienen un impacto significativo en la salud pública, debido a que se pueden transmitir a las personas en forma directa o a través del consumo de alimentos contaminados.

Desde el 2000, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por sus siglas en inglés) promueve el concepto “Una sola salud”. Se trata de una iniciativa en la que tanto la salud humana como la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas donde coexisten.

De hecho, las enfermedades de origen animal a las que el hombre es sensible, como la influenza aviar, la rabia, la fiebre del Valle del Rift o la brucelosis, representan riesgos mundiales para la salud pública.

Otras afecciones de transmisión esencialmente de persona a persona circulan en animales o tienen un reservorio animal identificado y pueden causar una crisis sanitaria, como sucedió con la epidemia de la enfermedad causada por el virus del Ébola –cuyos huéspedes naturales son monos, gorilas y chimpancés–. Estos riesgos se acentúan con la mundialización y los cambios climáticos y de comportamiento humano, lo que multiplica las oportunidades para que los patógenos colonicen nuevos territorios y evolucionen bajo nuevas formas.

De acuerdo con un informe elaborado por la OIE, “el 60 % de los patógenos capaces de atacar al hombre y de causar zoonosis, es decir, enfermedades humanas de origen animal, provienen de los animales domésticos o salvajes. Combatir todos los patógenos zoonóticos controlándolos en la fuente animal es la solución más eficaz y más económica para proteger al hombre y requiere un enfoque político original que conduzca a inversiones específicas en materia de gobernanza, en particular, de la orientación de los recursos públicos y privados”, apunta el documento.

La iniciativa “Una sola salud” es una alianza formal entre la OMS, la OIE, y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO).

La Argentina avanza en el desarrollo de una nueva vacuna antirrábica

A pesar de ser una enfermedad totalmente prevenible según la OMS, la rabia causa decenas de miles de muertes cada año, principalmente en Asia y África. La vigilancia, la prevención y el control están centrados en el eslabón animal, debido a que el humano adquiere la enfermedad mediante el contacto –mordedura, lamido– con un individuo infectado.

“La rabia es una enfermedad infecto-contagiosa y es una de las principales zoonosis de distribución mundial”, acentuó Gabriela Calamante –especialista del INTA– y agregó: “Debido a que afecta a un amplio rango de animales domésticos y salvajes, es endémica en el norte de la Argentina y puede ser transmitida al hombre, nos sumamos a las iniciativas internacionales que buscan erradicarla”.

Por esto, Calamante junto con investigadores del IABiMo y del Servicio de Vacuna Antirrábica de la ANLIS-Malbrán avanzan en el desarrollo de una vacuna antirrábica de tercera generación, vectorizada por el virus canarypox. “Esto significa que buscamos una formulación más segura, eficaz y que evite la manipulación del virus rábico durante su producción”, señaló la investigadora del INTA.

En la actualidad, las vacunas antirrábicas más utilizadas están basadas en el virus rábico producido en cultivo celular e inactivado. Estas vacunas son efectivas y elegidas en el plan global que busca acabar con las muertes humanas causadas por la rabia transmitida por el perro, en el 2030 (“Cero para el 30” o “Zero by 30”, en inglés).

De acuerdo con Calamante, a futuro, “la disponibilidad de vacunas, que eviten la manipulación de grandes cantidades del virus de la rabia durante su producción, podría ayudar a disminuir los costos relacionados con la infraestructura de laboratorios con altos niveles de bioseguridad”.

Oscar Pérez, a cargo del servicio Vacuna Antirrábica de la ANLIS, remarcó la importancia de la asociación estratégica entre ambas instituciones públicas. “La interacción entre ambos grupos de trabajo viabiliza el cambio tecnológico en el área de vacunas”, indicó y agregó: “Este avance posicionaría a la ANLIS como productor público de biológicos de última generación”.

milar a la de la infección natural y otorgar inmunidad duradera luego de una única aplicación, sino que tendrán que tener estabilidad a temperatura ambiente, ser de fácil producción y económicamente accesible.

“Existe una tendencia hacia el reemplazo de las vacunas convencionales por aquellas desarrolladas mediante biotecnología, debido a que no manipulan agentes patógenos”, indicó Calamante, quien señaló que los inmunógenos de nueva generación demostraron ser eficaces para desencadenar inmunidad protectora expresando solo algunos antígenos del agente patógeno.

En todo el mundo se realizan investigaciones para identificar antígenos inductores de respuestas protectoras y para caracterizar la respuesta inmune más relevante durante la protección. En estos conceptos se basa el diseño racional de vacunas.

Así, el futuro de la inmunización dependerá del éxito de las investigaciones para que las vacunas sean fáciles de administrar, que no pierdan potencia en ausencia de refrigeración y que brinden una respuesta inmunitaria duradera. Y el INTA trabaja en este sentido.

Formulaciones que generan memoria

En la búsqueda de inmunizaciones nuevas, seguras y efectivas, desde 1997, Calamante trabaja en el desarrollo de vectores virales basados en poxvirus. En 2017, junto con Laboratorios Inmuner SA desarrolló la primera vacuna recombinante nacional para prevenir una enfermedad altamente contagiosa



en pollos jóvenes, que provoca pérdidas significativas para los productores.

Desarrollada en el país, R-VAC Inmuner IBD es la primera vacuna vectorizada con capacidad para inducir inmunidad protectora en pollos, luego de una única dosis que se aplica a las 24 horas de vida de las aves. Mediante técnicas de biología molecular, en base a cepas vivas altamente atenuadas del virus de la viruela de canario —que no infectan productivamente a aves ni a mamíferos—, Calamante y su equipo trabajaron para la obtención de R-VAC Inmuner IBD.

Se trata de un producto biológico único en su tipo en la Argentina contra el virus de la enfermedad infecciosa de la bolsa —llamada también enfermedad de Gumboro—. “Es una formulación preventiva que busca hacer frente a una enfermedad endémica que afecta a los pollos jóvenes que, como genera inmunosupresión, puede provocar mortandad o la complicación con otras enfermedades emergentes”, expresó la investigadora del INTA a cargo de la plataforma biotecnológica que permitió contar con el vector recombinante.

La Enfermedad Infecciosa de la Bursa (IBD) es una afección altamente contagiosa y atrofia la bolsa de Fabricio —órgano clave en el desarrollo del sistema inmunológico de las aves—, disminuye la efectividad de otras vacunas y aumenta la predisposición a diversas enfermedades, con significativas pérdidas económicas para los productores.

“Desde el INTA se trabajó en una plataforma de vectores virales basado en virus canarypox y la vacuna surgió en colaboración con Inmuner, una empresa que busca aplicar nuevas tecnologías a sus productos biológicos”, indicó Calamante.

Con la aplicación de una única dosis en el primer día de vida de las aves, el producto evita la replicación viral en pollos, la diseminación del vector en los animales inmunizados, la dispersión por contacto hacia otros animales y hacia el ambiente en general. Al respecto, la especialista explicó que “la seguridad que brinda quedó demostrada en los ensayos clínicos veterinarios donde se logró una alta eficacia contra el virus que afecta a las aves jóvenes”.

Contra el virus de la Diarrea Viral Bovina

En el sector agropecuario, la presencia de enfermedades infecciosas causa importantes pérdidas económicas directas e indirectas. El virus de la Diarrea Viral Bovina (VDVB) es una enfermedad que tiene un gran impacto en la producción ganadera local: genera hasta un 8 % de las pérdidas reproductivas y abortos del rodeo, con costos que superan los 100 millones de dólares al año.

Con una tasa de prevalencia que promedio el 60 %, varía según la región del país y puede llegar hasta el 100 %, el virus se expresa en el ganado con manifestaciones clínicas digestivas, respiratorias y reproductivas.

En 2018, Bioinnovo SA y el laboratorio Vetanco SA presentaron al mercado Vedevax Block, una vacuna totalmente innovadora indicada para el control del VDVB. “Vedevax Block es la primera vacuna de nueva generación disponible en el mercado nacional contra esta enfermedad”, señaló Andrés Wigdorovitz, líder del desarrollo de la vacuna Vedevax y director científico de Bioinnovo SA, y



La eficacia de una vacuna depende de su elaboración, del tipo de antígeno usado, de cómo se administre y de los controles de calidad.

añadió: “Hasta su registro, la totalidad de las formulaciones contra el VDVB disponibles eran tradicionales, a virus entero inactivado”.

Vedevax Block posee ciertas características que la hacen única en el mundo: “La subunidad que se utiliza en su formulación se produce en células de insecto y se la acopló a una segunda molécula que la direcciona a las células del sistema inmune”, describió Wigdorovitz, quien analizó: “Esta combinación hace que resulte 20 veces más eficiente, en comparación con la proteína no acoplada”.

En las pruebas realizadas en bovinos “la vacuna mostró un comportamiento excelente”, aseguró Wigdorovitz, quien agregó: “Se lograron títulos de anticuerpos contra VDVB realmente altos que se mantienen por un período de 12 meses”. De este modo, se protegen animales de producción de carne y leche que siguen un plan sanitario bajo control profesional.

Y esto es importante porque el virus de la Diarrea Viral Bovina tiene la capacidad de inmunosuprimir a los animales infectados y los predispone a aumentar la frecuencia de infección con otros patógenos como: Rotavirus, Coronavirus,

Salmonella sp., *Pasteurella* sp. y Herpes virus bovino, entre otros.

El desarrollo de Vedevax Block se inició en el grupo de vacunas de nueva generación del Instituto de Virología del Centro de Investigaciones en Ciencias Veterinarias y Agronómicas (CICVyA) del INTA que, en su momento, dirigió Wigdorovitz y formó parte de la tesis doctoral de Andrea Pecora. Vale mencionar que antes de esta investigación se habían desarrollado tres tesis doctorales en el mismo grupo donde se evaluaron alternativas a esta vacuna.

Finalmente, fueron necesarios seis años más de trabajo intenso entre INCUINTA, BIOINNOVO y Vetanco para llegar a su lanzamiento en 2018.

Seguridad de las formulaciones

La eficacia de una vacuna depende de su elaboración, del tipo de antígeno usado, de cómo se administre y de los controles de calidad para constatar número de serie y fecha de vencimiento.

En la Argentina, el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) trabaja para garantizar que las vacunas de uso veterinario y la vacunación sean seguras. Es el organismo

encargado de ejecutar las políticas nacionales en materia de sanidad y calidad animal y vegetal e inocuidad de los alimentos de su competencia, así como de verificar el cumplimiento de la normativa vigente.

El SENASA controla y exige que se cumplan los estándares internacionales en cuanto al transporte, los centros de administración y la capacitación de los equipos de salud que realizan los procedimientos de vacunación. Además, establece el calendario y propone la adecuación de los períodos de vacunación en la producción animal.

Hay algunas enfermedades cuyas vacunas siempre se deben aplicar como la brucelosis, la aftosa y el carbunco, entre otras. En la actualidad, son de bajo costo y brindan buena protección luego de dos o tres dosis.

Si bien, no existe un plan sanitario universal aplicado a todos los establecimientos, cada productor evalúa con un médico veterinario los antecedentes del campo y el tipo de explotación.

Más información: Gabriela Calamante calamante.gabriela@inta.gov.ar; Andrés Wigdorovitz wigdorovitz.andres@inta.gov.ar

La vacuna innovadora Vedevax Block, para tratar la Diarrea Viral Bovina, posee características que la hacen única en el mundo y ser 20 veces más eficiente debido a su formulación.

