



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

Vacunación de perros: una alternativa para aportar al control de la hidatidosis

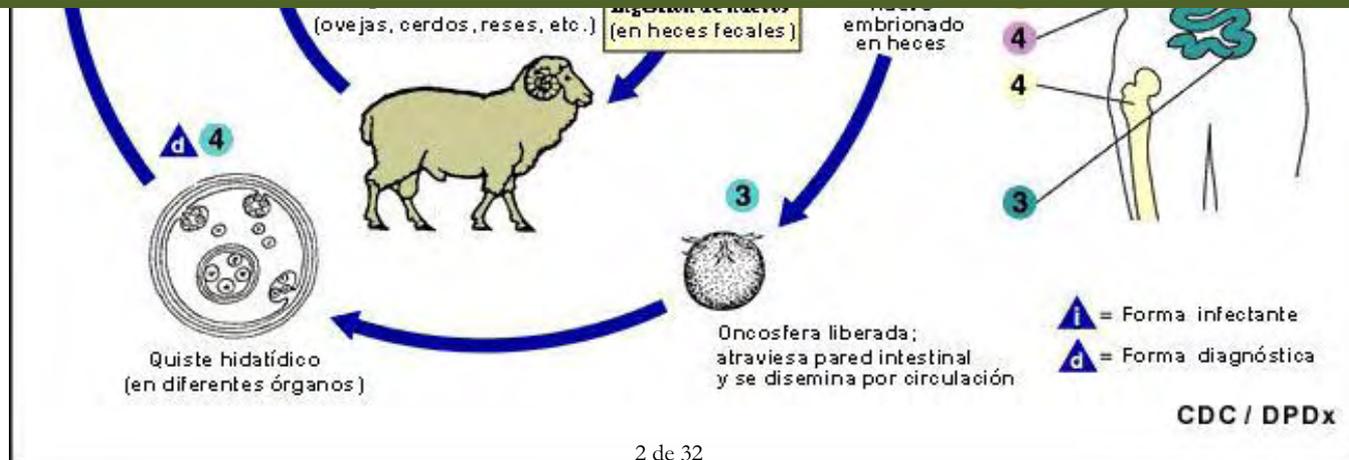
José A. Chabalgoity



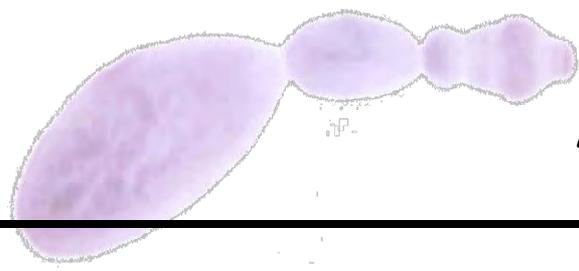
Hidatidosis: un problema de salud pública de dimensiones globales



Una vacuna efectiva en perros contribuiría a quebrar el ciclo de transmisión del parásito, evitando la formación de estadios infectantes para el ser humano



Es posible vacunar el huésped definitivo contra *E.* *granulosus*?



Antecedentes iniciales...

- Vacunación con diferentes Ags derivados de quistes: protección parcial en varios experimentos (**Turner et al., 1936**)
- Vacunación con Ags somático de gusanos ó scolex: reducción en número y desarrollo de los gusanos (**Gemmel, 1962**)
- Vacunación oral con PE irradiados: reducción en fertilidad de gusanos (**Movsesijan et al., 1968 & 1970**)
- Vacunación con Ags de excreción/secreción del gusano adulto: reducción significativa en número y fertilidad de los gusanos (**Herd et al., 1975**)

Experimentos no repetidos con posterioridad ni se avanzó en el desarrollo de una vacuna

La infección con *E. granulosus* induce inmunidad en el perro ?

Inmunidad local y sistémica en perros infectados experimentalmente con *E. granulosus*

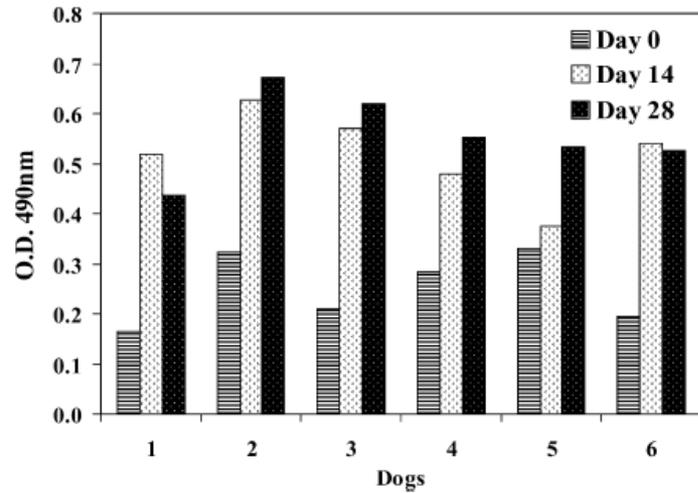
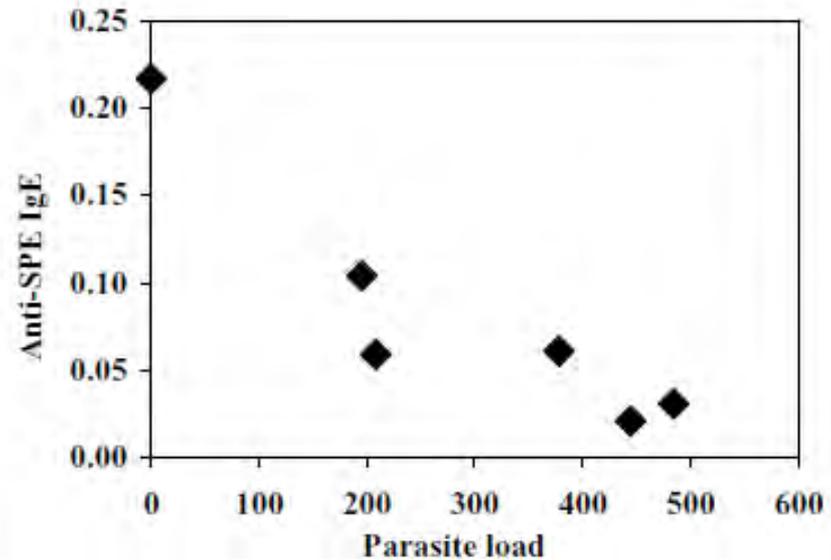
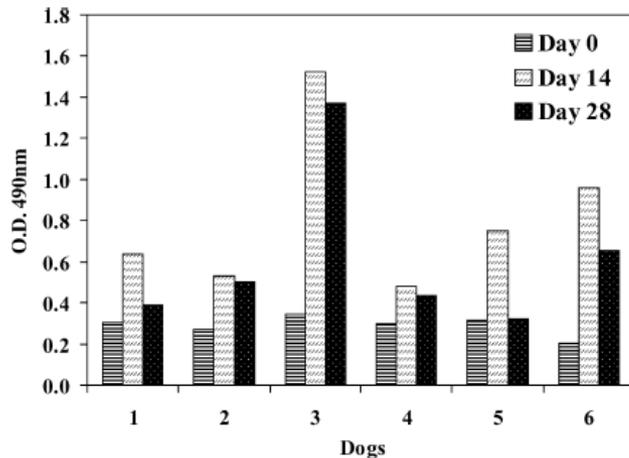


Table 1

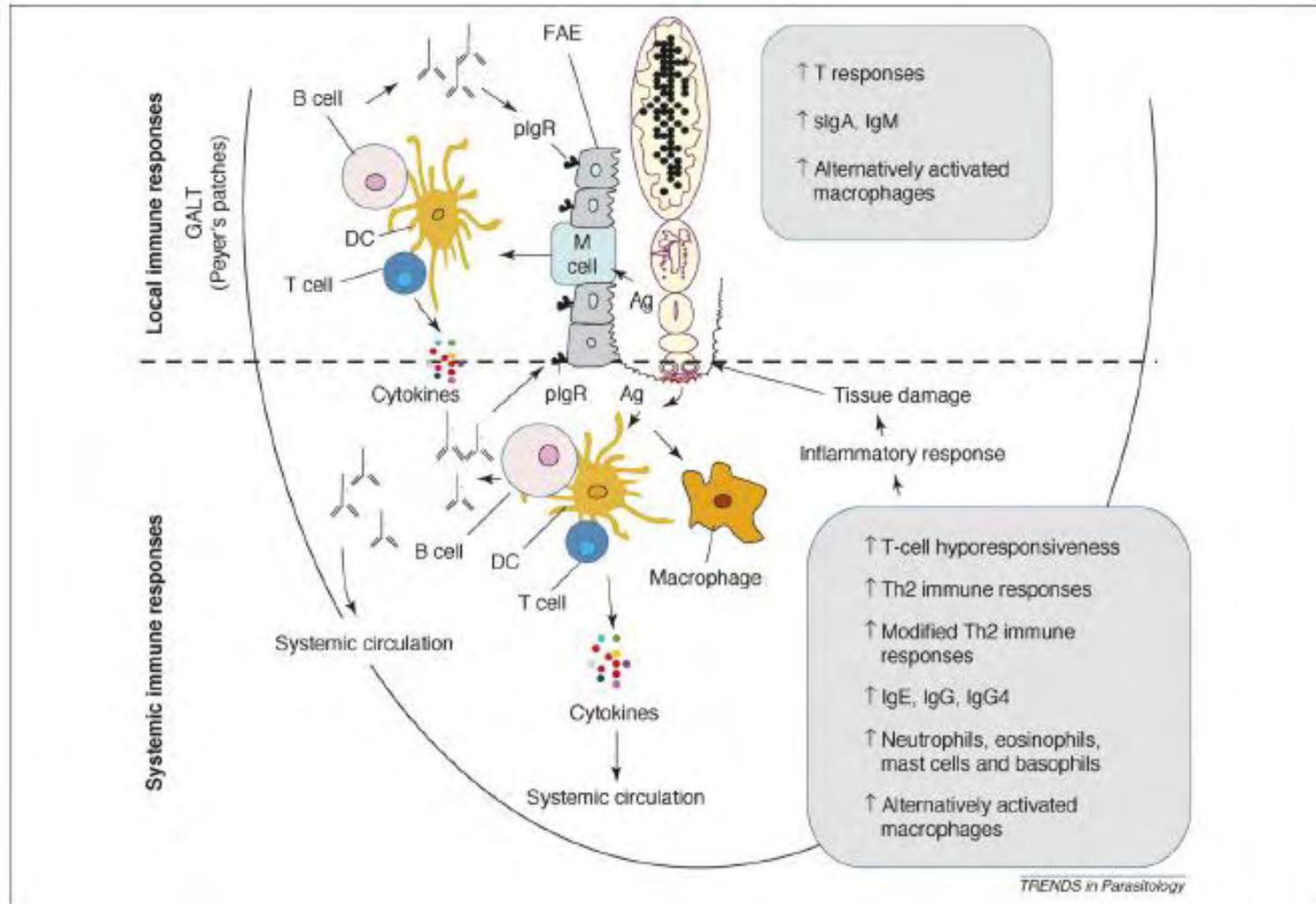
Parasite load at the time of sacrifice of dogs experimentally infected with 20,000 protoescoleces

Dogs	Anterior intestine	Middle intestine	Posterior intestine	Total	Percentage of recovery
1	286	158	0	444	2.22
2	0	0	0	0	0
3	358	126	0	484	2.42
4	74	116	5	195	0.98
5	126	252	0	378	1.89
6	176	32	0	208	1.04



Moreno et al., 2004

La infección induce inmunidad humoral y celular a nivel sistémico y de mucosas



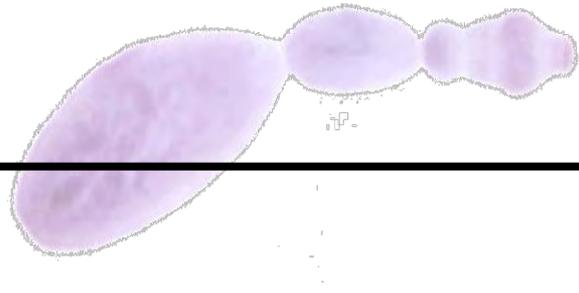
El perro desarrolla resistencia inmune contra *E.* *granulosus*?

Resistencia adquirida a la infección de perros con *E. granulosus*

Ciclos de infecciones experimentales y purgas disminuyen la susceptibilidad a la infección, sugiriendo desarrollo de inmunidad
(**Gemmell et al., 1986**)

Modelos matemáticos aplicados a estudios epidemiológicos sugieren la existencia de inmunidad frente a la infección natural
(**Torgerson 2006**)

Porqué no se ha avanzado más?



- Logística y costos muy compleja: dificultad para repetir experimentos
- Inexistencia de un modelo experimental adecuado
- Falta de herramientas para análisis inmunológico en perros

Desarrollo de nuevas herramientas para inmunización eficiente de perros

Salmonella como vector de Ags heterólogos para vacunación oral de perros

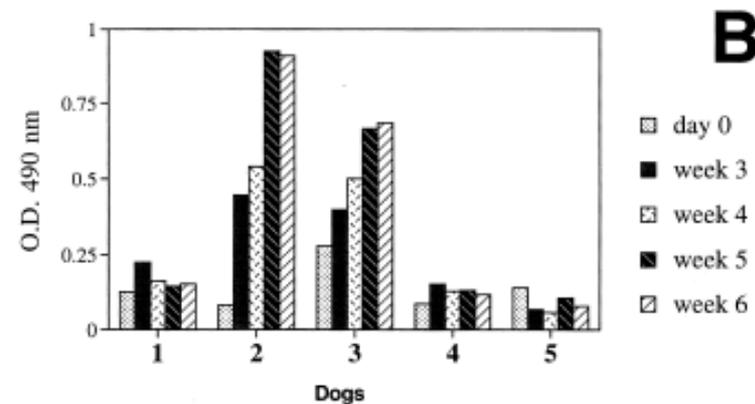
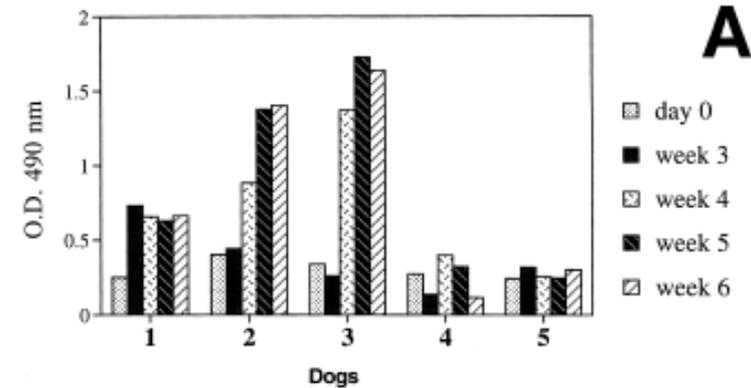


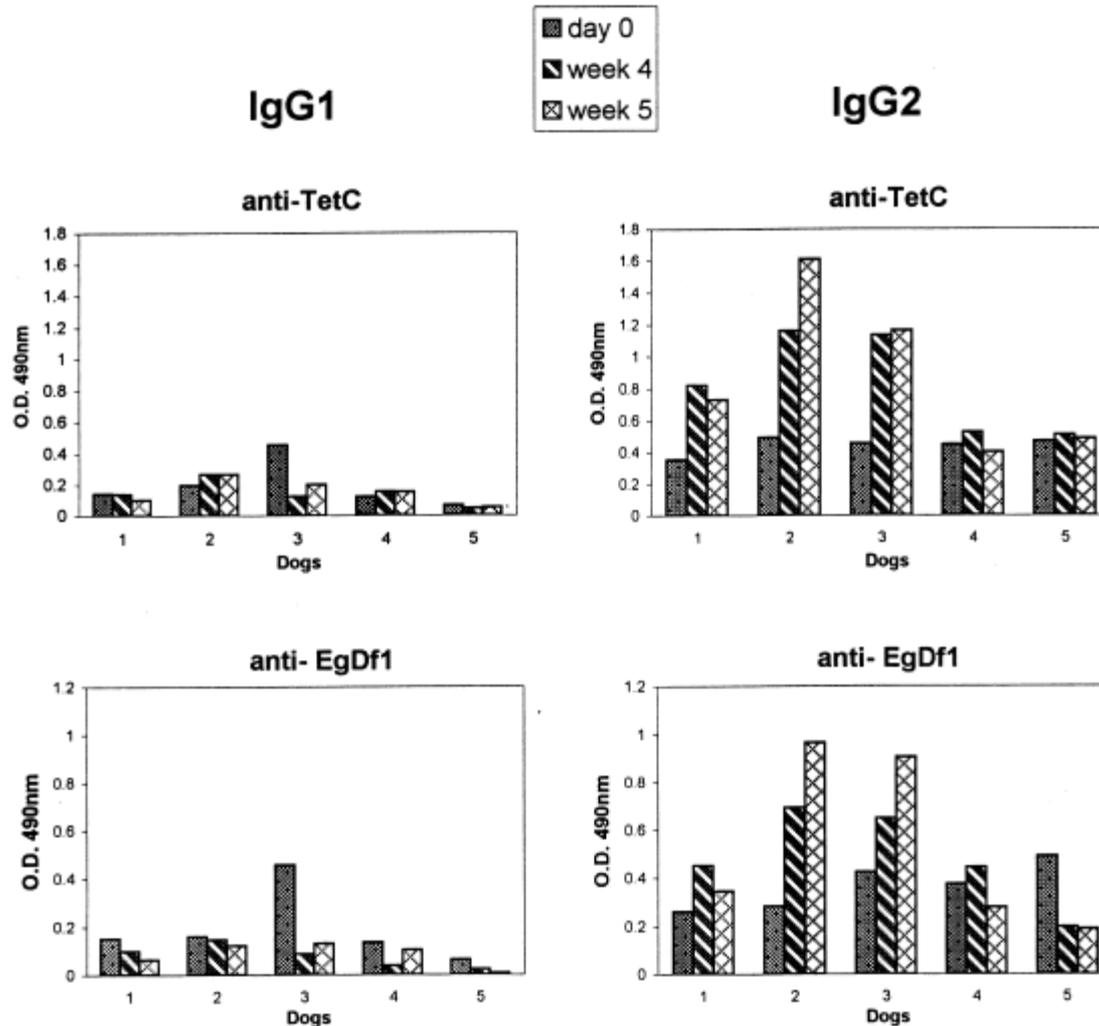
Table 2

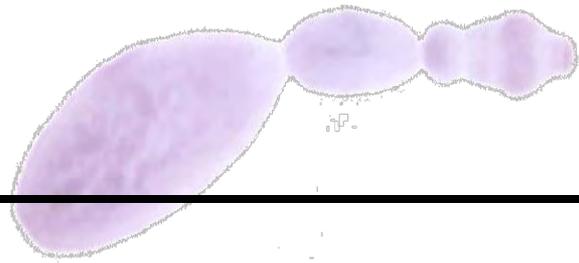
Proliferative responses upon in vitro stimulation with the different antigens^a

Dog ^b	C5NaOH	TetC	rEgDf1
1	7.82 ± 3.07	7.63 ± 1.51	0.78 ± 0.01
2	14.58 ± 5.78	8.87 ± 2.63	7.33 ± 2.43
3	16.63 ± 0.55	10.63 ± 2.43	1.13 ± 0.36
4	4.58 ± 0.31	1.45 ± 0.22	2.47 ± 0.91
5	1.29 ± 0.46	0.60 ± 0.24	0.20 ± 0.09

Chabalgoity et al., 2000

Inmunización oral con *Salmonella* expresando Ags recombinantes induce una respuesta Th1





Nuevos intentos...

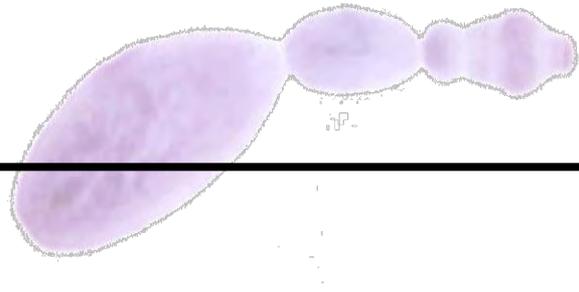
Vacunación con Ags definidos

- Vacunación con Ags pertenecientes a una familia de proteínas (egM) expresadas exclusivamente en gusanos maduros: 97-100% protección (**Zhang & Mc Manus, 2006**)
- Vacunación oral con Salmonella expresando dos proteínas (EgTRP, EgA31) derivadas de gusano adulto: 70-80% protección (**Petavy et al., 2008**)

Experimentos no repetidos con posterioridad ni reportes de avances en el desarrollo de una vacuna

Necesidad de avanzar en el conocimiento de la inmunología de la infección

Inmunología de la infección de perros con *E. granulosus*

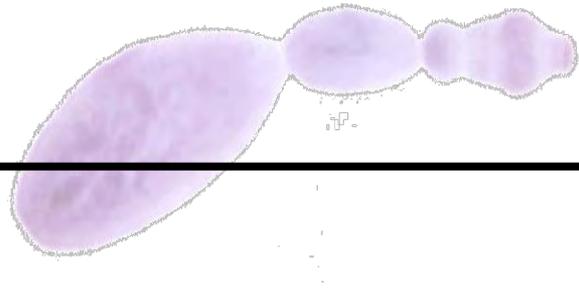


El sistema inmune del perro reconoce la infección

Las respuestas parecen ser débiles e inefectivas

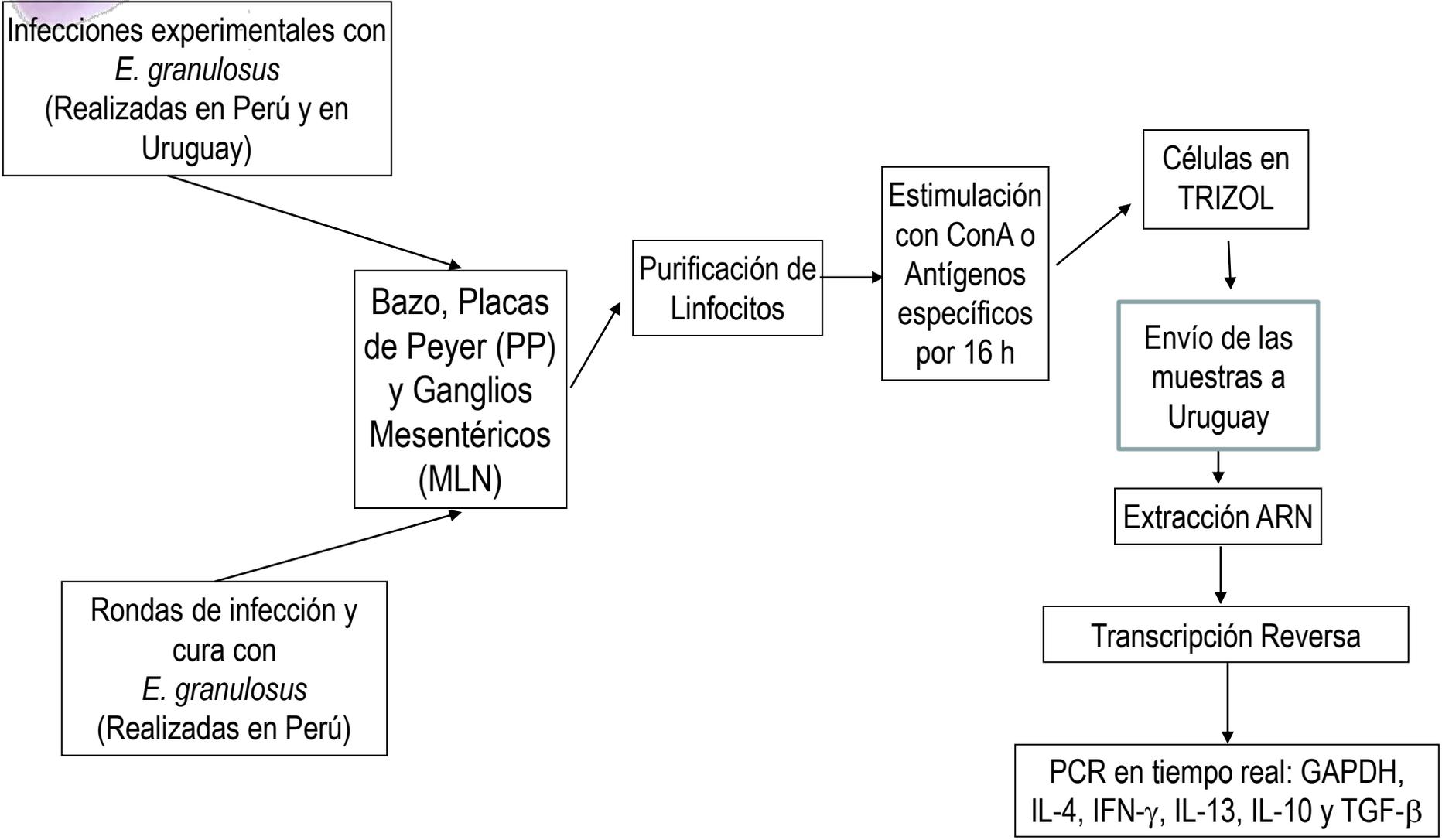
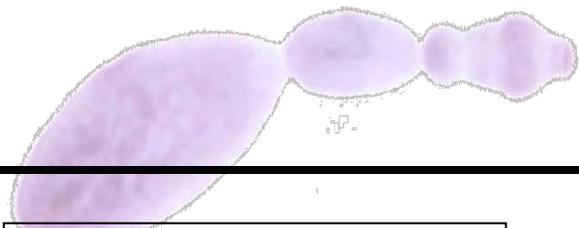
Posible explicación: *E. granulosus* deprime los
mecanismos inmunes efectores en la mucosa para
así prolongar su supervivencia

Hipótesis de trabajo

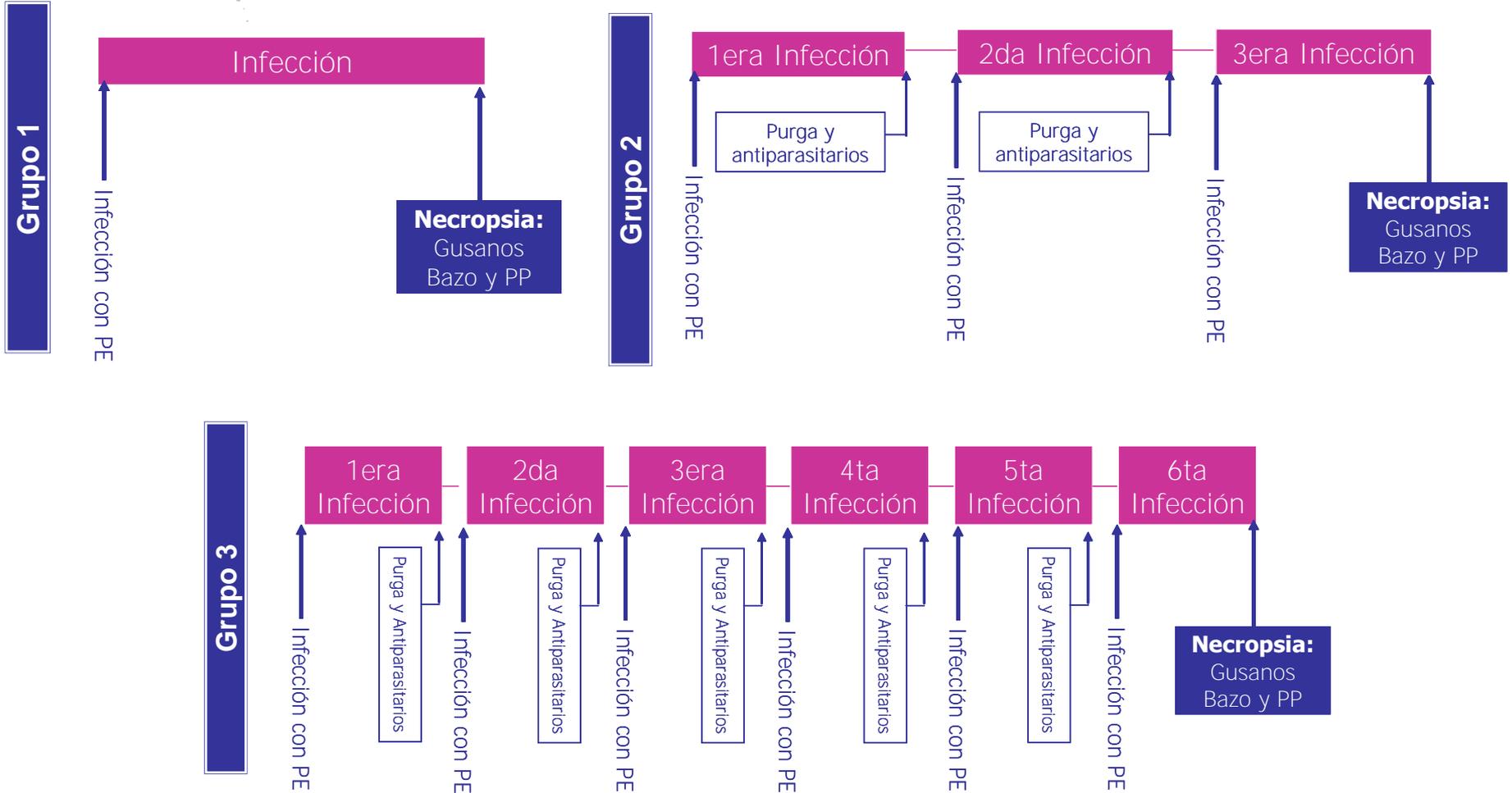
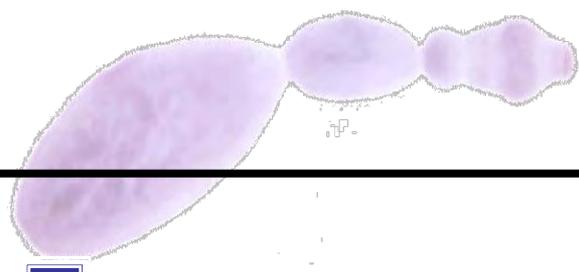


El establecimiento y mantenimiento de *E. granulosus* en el intestino del huésped definitivo requiere que el parásito module la respuesta inmune del perro, de manera de evitar mecanismos efectivos que provoquen su expulsión

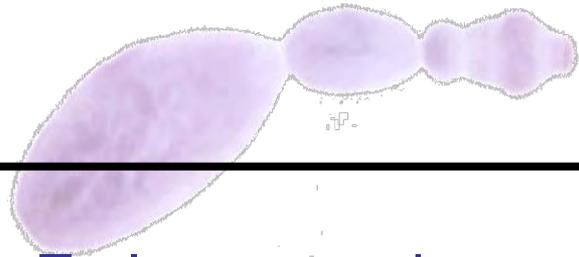
Logística Estrategia experimental



Infecciones Experimentales



Carga Parasitaria



En la necropsia

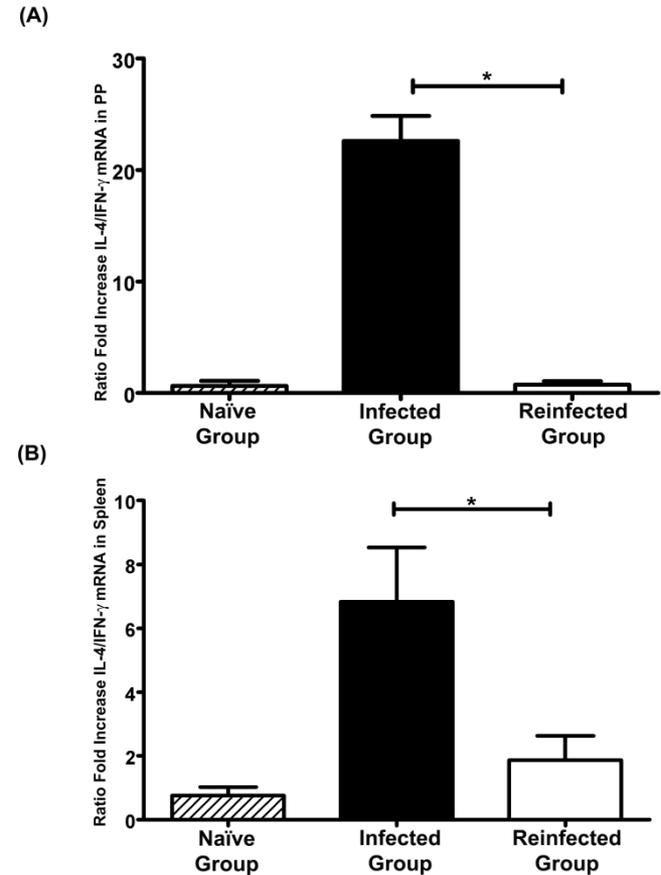
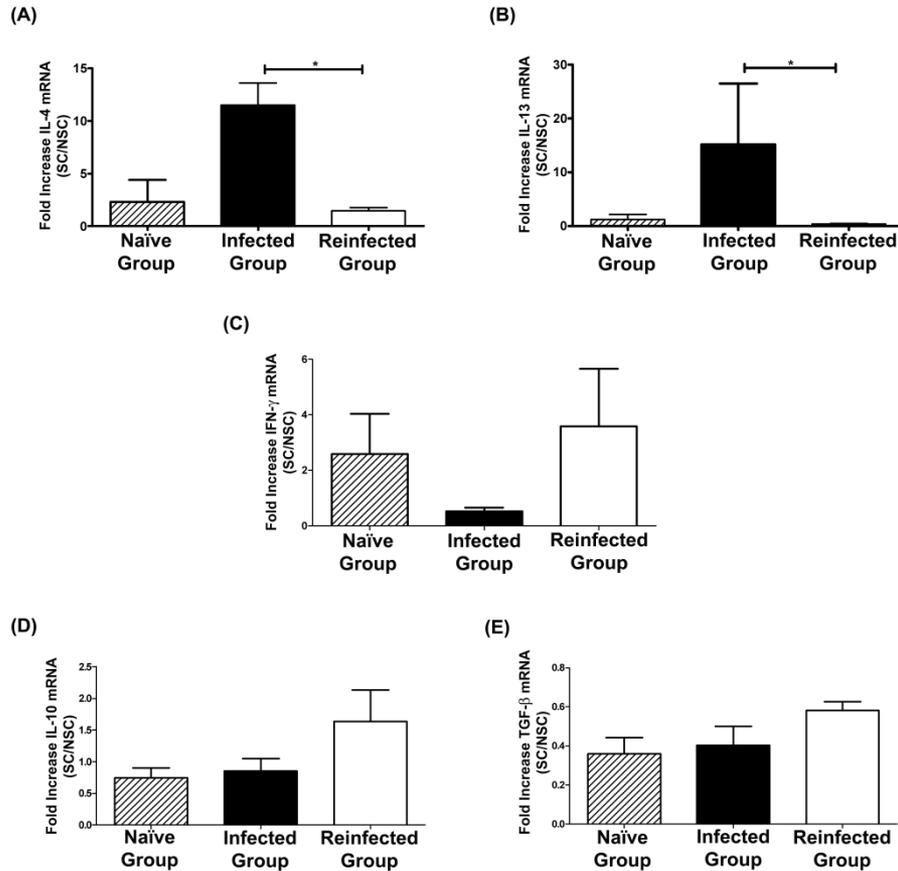
Número de Gusanos Recuperados

Grupos/Animales	Perro N°1	Perro N°2	Perro N°3	Mediana
Grupo 1	4,900	2,772	3,160	3,160
Grupo 2	1	2	91	2
Grupo 3	39	173	0	39

Drástica reducción de dos ordenes de magnitud en la carga parasitaria de animales re-infectados (Grupos 2 y 3) con respecto a los animales con una infección (Grupo 1)

Rossi et al., 2012

E. granulosus polariza la respuesta inmune en el perro y el desarrollo de resistencia elimina la polarización



**Es posible usar el
conocimiento desarrollado
para avanzar hacia una
vacuna efectiva?**

Que se necesita para avanzar en desarrollo de una vacuna?

- Ensayos de eficacia con números mayores de animales
- Ensayos a campo: desarrollo de herramientas que permitan evaluar protección sin necesidad de sacrificar animales
- Definición de correlatos inmunológicos de protección precisos para poder validar lotes de vacunas
- Protocolos de producción costo-efectivos y escalables



**El resultado bien amerita el
intento**

Desarrollo Biotecnológico

Uruguay

Andrea Rossi

María Moreno

Juan Martin Marques

Claudia Rosenkranz

Universidad Cayetano Heredia y Universidad San Marcos

Perú

Hugo H. Garcia

César Gavidia

Armando González

Echinostop consortium

Lyon - France

Anne-Francoise

Petavy

George Bosquet

Newcastle - UK

Anjam Khan

Carlos E. Hormaeche

Cambridge - UK

Carlos E. Hormaeche

Duncan Maskell

Tunis-Tunisie

Samia Lahmar

Rabat-Morocco

Hammou Ouelli

Biología Parasitaria

Uruguay

Carlos Carmona

Uruguay Benavidez

Cátedra Inmunología

Uruguay

Silvia Dematteis

Hernan Carol

Alberto Nieto

Vet School - Cambridge

UK

Duncan Maskell

Piero Mastroeni

Carlos E. Hormaeche

Sanger Institute

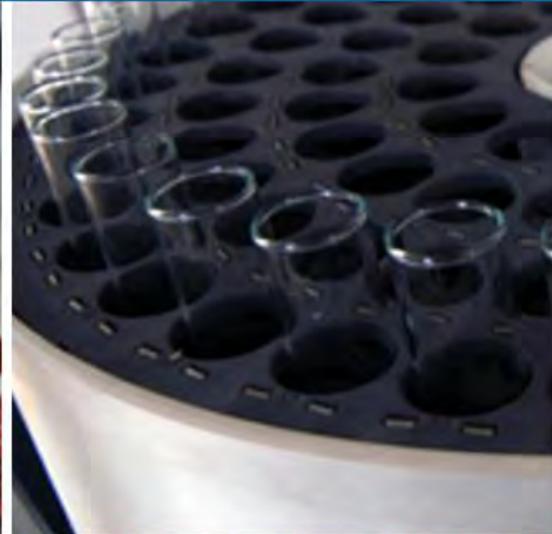
UK

Gordon Dougan

wellcometrust







INICIO | DEPARTAMENTO | INVESTIGACIÓN | INTEGRANTES | PRODUCCIÓN DE CONOCIMIENTO | DOCENCIA



CONTACTO
biotec@higiene.com.uy

Buscar en BIOTEC

PROXIMOS CURSOS

wellcometrust

Advanced Courses and Scientific Conferences

Working with the Human Genome Sequence

16-19 April 2012

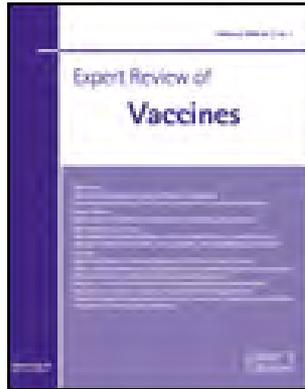
Instituto de Higiene, Montevideo, Uruguay



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

<http://www.higiene.edu.uy/ddbp>

Investigación y Desarrollo en vacunas e inmunoterapias



CONTENTS

The road ahead

The quality problem

What the future holds

References

Affiliation

Paving the way for the introduction of new vaccines into developing countries

José A Chabalgoity

The great advances in vaccine R&D over the last 20 years have not been paralleled by the regular introduction of new vaccines into the market thus far. This situation acquires more dramatic proportions in developing countries, where preventable infectious diseases still impose a major public health problem. Furthermore, most of the new developments are being conceived to target the market of industrialized countries and it is foreseeable that their introduction in low-to-middle income countries will be difficult if at any time possible. Strengthening their own capacities for R&D and production is likely to be the most reasonable avenue to ensure that new vaccines will become a sustainable reality for developing countries. Concerted efforts that draw together local capacities (industry and academy) with the experience of large global manufacturers, could have a major impact and provide a great example of an effective partnership to achieve this.

Expert Rev. Vaccines 4(2), 147–150 (2005)

Investigación y Desarrollo en nuevas vacunas en nuestros países

The great advances produced in vaccine research and development over the last 20 years has not been paralleled by the regular introduction of new vaccines into the market

José A Chabalgoity

The great advances in vaccine R&D over the last 20 years have not been paralleled by the regular introduction of new vaccines into the market thus far. This situation acquires more dramatic proportions in developing countries, where preventable infectious diseases still impose a major public health problem. Furthermore, most of the new developments are being conceived to target the market of industrialized countries and it is foreseeable that their introduction in low-to-middle income countries will be difficult if at any time possible. Strengthening their own capacities for R&D and production is likely to be the most reasonable avenue to ensure that new vaccines will become a sustainable reality for developing countries. Concerted efforts that draw together local capacities (industry and academy) with the experience of large global manufacturers, could have a major impact and provide a great example of an effective partnership to achieve this.

Expert Rev. Vaccines 4(2), 147–150 (2005)

CONTENTS

The road ahead

The quality problem

What the future holds

References

Affiliation

Investigación y Desarrollo en nuevas vacunas en nuestros países

Strengthen their own capacities for R&D and production is likely to be the most reasonable avenue to ensure that new vaccines will become a sustainable reality for developing countries. Concerted efforts that draw together local capacities (industry and academy) with the experience of large global manufactures, can have a major impact and provide a great example of effective partnership to achieve this

What the future holds

References

Affiliation

Strengthening their own capacities for R&D and production is likely to be the most reasonable avenue to ensure that new vaccines will become a sustainable reality for developing countries. Concerted efforts that draw together local capacities (industry and academy) with the experience of large global manufacturers, could have a major impact and provide a great example of an effective partnership to achieve this.

Expert Rev. Vaccines 4(2), 147–150 (2005)

Investigación y Desarrollo en nuevas vacunas en nuestros países

Strengthen their own capacities for R&D and production is likely to be the most reasonable avenue to ensure that new vaccines will become a sustainable reality for developing countries. Concerted efforts that draw together local capacities (industry and academy) with the experience of large global manufactures, can have a major impact and provide a great example of effective partnership to achieve this

What the future holds

References

Affiliation

Strengthening their own capacities for R&D and production is likely to be the most reasonable avenue to ensure that new vaccines will become a sustainable reality for developing countries. Concerted efforts that draw together local capacities (industry and academy) with the experience of large global manufacturers, could have a major impact and provide a great example of an effective partnership to achieve this.

Expert Rev. Vaccines 4(2), 147–150 (2005)