VACUNACIÓN FRENTE AL ECTIMA CONTAGIOSO: UN RETO POR RESOLVER

Álex Gómez[1,2], Idoia Glaria[3], Irati Moncayola[3], Irache Echeverría[4], Ana Rodríguez-Largo[5], Laura Arriazu[3], Ainhoa Calero[3], Estela Pérez[1,2], Lluís Luján[1,2] y Ramsés Reina[3]

[1]Departamento de Patología Animal, Universidad de Zaragoza, Zaragoza
[2]Instituto Agroalimentario de Aragón-IA2, Universidad de Zaragoza, Zaragoza
[3]Instituto de Agrobiotecnología (CSIC-Gobierno de Navarra), Mutilva Baja
[4]Departamento de Agronomía, Biotecnología y Alimentación, Universidad Pública de Navarra, Pamplona
[5]Servei de Diagnòstic de Patologia Veterinària, Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

El **ectima contagioso (EC)** es una enfermedad causada por el **virus Orf (ORFV)** que afecta, principalmente, a los **pequeños rumiantes** *(Gómez et al., 2024).*

La **gran prevalencia** del EC a nivel mundial y las **severas pérdidas económicas** que genera en las granjas afectadas la convierte en **una de las patologías de los pequeños rumiantes más importantes de la actualidad** *(Lovatt et al., 2012; Windsor et al., 2017).*

ECTIMA CONTAGIOSO: DESAFÍOS EN SU PREVENCIÓN Y CONTROL

El EC se caracteriza por la presencia de **pápulas, vesículas y pústulas en el hocico, labio y base de las orejas** que pueden derivar en **dermatitis costrosas proliferativas,** actualmente definidas como **lesiones pseudotumorales** *(Pintus et al., 2024).*

De manera menos frecuente, estas lesiones dérmicas también pueden observarse en otras regiones anatómicas, como los **pezones**. Asimismo, esta enfermedad **causa erosiones y úlceras en la mucosa oral y gastrointestinal** *(Lacasta et al., 2024).*

Las lesiones causadas por ORFV **favorecen la aparición de infecciones bacterianas secundarias que incrementan la severidad del cuadro clínico** *(Haig & Fleming, 1999).*

El EC **no es una enfermedad de declaración obligatoria** y los **países carecen de programas de control y prevención específicos.**

En la actualidad, **no se dispone de herramientas diagnósticas comercializadas** y, por lo tanto, los **estudios epidemiológicos** se limitan a la notificación de **nuevos casos.**

El EC **no tiene un tratamiento específico,** aunque algunas fórmulas **antisépticas-analgésicas** han logrado reducir la severidad de las lesiones en infecciones naturales *(Gómez et al., 2024).*

La mayoría de las explotaciones afectadas suelen tratar a los animales con diferentes **antibióticos** debido a las infecciones secundarias concomitantes, pudiéndose generar **resistencias debido a los tratamientos prolongados** *(Kumar et al., 2015).*

En algunos países como Australia o Francia, la **vacunación** se utiliza como **medida principal de control en las áreas endémicas.** Sin embargo, en **España no hay ninguna vacuna registrada frente a ORFV.**

En la actualidad, **no hay una vacuna universal eficaz y segura frente al EC** ya que el ORFV es capaz de evadir el sistema inmune mediante diferentes mecanismos *(Bukar et al., 2021; Fleming et al., 2015):*

Los **genes accesorios**, situados en los extremos del genoma de ORFV, codifican **proteínas inmunomoduladoras** como OVIFNR (*interferon resistance protein*), vVEGF (*viral vascular endothelial growth factor*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)*, y vCBP (*viral chemokine binding protein*) que **inhiben la presentación antigénica y el reclutamiento de los leucocitos a la epidermis y mucosas afectadas.**

La infección localizada en células epiteliales de la piel y mucosa oral-gastrointestinal son de **difícil acceso para anticuerpos y células inmunitarias** como linfocitos T, lo que favorece la persistencia del virus *(Bukar et al., 2021; Fleming et al., 2015).*

Las diferentes cepas de ORFV pueden presentar **mutaciones** dando lugar a **cambios en la virulencia y patogenicidad que dificulten las estrategias de inmunización** *(Fleming et al., 2015; Hosamani et al., 2009).*

patología

La **amplia distribución** de esta enfermedad, su repercusión en la viabilidad de las explotaciones y su **potencial zoonótico** hacen de especial interés el **desarrollo de vacunas seguras y eficaces.**

Hasta el momento, se han generado diferentes **tipos de vacunas frente a ORFV:**

- Vacunas basadas en costras
- Vacunas vivas atenuadas
- Vacunas de subunidades
- Vacunas de ADN
- Vacunas basadas en vectores virales

Actualmente, las **vacunas vivas atenuadas en cultivo celular son las únicas registradas** en algunos países.

El objetivo de este trabajo es exponer las ventajas y desventajas de cada tipo vacunal frente al EC.

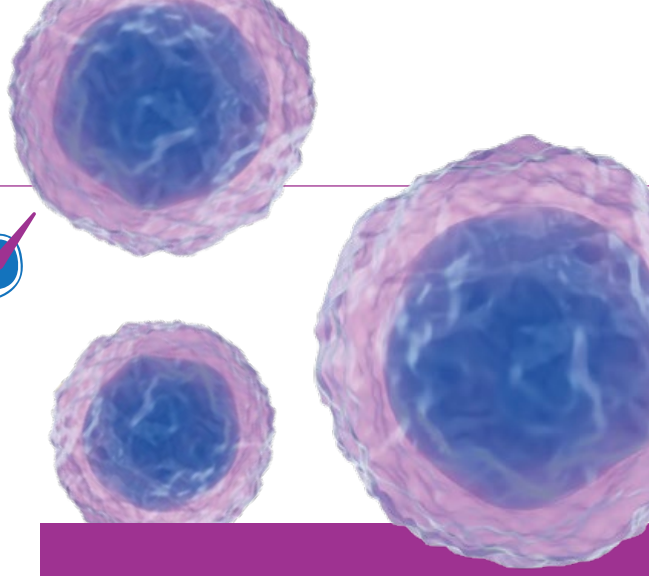
PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS RESPONSABLES DE LA PROTECCIÓN FRENTE AL ORFV

Un paso esencial en el desarrollo de estrategias vacunales es **conocer qué tipo de respuesta inmunitaria se pretende priorizar** para conferir el mayor grado de protección posible.

La infección natural induce una **respuesta de tipo humoral mediada por anticuerpos que no son capaces de inducir protección frente a la infección, ni eliminación del virus** *(Buddle & Pulford, 1984; Mercer et al., 1997).*

Por lo general, la infección por ORFV no induce títulos altos de anticuerpos neutralizantes. No obstante, algunos estudios demuestran que los animales con alto título de anticuerpos son capaces de recuperarse mejor tras una reinfección *(McKeever et al., 1988; Yirrell et al., 1991).*

→ Por lo tanto, el papel de los anticuerpos en el control de esta enfermedad no se conoce por completo.



Los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+, juegan un papel muy importante en la eliminación del virus *(Anderson et al., 2001; Haig, 2006; Haig & McInnes, 2002)*, siendo la respuesta Th1/ celular la más importante para el control de esta enfermedad.

Adicionalmente, múltiples estudios han sugerido que la estimulación de la respuesta inmune innata en las primeras horas de infección de ORFV es clave en su control inmunológico *(Friebe et al., 2004; Haig, 2006)*.

VACUNAS FRENTE A ORFV: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Vacunas basadas en costras

Las vacunas basadas en costras requieren del **aislamiento y purificación de cepas de ORFV obtenidas de lesiones costrosas proliferativas** de corderos o cabritos afectados.

Estas vacunas fueron usadas en 1930 con cierto éxito *(Bala et al., 2018; Musser et al., 2008, 2012),* pero **cayeron en desuso** dado sus **graves problemas de seguridad** como la alta incidencia de lesiones en animales inmunizados, incluso transmisibles a animales no vacunados.

Además, este tipo de vacunas **no inducía protección cruzada** frente a otras cepas virales y suponían un riesgo de recombinación viral y generación de nuevas cepas.

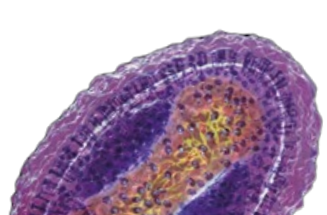
Vacunas vivas atenuadas en cultivos celulares

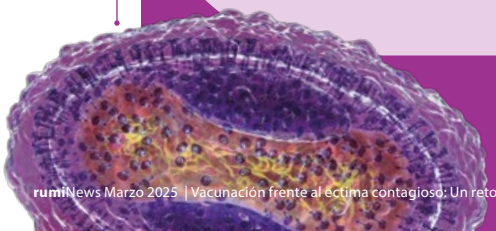
Más tarde, se desarrollaron las vacunas vivas atenuadas en cultivos celulares que se basan en **virus patógenos atenuados tras numerosos pases de infección en diferentes líneas celulares.**

→ Tras un determinado número de pases los virus comienzan a sufrir mutaciones, algunas de las cuales pueden afectar a los **genes de virulencia,** impidiendo que induzcan patología *in vivo* tras su inoculación.

Si bien, son más seguras que las anteriores, inducen una **protección parcial, corta** (3-6 meses) y **no transmisible a las crías a través del calostro** *(Bath et al., 2005; Bhanuprakash et al., 2012; Friebe et al., 2004; Musser et al., 2008; Onyango et al., 2014; Tan et al., 2009).*

Estas vacunas son las que actualmente se encuentran registradas en algunos países como Francia y Australia y están **únicamente recomendadas en áreas enzoóticas.**





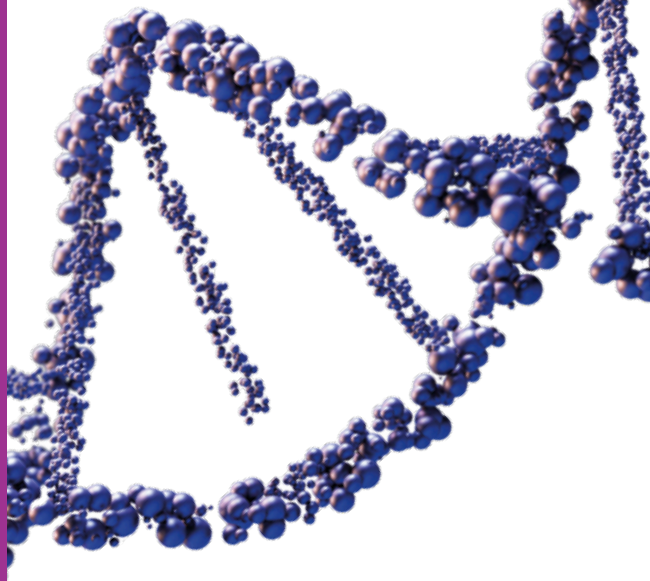
Vacunas vivas atenuadas mediante deleción dirigida

En la actualidad se están investigando vacunas vivas atenuadas mediante la deleción dirigida, empleando diferentes técnicas de **edición genética,** de algunos de los genes patógenos de ORFV *(Shen et al., 2023; Zhu et al., 2022).*

Hasta ahora, se han generado **dos ORFV recombinantes con deleción en dos (vCBP y GM-CSF) y tres (vCBP, GM-CSF y ORFV 121) genes**, obteniéndose una **protección completa** en cabritos frente a la infección por ORFV.

Sin embargo, este tipo de vacunas **no ha sido testado en la especie ovina y su protección frente a otras cepas virales requiere de más estudios.**

Además, este tipo de virus atenuados **puede revertir su virulencia, recombinarse con virus de campo generando nuevas cepas o contaminarse** en su producción a nivel de laboratorio *(Asín et al., 2021; Buddle & Pulford, 1984).*



Vacunas de subunidades y ADN

Una opción más segura consiste en las vacunas **no replicativas** de subunidades antigénicas o vacunas ADN, basadas en **proteínas inmunógenas o genes altamente conservados** como ORFV B2L (*gen ORFV 011)* y ORFV F1L (*gen ORFV 059*) *(Wang et al., 2023; Wassie et al., 2019; Zhao et al., 2011).*

Tanto las vacunas de subunidades como regímenes heterólogos con vacunas de subunidades y ADN basadas en estas proteínas han inducido una **robusta respuesta inmune humoral y celular específica** frente a ORFV en modelos de ratón.

Recientemente, se ha diseñado una **vacuna de subunidades frente a ORFV que contiene múltiples epítopos derivados de las proteínas ORFV B2L, F1L y 080** *(Pang et al., 2024).*

Esta vacuna ha mostrado que es capaz de inducir una **respuesta inmune robusta específica en diferentes cultivos celulares.** Por tanto, el siguiente paso es **determinar si este tipo de vacunas induce protección frente a ORFV en pequeños rumiantes.**

Vacunas basadas en vectores virales

Las vacunas basadas en vectores virales se están estudiando ampliamente en la actualidad contra diferentes agentes patógenos. Hasta el momento se han utilizado los **virus *Vaccinia* y *Adenovirus* como vectores virales** para el desarrollo de vacunas frente a ORFV.

La generación de **un virus *Vaccinia* recombinante que expresa múltiples fragmentos del ADN de ORFV** ha mostrado una marcada protección en corderos frente a la infección por ORFV *(Mercer et al., 1997)*. No obstante, se desconocen las proteínas inmunógenas responsables de la misma.

El ***Adenovirus* recombinante que expresa las proteínas ORFV B2L y F1L** *(Wang et al., 2023)* posee una menor inmunogenicidad que los regímenes heterólogos basados en vacunas ADN y de subunidades.

Los **vectores basados en el virus murino Sendai (SeV)** son conocidos como **inductores de respuestas proinflamatorias, antivirales y poseen una alta capacidad de expresión transgénica** *(Griesenbach et al., 2010)*.

Recientemente, los autores de este trabajo generaron dos SeV recombinantes que expresaban las proteínas B2L (rSeV-GFP-B2L) y F1L (rSeV-GFP-059).

- El vector rSeV-GFP-B2L exacerba la infección por ORFV.
- Las ovejas inmunizadas con el vector rSeV-GFP-059 mostraron una protección total frente a la infección por ORFV *(Gómez et al., 2023)*.

Las vacunas basadas en vectores virales se pueden considerar una opción prometedora para el control de ORFV.

patología

CONCLUSIONES

En conclusión, **la vacunación es la mejor, sino la única medida efectiva para controlar el EC.**

- Las **vacunas vivas atenuadas disponibles no son efectivas** y pueden presentar problemas de seguridad.
- Las estrategias inmunoevasivas de ORFV complican el diseño de vacunas exigiendo un **conocimiento profundo del genoma y de las propiedades inmunogénicas de sus proteínas.**
- Las nuevas estrategias basadas en la biología molecular brindan la posibilidad de generar **vacunas recombinantes más seguras y con un espectro inmunológico dirigido.**
- Las **vacunas de subunidades,** los **regímenes heterólogos de vacunas de subunidades y ADN y las basadas en vectores virales** constituyen una **opción más segura y eficaz** para el futuro control de esta enfermedad.

ACCEDER A BIBLIOGRAFÍA

Vacunación frente al ectima contagioso: Un reto por resolver
DESCÁRGALO EN PDF