



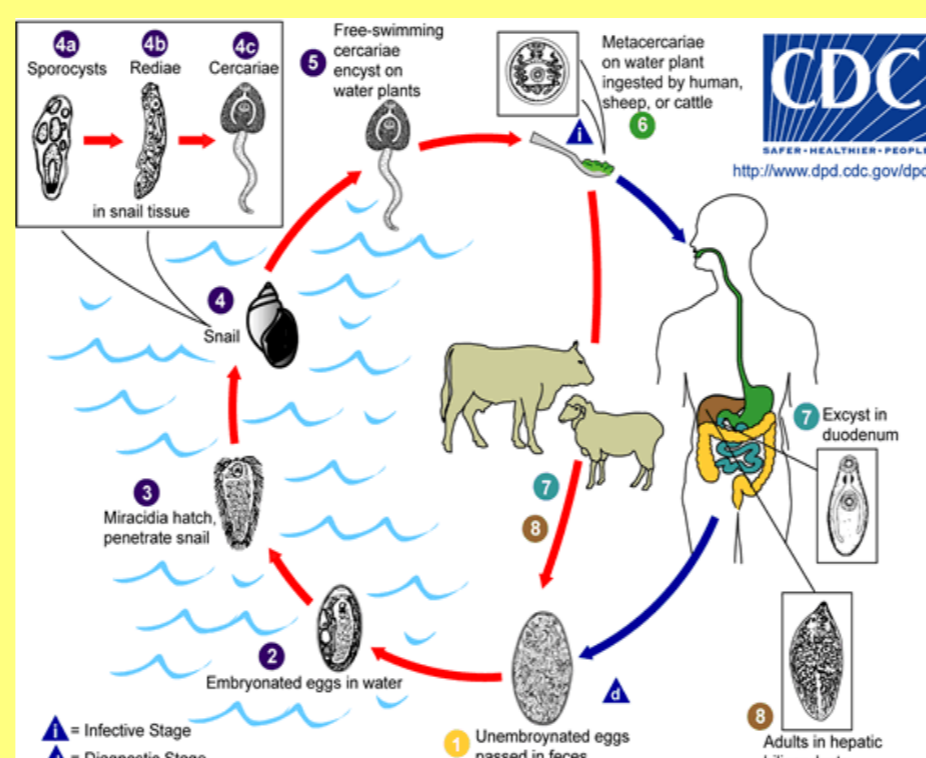
Vacunas experimentales frente a *Fasciola hepatica*

Autora: Rocío Talavera Soriano

DPTO. DE PARASITOLOGÍA. FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INTRODUCCIÓN

- *Fasciola hepatica* es un trematodo clasificado dentro del phylum Platyhelminthes, Sub-phylum Neodermata, Clase Trematoda, Subclase Digenea, Superorden Anepitheliocystida, Orden Echinostomida y Familia Fasciolidae.
- Produce la fasciolosis, una de las parasitosis zoonóticas más importantes desde el punto de vista económico y sanitario en las producciones de rumiantes, con unas pérdidas anuales de 2.000 millones de dólares globalmente. Un conocimiento mejor de su prevalencia humana en América y África, ha hecho que la OMS la catalogue como patología emergente, con más de 2,5 millones de personas infectadas (Dalton, *Fasciolosis*, CABI 1999).



Ciclo biológico de *Fasciola hepatica*

- Actualmente, para el control de la misma existen tratamientos antihelmínticos estratégicos, que crean dependencia económica y tienen una vida eficaz limitada por el establecimiento de resistencias. Alternativamente, la búsqueda de moléculas inmunoprolifáticas tiene un gran interés por su posible rendimiento y menor coste e impacto medioambiental.
- El desarrollo de vacunas experimentales constituye una alternativa a la farmacología antihelmíntica disponible.
- En 2004 un grupo de investigadores procedentes de distintas universidades estudiaron el efecto de una vacuna experimental contra la infección de *F. hepatica*, derivada del antígeno FABP (Fh12) con el sistema adyuvante ADAD.

OBJETIVOS

1. Profundizar en el conocimiento de los antígenos utilizados en la vacunación frente a *F. hepatica*.
2. Conocer el proceso de desarrollo de una vacuna experimental frente a la fasciolosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica. Se han utilizado el libro *Fasciolosis*, editado por J.P Dalton, y la página web ScienceDirect, donde pude encontrar los trabajos sobre las vacunas derivadas de FABP con el sistema ADAD.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DISEÑO DE UNA VACUNA EXPERIMENTAL ANTIPARASITARIA

ANTÍGENOS PROTECTORES

SISTEMA ADYUVANTE

MODELO EXPERIMENTAL

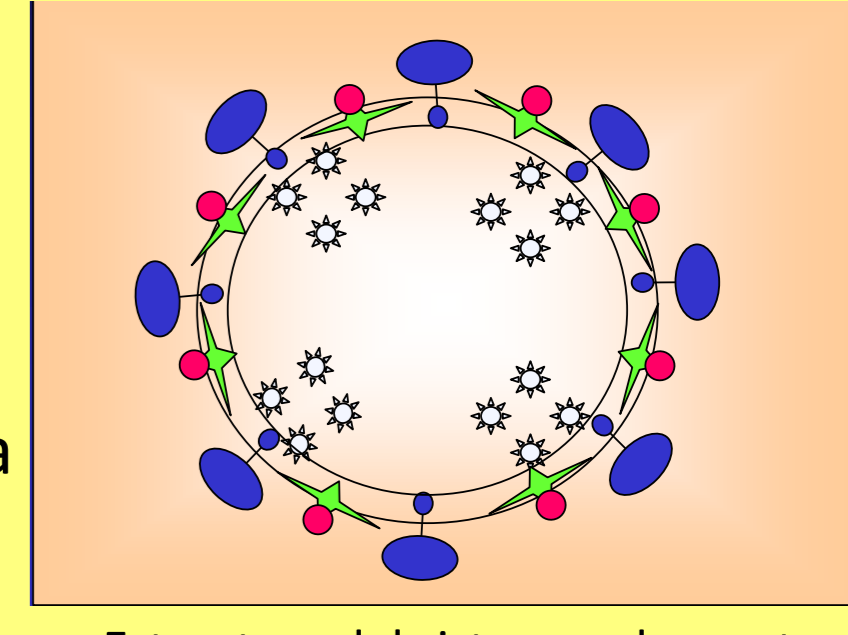
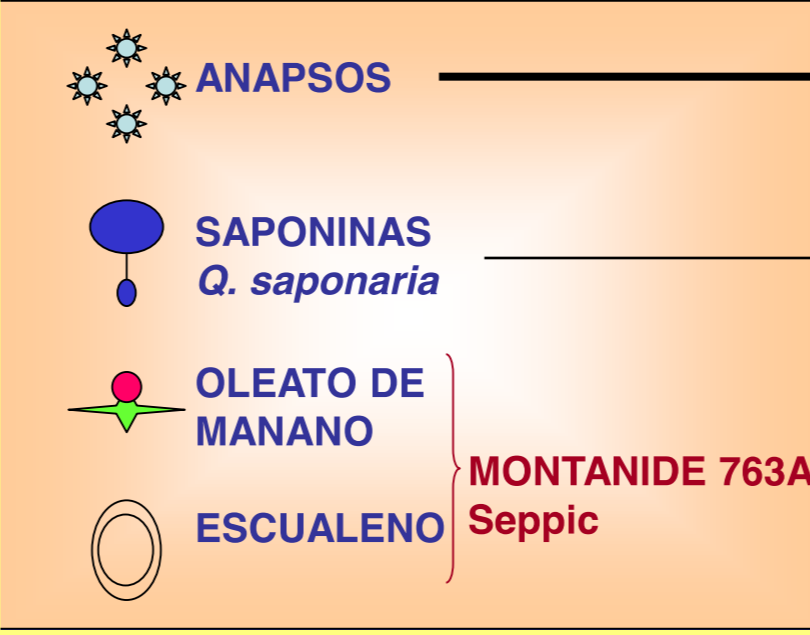
ANTÍGENOS PROTECTORES

- Las proteínas transportadoras de ácidos grasos de cadena larga (FABP) de 12 kDa (Fh12) han mostrado cierta idoneidad para el desarrollo de vacunas experimentales frente a *F. hepatica* (Martínez-Fernández et al. 2004).
- Su eficacia protectora parece residir en la reducción de la carga parasitaria, la disminución de la fecundidad del parásito y de las lesiones hepáticas concomitantes.

SISTEMA ADYUVANTE

El sistema adyuvante ADAD constituye un sistema adyuvante inmunomodulador de cesión sostenida y retardada e incluye:

- 1) Una fracción no hemolítica de *Quillaja saponaria* como adyuvante
- 2) Un extracto natural procedente de los helechos *Polypodium leucotomos* (Anapsos o PAL®), como inmunomodulador.
- 3) Un aceite no mineral (Montanide® 763A) que permite la formulación de la vacuna en una emulsión de agua en aceite para conseguir la cesión retardada y sostenida.



Componentes del sistema adyuvante ADAD

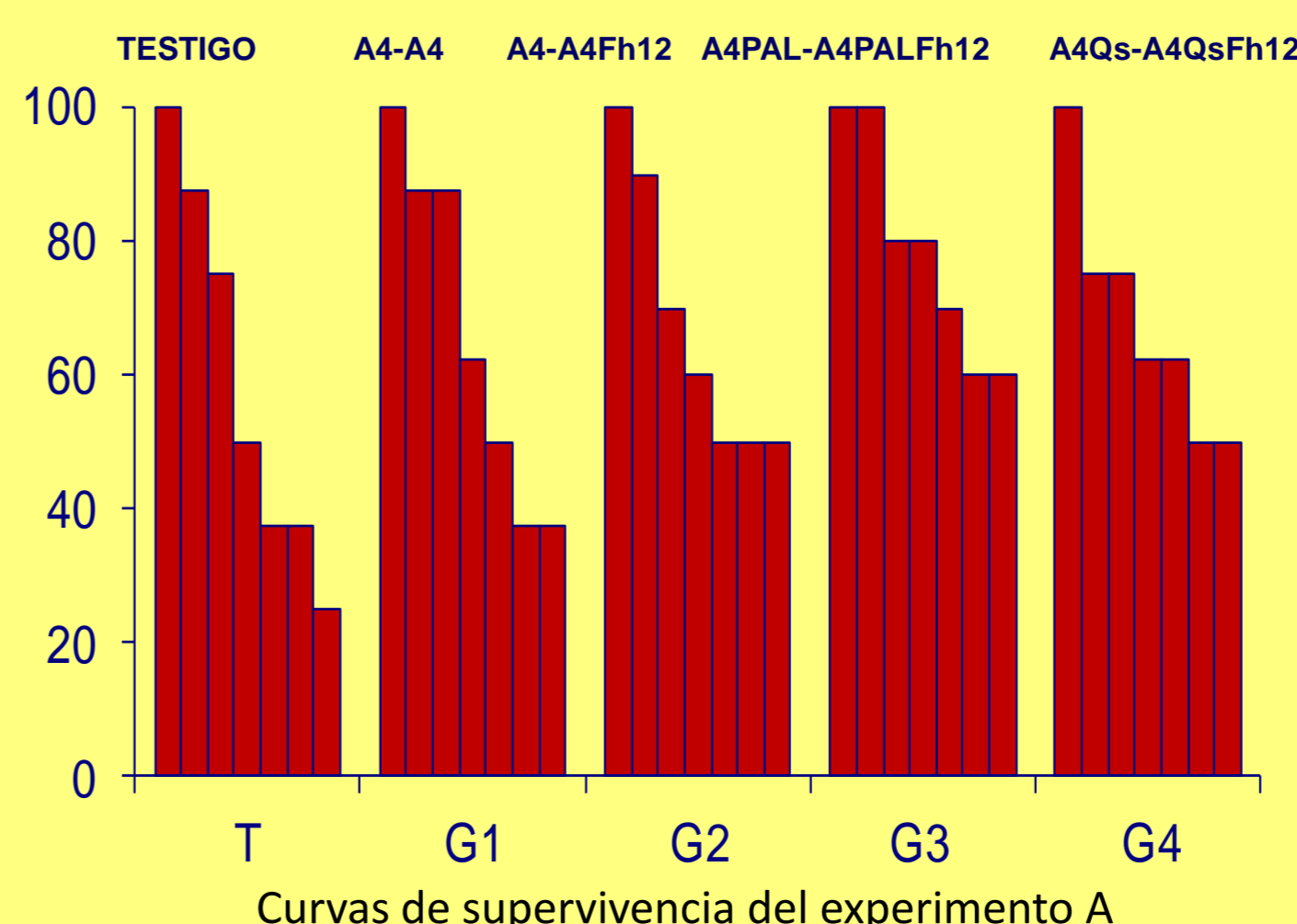
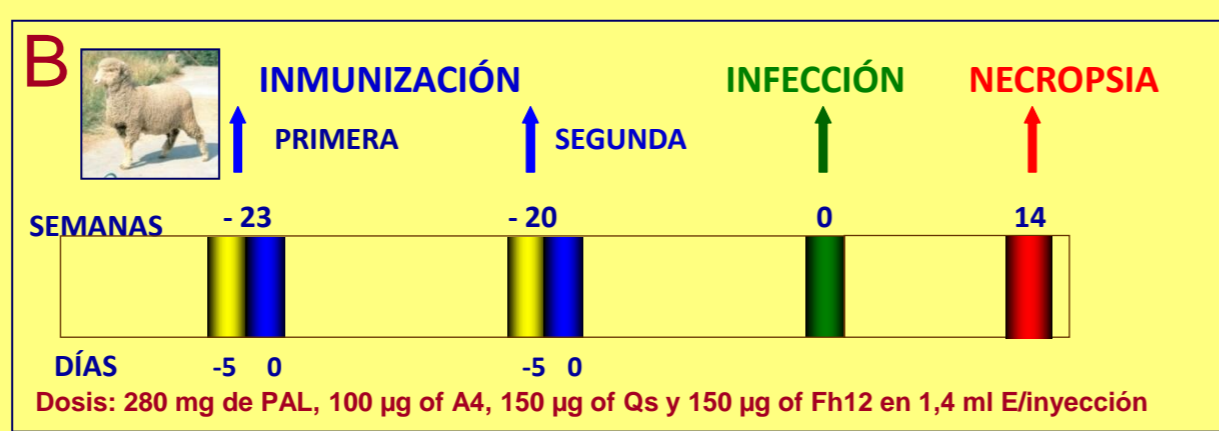
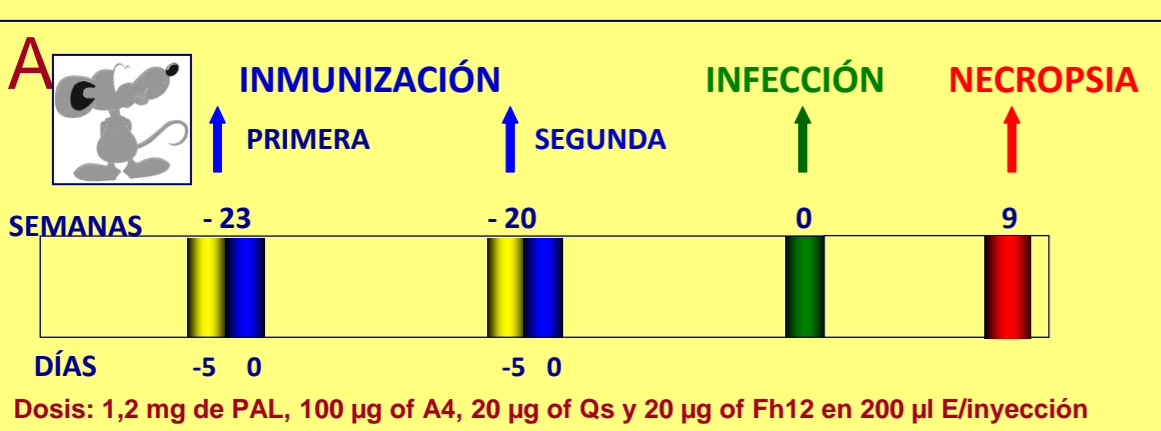
Estructura del sistema adyuvante ADAD

MODELO EXPERIMENTAL

Esquema de experimentación:

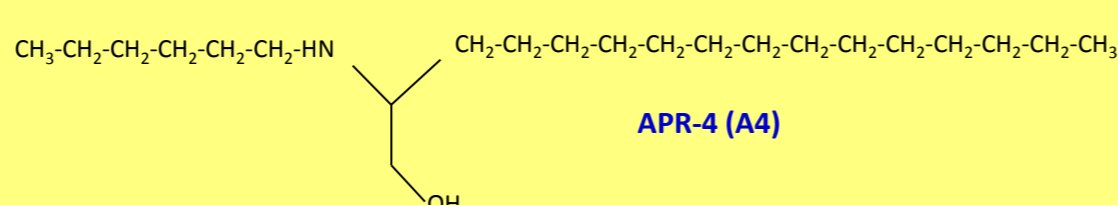
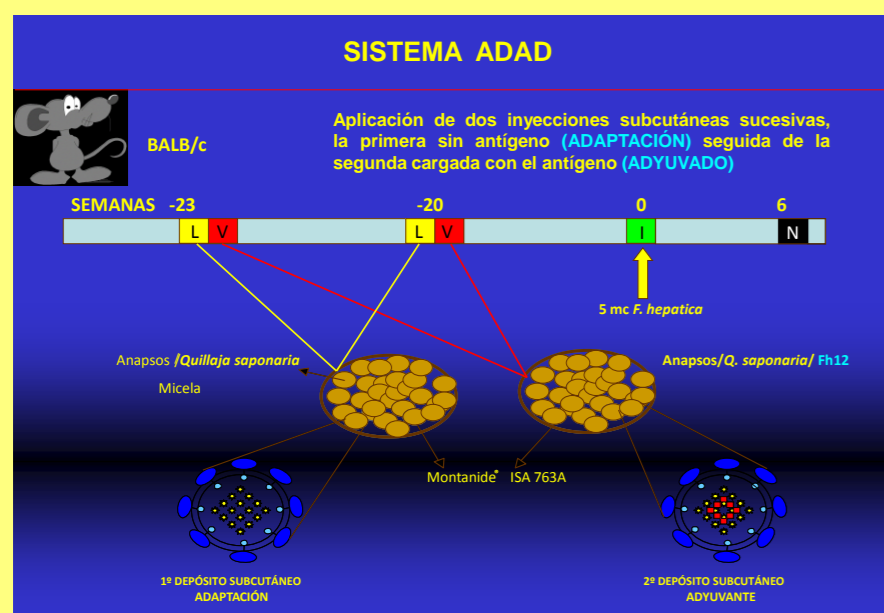
Experimento A ratones CD-1 (n=10): *a1*, Testigos de infección. *a2*, A4+A4, *a3*, A4+A4Fh12. *a4*, A4Qs+A4QsFh12. *a5*, A4PAL+A4PALFh12. Los ratones se infectaron con 5 metacercarias (López-Abán et al. 2007; 2008).

Experimento B corderos (n=6): *b1*, Sanos. *b2*, Testigos de infección. *b3*, A4+PAL+Qs+Fh12, *b4*, A4+Qs+Fh12. Los corderos se infectaron con 150 metacercarias.



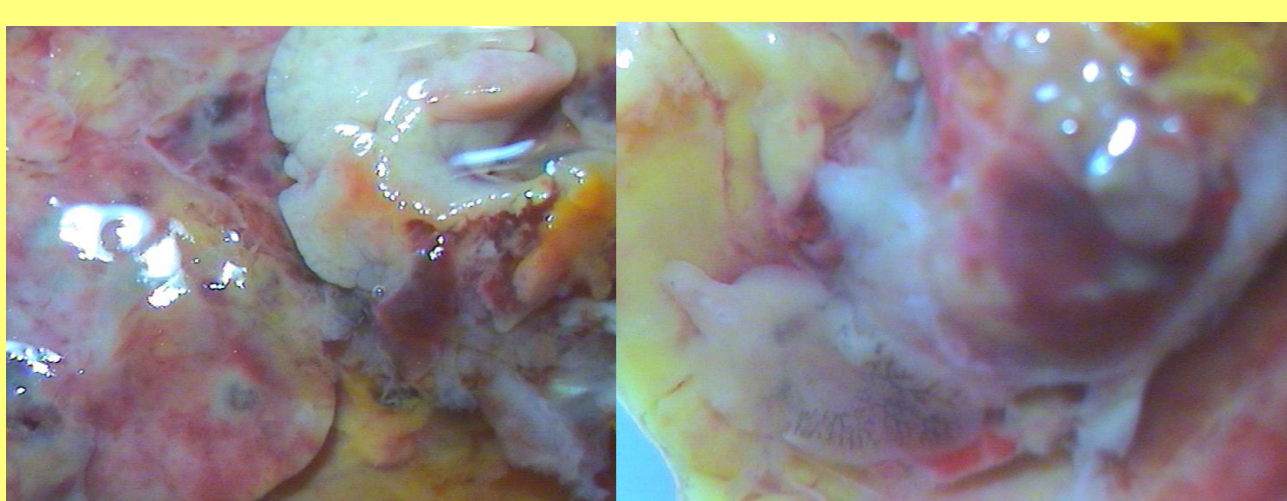
Se evaluó la protección de las vacunas experimentales en función de la supervivencia en un modelo murino de hiperinfección letal de *Fasciola hepatica* (5 mc) en comparación con los testigos. Los ratones CD-1 vacunados con el sistema ADAD y A4 sin PAL o Qs (*G2*) tuvieron una supervivencia del 40% después de 9 semanas postinfección.

Por su parte, el grupo experimental vacunado con el sistema ADAD, A4 y PAL (*G4*) ha presentado una supervivencia del 50%.



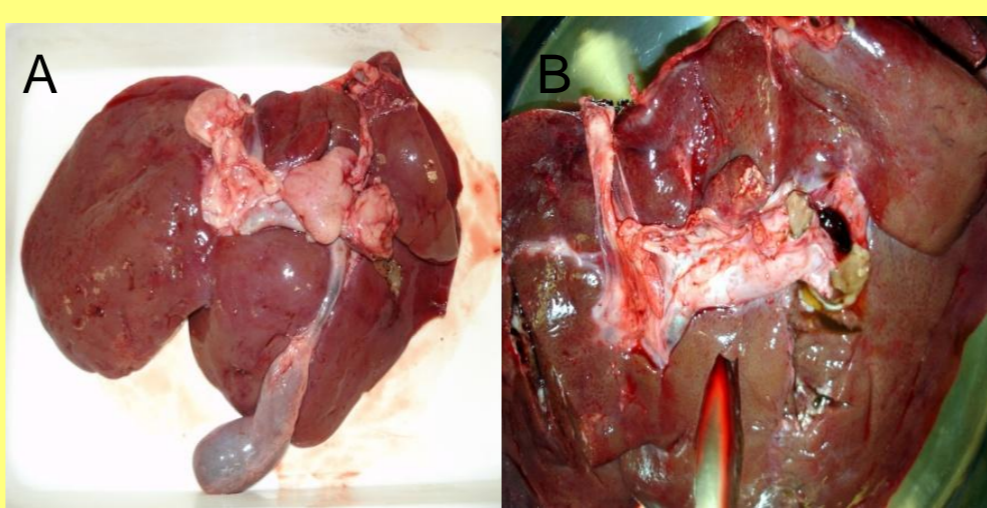
Los ratones CD-1 vacunados con el sistema ADAD, A4 y PAL presentaron una supervivencia del 50%.

Los corderos vacunados con el sistema ADAD completo mostraron una reducción en el número de fasciolas recuperadas (41,7%) y en el número de huevos en la vesícula biliar (14,2%) y en heces (24,3%) respecto al control en la 14ª semana postinfección.



Lesiones hepáticas en ratones

Manifestaciones patológicas hepáticas en el modelo de fasciolosis experimental (ratones CD-1 infectados con 5 mc): hepatomegalia, cambios de color, dilatación de conductos biliares, repleción de vasos y consistencia fibrosa.



Lesiones hepáticas en ratones

A. Detalle de los lóbulos dorsales de un hígado infectado. presentación de la vesícula biliar inflamada, cicatrices y lesiones calcificadas. nótese la presencia de una fasciola saliendo de los conductos biliares.

B. Corte del parénquima hepático del hígado de un cordero vacunado con el sistema ADAD completo. presencia de fasciolas en los conductos biliares. lesiones hemorrágicas y cicatrices.

CONCLUSIONES

1. El desarrollo de una vacuna experimental es un trabajo complejo y más tratándose de una vacuna frente a un helmineto, ya que inmunomodulan la respuesta inmune del organismo hospedador.
2. Hasta el momento, no se ha desarrollado una vacuna frente a *F. hepatica* con un nivel de inmunoprotección suficiente para su empleo inmunoprolifático que sustituya a los fármacos de referencia a nivel mundial, pero hay muchas vacunas experimentales que han utilizado los distintos antígenos de este trematodo en su desarrollo.
3. Las vacunas derivadas de FABPs en el sistema adyuvante ADAD podrían ser una buena opción para llevar a cabo la profilaxis frente a la fasciolosis. Sin embargo, en los ensayos descritos, la vía de administración era subcutánea, por lo que habría que plantearse vías de administración más sencillas para su aplicación, como la vía intranasal.

BIBLIOGRAFÍA

- Dalton J.P. *Fasciolosis*. Wallingford, UK: CABI Publishing; 1999.
 López-Abán J. et al. *Vet. Parasitol.* 2007; 145: 287-296.
 López-Abán J. et al. *Vet. Parasitol.* 2008; 153: 176-181.
 Martínez-Fernández A.R. et al. *Vet. Parasitol.* 2004; 126: 287-298.
- Bibliografía consultada:
 Dea-Ayuela M.A. et al. *Phytotherapy Research* 1999; 13: 1-5.
 Hillyer G.W. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995; 34: 1127-1131.
 López-Abán J. et al. *Vet. Parasitol.* 2000; 91: 33-42.
 Muro A. et al. *Vet. Parasitol.* 1997; 69: 219-229.