DESARROLLO DE UNA VACUNA

FRENTE A LA NUEVA VARIANTE DEL VIRUS DE LA MIXOMATOSIS DE LAS LIEBRES

por **D. Manuel Ramos** (CEO, Labiana Life Sciences)
Dª María Jesús Crepo (Directora de I&D y Regulatory Affairs, Labiana Life Sciences) y **D. Joan Marca** (Desmarca Tecnologies SL)
Fotografías de archivo: **D. Jacinto Navas Zurdo "Jaci"**

INTRODUCCIÓN

Hasta el año 2018 los casos de mixomatosis que se habían detectado en liebres habían sido esporádicos y, en ningún caso, con altas tasas de mortalidad.

La mixomatosis se trasmite principalmente a través de artrópodos hematófagos (mosquitos, pulgas, piojos y garrapatas). Estos insectos actúan como vectores de transmisión del virus desde animales enfermos a animales sanos. La dependencia de las condiciones climáticas, humedad y temperatura, de los ciclos de reproducción de la mayoría de los insectos, estaría relacionada con las diferencias estacionales del número de casos de mixomatosis en liebres que se han observado desde un principio, reforzando así el posible papel de estos vectores en la transmisión de la enfermedad.

Aunque el comportamiento no gregario de las liebres reduce el papel del contacto directo entre animales en la transmisión de esta variante de mixomatosis, no se descarta esta forma de transmisión de la enfermedad.

ANTECEDENTES Y HECHOS RELEVANTES

¿El virus de mixomatosis ha cambiado para explicar el salto de especie animal?

Tanto la liebre como el conejo son miembros de la familia *Leporidae*, lo que indica que tienen estrecha relación genética pero no identidad, esta falta de relación genética total explica, seguramente, la diferencia que ha existido entre el grado de susceptibilidad de liebre y conejo al virus de la mixomatosis, un virus perteneciente a una de las familias de virus con miembros que afectan de forma singular a diferentes especies animales. Según los resultados obtenidos las diferencias entre los virus de la mixomatosis de conejo y de liebre se deben a la inserción de un gran fragmento de ADN, el material genético de los virus de la Mixomatosis, en el genoma del virus de la mixomatosis del conejo. Este hecho implica que los virus de mixomatosis de liebre y conejo son iguales en más del 90% de su genoma. Este elevado grado de similitud del genoma implica que la mayor parte de antígenos (estructuras que serán reconocidas por los sistemas de defensa del animal para controlar la infección) de ambos virus son idénticos, por lo que cabe la posibilidad de que libres inmunizadas con las vacunas de mixomatosis de los conejos tengan algún grado de protección frente a la infección por este virus.

A pesar de lo apuntado en el párrafo anterior, puede suceder también que las vacunas de mixomatosis de conejo no sean capaces de multiplicarse en liebre. Recordemos que para que desarrolle una respuesta eficaz frente al virus de la mixomatosis es necesaria la multiplicación de los virus vacunales en el animal vacunado.

Ante la falta de disponibilidad de vacunas frente a la mixomatosis en liebres y, en caso de disponer de ellas, no deben olvidarse diferentes puntos de interés que permitirían minimizar el riesgo de difusión de la enfermedad:

- Manejo de los animales enfermos/muertos: El virus de la mixomatosis es un virus altamente resistente en condiciones naturales, especialmente cuando se encuentra en presencia de materia orgánica, como serían las liebres muertas por el efecto del virus. En primer lugar, los animales muertos y los animales enfermos deben retirarse introduciéndolos en algún contenedor fácilmente destruible y que contenga completamente los fluidos que puedan estar contaminados –bolsa o caja de plástico–. Es deseable el sacrificio de los animales que se hayan capturado por presentar signos avanzados de la enfermedad. Estos animales deberán ser llevados a los lugares adecuados de recogida de cadáveres que serán procesados, generalmente por cremación, por los organismos responsables correspondientes.
- Manejo de los animales para repoblación: Ante el descenso de la concentración de animales en las zonas afectadas se ha planteado, como se ha hecho en otras poblaciones cinegéticas, la repoblación a partir de zonas de cría. En este caso se ha planteado el uso de Cercones donde poder establecer poblaciones de liebres que puedan liberarse en los cotos donde resulten necesarios. En todo caso debe primarse reducir el riesgo de diseminación de enfermedades y favorecer la recuperación de las poblaciones de liebres en las zonas requeridas.
- Desinfección de material contaminado: Para evitar que los cazadores y las personas que hayan estado en contacto con liebres enfermas puedan actuar como diseminadores de la enfermedad, es de suma importancia proceder a la desinfección de manos, botas y utensilios que puedan haber estado en contacto con los restos de animales afectados. Para ello deben tratarse las superficies expuestas a desinfectantes con los geles desinfectantes que pueden adquirirse en farmacias. los productos desinfectantes de elección son el formol, la sosa cáustica y los derivados de amonio cuaternario.
- Otras medidas para el control de vectores como el uso de antiparasitarios externos adecuados.

En resumen de lo expuesto con anterioridad, podemos concluir que

el brote de mixomatosis en liebre, aparecido a mediados del año 2018, ha sido producido por una nueva cepa de virus de la mixomatosis, cepa que está causando altas tasas de mortalidad en liebres y en que, además, se ha podido comprobar que también **viene afectando a explotaciones de conejo de monte y a conejo de cría comercial.**

La reducción de la población de liebres en algunas zonas geográficas puede solucionarse con la cría de animales en Cercones registrados, donde se lleve a cabo la producción de animales con todas las garantías sanitarias. Sería deseable que los Cercones pertenecieran a la misma área geográfica que los lugares de suelta.

Asimismo, estamos explorando el posible efecto positivo del desarrollo de **nuevas vacunas frente a mixomatosis** en modelos de liebres que han sido criadas en Cercones y en instalaciones de biocontención donde se evalúa la eficacia de estas.

El control de la mixomatosis es un imperativo para mantener las poblaciones de liebres en las zonas geográficas donde la actividad cinegética es parte esencial de la economía agraria o del desarrollo rural. Además, el mantenimiento de las poblaciones de liebre ibérica comporta la cría y selección de otra especie animal, íntimamente ligada a la liebre, el galgo español.

Labiana Life Sciences (LLS) desde las iniciativas innovadoras que viene realizando en su política de diversificación y verticalización de nuevos desarrollos en nichos de mercado donde se requieren soluciones efectivas y, en especial, con las recientes adquisiciones que ha realizado para el desarrollo de medicamentos inmunológicos, ha sido la empresa que se ha implicado desde las primeras evidencias de la existencia de esta enfermedad que afecta tanto a las Liebres como ya confirmado, a conejos.

Dentro del proyecto **"Myxolepus"** cuyo liderazgo ostenta, ha impulsado la investigación de las cepas infecciosas provenientes de casos de Mixomatosis en el campo y transferidas por el Laboratorio Central de Veterinaria de Algete (MAPA), llevando a cabo los estudios que han permitido identificar los virus aislados de las liebres enfermas y confirmar las diferencias con aquellas cepas de virus conocidas como causantes de la Mixomatosis en conejos.

Desde los primeros momentos del foco, LLS demostró gran interés en movilizar diferentes grupos para estudiar, analizar y proponer soluciones que puedan ser de ayuda a todos los agentes afectados por la aparición de este brote de mixomatosis en liebre ibérica (*Lepus granatensis*). El CEO del Grupo Labiana, Manuel Ramos, junto a Mª Jesús Crespo, Directora de I&D y Regulatory Affairs del mismo Grupo, y Joan Marca, de Desmarca Tecnologies SL., se pusieron en contacto con el IRTA-CReSA para proponer nuestra implicación en un posible proyecto orientado a (i) establecer las similitudes/diferencias entre el virus clásico de mixomatosis, que afecta de forma endémica a conejos de campo y de granja, y el virus aislado de las liebres, (ii) examinar el efecto protector de las vacunas frente al virus de la mixomatosis, actualmente existentes en el mercado, tanto en liebre ibérica, como en liebre europea (*Lepus europaeus*), dos especies distribuidas en la península Ibérica con repartición geográfica al sur, la liebre ibérica, y al norte del río Ebro, la liebre europea.

Nuevo kit de diagnóstico serológico

Durante el curso de la investigación, hemos desarrollado una nueva técnica de diagnóstico serológico tipo ELISA que permite detectar anticuerpos producidos por la infección de la variante de mixomatosis en liebre y conejos. Ello fue motivado por la falta de especificidad de los test disponibles en el mercado. Este kit además permitirá diferenciar animales infectados por la nueva variante del virus Mixoma liebre en conejos.

El principio de esta técnica se basa en diferenciar claramente los anticuerpos de animales infectados por las cepas tradicionales de Mixomatosis y aquellos de animales infectados por la nueva variante del virus Mixoma, en liebres y en conejos. Asimismo, **discriminará los anticuerpos de animales infectados de los vacunados con las vacunas autorizadas**, hecho que no se verifica en los test comerciales actuales.

Desarrollo de nuevas vacunas

Antes de nada y una vez seleccionada la mejor cepa infectiva de esta nueva cepa de virus de la Mixomatosis se realizó la determinación de la Dosis Infectiva 50% (DI50%) a fin de poder realizar un modelo experimental que garantizara que podíamos reproducir la enfermedad con una cantidad de virus infeccioso y vía de administración correctas. Definición de dosis Infectiva 50% (DI50%): Suspensión vírica capaz de producir lesión en el 50% de los puntos de inoculación intradérmica.

Valoración del grado de protección de vacunas frente a mixomatosis, tanto heterólogas como homólogas, registradas en España para conejos.

Desde julio de 2019, con la ayuda inestimable de distintos Centros de experimentación, hemos podido comprobar la capacidad inmunogénica de diferentes tipos de vacunas, homólogas y heterólogas, registradas para conejos.

Esta valoración se ha realizado en cinco granjas diferentes, localizadas en las provincias de Guadalajara, Toledo, Ciudad Real y Soria; utilizando liebres vacunadas con las vacunas homóloga o heteróloga de Hipra, la homóloga de Laboratorios Ovejero y la homóloga de Böehringer Ingelheim.

En el caso del lote de liebres vacunado con la homóloga de Böehringer Ingelheim, los animales fueron enfrentados con el virus campo de mixomatosis aislado de liebre.

En paralelo a los animales vacunados, se han podido incluir sueros de animales recuperados de la enfermedad. Algunas libres recuperadas volvieron a presentar signos de mixomatosis.

Como resultado hay que decir que **ninguna** de las vacunas testadas confirió protección adecuada a las liebres que se infectaron y vacunaron.

Nuevos desarrollos:

En estos momentos se están estudiando dos nuevas vías para desarrollar vacunas efectivas para esta enfermedad en liebres y en conejos:

- **Vacuna homóloga** consistente en atenuar una cepa infecciosa de esta variante del virus aislado en libres y adaptarla a cepa vacunal donde se conserve la capacidad inmunogénica y se reduzca la patogenicidad.
- **Vacuna viva atenuada** con la cepa 6918 que se ha aislado de conejos con mixomatosis hace unos años y que posee dos puntos de coincidencia con la nueva cepa en el genoma de modo que existen elevadas posibilidades que pueda conferir inmunidad y protección tanto a liebres como a conejos. En este caso además se trata de una cepa donde la protección se puede verificar cuando se administra por vía parenteral, así como por **vía oral** (mediante cebo alimentario) en más de un 60%. Ello abre grandes expectativas para poder poner a punto disponible una vacuna para esta nueva enfermedad en un tiempo relativamente corto.