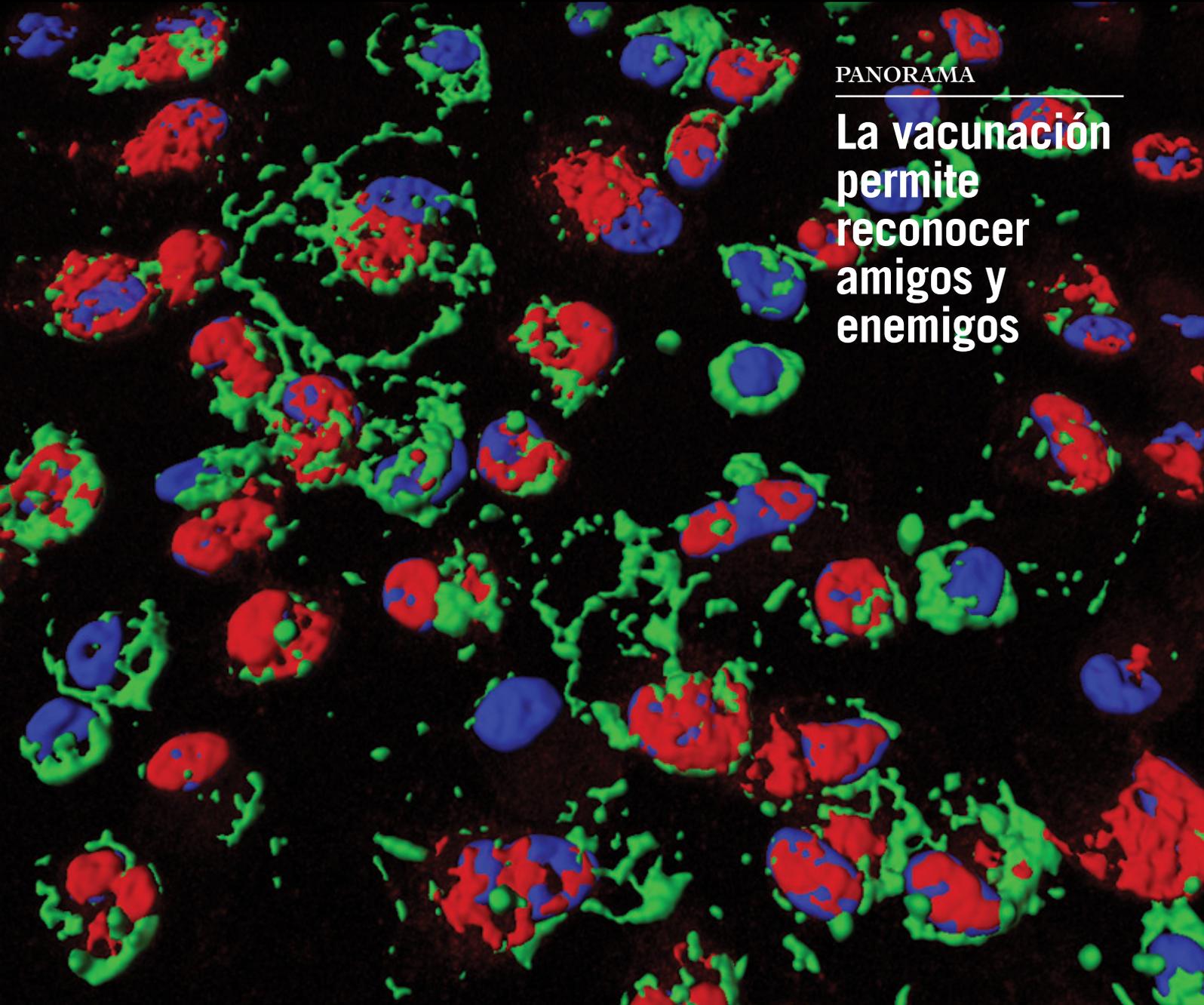


CReSAPIENS

Revista de divulgación científica del CReSA

Número 3. Septiembre 2012



PANORAMA

**La vacunación
permite
reconocer
amigos y
enemigos**

NOTICIAS

**El Dr. Joaquim Segalés Coma,
nuevo Director del CReSA**

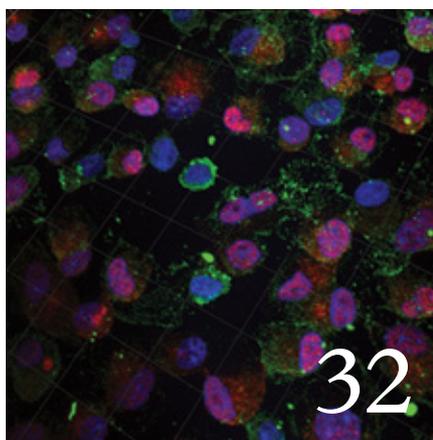
UN CAFÉ CON...

**Virginia Aragón: desde
Pamplona con bacterias**

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

**Vacunas frente al
circovirus: ¡una historia
de éxito!**

SUMARIO



EDITORIAL 1

NOTICIAS 2

PANORAMA

La vacunación permite reconocer amigos y enemigos 4
María Montoya

QUÉ SABEMOS DE...

Nuevas vacunas: de la idea al mercado 10
Enric Mateu

Las vacunas DIVA 12
Lilianne Ganges

La vacunación como vía para la erradicación 14
Joan Pujols

La vacuna de los tres siglos 16
Bernat Pérez

Vacunas universales: café para todos 18
Ayub Darji

UN CAFÉ CON... 20
Virginia Aragón

HEMOS DESCUBIERTO 22
Elisabet Rodríguez

FUTUROS INVESTIGADORES

El por qué de las vacunas 24
Anna Lacasta

HABLAN LAS ESCUELAS

Investigar para prevenir y erradicar 25

CIENCIA A LA VISTA

Cine, microbios y terapias 26
Francesc Xavier Abad

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

Vacunas frente a un virus de cerdos, el circovirus: ¡una historia de éxito! 28
Joaquim Segalés

DICCIOCR&SA 30

LO QUE NO VEMOS...

Influenza A H3N2 32

SI QUIERES SABER MÁS

Subprogramas y líneas de investigación del CRESA 33

CReSAPIENS

Revista de divulgación científica del CReSA

EDITOR

Elisabet Rodríguez González

COMITÉ EDITORIAL

Albert Moisés Bensaid

Elisabet Rodríguez González

F. Xavier Abad Morejón de Girón

Fernando Rodríguez González

Ignacio Badiola Sáiz

Joaquim Segalés Coma

Jordi Casal Fàbrega

Júlia Vergara Alert

Lilianne Ganges Espinosa

María Montoya González

Mariano Domingo Álvarez

Natàlia Majó Masferrer

Virginia Aragón Fernández

FOTO PORTADA

CReSA/Elisa Crisci

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Ondevuev.net

IMPRESIÓN

Rubens Grup Gràfic

Depósito Legal: B-13.146-2011

Fundació Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA), UAB-IRTA.

*Edifici CReSA. Campus de la UAB
08193 Bellaterra (Barcelona)*

Tel. 935813284. Fax 935814490

www.cresa.cat

*Para cualquier cuestión o sugerencia
sobre CReSAPIENS, contactar con:
cresapiens@cresa.uab.cat*

EDITORIAL



Dr. Joaquim Segalés Coma
Director del CReSA
joaquim.segales@cresa.uab.cat

Mejor prevenir que curar

¿Cuántas veces habremos oído la frase de que es mejor prevenir que curar? En un contexto general es fácil hacerse a la idea de que la prevención en cualquier ámbito de la vida suele evitar consecuencias más graves. Este hecho es directamente trasladable a la salud pública y la sanidad animal. La premisa número uno para no enfermar es no estar expuesto al agente (virus, bacteria, parásito, toxina, etc.) que causa la enfermedad. No obstante, este escenario, tan fácil de describir sobre el papel, resulta muy difícil de llevar a cabo de forma eficiente. No tenemos que ir muy lejos para sufrirlo en nuestras propias carnes.

Cada año esperamos que surja una nueva ola de gripe humana, donde las vacunas del año anterior se consideran de menor eficacia a las que deberían generarse en el año en curso. Y, efectivamente, las campañas de vacunación frente a la gripe, generalmente destinadas a niños y ancianos, pretenden lograr esa prevención. Es muy importante constatar que la vacunación frente a la gripe no evita necesariamente la infección por el virus, pero sí que disminuye la cantidad de virus circulando, la posibilidad de contagiar a otros individuos, así como los signos clínicos asociados a la infección si ésta se produce.

Esta situación que podemos ver tan clara con la gripe humana, es perfectamente extrapolable al ámbito veterinario en sentido amplio. El propietario de perros y gatos, especialmente, está totalmente concienciado y predispuesto a que sus animales de compañía reciban una serie de vacunas en distintos momentos de la vida con el objeto de prevenir posibles enfermedades e infecciones. Asimismo, el consumidor de carne debe ser consciente de que uno de los objetivos prioritarios de la profesión veterinaria en relación a animales de renta es asegurar que el producto que le llegue a la mesa tenga las mejores condiciones sanitarias posibles. Y, definitivamente, las vacunas constituyen el arsenal de prevención más importante que disponemos para los animales de renta. De ahí la importancia del desarrollo de productos vacunales que sean cada vez más fiables, seguros y eficaces para combatir aquellas enfermedades que no sólo causan pérdidas económicas al sector ganadero, sino que además son perjudiciales para la calidad de carne que nos llega a la mesa.

El CReSA destina grandes esfuerzos en el desarrollo de prototipos vacunales para lograr los objetivos señalados anteriormente. En este tercer número de CReSAPIENS podréis ver como los autores de los trabajos os quieren acercar al apasionante mundo de la prevención mediante vacunas y lo que podemos esperar de ellas.

Finalmente, como en ediciones anteriores, agradecer públicamente el apoyo económico de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) para que os podamos hacer llegar una nueva edición de CReSAPIENS. ¡Espero que aprendáis mucho mientras la disfrutáis leyendo! ■

El Dr. Joaquim Segalés Coma, nuevo Director del CReSA

El Dr. Segalés ha sido nombrado nuevo director del CReSA por el Patronato del centro. Desde el 1 de mayo de 2012 sustituye al Dr. Mariano Domingo, quien ha dirigido el CReSA desde su creación, hace ya 12 años. El Dr. Segalés es Profesor Titular del *Departament de Sanitat i d'Anatomia Animals de la Facultat de Veterinària* de la UAB e investigador adscrito al CReSA. Durante los dos últimos años ha ocupado el cargo de responsable del subprograma de investigación del CReSA sobre enfermedades víricas endémicas. Tras haberse doctorado en Ciencias Veterinarias por la UAB (1996), el Dr. Segalés se diplomó por el *European College of Veterinary Pathologists* (2000) y posteriormente por el *European College of Porcine Health and Management* (2004). Su amplia experiencia en investigación se ha centrado principalmente en el estudio de las enfermedades víricas porcinas, especialmente en infecciones por circovirus porcino tipo 2 (PCV2). El Dr. Segalés cuenta con más de 200 publicaciones científicas, más de 240 comunicaciones y 50 conferencias en congresos nacionales e internacionales, ha dirigido 11 tesis doctorales y ha recibido 3 premios de investigación en sanidad animal. Además, imparte docencia en diferentes cursos y másteres, es revisor en múltiples revistas científicas y en proyectos nacionales, y miembro de diversos comités científicos.



SE ESTUDIA SI EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN CERDOS ESTÁ RELACIONADO CON LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS

España es el segundo país productor de carne de cerdo para consumo humano en la Unión Europea. A pesar de que el uso de cefalosporinas en granjas de cerdos es bastante limitado, la administración de ceftiofur y cequinoma, cefalosporinas de tercera y cuarta generación respectivamente, está autorizada para el tratamiento de infecciones bacterianas sistémicas. El proyecto del CReSA, titulado “Evaluación de consumos de antimicrobianos como factores de riesgo relacionados con la aparición de resistencia a cefalosporinas en animales destinados al consumo”, investigará la presencia potencial de *Salmonella enterica* y *Escherichia coli* productoras de cefalosporinasas en ganado porcino y evaluará la posible asociación entre consumo de antimicrobianos y la presencia de cepas resistentes. Se realiza en colaboración con el Centro VISAVET de la Universidad Complutense de Madrid y está financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) dentro del Plan Nacional de I+D+i durante 3 años (2012-2015).

LOS CONEJOS TAMBIÉN PUEDEN SUFRIR ENFERMEDADES CAUSADAS POR PRIONES

Un estudio demuestra por primera vez que los conejos no son resistentes a infecciones causadas por priones, al contrario de lo que consideraba hasta el momento, ya que nunca antes se había descrito un caso de enfermedad priónica de forma natural ni experimental en conejos. Este descubrimiento tiene importantes implicaciones en el campo de la salud pública, ya que estos animales se pueden destinar al consumo humano.



Las enfermedades priónicas son procesos neurodegenerativos producidos por proteínas priónicas, que afectan a seres humanos y animales con carácter transmisible y evolución clínica fatal. Un claro ejemplo de este tipo de enfermedades es la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), popularmente conocida como el “mal de las vacas locas”. El estudio se ha publicado recientemente en la revista científica *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* con la participación de CIC bioGUNE (España), CReSA (España), Moredun Research Institute (Escocia), Centro Nacional de Biotecnología (CNB, Madrid), y científicos del Scripps Research Institute (Florida, USA) y National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Montana, USA).

EL CReSA ABRE SUS PUERTAS A MÁS DE 300 ESTUDIANTES DE BACHILLERATO



Por quinto año consecutivo, el CReSA ha organizado, en el marco del programa Escolab, la actividad titulada “Vacas locas, gripe aviar, lengua azul... enfermedades que investigamos”. Más de 300 alumnos de secundaria han podido conocer la actividad y el funcionamiento de unas instalaciones de alta seguridad biológica únicas en Cataluña. De febrero a mayo de 2012, nos han visitado: IES Martí Miquel i Pol (Cornellà de Llobregat), Escola Daina-Isard (Olesa de Montserrat), Institut Gorgs (Cerdanyola del Vallès), Col·legi fundació Mare de Déu de Montserrat (Les Borges Blanques), Col·legi Sant Gabriel (Viladecans), IES Castell d'Estela (Amer), IES Parets del Vallès (Parets del Vallès), Institut Escola Municipal del Treball (Granollers), INS Miquel Martí i Pol (Roda de Ter), IES Barcelona Congrès (Barcelona) i IES Verdaguer (Barcelona). EscoLab es una iniciativa del Programa Barcelona Ciència de l'Institut de Cultura y del Programa de Cultura Científica de l'Institut d'Educació de l'Ajuntament de Barcelona. **Más información:** <http://www.escolab.cat>

EL CReSA SE ACREDITA COMO MIEMBRO DE LA RED UCC+i

El CReSA ya forma parte de la Red de Unidades de Cultura Científica y de la Innovación (Red UCC+i) como miembro acreditado. Estas Unidades constituyen un servicio clave para mejorar e incrementar la formación, la cultura y los conocimientos científicos de los ciudadanos. La Red de UCC+i tiene por objetivo fomentar el intercambio de experiencias y la búsqueda de sinergias entre entidades, lo que mejora la calidad de los productos y servicios de las UCC+i y promueve la optimización de recursos. Para formar parte de la Red, las entidades integrantes de la misma han de acreditar una actividad mínima en cultura científica, dentro de

las áreas de actuación propias de este tipo de estructuras. El Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) ha iniciado en el 2012 el proceso necesario para poder acreditarse como miembro integrante de la Red UCC+i.

Más información: www.comcired.es/UCCi/Pages/UCCi_Home.aspx



RED DE UNIDADES DE
CULTURA CIENTÍFICA
Y DE LA INNOVACIÓN

PREMIADOS DOS PROYECTOS DEL CReSA PARA INVESTIGAR CIRCOVIRUS PORCINOS

Dos proyectos del CReSA han resultado ganadores del Premio de Investigación Europeo de PCV2 2011, patrocinado por Boehringer Ingelheim. Este premio financia proyectos de investigación relacionados con infecciones y enfermedades provocadas por el circovirus porcino de tipo 2 (PCV2). En un pasado muy reciente, las infecciones por PCV2 han provocado pérdidas económicas en la industria porcina. En la actualidad, gracias a la disponibilidad de vacunas efectivas para lechones, rara vez se observa sintomatología clínica en cerdos. Los proyectos del CReSA ganadores del premio han sido: *Evaluación de la viabilidad de erradicar el circovirus porcino de tipo 2 (PCV2) mediante la vacunación masiva tanto de cerdas como de lechones* (Dra. Marina Sibila) y *Efectos de la vacunación sistemática a largo plazo contra el PCV2 en la evolución vírica* (Dra. Tuija Kekkarainen). En esta edición se presentaron nueve propuestas de investigación de gran calidad procedentes de Reino Unido, Italia, España, Suecia, Dinamarca, Estonia y Francia, y se han concedido tres premios.

INVESTIGADORES DEL CReSA EN UNA JORNADA SOBRE GRIPE EN MOZAMBIQUE

Un grupo de científicos del CReSA-IRTA y del Hospital Clínic de Barcelona-CRESIB visitaron el pasado mes de abril dos instituciones de investigación en Maputo (Mozambique) para intercambiar experiencias sobre sus investigaciones con el virus de la gripe y establecer objetivos comunes. La jornada congregó a más de 25 investigadores del Instituto Nacional de Saúde (INS) y del Instituto de Investigação Agrária de Moçambique (IIAM). La visita se realizó dentro del proyecto de cooperación en una acción financiada por la Agencia Española de Cooperación y Desarrollo (AECID) titulada “Elaboración de un proyecto I+D para establecer la capacitación institucional en técnicas de diagnóstico e investigación del virus de influenza”.



LA VACUNACIÓN PERMITE RECONOCER AMIGOS Y ENEMIGOS

El 9 de diciembre de 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente que la viruela se había erradicado en el mundo. Este éxito extraordinario se logró gracias a la colaboración de países de todo el mundo que promovieron, entre otras estrategias, campañas de vacunación masivas contra la enfermedad.



Dra. María Montoya González
Investigadora
maria.montoya@cresa.uab.cat

Investigadora del CReSA y responsable de la investigación en la inmunología del virus de influenza porcina e influenza humana H1N1 (2009) en el CReSA.

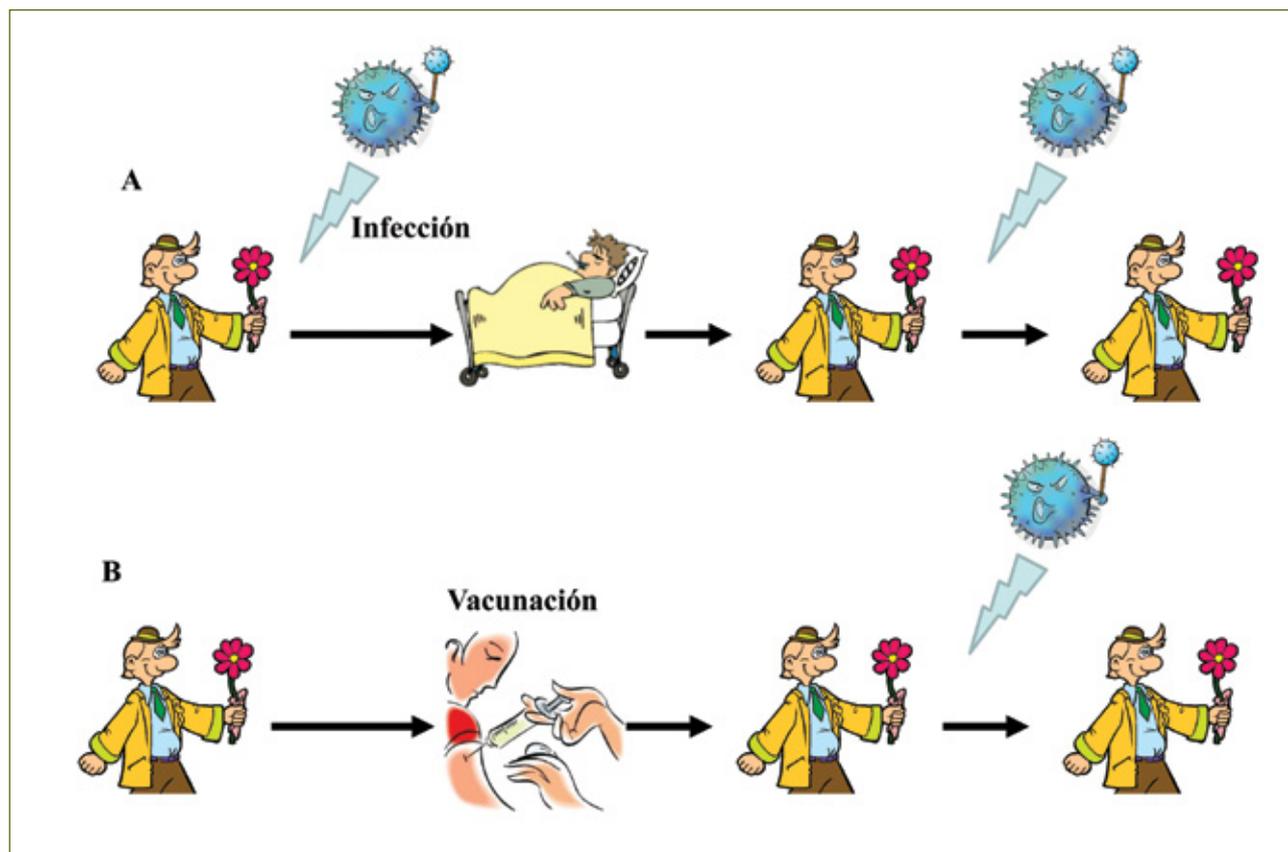
Recientemente la prensa ha informado del fallecimiento de Irving Millman, uno de los expertos en microbiología que ayudó a desarrollar la primera vacuna contra la hepatitis B. Además, podemos leer en los periódicos noticias sobre prometedores prototipos vacunales contra enfermedades que asolan la población, HIV-SIDA, malaria y un largo etcétera. También se han escuchado voces disidentes que abogan en contra de la vacunación, como pasó en la pandemia de gripe A del 2009. Además, la mayoría de la población en países con sistemas de sanidad públicos ha estado en algún momento de su vida dentro de algún programa de vacunación. Igualmente, los animales de granja en nuestros países siguen programas de vacunación.

Toda esto nos lleva a preguntarnos: ¿qué son las vacunas?, ¿para qué sirven?, ¿por qué en unos casos hay que vacunarse una vez en la vida y en otros casos hay que administrar varias dosis? ¿son peligrosas?, ¿hay efectos contra-productores?.

CÓMO FUNCIONAN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y LAS VACUNAS

Las defensas de todos los organismos vivos (el sistema inmune) están en una continua batalla tanto contra los ene-

Quando un microorganismo se introduce en nuestro organismo, las defensas del sistema inmune activan una respuesta para eliminarlo



Mecanismo de infección (A) y de vacunación (B).

migos externos (agentes infecciosos o patógenos) como contra las anomalías del propio organismo. En esta batalla, la vacunación juega un papel primordial para evitar enfermedades no deseadas o patologías que pueden tener un desenlace fatal. Cuando un microorganismo se introduce en nuestro organismo, las defensas del sistema inmune activan una respuesta para eliminarlo. Sin embargo, esta respuesta no es inmediata y tarda un tiempo en conseguir eliminar el agente infeccioso; durante este tiempo estamos enfermos.

Tras controlar la infección, el sistema inmune desarrolla una respuesta de memoria específica (“el sistema inmune recuerda al agente infeccioso”) capaz de recordar al patógeno, de esta forma podemos reaccionar con mucha más rapi-

La vacuna es una sustancia que “enseña” a nuestras defensas a reconocer y defenderse de agentes que causan enfermedad

dez frente al mismo agente patógeno impidiendo que se desarrolle la enfermedad la siguiente vez que nos enfrentamos a él. Además, las defensas permiten distinguir al agente infeccioso causal de entre otros microorganismos que no sean patogénicos, es decir que no signifiquen un riesgo

para la salud. Para evitar el proceso de la enfermedad que ocurre de forma natural, se emplea la vacunación.

La vacuna es una sustancia que “enseña” a nuestras defensas a reconocer y defenderse de agentes que causan enfermedad. El sistema inmune reconoce los agentes de la vacuna como extraños (enemigos) y los recuerda de forma que es capaz de generar una respuesta inmune protectora rápida cuando el organismo es infectado por el patógeno. De esta forma, cuando nos infecta el agente infeccioso por primera vez, las defensas ya están preparadas para responder sin causar la enfermedad, distinguiendo a amigos de enemigos.

Lo que entendemos como vacuna ha ido evolucionando con el tiempo, sin

embargo una vacuna se puede definir como una sustancia que “alecciona” a nuestro sistema inmunitario a reconocer y defenderse contra patógenos (enemigos tales como virus o bacterias) que causan la enfermedad frente a la que se vacuna. Es decir, ésta sería un preparado terapéutico que puede contener microorganismos muertos, vivos atenuados o inactivados, o antígenos derivados de agentes patógenos que se administra a un ser vivo a fin de potenciar una respuesta inmunitaria específica concreta.

LA HISTORIA DE LAS VACUNAS

Por su gravedad, la viruela fue la primera enfermedad que el ser humano intentó prevenir y lo hizo inoculándose a sí mismo con un patógeno que causa otro tipo de enfermedad semejante, aunque muchísimo más benigna. Se cree que el concepto de inoculación nació en India o China, alrededor del 200 a.C., donde ya está documentada la utilización de polvo de pústulas secas obtenidas de los pacientes que sufrían tipos leves de viruela, para su inoculación intranasal en individuos sanos, esperando que esto les inmunizara. En 1718, la esposa del embajador inglés en Turquía, Lady Mary Wortley Montague informó que los turcos tenían

Por su gravedad, la viruela fue la primera enfermedad que el ser humano intentó prevenir

Louis Pasteur (1822-1895) realizó grandes contribuciones científicas al investigar las causas de diversas enfermedades y su prevención por medio de la vacunación.

la costumbre de inocularse con pus tomado de las pústulas de vacas infectadas con la viruela vacuna. Lady Montague inoculó a sus propios hijos de esta manera.

La primera vacuna descubierta con todas las garantías que la ciencia moderna exige y cuyos resultados se hicieron públicos, se debe al médico inglés Edward Jenner, en 1796. Edward Jenner observó que las mujeres que ordeñaban las vacas adqui-

rían ocasionalmente una especie de «viruela de vaca» o «viruela vacuna» (*cowpox*) por el contacto continuado con estos animales, pero luego se libraban de enfermar de viruela común. Posteriormente se comprobó que, en efecto, esta viruela de las vacas es una variante menos letal de la viruela «humana». Así, Jenner tomó viruela vacuna de la mano de una granjera y realizó la primera vacunación documentada inyectando el fluido en el brazo de un niño de ocho años, una



acción que no aprobaría actualmente ningún comité de ética. El pequeño mostró síntomas leves de la infección de viruela vacuna. Unas semanas más tarde, tras la completa recuperación del niño, el doctor Jenner le inyectó, esta vez, viruela humana. El niño no mostró ningún síntoma o signo de enfermedad. Estos experimentos fueron claves para definir lo que ahora llamamos vacunación, aunque este

Las vacunas se pueden preparar con diversas formulaciones, existiendo en general tres tipos de vacunas, las muertas o inactivadas, las vivas o atenuadas y las vacunas de subunidad, las más modernas de esta clasificación



método no estuvo exento de polémica en la época y hoy sería sencillamente imposible .

En 1881, Louis Pasteur llevó a cabo un audaz experimento público para comprobar el efecto de su vacuna antiantraxica, en la granja, hoy histórica, de Pouilly-le-Fort. Gracias a este experimento, Pasteur introdujo los términos de vacuna y vacunación que derivan de la palabra latina vacca, en un evidente homenaje a su ilustre precedente, Edward Jenner.

Mientras que en el siglo XVIII sólo se creó una primera vacuna, en el siglo XIX se crearon la de la diarrea crónica intestinal severa, el ántrax, la rabia, el tétanos, la difteria y la peste. Seis vacunas que mejoraron considerablemente el estado sanitario de la población. Sin embargo, es en el siglo XX donde la generación de vacunas alcanzó un gran desarrollo, creándose 18 vacunas comerciales. También el pasado siglo se vivió la erradicación de la viruela del planeta gracias a la vacunación, siendo el 9 de diciembre de 1979 cuando

la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente erradicada esta enfermedad de la faz de la tierra. En el siglo en el que nos encontramos ya se han comercializado varias vacunas de interés, como la vacuna del papiloma humano.

TIPOS DE VACUNAS

Las vacunas se pueden preparar con diversas formulaciones, existiendo en general tres tipos de vacunas, las muertas o inactivadas, las vivas o ate-



“The Cow-Pock—or—the Wonderful Effects of the New Inoculation!” (1802), viñeta satírica de James Gillray, de las “Publications of ye Anti-Vaccine Society” que muestra a Edward Jenner administrando vacunas contra el virus de la viruela bovina en el hospital de San Pancracio. El temor popular era que la vacuna provocaría el crecimiento de “apéndices vacunos” en los pacientes.

nuadas y las vacunas de subunidad, las más modernas de esta clasificación. Las vacunas muertas o inactivadas consisten en la inactivación por medios físicos o químicos del agente infeccioso en cuestión. No representan peligro para la salud en tanto en cuanto la inactivación se controle adecuadamente. Las vacunas vivas o atenuadas pueden ser de muchos tipos, por ejemplo la inoculación de un patógeno de otra especie, como en el caso anteriormente citado de la viruela en el que Edward Jenner usó el virus que infecta

a vacas para vacunar humanos. También pueden atenuarse por métodos de laboratorio de biología molecular. Por último, las vacunas de subunidad están formadas por algunas “subunidades” del patógeno y no éste en su totalidad. Se requiere de laboratorios especializados para producirlas. Estas vacunas representan una alternativa a las anteriores por ser más seguras ya que no son infecciosas, pero en muchos casos, no son tan buenas “aleccionando” al sistema inmune, por lo que se necesitan varias dosis de las mismas. Actualmente, todas las plantas de producción de vacunas tienen un departamento de control de calidad donde se realizan los controles necesarios en cada preparación antes de llevarse al mercado.

Desde los inicios de los experimentos de vacunación, se vio que algunas vacunas no eran tan “aleccionadoras”

te es una sustancia que, administrada conjuntamente con una vacuna, facilita o aumenta la respuesta inmune de la misma.

Una polémica importante es el efecto contraproducente de la vacunación en algunos individuos, tanto adultos como niños. Hasta el momento, no se han publicado datos científicos que demuestren la relación de la vacunación con ninguna patología fuera de la casuística normal de la propia vacunación, ya conocida en cada caso. ¿Podemos afirmar que las vacunas son seguras? Lo que está claro es que la causa principal de la mejora de la sanidad de nuestra población se debe en gran parte a los programas de vacunación.

Reconocer los amigos de los enemigos es una enseñanza basada en intuiciones, éxitos y fracasos que a veces nos

Un adyuvante es una sustancia que, administrada conjuntamente con una vacuna, facilita o aumenta la respuesta inmune de la misma

como otras, que se requerían varias dosis y que la ruta de vacunación era importante, es decir si la administración era oral, nasal, por inyección intramuscular, etc. Todos estos factores se estudian minuciosamente en los extensos ensayos clínicos que cualquier vacuna ha de pasar antes de presentar su “dossier” a las autoridades pertinentes en cada país. Además, en algunos casos se detectó que el uso de ciertas sustancias químicas potenciaba el efecto de las vacunas. Estas sustancias se llamaron adyuvantes. Un adyuvan-

te lleva toda la vida, sin embargo, podemos ayudar al sistema inmune a reconocer los microorganismos patógenos de los que no lo son y prepararse para defenderse de las agresiones posteriores.... ¿vamos a desperdiciar esta oportunidad? ■

Nuevas vacunas: de la idea al mercado



Dr. Enric Mateu de Antonio
Investigador
enric.mateu@cresa.uab.cat

Investigador del CReSA y responsable del Subprograma de infecciones víricas endémicas y de la línea de investigación en inmunopatogenia y protección frente al virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRSV) del CReSA. Profesor del Departament de Sanitat i d'Anatomia Animals de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

El proceso que conduce desde que surge la idea inicial hasta que una vacuna está disponible en el mercado es una tarea de años. Una primera fase consiste en el cribado de los candidatos vacunales, un término de la jerga científica para designar aquellos antígenos o formulaciones con un hipotético potencial para ser vacunas efectivas. En esta fase debería demostrarse que un candidato vacunal es capaz de inducir una respuesta inmune que tiene o puede tener las características necesarias para producir protección. A menudo, esta fase se realiza en modelos animales experimentales como el ratón que no tienen por qué ser necesariamente las especies de destino de la vacuna.

Una vez probado el potencial de un antígeno o antígenos concretos debe probarse su eficacia en condiciones experimentales. En este momento resulta preciso examinar la capacidad de protección en un modelo experimental de la especie a que vaya desti-

nada la vacuna lo que frecuentemente implica el desafío de los animales vacunados con el patógeno frente al cual se quiere obtener protección. Esta protección puede ser clínica o microbiológica. En otras palabras, algunas vacunas no van a impedir que el animal vacunado pueda infectarse pero le van a dar un nivel de inmunidad suficiente como para que si se infecta no desarrolle la enfermedad (protección clínica). En otros casos, la protección puede ser microbiológica; es decir, el animal vacunado está suficientemente inmunizado como para no permitir la replicación del patógeno en el caso de entrar en contacto con él. Como es evidente, la protección únicamente clínica tiene el inconveniente de que los animales vacunados a pesar de no enfermar puede contribuir potencialmente a la transmisión de la infección. Una vez probado el concepto de la capacidad efectiva de protección del

Una vez probado el potencial de un antígeno o antígenos concretos debe probarse su eficacia en condiciones experimentales

producto vacunal, éste puede refinarse mediante adyuvantes o modificaciones del vehículo, excipiente, dosificación o pauta. Este puede ser un proceso largo ya que implica de nuevo fases de vacunación de nuevos animales y examen de su respuesta específica a la vacuna que debe conducir a establecer las características óptimas de



Rick Eh

En las primeras fases del desarrollo de las vacunas para animales, suelen utilizarse modelos animales experimentales como el ratón.

la vacuna en cuanto a su formulación específica. Por otra parte también deberán establecerse las características de estabilidad de la formulación escogida lo que contribuirá a determinar la caducidad del producto.

En paralelo a todo este proceso de valoración de la eficacia debe llevarse a cabo un proceso de valoración de la seguridad; es decir, debe determinarse que la administración de la vacuna a las dosis recomendadas e incluso a dosis superiores no representa ningún peligro para el bienestar del animal y no produce reacciones adversas o indeseables. En el caso de las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados, debe demostrarse también que la administración de la vacuna aunque pueda dar lugar a la multiplicación del microorganismo en el animal, no resulta en una reversión a la virulencia; es decir, debe demostrarse que no hay posibilidad de causar la enfermedad con el microorganismo administrado.

Una vez se han completado todas estas fases queda aún por demostrar la eficacia y seguridad de la vacuna en condiciones de campo. Este paso es muy importante ya que una vacuna destinada a animales podrá aplicarse a muchos millones de individuos a lo largo del tiempo por lo que reacciones adversas o indeseadas que se presentasen en una baja frecuencia podría pasar desapercibidas si sólo se examinasen en reducidos grupos experimentales. Asimismo, la fase de campo tiene que permitir la valoración de la eficacia cuando los animales están sometidos a todas las circunstancias reales de la producción actual.

Una vez superadas todas estas pruebas, la vacuna podrá autorizarse para



Antes de ser comercializadas, las vacunas han de demostrar que son eficaces y seguras en condiciones de campo.

El proceso que lleva desde el conocimiento meramente científico hasta la comercialización de una vacuna es largo y está delimitado por una serie de controles

su comercialización. Esta autorización incluye unas indicaciones claras y precisas acerca de cuáles son los usos autorizados: especies, edades, dosis, etc. A partir de este momento la vacuna estará sujeta a dos tipos de controles más. Por una parte, la empresa fabricante deberá llevar un control de calidad de la producción que pueda asegurar que el producto que

se está produciendo cumple con las características de aquel que se autorizó para su comercialización. Por otra parte, en caso de producirse alguna reacción adversa o inesperada en condiciones de campo, los veterinarios o autoridades sanitarias deberán reportarlo para tomar las medidas que sean oportunas y que pueden oscilar desde un simple expediente informativo a la retirada del producto.

Como vemos, el proceso que lleva desde el conocimiento meramente científico hasta la comercialización de una vacuna es largo y está delimitado por una serie de controles que se llevan a cabo con el fin de asegurar que el producto que se administra a los animales es seguro y eficaz. Todo este proceso, aun en el mejor de los casos puede ocupar entre 5 y 10 años y comporta la participación de científicos, técnicos de laboratorio, veterinarios de campo y del personal que afronta los aspectos administrativos y legales del proceso. ■

Las vacunas DIVA



Lillianne Ganges Espinosa
Investigadora
lillianne.ganges@cresa.uab.cat

Investigadora del CReSA y responsable de la línea de investigación sobre Patogenia y profilaxis de infecciones por Pestivirus del CReSA. Principalmente, sus estudios se centran en peste porcina clásica.

Estas vacunas no tienen nada que ver con las cantantes de ópera. El término fue acuñado en el año 1999 por el doctor en veterinaria J. T. van Oirschot del Central Veterinary Institute en Holanda. Este término no es más que un acrónimo (D.I.V.A) en inglés: *differentiating infected from vaccinated individuals* que en castellano significa: diferenciación de individuos vacunados de infectados. El uso del término DIVA está ampliamente aceptado en la actualidad y además de su aplicación en veterinaria, la estrategia de vacunas DIVA también se aplica al campo de la salud pública.

Las vacunas DIVA surgen por la necesidad de establecer medidas de control sólidas para erradicar enfermedades en sanidad animal, evitando el sacrificio innecesario de animales no infectados, así como para controlar la posible entrada de estas enfermedades en aquellos países donde las mismas están erradicadas desde hace tiempo.

La generación anterior a las vacunas DIVA se engloba dentro de lo que se

conoce bajo el término de vacunas clásicas. Dentro de este tipo de vacunas se encuentran las vacunas vivas atenuadas (el agente atenuado) o las vacunas inactivadas (el agente inactivado). Estas vacunas, principalmente las vivas atenuadas, son muy eficientes en términos de protección clínica y se utilizan desde hace muchos años, con muy buenos resultados en el control de muchas enfermedades en los animales y en las personas. De hecho, una vacuna viva atenuada fue utilizada para erradicar la viruela humana en el mundo. Sólo desde el punto de vista veterinario, existe una desventaja práctica en este tipo de estrategia. La que se atribuye al carácter no marcador de la respuesta inmune que indu-

pasa, actualmente, por el desarrollo y utilización de vacunas DIVA. Este tipo de vacunas deben inducir una respuesta protectora eficaz, ser más seguras que las vacunas clásicas y permitir la discriminación serológica entre los animales vacunados y aquellos infectados. Por lo tanto, una vacuna DIVA también es considerada como una vacuna marcadora. El carácter marcador viene dado por el hecho de que estas vacunas tienen como mínimo, una proteína antigénica o epítipo menos que el agente infeccioso en cuestión. De esta forma la vacuna induce una respuesta inmune sólo frente a los antígenos o epítopos que contiene. Por el contrario, los animales que no están vacunados, pero

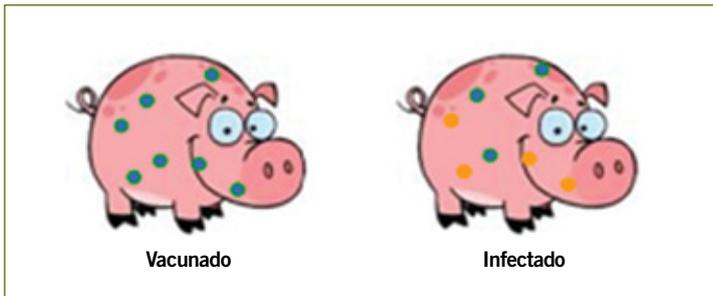
Una vacuna DIVA también es considerada como una vacuna marcadora

cen. Esto quiere decir que la respuesta inmune conferida por estas vacunas (principalmente de anticuerpos) es indistinguible entre animales vacunados y animales infectados. Esta situación dificulta el control y erradicación de las enfermedades en producción animal, además de dificultar el movimiento y exportación de animales y sus productos entre países. Por lo tanto, existe una fuerte polémica sobre la conveniencia de utilizar este tipo de vacunas en veterinaria.

El camino para resolver el dilema existente con las vacunas clásicas

sí infectados por el agente, inducirán una respuesta inmune frente a todos los epítopos del agente infeccioso. Así pues, resulta esencial que una vacuna DIVA o marcadora se utilice en conjunción con una prueba de diagnóstico diferencial.

Para poder obtener una vacuna DIVA es necesario utilizar técnicas de ADN recombinante. El desarrollo alcanzado durante los últimos años en este campo ha favorecido a la obtención de candidatos a vacunas DIVA, surgiendo una nueva generación de vacunas más seguras que las vacunas clásicas.



Animales vacunados desarrollan anticuerpos solo frente a la proteína X (●) pero no frente a la proteína Y. Animales infectados desarrollan anticuerpos frente a X (●) y frente a Y (●).

proteína E2 (principal determinante inductor de anticuerpos frente al virus). Los cerdos vacunados con una vacuna de subunidades que expresa E2, sólo desarrollarán anticuerpos frente a esta proteína, mientras que en los animales infectados se detectarán anticuerpos frente a la E2 y también frente al resto de proteínas virales. Estos anticuerpos son diferenciados por la técnica de ELISA, utilizando una segunda glicoproteína viral, la Erns, capaz también de inducir anticuerpos neutralizantes frente al virus. Así pues, se utilizarán dos ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas). Uno de ellos detecta anticuerpos frente a la E2 (cerdos vacunados) y otro detecta anticuerpos frente a la Erns (infectados, los que serán positivos también a E2). Aunque esta vacuna esta licenciada para su uso no ha demostrado ser más efectiva que la vacuna viva atenuada. Por lo tanto la búsqueda de una estrategia DIVA eficaz frente a esta enfermedad aún está en fase de investigación. ■

Dentro de las estrategias utilizadas para crear una vacuna DIVA se encuentran principalmente las vacunas de subunidades. Estas expresan sólo aquella proteína del agente infeccioso importante en conferir en el hospedador una respuesta inmune frente al mismo. Otras estrategias de vacunas DIVA descritas, son las vacunas ADN, las vacunas basadas en vectores virales que no replican de forma eficiente (defectivas en replicación), las vacunas peptídicas, etc.

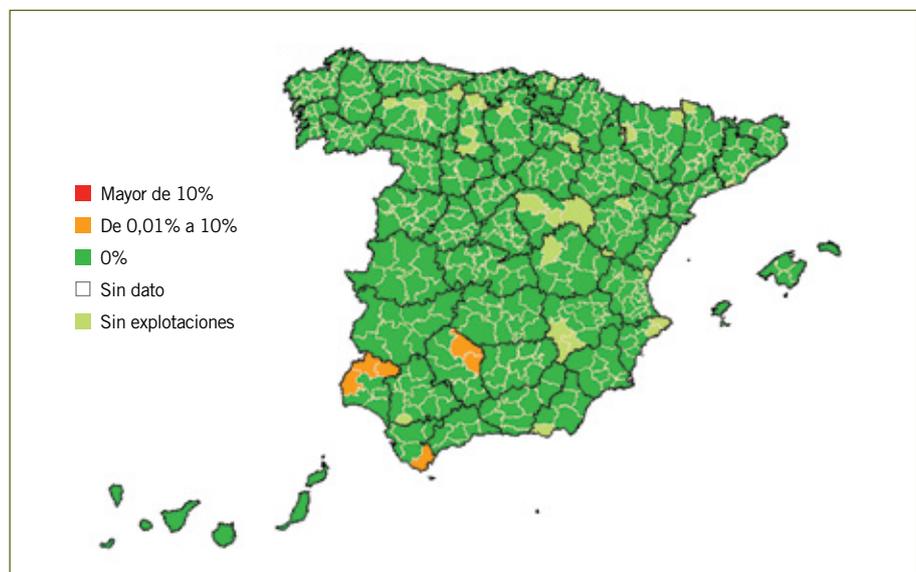
enfermedades que también provocan graves repercusiones económicas en ganadería, tales como la fiebre aftosa y la peste porcina clásica. Ponemos como ejemplo el caso de la peste porcina clásica, ya que frente a este virus se ha desarrollado una vacuna de subunidades que expresa la glico-

Para poder obtener una vacuna DIVA es necesario utilizar técnicas de ADN recombinante

Mapa de prevalencias de la enfermedad de Aujeszky en España en el año 2011 (Fuente: RASVE).

Cabe destacar que la estrategia de vacunas DIVA, acompañadas de un método de diagnóstico diferencial, ha sido utilizada de forma muy eficiente en el control de dos importantes enfermedades en veterinaria. La primera es la pseudorrabia o enfermedad de Aujeszky que afecta el ganado porcino con severas consecuencias, y que prácticamente está erradicada en España. La segunda enfermedad controlada mediante esta estrategia es la de la rinotraqueítis infecciosa bovina. Ambas enfermedades son ocasionadas por virus muy parecidos del género Herpesvirus.

Dentro de los grandes retos que existen actualmente en el desarrollo de vacunas y métodos de diagnóstico DIVA en sanidad animal, está el conseguir una estrategia de este tipo aplicable al control de otra serie de



La vacunación como vía para la erradicación



Joan Pujols Romeu
Investigador
joan.pujols@cresa.uab.cat

Investigador de CReSA-IRTA en la línea de investigación de arbovirus y artrópodos vectores

Los estragos de la peste bovina en Sudáfrica (1897). Col·lecció Onderstepoort.



Probablemente, el papel que han jugado las vacunas en la prevención de enfermedades se ha infravalorado a menudo. Pero sin duda, con la vacunación se han salvado más vidas y se ha salvaguardado más la producción animal que con el resto de actividades médicas y veterinarias combinadas. Las vacunas han hecho disminuir radicalmente el número de casos de enfermedad y han sido una herramienta necesaria, aunque no suficiente, para la erradicación de enfermedades como la viruela y la peste bovina. Además están teniendo también un papel impor-

tante en algunas enfermedades casi olvidadas en los países desarrollados como la poliomielitis, las paperas y el sarampión en medicina humana, o la fiebre aftosa, la peste porcina clásica y la enfermedad de Aujeszky en medicina veterinaria.

En general el término erradicación ha sido utilizado para definir la eliminación de enfermedades en una doble acepción: en un sentido global, implica la extinción del agente y, en consecuencia, no es necesario mantener las medidas preventivas; y de forma más limitada, comporta la eliminación de la enfermedad dentro de una región, zona o área, lo que supone continuar manteniendo las medidas de prevención para evitar la reintroducción, como son esencialmente las restricciones al comercio, la vacunación y las certificaciones analíticas periódicas.

En una primera aproximación, no todas las enfermedades producidas por virus son candidatas a la erradicación, ya que concurren un gran conjunto de factores interconectados. Por ejemplo, los factores ecológicos. Así, las enfermedades transmitidas por vectores o las que disponen de un número variado de huéspedes tendrían una menor probabilidad de éxito en su erradicación.

Para erradicar una enfermedad, son factores necesarios pero no suficientes la disponibilidad de pruebas de diagnóstico y de vacunas eficaces, es-

tudios epidemiológicos que sustenten la aplicación de medidas de intervención efectivas y seguras, y fuentes económicas basadas en la estimación real de costes. Además, son claves la participación de los actores afectados y la sensibilización de la opinión pública y de los estamentos políticos. Pero también hay que considerar otros factores, como se ha demostrado en países subdesarrollados donde la inversión en la infraestructura veterinaria de campo proporciona mejores resultados que las campañas masivas de vacunación.

En medicina humana, los sistemas de salud pueden asumir la eliminación de enfermedades a nivel nacional, como sucedió con la viruela. Así, cuando se inició la campaña de erradicación de la viruela en 1967, un 85% de los países ya habían conseguido eliminarla en aquel momento. Respecto a la poliomielitis, una tercera parte de los países ya eran libres en 1988, al inicio de la campaña.

En medicina veterinaria, las campañas de control global también se inician cuando un número importante de países obtienen un estatus libre (peste bovina, peste de los pequeños rumiantes, Aujeszky, tuberculosis, brucelosis). En estos casos, el elevado coste de mantenimiento de las medidas de prevención y control facilita acometer una acción de erradicación a nivel global. La erradicación global

Las enfermedades transmitidas por vectores o las que disponen de un número variado de huéspedes tendrían una menor probabilidad de éxito en su erradicación

facilita la necesaria asistencia a los países endémicos y la provisión de fondos para fortalecer la estructura sanitaria, proveer las vacunas necesarias y completar el conocimiento epidemiológico. Un buen ejemplo de cooperación internacional se dio para obtener la erradicación de la peste bovina. Hoy parece increíble que en pleno siglo XXI ésta sea solamente la segunda vez que se pueda anunciar la erradicación global de una enfermedad. Primero, hace unas décadas, correspondió a la viruela humana (1980); ahora le ha llegado el turno a la peste bovina, una enfermedad que afectó a millones de animales.

El programa mundial para la erradicación de la peste bovina, iniciado por segunda vez en 1994 y coordinado por la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) en colaboración con la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) y la ONU (Organización de las Naciones Unidas), ha sido la herramienta organizativa que ha conseguido encarrilar los esfuerzos de los diferentes países para conseguir con éxito su eliminación global. Para Bernat Vallat, Director General de la OIE, se trata del mayor éxito, no sólo de la ciencia, sino de la cooperación local e internacional. Puntualiza, “el control progresivo es un éxito que se ha de atribuir a los servicios veterinarios de los países afectados y que, en muchas ocasiones, han tenido que trabajar en

condiciones de extrema precariedad”. La noticia de la erradicación ha sido largamente esperada. Desde sus primeras descripciones en tiempos de los romanos, siguieron epidemias continuas a lo largo de la historia, capaces de mermar el 90% de la población de los efectivos bovinos. Tanto es así, que sus efectos condujeron a la creación de las primeras facultades de Veterinaria en Europa. En 1889 aparece en



Algunos signos de peste bovina en un ternero infectado por morbilivirus: abatimiento, lagrimeo mucopurulento intenso y salivación abundante. (Texas A&M University).

África, a través de la importación de animales procedentes de la India, debido a las necesidades provisión del ejército italiano en el norte de África, causando la desaparición de entre el 80% y el 90% del ganado bovino y originando uno de los episodios de hambre más catastróficos en una zona, ya de por sí muy castigada por la sequía y otras muchas enfermedades. El salto del virus desde el continente africano a Brasil (como consecuencia de la importación de un cebú infectado),

junto con el recuerdo de las continuas epidemias provocadas por esta enfermedad, disparan definitiva e irreversiblemente el inicio de la cooperación internacional para luchar contra las enfermedades animales, desembocando en la creación de la OIE en 1924.

El desarrollo en 1957 de una vacuna eficaz frente al Morbillivirus causante de la peste bovina (virus de la misma familia que el sarampión o el moquillo canino) permitió iniciar el proceso de erradicación de la enfermedad. Un primer intento internacional durante los años 60 y 70, sustentado en una campaña de vacunación masiva, pudo controlar la peste bovina en Asia y África. Sin embargo, la persistencia del virus en poblaciones aisladas, no solamente de bóvidos, sino también de otras especies animales tales como ovejas, cabras y cerdos, que podían actuar como reservorios naturales del virus, facilitó la reaparición de la enfermedad en África, volviendo a difundirse por Asia durante los años 80. Desde entonces, nuevos y mejores programas globales de vacunación y vigilancia permitieron la erradicación definitiva de la enfermedad.

Actualmente, el riesgo de reemergencia quedaría reducido al riesgo latente de posibles accidentes o rupturas de la seguridad de los laboratorios de investigación y de producción de vacunas que aún mantienen el virus, abriendo el debate que todavía hoy continúa sobre la conveniencia o no de mantener los stocks del virus de la viruela humana. Así, la eliminación de un agente no significaría la extinción definitiva hasta abordar la eliminación de stocks en poder de laboratorios, por el riesgo biológico que esto representa de una nueva reintroducción. ■

La vacuna de los tres siglos



Bernat Pérez de Val
Investigador
bernat.perez@cresa.uab.cat

Investigador del CReSA responsable de la investigación en tuberculosis dentro de la línea de infecciones zoonóticas bacterianas y resistencia a antimicrobianos. Responsable del diagnóstico de micobacteriosis (servicio por encargo del Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca, Alimentació i Medi Natural de la Generalitat de Catalunya).

A finales del siglo XIX, el médico alemán Robert Koch reportó el descubrimiento de la bacteria que causaba la tuberculosis (1882), denominada científicamente *Mycobacterium tuberculosis* y coloquialmente bacilo de Koch. Hoy sabemos que esta bacteria ha coexistido con el ser humano durante miles de años y también sabemos que fue sufriendo mutaciones que dieron lugar a nuevas especies con mayor afinidad para infectar animales domésticos. Así, por ejemplo, surgió *Mycobacterium bovis*, la especie causante de la tuberculosis bovina pero que al mismo tiempo tiene la capacidad de “saltar la barrera de especies” y causar tuberculosis en humanos.

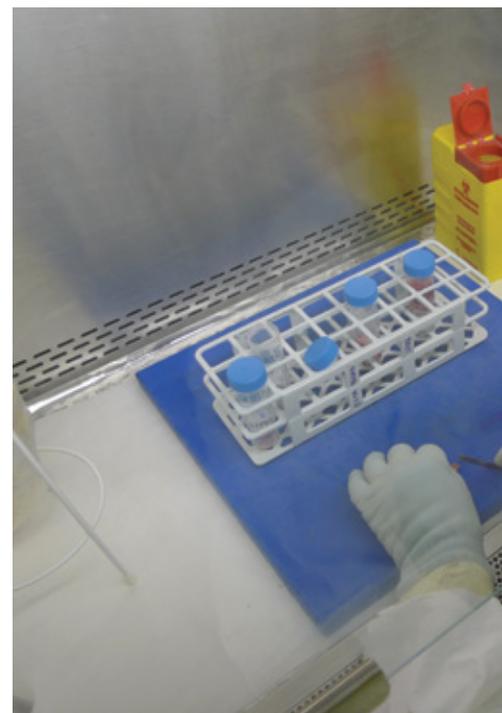
Paradójicamente, es también Koch quien ostenta el primer fracaso para lograr una vacuna contra la tuberculosis. Se trataba de una “vacuna subunidad” basada en un filtrado de proteínas del bacilo en cultivo conocido como derivado proteico purificado (DPP) o tuberculina. El compuesto,

que partía de resultados prometedores en cerdos, fue un completo fracaso en un ensayo clínico realizado en 1890 en 1700 pacientes. A pesar de ello, la reacción de hipersensibilidad retardada producida en el punto de inoculación de la tuberculina es aún utilizada en el diagnóstico de la tuberculosis y se conoce como la prueba de Mantoux.

Por lo que se refiere al tratamiento profiláctico de la tuberculosis, a día de hoy, más de ciento veinte años después del intento de Koch, todavía carecemos de una vacuna efectiva, mientras que más de 150.000 personas se infectan cada día en el mundo y entre 1,5 y 2 millones mueren cada año a causa de la tuberculosis.

BCG, LA PRIMERA VACUNA DEL SXX

Tras el fracaso de Koch, el primer logro importante se consiguió en 1925 después una serie de experimentos realizados en el Instituto Pasteur. Ese año, el microbiólogo Albert Calmette



y el veterinario Camile Guerin obtienen la primera vacuna contra la tuberculosis basada en una cepa de *M. bovis* que había perdido su virulencia después de múltiples subcultivos en medio de patata biliada glicerizada. En un nuevo brote de originalidad se denominó a la cepa vacunal resultante Bacilo de Calmette-Guerin, más popularmente conocida por sus siglas BCG.

La idea de Calmette y Guerin era simple: para tener inmunidad frente a la infección tuberculosa era necesaria la

El bacilo de Koch ha coexistido con el ser humano durante miles de años y ha ido sufriendo mutaciones que han dado lugar a nuevas especies con mayor afinidad para infectar animales domésticos



Manipulación de muestras infectadas por micobacterias en cabina de bioseguridad.

presencia de bacilos tuberculosos en el organismo. Así, en 1927, se estableció el primer estudio de eficacia de BCG en más de 20000 recién nacidos, dando a luz a la primera vacuna del siglo XX. Lamentablemente, el camino de BCG empezó de forma trágica y el éxito inicial de la vacuna quedó pronto eclipsado por el conocido como “desastre de Lübek”, donde 77 de 251 recién nacidos murieron debido a la administración de la vacuna BCG contaminada con *M. tuberculosis* virulento.

Pese a este suceso, durante muchos años BCG ha sido (y aún es) la única vacuna disponible frente a la tuberculosis. Más de 4.000 millones de personas han sido inmunizadas con BCG, que ha representado un instrumento eficaz para prevenir la tuberculosis extrapulmonar infantil. No obstante, su eficacia frente a la tuberculosis pulmonar en adultos ha sido variable. Se

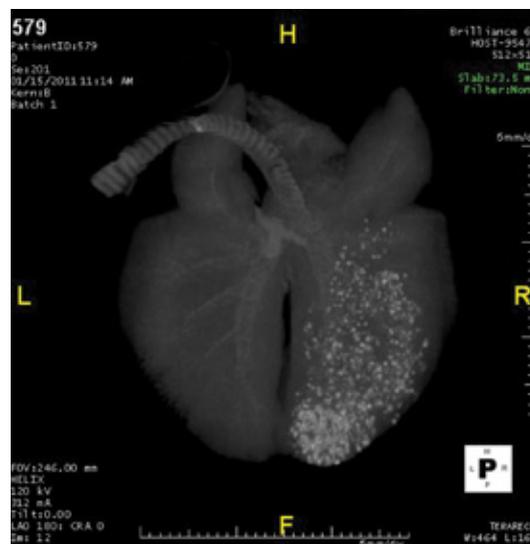
atribuyen distintos motivos ambientales y genéticos a las limitaciones de la eficacia de BCG, entre los más relevantes destaca la exposición previa a micobacterias ambientales que comparten algunos antígenos con BCG y generan una inmunidad frente a la propia vacuna.

A nivel de investigación veterinaria, la vacunación con BCG es una opción que, a la espera de la aparición de vacunas de nueva generación, también está siendo evaluada experimentalmente para su posible aplicación en campañas de control de la tuberculosis en reservorios silvestres (como el tejón en el Reino Unido o Irlanda, el jabalí en España, los didélfidos en Nueva Zelanda o el ciervo de cola blanca en Estados Unidos) o en el ganado doméstico (bovino y caprino) cuando registra elevadas prevalencias.

Radiografía que muestra los típicos nódulos causados por la tuberculosis en el pulmón.

UNA NUEVA GENERACIÓN DE VACUNAS

Después de varias décadas sin tentativas firmes para mejorar la eficacia



de BCG, la investigación en nuevas vacunas de tuberculosis sufrió una inflexión a partir de 1993, cuando la Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad como una emergencia global. En la última década se han producido avances significativos en el desarrollo de nuevos candidatos vacunales y en la actualidad, 15 candidatos se encuentran en fase de ensayos clínicos. Éstos están concebidos en base a 3 estrategias: el reemplazo de BCG (vacunas vivas recombinantes), el refuerzo tras una inmunización previa con BCG (vectores virales o vacunas subunidad) y vacunas post-exposición con fines inmunoterapéuticos. Algunos de estos candidatos, junto con otros prototipos vacunales, también están siendo evaluados experimentalmente en animales domésticos (terneros y cabras) que, en su calidad de huéspedes naturales de la tuberculosis, sirven como modelos eficaces para el desarrollo de vacunas humanas y a su vez para el desarrollo de vacunas de uso veterinario.

En los próximos años, casi un siglo y medio después de la primera tentativa realizada por Koch, tendremos disponible una nueva generación de vacunas para hacer frente a la tuberculosis humana y animal. Estas vacunas, junto con los nuevos avances en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, tienen el ambicioso objetivo de contribuir la erradicación de la tuberculosis a mediados del siglo XXI, completando así un objetivo perseguido en los últimos tres siglos. Una larga historia de pequeños avances y grandes fracasos, el éxito de la cual, como en casi todo, se deberá a la suma de mentes creativas, la unión de esfuerzos y la perseverancia. ■

Vacunas universales: café para todos



Ayub Darji
Investigador
ayub.darji@cresa.uab.cat

Investigador de CReSA-IRTA de la línea de investigación en patogenicidad, diagnóstico, epidemiología y control de infecciones víricas aviares.

La influenza, comúnmente conocida como gripe, es una enfermedad infecciosa causada por un virus de ARN que afecta tanto a personas como a animales. Quien más y quien menos, todos hemos sufrido los síntomas más comunes de la gripe, que a menudo se confunde con otras enfermedades como el resfriado común, causado por otros virus distintos. La influenza se presenta como epidemias de gravedad variable en invierno (gripe estacional) y, ocasionalmente, en forma de pandemia, como las que recientemente han tenido tanto eco en nuestros medios (gripe

pandémica). Aunque varía considerablemente de año en año, se estima que las epidemias de gripe estacional producen entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave y entre 250.000 y 500.000 muertes cada año en todo el mundo.

Sin lugar a dudas, no existe mejor manera de prevenir la gripe que la vacunación. La fabricación de vacunas antigripales tiene un elevado nivel de complejidad y exige un alto grado de especialización, en parte debido a que cada año ha de hacerse un nuevo prototipo vacunal basándose en los virus que han circulado la temporada anterior en la zona. Esto se debe a la enorme capacidad que tienen los virus de la gripe de mutar y variar, entre otras razones, para escapar a la presión inmunológica a la que le someten las vacunas. Las vacunas de la gripe comercializadas actualmente son inactivadas o vivas atenuadas, y se producen a gran escala en huevos embrionados de pollo, lo que dificulta

que se pueda disponer de las cantidades necesarias a tiempo en ocasiones de emergencia. Es lo que sucedió en la pandemia de gripe del 2009, que afortunadamente no fue tan nociva como se temió en su momento. En cualquier caso, la llamada de emergencia permitió que los primeros lotes de vacuna estuvieran disponibles en los tres meses después de iniciarse el proceso.

Las vacunas de la gripe comercializadas actualmente se producen a gran escala en huevos embrionados de pollo

La demanda de vacunas capaces de proteger frente al mayor número de virus de la gripe distintos, con mayor eficacia y que puedan producirse de forma rápida y flexible en respuesta a una epidemia o a una pandemia ha generado grandes esfuerzos de investigación. Veamos algunos ejemplos.

Las vacunas recombinantes de subunidades típicamente incluyen sólo los antígenos (proteínas que estimulan mejor el sistema inmune) en lugar de todas las moléculas que forman un



Aislador para pollitos para estudios de infecciones experimentales con el virus de la gripe.



microbio o un virus. La identificación de estos antígenos es un proceso difícil y laborioso que exige un enorme esfuerzo de investigación básica. Una vez identificados, pueden ser purificados directamente del microbio o, desde hace menos tiempo, pueden ser fabricados a gran escala utilizando la tecnología del ADN recombinante. Este tipo de vacunas se ha utilizado con éxito para proteger experimentalmente contra multitud de patógenos, y se comercializan actualmente contra la hepatitis B y contra el virus del papiloma humano.

A pesar de que no existe ninguna vacuna de subunidades contra la gripe en el mercado, se ha demostrado experimentalmente la eficacia de una vacuna basada en la hemaglutinina del virus de la gripe, la proteína responsable de unir el virus a la célula

Determinación de la viabilidad de los huevos embrionados por por transiluminación (CDC/ Laura R. Zambuto).

que va a ser infectada. Esta proteína recombinante, una vez purificada, es capaz de estimular una respuesta de anticuerpos capaz de bloquear la infección. No obstante, en la mayoría de los casos, la protección es homóloga y se limita sólo al virus del que procede el gen de la hemaglutinina usado para hacer la vacuna.

Una versión más moderna de este tipo de vacunas es la vacunación directa con vectores de expresión que contienen el gen que se quiere expresar, en lugar de utilizar la proteína purificada. Las vacunas ADN consisten en inocular en el animal el ADN que codifica por la proteína de interés. En la mayoría de los casos, el ADN se inyecta en forma de plásmido (molécula circular de ADN), que es capaz de entrar en las células y utilizar la maquinaria de las mismas para expresar el gen de interés. El sistema inmune del individuo hará el resto al reconocer como extraño el antígeno que se exprese. El ADN es inocuo para el animal, por lo que este método resulta muy seguro para el individuo.

Las vacunas basadas en vectores virales o bacterianos se basan en un principio prácticamente idéntico al descrito para las vacunas ADN, pero el gen de interés se incluye dentro de un virus o una bacteria apatógena para intentar aprovechar al máximo sus capacidades de infección y estimulación del sistema inmune.

Merece la pena destacar que, aunque en su concepción más amplia un antígeno vacunal se describe como una proteína inmunogénica, en ocasiones no siempre se utiliza la proteína completa, sino un fragmento de una proteína o incluso unos pocos péptidos

inmunogénicos. La ventaja de estos últimos es que pueden obtenerse sintéticamente, lo que facilita la producción de vacunas al no requerir ni cultivo celular ni propagación en huevos.

Teóricamente, una vacuna universal contra la influenza proporcionaría protección contra todas las cepas del virus de la influenza, sin necesidad de ser actualizada o reformulada cada año para proteger contra nuevas cepas de gripe estacional o pandémica. Las dianas favoritas con las que se está ensayando incluyen porciones conservadas entre todos los subtipos de la influenza de la hemaglutinina, la proteína M2 (localizada en la envoltura viral) y la proteína NP (necesaria para la replicación del virus). Últimamente se ha demostrado que estas preparaciones producen anticuerpos capaces de combatir las infecciones en ratones, hurones y monos.

En nuestro laboratorio, estamos intentando obtener una vacuna experimental capaz de estimular respuesta inmune frente a aquello común en todas las hemaglutininas, que tiende a permanecer constante de una cepa de influenza a otra. En teoría, los anticuerpos generados deberían ser capaces de reconocer y neutralizar múltiples cepas de gripe.

En el futuro, las técnicas de producción de vacuna flexibles y la disponibilidad de nuevas formas de presentación de antígenos y adyuvantes deberían hacer posible el desarrollo más rápido de vacunas contra la gripe, a mayor escala y de forma más eficiente, de gran importancia en futuras nuevas pandemias. Estos desarrollos permitirán protegernos mejor contra las “malas influencias”. ■

Desde Pamplona con bacterias

Entrevistamos a Virginia Aragón, investigadora de CReSA-IRTA, que nos explica su trayectoria profesional y nos muestra la situación actual de la investigación de vacunas veterinarias usadas en sanidad animal: logros, factores de éxito y tendencias de futuro.



Dra. Virginia Aragón Fernández

Investigadora
virginia.aragon@cresa.uab.cat

Profesión:

Investigadora

Otra profesión soñada:

Investigadora exenta de burocracia

Una película:

Betty Blue
(dirigida por Jean-Jacques Beineix)

Una música: casi

toda, algunos de mis grupos favoritos son B52, La Unión o las Dixie Chicks

Un libro: Madre del arroz (de Rani Manicka)

Un personaje:

Todos aquellos que sin mayor formación han peleado por dar una educación a sus hijos

Un lugar:

Los Alpes en invierno

Virginia, ¿podrías explicarnos brevemente tu trayectoria en el campo de las vacunas?

Llevo casi 20 años trabajando en patología bacteriana. Estos estudios consisten en descifrar cómo las bacterias son capaces de producir enfermedades e identificar los factores que son esenciales en su virulencia. Estos factores son los que luego hay que intentar bloquear con las vacunas. Empecé en el mundo de la investigación haciendo mi tesis en la Universidad de Navarra sobre brucelosis, una enfermedad que afecta tanto a los animales como al hombre. Durante ese tiempo trabajé en la caracterización de un polisacárido de membrana externa, que era útil para diferenciar animales infectados de vacunados.

Y después de la tesis, ¿qué hiciste?

Tras obtener mi título de doctora me trasladé a EE.UU. donde me incorporé a grupos de investigación en

salud humana. El primer laboratorio donde trabajé fue el del Dr. Lawrence Dreyfus, de la University of Missouri en Kansas City. Allí mis estudios se centraron en una toxina de *Escherichia coli* y sus efectos en las células. Posteriormente me trasladé a Chicago y me incorporé al grupo del Dr. Nicholas Cianciotto en Northwestern University. Aquí mis estudios se centraron en los factores de virulencia secretados por *Legionella pneumophila*. Finalmente, pasé un corto periodo en el laboratorio del Dr. Eric Hansen en la University of Texas-Southwestern Medical School en Dallas. En este laboratorio me dediqué a identificar las partes de una proteína de *Moraxella catharralis* que eran esenciales para la adhesión de la bacteria a las células.

Pero no te quedaste en América...

No. Después de casi 7 años en EE.UU. volví y me incorporé al CReSA donde me he centrado en estudiar los mecanismos de virulencia del patógeno porcino *Haemophilus parasuis* con el fin de mejorar las vacunas actuales.

O sea, trabajas con vacunas porcinas... ¿son como las humanas?

Conceptualmente las vacunas humanas y veterinarias responden a la misma necesidad de prevenir las enfermedades infecciosas. Sin embargo, las vacunas humanas requieren unos

mayores controles de seguridad y el aspecto económico (el coste de la dosis vacunal) no adquiere una importancia tan grande como en las vacunas de uso en animales de producción. Es una limitación importante a tener en cuenta a la hora de dirigir la investigación en este campo. Eso sí, el diseño de cada vacuna (moléculas a incluir, el adyuvante a usar, la ruta de administración,...) dependerá del patógeno que se quiera controlar. Uno de los problemas que se afrontan en ambos campos es la obtención de vacunas que protejan frente a todas las cepas o biotipos de cada patógeno.

Como por ejemplo...

En salud humana es muy conocido el caso del virus de la gripe, cuya vacuna debe adaptarse cada año a las cepas circulantes. La obtención de una vacuna que pueda proteger frente a todas las cepas conocidas es un objetivo de claro beneficio para la salud como económico. En nuestro caso, el objetivo es el mismo pero con la bacteria *Haemophilus parasuis*, que presenta mucha variedad de cepas y cuyas vacunas actuales no protegen frente a todas ellas.

¿Cuáles consideras los mayores logros en el desarrollo de vacunas en el campo de la sanidad animal?

La mayoría de los éxitos vacunales en sanidad animal se centran en va-

cunas frente a virus, ya que es prácticamente la única herramienta que se puede usar en estos casos. Hay vacunas registradas frente muchas enfermedades. Las vacunas tradicionales se basaban en virus inactivados o atenuados, que representaban un gran peligro de por fallos en la inactivación o reversión de virulencia. Recientemente la vacuna frente al circo virus porcino tipo 2 ha resultado un gran éxito. Se basa en una sola de las proteínas de virus y se ha producido utilizando técnicas moleculares, que hacen que la vacuna sea muy segura. También hay que decir que este es un virus pequeño y relativamente sencillo, y estrategias similares no han funcionado con otros virus grandes, como el de la peste porcina africana o con patógenos más grandes como las bacterias y los parásitos.

¿De qué crees que depende el éxito de nuevos desarrollos?

En muy pocos casos una vacuna efectiva puede diseñarse sin buenos conocimientos básicos de la enfermedad. Es necesario conocer a fondo cómo se produce la enfermedad y qué factores del microorganismo están implicados. No se puede extrapolar lo que funciona con un patógeno a otro. En mi opinión el éxito de un buen desarrollo depende principalmente del conocimiento básico y por supuesto de que estén involucrados buenos investigadores, con rigor científico pero con suficiente imaginación.

Y en estos tiempos de recortes presupuestarios...

Por supuesto que un presupuesto adecuado ayuda, y además favorece que los investigadores puedan centrarse en los problemas científicos y no se dispersen en buscar financia-

ción continuamente. El trabajo en investigación es una carrera de fondo con un motor que cuando se para es difícil de volver a arrancar, los avances ya te han dejado atrás. Además, hoy en día es esencial tener buenas colaboraciones; el aunar esfuerzos hace más probable el éxito y evita la competencia con otros grupos, que puede llevar al desperdicio de fondos.



Edificio de Medicina en Northwestern University (Chicago), donde la Dra. Aragón realizó estudios con *Legionella pneumophila*.

¿Qué vacunas faltan en sanidad animal?

Muchas, sería imposible nombrarlas todas. Por ejemplo en el campo de la bacteriología, se ha ralentizado el desarrollo de nuevas vacunas ya que se dispone de otras herramientas de control como son los antibióticos. Sin embargo, la aparición de microorganismos resistentes a uno o varios antibióticos ha recalado nuevamente la importancia de las vacunas en este ámbito. Si queremos empezar a retirar o al menos disminuir el uso de los antibióticos en sanidad animal tenemos que dar a los productores otras herramientas efectivas para combatir las enfermedades. Las vacunas frente a enfermedades producidas por bacterias serán esenciales en este aspecto. El mismo mensaje se puede aplicar a los parásitos, cuya complejidad dificulta aún más la producción de

vacunas eficaces, pero que son de una gran importancia por la aparición de resistencias a antiparasitarios.

¿Cuáles crees que son las tendencias de futuro en vacunas veterinarias?

En mi opinión, el futuro de las vacunas en veterinaria va de la mano de desarrollos diagnósticos que permitan la diferenciación de animales infectados y vacunados. Este tipo de vacuna se denomina DIVA o vacuna marcada. Las vacunas marcadas son esenciales para enfermedades que puedan suponer el cierre de fronteras y así parar la exportación de animales o sus productos. Dentro de este concepto, las vacunas para cada enfermedad deberán adaptarse a hacer frente al patógeno correspondiente.

Y en el CReSA, ¿estáis preparados para estas tendencias?

El CReSA dispone de excelentes investigadores con experiencia en diversos ámbitos de la sanidad animal, que aportan conocimientos complementarios y hacen posible un abordaje completo de muchas enfermedades. Sin embargo, la dificultad para atraer postdoctorales (la poca financiación para este tipo de plazas, las hace extremadamente competitivas) puede hacer mella en las capacidades del centro, ya que este tipo de personal es una excelente fuente de nuevas ideas y tecnología.

Pensando en el trabajo que estás realizando en estos momentos, ¿de-searías...

Encontrar una estrategia sencilla que sea útil en el control de las enfermedades bacterianas respiratorias del cerdo. Sería ideal que sirva para más de un patógeno, aunque esto no es sencillo. ■



Dra. Elisabet Rodríguez González
Responsable de Comunicación
elisabet.rodriguez@cresa.uab.cat

Responsable de Comunicación del CReSA. Diseño y coordinación de las actividades de promoción del centro y de las acciones de divulgación científica y de la innovación, dirigidas tanto al sector agropecuario como al público general.

UNA PROTEÍNA PORCINA POTENCIA LA RESPUESTA DE UNA VACUNA FRENTE A LA PESTE PORCINA CLÁSICA

Joan Tarradas y col. Vet Immunol Immunopathol. 2011; 15;142(3-4):243-51.

La peste porcina clásica es una de las enfermedades infecciosas más importantes del cerdo. Esta causada por un virus del género Pestivirus y es endémica en Asia, en muchos países de Centroamérica y Sudamérica, y en algunos de Europa del Este. La Unión Europea se considera como una zona de alto riesgo de reemergencia de la enfermedad por la alta densidad en la población porcina y su cercanía con países de Europa del Este. Por ello, se hace necesario el desarrollo de nuevas vacunas más eficaces. Investigadores del CReSA han comprobado que la administración de una proteína porcina (la quimioquina CCL20) es capaz de potenciar la respuesta celular y humoral de una vacuna de ADN frente al virus de la peste porcina clásica e inducir una protección. El principal componente de esta vacuna es la glicoproteína E2 de la envoltura del virus de la peste porcina clásica, la mayor diana de los anticuerpos neutralizantes durante la infección.



NUEVAS VACUNAS BASADAS EN DENDRÍMEROS PROTEGEN FRENTE A LA PESTE PORCINA CLÁSICA

Joan Tarradas y col. Vaccine. 2011; 10;29(26):4422-9.

En muchos países, la vacunación frente a la peste porcina clásica sólo se permite en situaciones de emergencia, ya que no es posible diferenciar animales vacunados de infectados. Sin embargo, es necesario establecer medidas de control que permitan erradicar la enfermedad, evitando el sacrificio innecesario de animales no infectados, y controlar su posible entrada en aquellos países donde está erradicada desde hace tiempo. Investigadores del CReSA han desarrollado un nuevo candidato a vacuna DIVA (acrónimo en inglés: differentiating infected from vaccinated individuals) que permite diferenciar individuos vacunados de infectados y que ha demostrado una protección parcial frente al virus de la peste porcina clásica. Esta nueva vacuna contiene epítomos T y B del virus (es decir, las partes del virus que son reconocidas por los receptores de las células B o de células T del sistema inmunitario) y dendrímeros (macromoléculas tridimensionales que son capaces de presentar estos epítomos al sistema inmunitario).

¿NUEVOS CANDIDATOS PARA LA ELABORACIÓN DE VACUNAS CONTRA LA ENFERMEDAD DE GLÄSSER?

Sonia Pina-Pedrero y col. Microbiology. 2012;158(Pt 2):436-47.
Alex Olvera y col. Vaccine. 2011; 24;29(15):2797-802.

Haemophilus parasuis es el agente causal de la enfermedad de Glässer, una enfermedad re-emergente porcina caracterizada por poliserositis fibrinosa, poliartitis y meningitis. Se han descrito quince serotipos de esta bacteria, que tiene cepas con distinta virulencia, desde altamente virulentas a no patógenas. Las vacunas actuales emplean bacterias inactivadas (bacterinas), pero su uso es limitado por la falta de protección cruzada entre las distintas cepas. Investigadores del CReSA han demostrado que esta bacteria tiene unos genes que codifican unas proteínas de membrana llamadas autotransportadores triméricos. Estas proteínas son capaces de proporcionar una buena respuesta de anticuerpos, tanto de IgG y como de IgA, en suero y en la mucosa nasal, que es protectora. En el experimento realizado, el 57% de los animales vacunados con estas proteínas quedaban protegidos tras ser infectados con un desafío letal. Además, en otros estudios realizados, este grupo de investigación ha comprobado que los autotransportadores monoméricos (también proteínas de membrana de *H. parasuis*) también son expresados durante la infección por *H. parasuis*. Así, han demostrado que tras una infección por esta bacteria, los cerdos son capaces de producir anticuerpos específicos frente a ellas. Además, por lo menos dos de estos genes son conservados en todas las cepas analizadas hasta ahora. En conclusión, estos estudios apoyan el uso de las proteínas autotransportadoras en futuras vacunas contra la enfermedad de Glässer.

DE ADYUVANTES, VACUNAS Y VIRUS: NO HAY RESPUESTAS UNIVERSALES, PERO SÍ SOLUCIONES INDIVIDUALES

Jordi Marqués y col. *Vaccine*. 2011; 26;29(33):5379-85.

Belén Borrego y col. *Antiviral Res.* 2011 Nov;92(2):359-63.



Tras varios años de trabajo en colaboración, investigadores del CReSA, del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias (INIA) y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO) han descrito el potencial adyuvante de una nueva molécula llamada APCH1 en protocolos de vacunación con ADN en porcino. La nueva estrategia se ha probado con dos virus causantes de enfermedades de declaración obligatoria para las que se necesitan vacunas seguras y eficaces: el virus de la peste porcina africana (VPPA), para el que no existen vacunas, y el virus de la fiebre aftosa (VFA), para el que existen vacunas inactivadas específicas de serotipo y que solamente se utilizan en la UE en casos de emergencia. En el presente estudio, la vacuna experimental frente al VPPA resultó incapaz de conferir protección alguna, muriendo todos los animales vacunados a la vez que los controles sin inmunizar, observando, si acaso, una exacerbación de la viremia. Contrariamente, en otro estudio realizado por el mismo grupo, la vacuna diseñada contra el VFA resultó muy eficaz, confirmando un elevado grado de protección. Los estudios realizados demuestran que inducir anticuerpos frente al VPPA puede ser nocivo si éstos no son capaces de neutralizar el virus y que el diseño de una nueva generación de vacunas experimentales promete dar grandes satisfacciones en un futuro no muy lejano.

SE DESARROLLA UN MODELO DE INFECCIÓN EXPERIMENTAL DE TUBERCULOSIS EN CABRAS

Bernat Pérez de Val y col. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 ;18(11):1872-81.



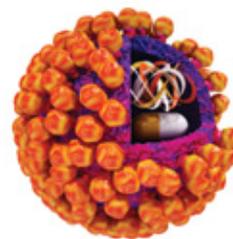
La tuberculosis caprina, causada principalmente por *Mycobacterium caprae*, es una enfermedad endémica en la Península Ibérica que ha ido en aumento en los últimos años. *M. caprae* puede dificultar las campañas de erradicación frente a la tuberculosis bovina y ser responsable de casos de tuberculosis en el hombre. Asimismo, las granjas caprinas afectadas

suponen un riesgo para el ganado bovino y los animales salvajes. Con este objetivo, investigadores del CReSA han desarrollado un modelo fiable de infección vía endobronquial de *M. caprae* en cabras, que permitirá un mejor conocimiento de la enfermedad y ayudará a desarrollar nuevas estrategias para combatir la enfermedad. Además, al ser los patrones de lesiones y la respuesta inmunológica a las micobacterias similares en cabras, grandes rumiantes y humanos, la estandarización de la cabra como modelo animal experimental de tuberculosis representa una alternativa más barata para las pruebas de vacunas prototipo en estas especies.

LAS PSEUDO-PARTÍCULAS DE CALICIVIRUS, ADECUADAS COMO VECTORES VACUNALES FRENTE A ENFERMEDADES VÍRICAS EN CERDOS

Elisa Crisci y col. *Vaccine*. 2012; 23;30(14):2427-39.

Las pseudo-partículas virales (VLPs, del inglés virus-like particles) son partículas parecidas a los virus pero que no son infecciosas, ya que no contienen material genético. Por ello, son muy útiles para desarrollar vacunas, ya que pueden presentar epítopos, potenciar la respuesta humoral y celular, y son más seguras que los virus atenuados. Las VLPs han recibido una atención considerable debido a su posible aplicación en la vacunación veterinaria. En particular, las VLPs procedentes de la enfermedad hemorrágica vírica del conejo (EHVC)



han demostrado con éxito que son buenas plataformas para inducir respuestas inmunitarias en ratones contra epítopos extraños. Además, investigadores del CReSA han demostrado la fuerte inmunogenicidad de las VLP.

El por qué de las vacunas



Anna Lacasta Marín
Estudiante de Postgrado
anna.lacasta@cresa.uab.cat

Estudiante de Postgrado del CReSA. Su trabajo se centra en el desarrollo de vacunas frente a la peste porcina africana.

Desde la aparición de la primera vacuna desarrollada contra la viruela por Edward Jenner en 1796, el mundo de la vacunación ha avanzado de manera espectacular y hoy en día contamos tanto con vacunas para multitud de enfermedades que afectan a humanos como a animales. Pero ¿qué son las vacunas y por qué nos vacunamos? De pequeños nos inyectan un líquido que no sabemos del todo qué es y si les preguntamos a nuestros familiares y amigos en qué consisten las vacunas tampoco lo saben muy bien. Pero viene a ser lo mismo que con otros medicamentos: sabemos que funcionan y nos los tomamos. Teniendo en cuenta esto, no es de extrañar que existan grupos contrarios a la vacunación, capaces de declarar que las

vacunas sólo se administran para enriquecer a las empresas farmacéuticas y que, en realidad, no sirven para nada. Personalmente, atribuyo este modo de pensar a personas desinformadas que no miden sus palabras ni la influencia que éstas puedan tener.

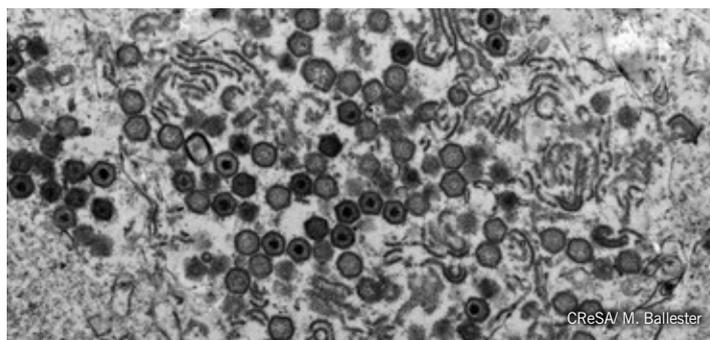
Las vacunas no son más que un sistema de prevención de enfermedades infecciosas, y ya conocemos el dicho: “más vale prevenir que curar” y si recordamos que las infecciones siguen siendo la principal causa de mortalidad humana en pleno siglo XXI, contar con las vacunas existentes, y las que están por venir, ofrece seguridad sanitaria, sobre todo a grupos de riesgo como niños y ancianos.

Actualmente hay muchos grupos de investigación dedicados al desarrollo de vacunas, uno de ellos es el nuestro, en el que estamos investigando el modo de inmunizar contra el virus de la peste porcina africana, uno de los patógenos más importantes del porcino y para el que no existe tratamiento ni vacuna en el mercado. Nuestra experiencia en el laboratorio corrobora que desarrollar una vacuna no es tarea fácil y antes de

Contar con las vacunas existentes, y las que están por venir, ofrece seguridad sanitaria, sobre todo a grupos de riesgo

estar en disposición de abordarla, se debe intentar conocer bien tanto los mecanismos de patogenicidad del patógeno en cuestión, como al organismo víctima de la infección, así como conocer el entorno de aplicación de la futura vacuna... Pese a todo este conocimiento, nos lleva años, mucho esfuerzo y quebraderos de cabeza el acercarnos a la fórmula idónea y a la administración adecuada de un compuesto funcional y viable tanto desde el punto de vista científico y sanitario como económico; e incluso así, a veces no se consigue el éxito. Esta es una de las razones que explican que todavía a día de hoy no existan vacunas para multitud de enfermedades veterinarias y humanas muy importantes.

Las vacunas han salvado y seguirán salvando muchas vidas previniéndonos de enfermedades infecciosas potencialmente mortales y contra lo único que no queremos desarrollar una vacuna es contra la ilusión, la entrega, el esfuerzo y la ambición de los científicos que siguen investigando en este campo. ■



CReSA/ M. Ballester

Factorías víricas con partículas del virus de la peste porcina africana en diferentes estadios de formación, observadas mediante microscopía electrónica.

Investigar para prevenir y erradicar

Los textos que mostramos a continuación han sido extraídos de algunos de los artículos de opinión sobre la investigación en sanidad animal realizados por los estudiantes que visitan el CReSA a través de la iniciativa Escolab.



¿SE PUEDEN ERRADICAR LAS ENFERMEDADES MEDIANTE LA INGENIERÍA GENÉTICA?

“La genética, hoy en día, sigue siendo una ciencia desconocida. Gracias a ella podemos descubrir el origen de las cosas, si conocemos al 100% un individuo, sabremos la forma de erradicarlo o manipularlo a nuestro antojo. Si sabemos sus debilidades, su origen, su genoma, todo aquello que desconocemos podremos acabar con ellos, no sólo farmacológicamente como en la actualidad, sino de una manera más agresiva, y no hablamos de su extinción, sino de manipularlo de tal forma que no sea patógeno.”

Joselyn, Noemí y David

LA PREVENCIÓN, CLAVE PARA ERRADICAR ENFERMEDADES

“Gracias a miles y miles de horas de estudio y experimentación, multitud de enfermedades se han conseguido erradicar, muchísimos tratamientos preventivos han podido alargar la esperanza de vida, y una innumerable cantidad de vacunas para prevenir problemas en la edad temprana del ser humano, son ahora algo normal, asumido en la sociedad como un paso lógico que realizar.”

Macarena

CUÁL SERÍA MI PRINCIPAL OBJETIVO...

“Si fuera investigadora de CReSA daría una vital importancia a conocer con exactitud las interacciones de los microorganismos entre animal y humano, humano y animal”

Rocío

REFLEXIONES: SANIDAD ANIMAL EN PLENA CRISIS ECONÓMICA

“Pese a todo, la situación que vivimos hoy en día, la maldita crisis económica, tiene diversas consecuencias en el ámbito de la salud animal. La primera, la crisis, obliga a recortar inversiones para investigación, dicho de otra forma, se dedica cada vez menos dinero a hacer nuevos descubrimientos en medicinas, tecnología, etc. Per tanto, cada vez se realizan menos descubrimientos sobre todo en el ámbito de la salud.”

Àlex, Débora y Carles

LA ÉTICA EN LA EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

“Un dato importante a tener en cuenta es que solamente investigamos con animales que desde su nacimiento están preparados y destinados a la investigación. No experimentamos con animales abandonados, con animales salvajes... Siempre que haya una alternativa a experimentar con animales ya sean cultivos celulares, sistemas “in vitro”, modelos informáticos, etc, no se utilizarán los animales.”

Beatriz, Jordina y Laia

Cine, microbios y terapias

En el pasado siglo XX el conocimiento sobre las enfermedades infecciosas y la microbiología ha tenido un desarrollo excepcional, en paralelo al cine, el arte del siglo XX. Sin embargo, el cine y la ciencia no mezclan bien, y así se refleja cuando patógenos, epidemias y sus contramedidas, cuarentenas, terapias y vacunas, entran en escena. La ciencia actual es esfuerzo común, requiere grandes medios y...mucho tiempo. En el cine se potencia al héroe individual, ante condiciones adversas, con pocos

Louis Pasteur (Dir: William Dieterle) se mostraban los esfuerzos de Pasteur en la inactivación de patógenos (pasteurización) y en la vacunación del ganado ovino contra el ántrax.

En *Last Man on Earth* (1964; Dir: Sidney Salkow) Vicent Price es el único superviviente de una epidemia de peste, al desarrollar inmunidad como consecuencia de previos trabajos con la bacteria. Parecidos argumentos se desarrollan en *The Omega Man* (1971; Dir: Richard Fleischer), con Charlton



Dr. Francesc Xavier Abad Morejón de Girón

Gestor de laboratorios
xavier.abad@cresa.uab.cat

Las medidas de cuarentena son mostradas en *Cassandra Crossing* (1976; Dir: George Kosmatos) y la restricción de movimiento para personas potencialmente afectadas, a las que se marca con una "P", una segregación con ecos de otra mucho más trágica, en *Day-break*, (1993; Dir: Stephen Tolkien).

En *Mission Impossible II* (2000; Dir: Brian de Palma) Tom Cruise salva la humanidad de un virus creado de "de novo", llamado "Chimera" mediante la recuperación de su antagonico "Bellerophon". Ya quisiera la Sanidad Pública que siempre que apareciera el primero llevase de la mano al segundo.

Gestor de Laboratorios NBS2 y NBS3 del CReSA. Su interés se centra en la inactivación vírica (desinfectantes, condiciones ambientales, alimentos, hemoderivados, etc.) así como en los temas relacionados con biocontención y bioseguridad.

En el cine se potencia al héroe individual, ante condiciones adversas, con pocos medios, que resuelve un problema aparentemente irresoluble en... 2 horas.

medios, que resuelve un problema aparentemente irresoluble en... 2 horas (o unas pocas horas o días en tiempo real).

Heston como único superviviente de una guerra biológica mundial, ya que había recibido una vacuna experimental, o la más moderna *I am legend* (2007, Dir: Francis Lawrence) con Will Smith.

La relación, aunque episódica, viene de lejos. Ya en 1935, con *The Story of*





Una gran película, científicamente aquilatada, es *The Andromeda Strain* (1971; Dir: Robert Wise), basada en una novela de Michael Crichton, que expone que la variabilidad humana hace que ciertas personas puedan ser inmunes a entes desconocidos (en este caso extraterrestres).

Más reciente es *Outbreak* (1995, Wolfgang Petersen), basada en la peripecia de un científico militar que hace frente a un virus muy semejante al Ebola, el Motaba, introducido por comercio ilegal de una especie de primate en el corazón de EEUU. En un tiempo récord es capaz de trazar y atrapar al mono importado y producir una preparación de anticuerpos que salva a su esposa, también científica, y a todos los lugareños infectados. Del mono no se habla más aunque el volumen del líquido que le extraen en

En la mayoría de estas películas el patógeno, la enfermedad y su cura son una mera excusa.

una escena de la película no presagia nada bueno y nada se dice de etapas de purificación, incompatibilidades, etc. del suero obtenido. Sin embargo su recreación de las condiciones de un laboratorio de nivel de bioseguridad máxima (BSL4) es bastante certera. Más fidedigna y ajustada al comportamiento de organizaciones (NSA, WHO), científicas, medios, y público en general frente una epidemia es la película *Contagion* (2011) de Steven

Soderbergh con menos *llaneros solitarios* y más víctimas.

En la mayoría de estas películas el patógeno, la enfermedad y su cura son una mera excusa. En algunas películas (las últimas citadas) el esfuerzo en ser o parecer creíbles ha llevado a una mejora en el manejo de los temas de las enfermedades y sus tratamientos. Y mejor que sea así porque muchos espectadores toman aquello que ven (en la pantalla grande pero también por la televisión) como algo basado en la realidad, por no decir, real, un hecho, que puede ser determinante en su posterior reacción a futuros brotes epidémicos, políticas vacunales y gubernamentales.

Y no haré ninguna mención del SIDA y su correlato filmico, que merecen un tratamiento aparte (ver recursos). Porque esa, esa es otra historia. ■

RECURSOS:

Algunas películas que tratan el tema del SIDA: *Parting Glances* (1986; Dir: Bill Sherwood), *And the band played on* (1993; Dir: Roger Spottiswoode), *Philadelphia* (1994; Dir: Jonathan Demme), *Yesterday* (2004; Dir: Darrell Roodt).

Y algunas películas más...sobre ensayos clínicos, o que incluyen patógenos en su argumento: *28 days later* (2002; Dir. Daniel Boyle), *The Constant Gardener* (2005; Dir: Fernando Meirelles).

Vacunas frente a un virus de cerdos, el circovirus: ¡una historia de éxito!

Hay algunos virus con los cuales no podemos evitar contactar a lo largo de una vida y en algunos casos, hasta sufrir enfermedades por su causa. Si uno de los ejemplos clásicos en la especie humana es el virus de la gripe, en animales de renta podríamos encontrar muchos más. Este es el caso de un virus muy pequeño, el más pequeño que se conoce que infecta animales, llamado circovirus porcino tipo 2 (PCV2).

Hace unos 15 años se describía una nueva enfermedad de los cerdos a la que se llamó con un nombre tan complicado como el de “síndrome multisistémico de adelgazamiento post-destete” (SMAP). Los pobres cerdos que enfermaban perdían peso y eran mucho más susceptibles a otras infecciones, de manera que muchos de ellos acababan muriendo. Llegó un punto en que esta enfermedad llegó a ser conocida como el “SIDA de los cerdos”. No obstante, éstas eran palabras alarmistas, dado que PCV2 es un virus muy distinto al virus de la inmunodeficiencia humana, y sus mecanismos de acción son bastante diferentes. Curiosamente, este PCV2 es un virus ubicuo, es decir, que se encuentra altamente diseminado en la especie porcina a nivel mundial y en términos generales, la infección

por este agente no implica necesariamente que el cerdo desarrolle enfermedad. En otras palabras, el virus es necesario para que el animal enferme, pero que el cerdo se infecte con el virus no implica necesariamente que vaya a desarrollar la enfermedad. Esta aparente paradoja sucede con muchísimos agentes víricos que afectan tanto a la especie humana como especies animales.

Es más, para que el lector pueda contextualizar la importancia de esta enfermedad, se calculó en 2004 que las pérdidas económicas en el sector porcino europeo atribuibles a esta infección vírica eran de unos 900 mi-

La inversión económica en investigación básica y aplicada en el campo de las vacunas y en el conocimiento de las infecciones víricas es una necesidad real en nuestra sociedad.



Dr. Joaquim Segalés Coma
 Director del CReSA
 joaquim.segales@cresa.uab.cat

llones de euros. Con las cifras que se barajan en el panorama económico actual puede parecer muy poco, pero para un sector como el porcino, que una enfermedad sola tenga este peso, es de una dimensión extraordinaria. Cuando una enfermedad tiene el peso económico como la citada, ya os podéis imaginar que uno de los objetivos primordiales de la comunidad veterinaria mundial fue el de buscar productos eficaces para combatir el problema. Dado que los tratamientos antibióticos no permiten controlar las infecciones víricas, la estrategia, como no podía ser de otra manera, se centró en el desarrollo de vacunas. En este contexto se utilizaron tanto estrategias clásicas para el desarrollo de las mismas (vacunas con virus inactivado), como técnicas de biotecnología recombinante (vacunas vivas atenuadas obtenidas mediante la manipulación del genoma vírico para

Director del CReSA y Profesor Titular del Departamento de Sanidad y Anatomía Animales de la UAB. Investigador en el área de las enfermedades víricas porcinas, especialmente en infecciones por circovirus porcino tipo 2 (PCV2).



disminuir la virulencia del agente) y vacunas de subunidades proteicas (basadas en la producción de proteínas del virus que permiten inducir protección).

En los últimos 6 años se han lanzado al mercado mundial más de 10 vacunas distintas frente a PCV2. Todas las vacunas desarrolladas frente a este virus hasta día de hoy han mostrado una eficacia impensable 10 años atrás, cuando la frustración, desánimo y pérdida económica era el denominador común de los granjeros y veterinarios que tenían que lidiar con granjas afectadas con el SMAP. No sólo los cerdos vacunados crecen más y mueren mucho menos que los no vacunados, sino que la calidad de carne y canal que posteriormente llega a nuestras mesas es mejor. Por tanto, no es de extrañar que la mayoría de planes vacunales para prevención de enfermedades en las granjas de cerdos incluyan el uso de vacunas frente a PCV2. Y es más, es difícil pensar que estos productos no se acaben

Se calculó en 2004 que las pérdidas económicas en el sector porcino europeo atribuibles a esta infección vírica eran de unos 900 millones de euros

implantando en aquellos países donde actualmente aún se usan en baja proporción. Curiosamente, en países como Alemania y Estados Unidos casi no hay cerdos que lleguen a edad de matadero que no hayan sido vacunados (ellos o sus madres), frente a PCV2. En España estamos con una cuota de vacunación que debe estar entre el 60 y el 70% de los cerdos que nos llegan a matadero. No obstante, al menos la tendencia mundial, es que

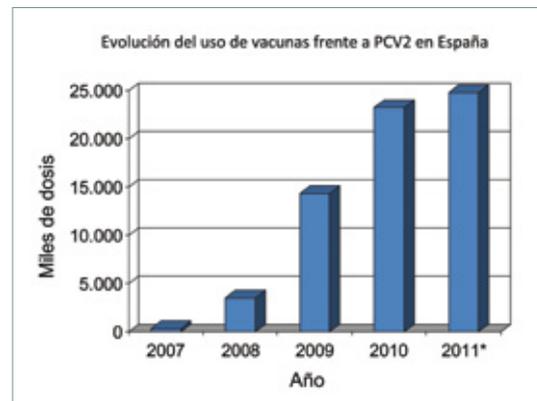
la vacuna frente a PCV2 ha llegado para quedarse y ser utilizada de forma sistemática.

Definitivamente, la situación descrita se corresponde con una historia de éxito, casi sin precedentes (o al menos precedentes recientes), para la especie porcina. Y es una prueba más de que la inversión económica en investigación básica y aplicada en el campo de las vacunas y en el conocimiento de las infecciones víricas es una necesidad real en nuestra sociedad. Globalmente, el mundo tiene cada vez más demanda de producción de carne y carne de calidad, con lo que esfuerzos en el ámbito de prevención de enfermedades en animales de producción de carne está más que justificada.

Contrasta con esta situación de éxito vacunal el hecho de que en 2012, tras más de 15 años de investigación sobre PCV2 y SMAP, aún existan interrogantes fundamentales en relación a aspectos científicos claves de la enfermedad. Se conoce poco sobre los mecanismos precisos de la respuesta inmunitaria y se desconoce en gran medida por qué un cerdo que se infecta con PCV2 enferma mientras que otro que también se infecta no lo hace. ¡No todo podía ser perfecto! ■

Cerdo afectado por circovirus porcino.

En el año 2011 se vacunó aproximadamente el 55-60% de toda la producción de cerdos en España.



DICCIOCReSA

Autores: Dra. Lillianne Ganges Espinosa y Dr. Antonio Talavera Díaz

ANTICUERPO NEUTRALIZANTE

Los anticuerpos (*anti* gr. 'contra' + *corpus* lat. 'cuerpo') son proteínas que el organismo produce en respuesta a la estimulación por un antígeno para protegerse, y que tienen la propiedad de unirse de forma específica al mismo. Los anticuerpos neutralizantes son aquellos capaces de neutralizar o inactivar a un microorganismo, normalmente bloqueando su unión a los receptores celulares.

ANTÍGENO

(*anti* gr. 'contra' + *gen-* gr. cient. 'que genera' + *-o* esp). Cualquier sustancia, generalmente una proteína, capaz de inducir una respuesta inmunitaria humoral o celular y de reaccionar con los productos de la misma, anticuerpos o linfocitos T, respectivamente.

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO

Grupo diverso de células del sistema inmunitario cuya función es la de captar, procesar y, como su nombre indica, presentar moléculas antigénicas sobre sus membranas para que éstas sean reconocidas, en especial por linfocitos T. El resultado de la interacción entre estas células y un linfocito T correspondiente inicia las respuestas inmunitarias.

DESAFÍO

Infección experimental que en el caso que nos ocupa permite validar la capacidad protectora de una vacuna determinada.

EPÍTOPO

Parte del antígeno que constituye el punto de fijación del anticuerpo o de la célula T específica. También llamado determinante antigénico.

ERRADICACIÓN

Dentro de la epidemiología, eliminación total de una enfermedad. A día de hoy, oficialmente sólo se han erradicado dos enfermedades en el mundo: la viruela en humanos y, más recientemente, la peste bovina. La utilización de vacunas fue esencial en ambos casos.

GENÉTICA REVERSA

Técnica que investiga la función biológica de un fragmento de ADN secuenciado. Al contrario que la genética habitual, que a partir de una función conocida pretende averiguar qué secuencia genética se encarga de ella, la genética inversa realiza el camino inverso, averigua a partir de una secuencia ya conocida qué fenotipo produce. En el mundo de las vacunas permite diseñar vacunas a partir de una secuencia de ADN concreta.

INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA

La inmunidad es un conjunto de factores humorales y celulares que protegen al organismo frente a la agresión por agentes infecciosos. La innata se refiere a los mecanismos bioquímicos y fisicoquímicos innatos que impiden la entrada o la proliferación de agentes infecciosos en el organismo y la adquirida a la inducción (inmunidad activa) o transmisión (inmunidad pasiva)

de un estado de resistencia frente a un antígeno mediante la actuación directa de anticuerpos o de células específicas.

INMUNOGENICIDAD

Capacidad de una sustancia para inducir una respuesta inmune humoral y/o celular (mediada por células).

MODELO DE INFECCIÓN EXPERIMENTAL

Sistema biológico que permite investigar la virulencia de cepas y evaluar tratamientos o métodos de prevención. Disponer de un modelo de infección experimental animal resulta esencial si se quiere diseñar una vacuna frente a humanos.

PRESIÓN INMUNOLÓGICA

Efecto ejercido por los anticuerpos o por las células del sistema inmunológico producidos por un organismo tras una infección sobre las variedades del microorganismo causante de la misma.

PROTECCIÓN HOMÓLOGA Y CRUZADA

La protección implica resguardar a una persona o animal de un microorganismo, suprimiendo o evitándose la enfermedad causada por éste. La protección homóloga implica protección frente al mismo tipo de microorganismo para el que se vacuna. En la protección cruzada la vacuna protege frente al microorganismo en cuestión pero también frente a otros microorganismos semejantes, relacionados. A

modo ilustrativo, las vacunas que se suministran frente a la gripe en humanos se obtienen a partir de los virus circulantes en la temporada anterior para optimizar la protección de las mismas (protección homóloga); las investigaciones actuales van encaminadas a diseñar vacunas “universales” con capacidad para conferir protección cruzada.

QUIMÉRICO

En biología molecular, una quimera es una proteína artificial creada uniendo dos (o más) fragmentos de proteínas diferentes.

RESPUESTA CELULAR

Mecanismo inmunológico de defensa protagonizado por los linfocitos T, que a su vez se subdividen según la función que cumplen dentro del organismo. A modo de ejemplo, los linfocitos T-CD8 o citotóxicos están especializados en reconocer las células infectadas o “anormales” para su eliminación, mientras que los linfocitos T-CD4 se conocen como células ayudadoras por su papel para mantener la respuesta a largo plazo de las células T-CD8 y B de memoria.

RESPUESTA HUMORAL

Mecanismo inmunológico de defensa basado en la producción de inmunoglobulinas (anticuerpos) por parte de los linfocitos B, efectivas en muchas ocasiones ante los antígenos frente a los cuales se ha iniciado y desarrollado la respuesta.

SEROTIPO

Subpoblación antigénicamente distinta de una especie de microorganismo infeccioso, que se diferencia de otras subpoblaciones por medio de pruebas serológicas. Las respuestas inmunitarias

frente a un serotipo de microorganismos pueden proteger o no, según el caso, frente a otro serotipo (protección cruzada).

VACUNA

Producto biológico preparado a partir de un microorganismo o principio orgánico que se inyecta a un ser vivo para conseguir una inmunización activa artificial y preservarlo de una enfermedad determinada.

VACUNA CLÁSICA (ATENUADA VS INACTIVADA)

Las vacunas vivas o atenuadas están constituidas por microorganismos que han perdido la virulencia mediante el pase seriado por diversos cultivos u otros procedimientos, mientras que las vacunas muertas o inactivadas se obtienen inactivando (matando) los microorganismos por procedimientos químicos o físicos.

VACUNA MARCADORA

Vacuna que provoca una respuesta inmunológica diferencial que permite distinguirla mediante una prueba de laboratorio de aquella provocada por la infección natural. Su ventaja consiste en que permite distinguir individuos infectados de individuos vacunados.

VACUNA RECOMBINANTE

Vacuna obtenida mediante manipulación genética utilizando técnicas de ADN recombinante. Pueden ser de muy diversos tipos, incluyendo desde vacunas vivas atenuadas obtenidas mediante la eliminación selectiva de genes implicados en virulencia hasta vacunas de subunidades que consisten incluso en un único antígeno

(proteína o fragmento proteico) del patógeno en particular. A su vez, hay muy diversos tipos de vacunas subunidades, dependiendo de la composición biológica de la misma: proteica, vacunas de ADN que incluyen genes o fragmentos de genes del patógeno en cuestión, o vacunas basadas en vectores virales o bacterianos que incluyen el gen de interés entre su dotación genética.

VECTOR DE EXPRESIÓN

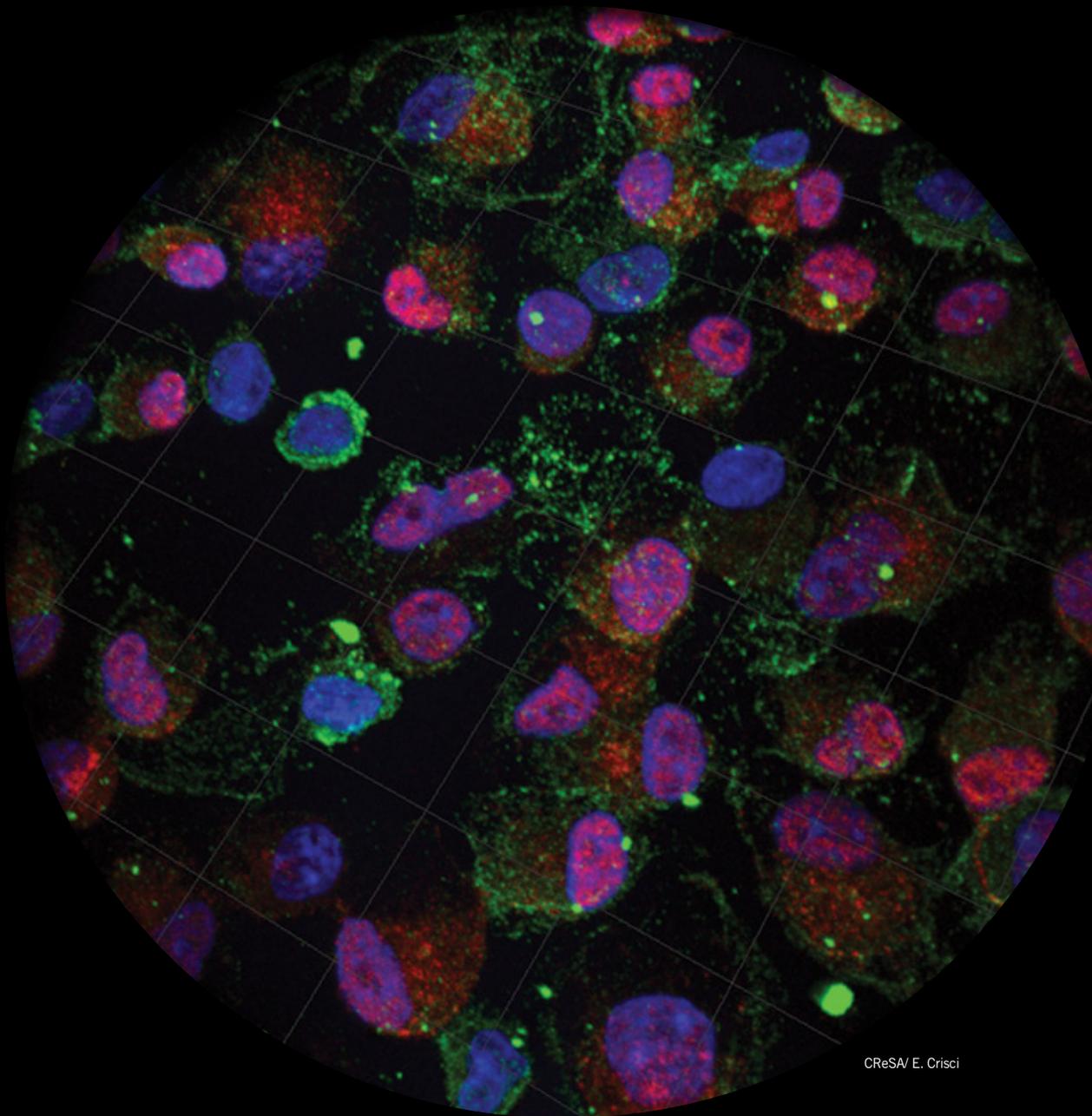
Construcción genética que permite la introducción de un gen exógeno determinado en una célula diana que sea capaz de expresarlo eficientemente.

VECTOR VACUNAL

Vector de expresión utilizado para inmunizar a un individuo *in vivo* con el propósito de inducir una respuesta inmune específica efectiva frente al microorganismo frente al que se quiere proteger.

Células de médula ósea infectadas con el virus de la gripe porcina tipo A

En esta imagen tridimensional, obtenida por microscopía confocal (63x), se observa la expresión de la proteína PTX3 producida por las células dendríticas derivadas de médula ósea porcina en respuesta a una infección por el virus de la gripe tipo A. En verde: tinción de la proteína PTX3; en azul: núcleos de las células dendríticas; en rojo: tinción de la proteína NP del virus de la gripe; en fucsia: superposición de azul y rojo.



CRSA/ E. Crisci

Subprogramas y líneas de investigación del CReSA

Subprograma Epidemiología veterinaria y análisis de riesgos (EPIDEM)

COORDINADOR
Jordi Casal Fàbrega
 jordi.casal@cresa.uab.cat

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Epidemiología veterinaria y análisis de riesgos (EPIDEM)

RESPONSABLE
Jordi Casal Fàbrega
 jordi.casal@cresa.uab.cat

Subprograma Infecciones bacterianas y endoparasitarias, y resistencia a antimicrobianos (BACPAR)

COORDINADOR
Ignacio Badiola Sáiz
 ignacio.badiola@cresa.uab.cat

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Microbiota y salud intestinal (BACTEDIGES)

RESPONSABLE
Ignacio Badiola Sáiz
 ignacio.badiola@cresa.uab.cat

Infecciones respiratorias bacterianas (BACTERESP)

RESPONSABLE
Virginia Aragón Fernández
 virginia.aragon@cresa.uab.cat

Infecciones zoonóticas bacterianas y resistencia a antimicrobianos (BACTEZOON)

RESPONSABLE
Marta Cerdà Cuéllar
 marta.cerda@cresa.uab.cat

Infecciones endoparasitarias (ENDOPAR)

RESPONSABLE
Sonia Almería de la Merced
 sonia.almeria@cresa.uab.cat

Subprograma Infecciones víricas transfronterizas (EXOTIQUES)

COORDINADOR
Albert Moisés Bensaid
 albert.bensaid@cresa.uab.cat

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Arbovirus y artrópodos vectores (ARTROPOVIR)

RESPONSABLE
Nonito Pagès Martínez
 nitu.pages@cresa.uab.cat

Patogenia y profilaxis de infecciones por Asfavirus (ASFVIRUS)

RESPONSABLE
Fernando Rodríguez González
 fernando.rodriguez@cresa.uab.cat

Patogenia y profilaxis de infecciones por Pestivirus (PESTIVIRUS)

RESPONSABLE
Llilianne Ganges Espinosa
 llilianne.ganges@cresa.uab.cat

Patogenia, diagnóstico, epidemiología y control de infecciones víricas aviares (VIRUSAVIAR)

RESPONSABLE
Natàlia Majó Masferrer
 natalia.majo@cresa.uab.cat

Subprograma Infecciones víricas endémicas (ENDEMOVIR)

COORDINADOR
Enric Mateu de Antonio
 enric.mateu@cresa.uab.cat

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Inmunopatogenia y protección frente al PRRSV (INMUNOPRRS)

RESPONSABLE
Enric Mateu de Antonio
 enric.mateu@cresa.uab.cat

Patogenia, epidemiología y control de infecciones causadas por virus ssDNA (SSDNAVIRUS)

RESPONSABLE
Tuija Kekarainen
 tuija.kekarainen@cresa.uab.cat

Papel de los micro-RNAs en infecciones víricas de cerdos (Micro-RNA)

RESPONSABLE
José Ignacio Núñez Garrote
 ignacio.nunez@cresa.uab.cat

Inmunología y desarrollo de vacunas para el control del virus de la gripe porcina (INFLUPORCINA)

RESPONSABLE
María Montoya González
 maria.montoya@cresa.uab.cat

CReSA^R

Centre de Recerca en Sanitat Animal



Edifici CReSA. Campus UAB.
08193 Bellaterra (Barcelona) Spain.
Tel. (+34) 93 581 32 84
Fax (+34) 93 581 44 90
e-mail: cresa@uab.cat
www.cresa.cat

Con el apoyo de:



Patrocinadores

