

WPGU

World Pathol Global United

Inocuidad y dinámica de inmunización de la vacuna de estomatitis vesicular producida por VECOL S.A para su indicación en porcinos

Hugo Cartagena Lirola

Head of R&D

BABio, PhD, MSc

(*) Iván José Galindo Cardiel

CEO – Fundador

DVM, PhD, MSc, MPhil



CONFIDENCIALIDAD
DESCRIPCIÓN DE PROYECTO
BREVE RESEÑA DEL VIRUS
VARIABLES EN ESTUDIO
DISEÑO DE ESTUDIOS
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0: Inocuidad y anticuerpos a una dosis en
madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

CONCLUSIONES

PERFIL DE SEGURIDAD
INDUCCIÓN DE PROTECCIÓN
DURACIÓN DE LA INMUNIDAD
ESQUEMA DE VACUNACIÓN RECOMENDADO

Confidencialidad

El contenido del documento es confidencial y está siendo proporcionado a un limitado número de entidades con el objetivo de ayudar a los destinatarios del mismo a tener una mejor visión del Proyecto. WGUSA se reserva el derecho de modificar dicho contenido o de sustituirlo en cualquier momento sin incurrir en ninguna obligación de proporcionar dichas modificaciones a terceros, así como el acceso a cualquier tipo de información adicional. Se deja constancia de que el documento puede adaptarse o ajustarse cuando se estime conveniente, siempre con el objeto de proporcionar a terceros la visión más exacta posible del Proyecto.

El uso del documento está sujeto a la más estricta confidencialidad y secreto profesional que debe regir en las relaciones entre las partes, garantizándose en todo momento y entre otras cosas, la prohibición de cualquier difusión, copia y uso del documento, así como de la utilización de la información contenida en este en beneficio propio o de terceros. Se hace constar expresamente que cualquier persona de la entidad receptora que accede y/o tiene cualquier tipo de acceso a la información contenida en el documento está sujeto a dicho secreto profesional bajo el conocimiento de dicha entidad.

La información contenida en el documento ha sido preparada con el fin de ayudar a las partes interesadas a que puedan llevar a cabo su propia evaluación en cuanto al Proyecto. Por otra parte, el documento contiene información que, aunque basada en supuestos razonables o hipótesis, pueden o no materializarse. En consecuencia, ni WGUSA, ni los accionistas de la sociedad tendrán responsabilidad alguna en relación con el documento, que no contiene o constituye una representación o garantía de ningún tipo, expresa o implícita, en cuanto a la exactitud, suficiencia, adecuación, o contenido de la información proporcionada.

El documento no constituye una oferta para la adquisición de WGUSA o cualquiera de sus activos. Ninguna información proporcionada en el futuro a los destinatarios del documento por parte de WGUSA o de sus accionistas puede ser tomado como una referencia para la formalización de cualquier acuerdo de inversión o compromiso alguno.

En virtud de toda la información que analiza y, tras tomar una decisión consciente sobre el acuerdo propuesto, asumiendo los resultados y términos concretos que de las negociaciones surgieren, dicho auditor, promotor o futuro socio se compromete a no establecer demandas o reclamaciones de ningún tipo, sin importar su causa o razón, por eventos futuros no controlados, a saber, fallos técnicos, financieros o de negocio, que puedan minusvalorar su inversión o monto económico comprometido con WGUSA o sus filiales, contra Iván Galindo Cardiel, Adolfo Berned Úbeda o María José Cardiel Moreno.

Los destinatarios del documento, deberán de informarse por ellos mismos acerca de los requisitos legales que podrían ser necesarios y/o recomendados para llevar a cabo las acciones necesarias que se deben tomar para la aplicación del Proyecto, En este sentido, los beneficiarios se harán cargo de todos los costos asociados relacionados al análisis, investigaciones o evaluaciones mencionadas, incluyendo las tasas correspondientes y los gastos en que puedan incurrir por sus asesores y servicios de los abogados.

Iván José Galindo Cardiel, con DNI 25483183 B, socio fundador mayoritario y Presidente de WGUSA es el autor de este escrito y declara que los datos e informaciones aquí reflejados son ciertos, y han sido expuestos de buena fe, buscando siempre el interés y bienestar de los socios actuales y futuros de las empresas que regenta.

La recepción y uso del documento implica el reconocimiento inmediato y completo, así como la aceptación, de los términos y condiciones aquí establecidos.

Descripción del proyecto

OBJETIVO: Estudio de las dinámicas de inmunización de la vacuna ESTOMATITIS® en cerdos para la obtención de una nueva indicación de uso del medicamento en comercialización.

CONTRATO: 19-001 VECOL UPI27

Virus de la estomatitis vesicular (I) (VEV)



Rhabdoviridae, vesiculovirus

RNA no segmentado

Nucleocápside (N), fosfoproteína (P), proteína de la matriz (M) y la polimerasa (L)

glicoproteína G divide serotipos New Jersey e Indiana (subtipos I1 ó clásico, I2 ó Cocal e I3 ó Alagoas)

VEV (II) – Clínica y diagnóstico diferencial

Fiebre Aftosa, Estomatitis Vesicular, Exantema Vesicular del cerdo y Virus del Valle del Seneca

Tabla 2. Resultados notificaciones enfermedades Vesiculares

RESULTADOS ENFERMEDADES VESICULARES 2020		
DEPARTAMENTO	MUNICIPIO	DIAGNÓSTICO FINAL
Antioquia	Gómez Plata	Estomatitis New Jersey
Antioquia	Santa Rosa de Osos	Seneca
Antioquia	Santo Domingo	Seneca
Antioquia	Bello	Seneca
Antioquia	San Pedro de los Milagros	Seneca
Atlántico	Sabanagrande	Estomatitis New Jersey
Cauca	Caldono	Estomatitis New Jersey
Cundinamarca	Sosaima	Seneca
Huila	Neiva	Seneca
Huila	Neiva	Seneca
La Guajira	Albania	Estomatitis New Jersey
La Guajira	Maicao	Estomatitis Indiana
Norte de santander	Bochalema	Estomatitis New Jersey
Santander	Piedecuesta	Estomatitis New Jersey
Tolima	san Antonio	Estomatitis New Jersey
Valle del Cauca	Anserma Nuevo	Seneca
Valle del Cauca	Cartago	Seneca
Valle del Cauca	Versalles	Estomatitis New Jersey



CASOS REPORTADOS 2020

- 48% ESTOMATITIS VESICULAR
- 52% SENECA

Boletín Epidemiológico PorkColombia 31 de diciembre de 2020

VEV (III) – Estructura y Análisis *in silico*

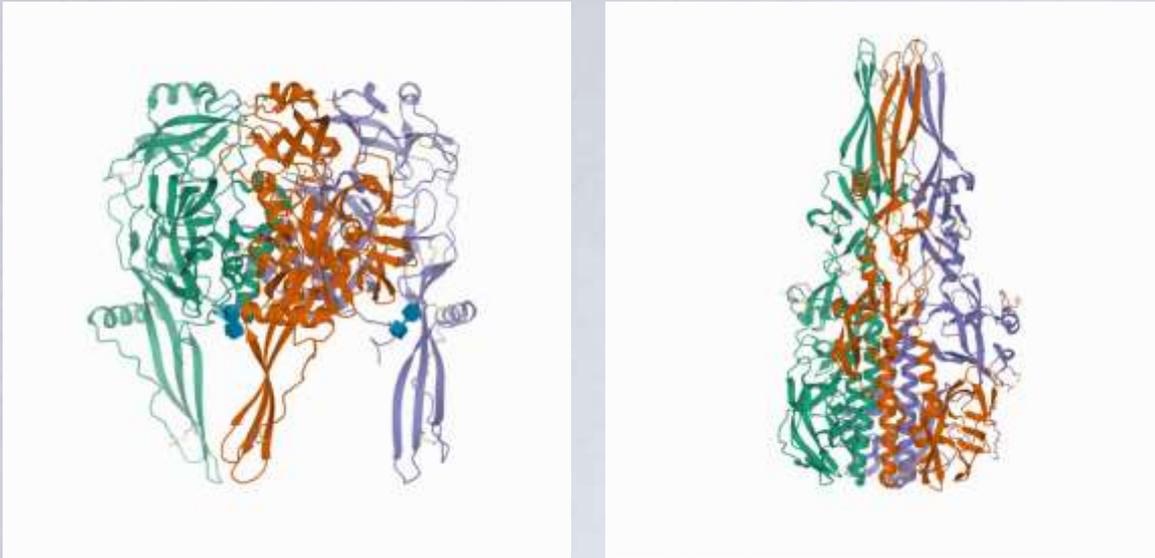


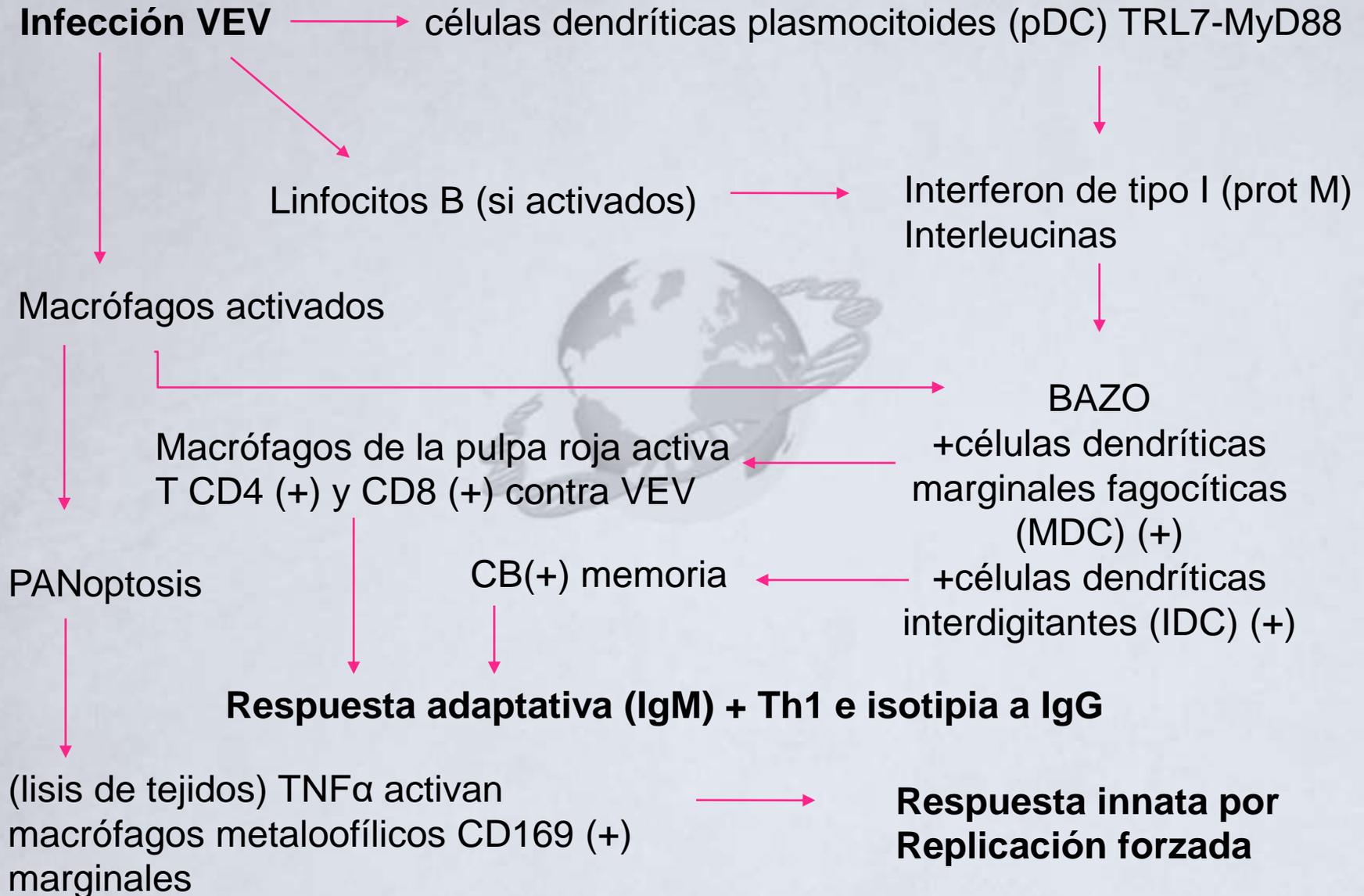
Figura 1. Estructura de la glicoproteína G del Virus de la Estomatitis Vesicular (VEV). Estructura de prefusión del ectodominio de la glicoproteína G del VEV (estado abierto) (PBD 5I2S). Estructura cristalina de la glicoproteína vsv-indiana (cepa Summer-Mudd) bajo su conformación ácida (PBD 5I2M). Adaptado de Protein Data Bank (RSCB PDB).

Glicoproteína 5I2S	Glicoproteína 5I2M
Global Symmetry: Cyclic - C3	Global Symmetry: Cyclic - C3
Global Stoichiometry: Homo 3-mer - A3	Global Stoichiometry: Homo 3-mer - A3

Proteína	Identificación correlativa	Alergenicidad
G	5I2S_1 Chain A Glycoprotein G Vesicular stomatitis Indiana virus (strain Mudd-Summers) (11279)	PROBABLE NON-ALLERGEN
G (ácida)	5I2M_1 Chains A,B,C Glycoprotein G Vesicular stomatitis Indiana virus (strain Mudd-Summers) (11279)	PROBABLE NON-ALLERGEN
L	5A22_1 Chain A VESICULAR STOMATITIS VIRUS L POLYMERASE VESICULAR STOMATITIS VIRUS (11276)	PROBABLE NON-ALLERGEN
N	6BJY_2 Chains A,B,C,D,E Nucleoprotein Vesicular stomatitis Indiana virus (strain San Juan) (11285)	PROBABLE NON-ALLERGEN
M	2W2R_1 Chain A MATRIX PROTEIN VESICULAR STOMATITIS VIRUS (11276)	PROBABLE NON-ALLERGEN

G	Péptidos	Toxicidad	Hidrofobia	Hidropaticidad	Hidrofilia	Carga	Mol wt
5I2S	413	Non-toxin	0,23 / -0,47	1,56 / -2,79	1,05 / -1,15	3,5 / -5	1388,77 / 909,14
5I2M	413	Non-toxin					

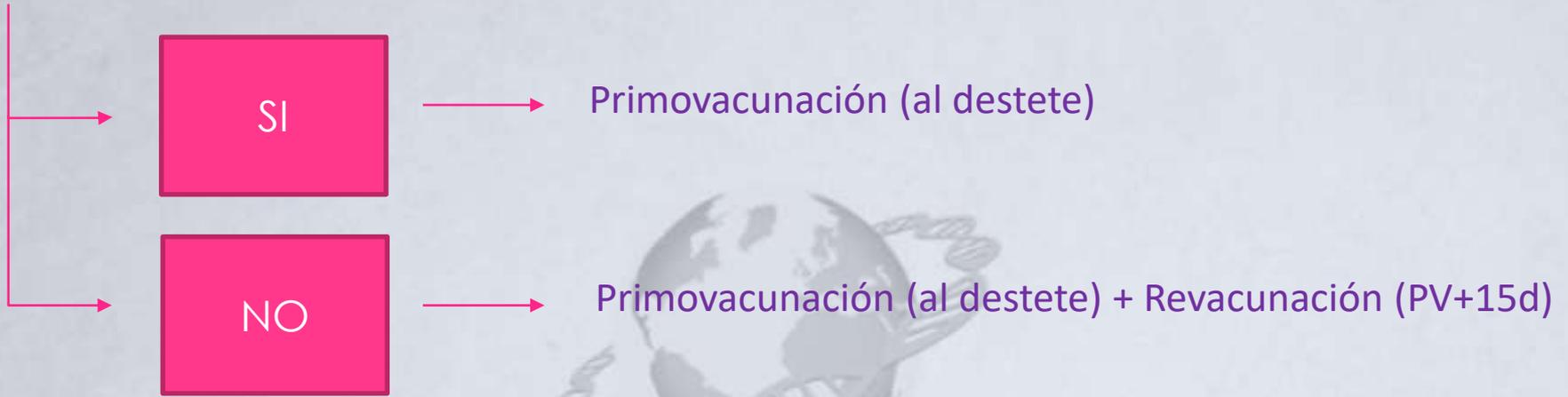
VEV (IV) – Patogenia



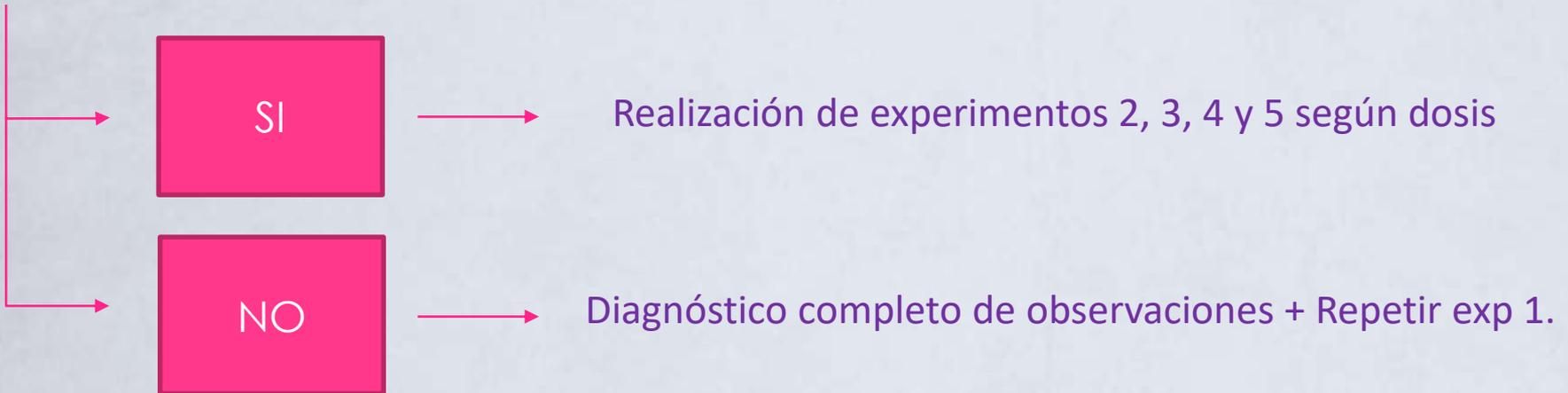
OBJ. Inocuidad en poblaciones negativas y dinámica de producción de anticuerpos (90d).

Cascada de decision sobre esquemas de vacunación en población NEGATIVA

H₀: Una dosis de vacuna genera anticuerpos protectores detectados a 30-90 días postvacunación



H₀: Vacunar no genera respuesta clínica adversa



VARIABLES EN ESTUDIO

1. Observación diaria clínica (#) manejo, bienestar (IFN α/γ , IL-1)
2. Pesado (#) GMD – indicador producción
3. Temperatura (#) Cascada inmunológica (Th1+IL-6/8)
4. Biopatología (#) Estatus sanitario
5. Punto de inoculación (#) Residuos (W/O+I α) (TNF α)
6. Seroneutralización (#) Anticuerpos neutralizantes (B) (TRL7/4)
7. Necropsia (#) Adversas, relacionadas con vac



Federation of European Laboratory Animal Science Associations recommendations of best practices for the health management of ruminants and pigs used for scientific and educational purposes. FELASA Working Group on Farm Animals: Corina Mihaela Berset (Convenor), Maria Emiliana Caristo, Fabienne Ferrara, Patrick Hardy, Marianne Oropeza-Moe, Ryan Waters. 13 Nov 2020. <https://doi.org/10.1177/0023677220944461>

(#) Materiales, métodos y procedimientos de los experimentos validados por el laboratorio WGUSA IFE-20-001, IFE-20-004, IFE-20-005, IFE-21-015, IFE-21-016



Inocuidad

1



2

Dinámica de seroconversión de hembras nulíparas y múltiparas.



3

Dinámica de inmunización pasiva e interferencia con la vacunación



4

Dinámica de seroconversión de lechones negativos

5



Dinámica de seroconversión machos negativos

Vacunación



1 mL y 2,5 mL

30 dpv

60 dpv

90 dpv

120 dpv

50 dpv

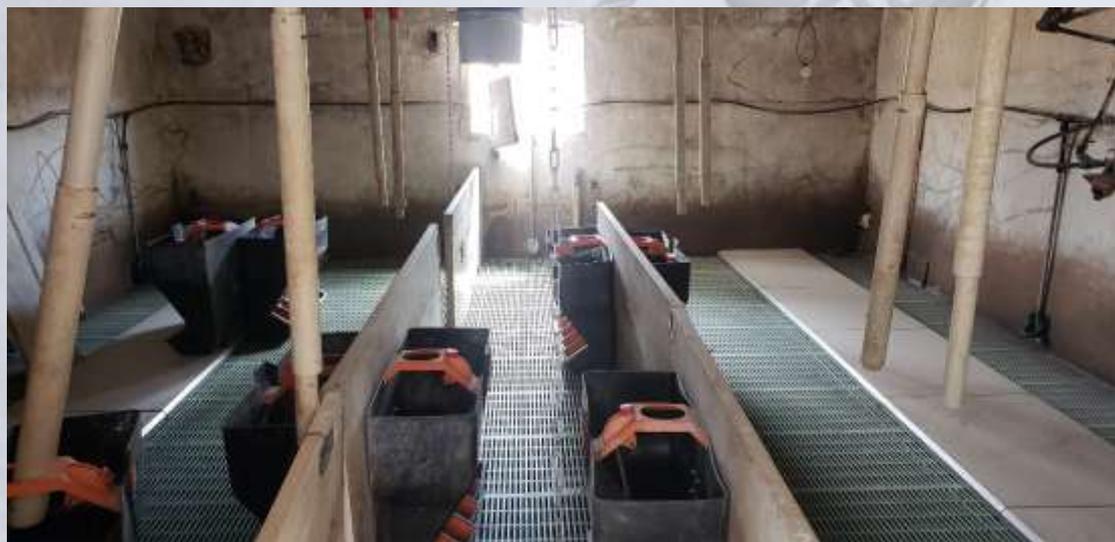
180 dpv



Prueba de seroneutralización para los dos serotipos New Jersey e Indiana (2000 pruebas)

GRANJA DE EXPERIMENTACIÓN TECNOLÓGICA (GET)

Partida VAL. Diseminado 002500100XL99B0001DH, N° 48, Polígono 26, Parcela 102 y 185 Mediana de Aragón



GRANJA DE EXPERIMENTACIÓN TECNOLÓGICA (GET)

VACUNACIÓN GENERAL GET

- *Mycoplasma hyopneumoniae*
- PCV2
- PRRSV
- Aujeszky
- *Escherichia coli*
- Gripe porcina

Por brote (oferta) (autógenas):

- *Clostridium perfringens*
- *Mannheimia haemolytica*
- *Streptococcus suis*
- *Glaesserella parasuis*

DESPARASITACIÓN

Fenbendazol (IM anual)

HIGIENIZANTE

VirKon (1:10) (sos)



Diseño de estudios 2020

Protocolo de Estudio	Vacunación (n)	Dosis (DCTI) (mL)	Sujetos (n)	Sangrados (n)	Temperatura (n)	Pesado (n)	Inoculación (n)	Duración (T)
1. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos	1	0	16	2	15	2	2	
	1	1	16	2	15	2	2	
	1	2,5	16	2	15	2	2	
PV			48	6	45	6	6	30
4. Dinámica de seroconversión en lechones negativos	2	0	14	5	5	3	3	
	2	1	14	5	5	3	3	
	2	2,5	14	5	5	3	3	
PV+RV			42	15	15	9	9	120
5. Dinámica de seroconversión en machos negativos en crianza	2	0	4	7	7	3	3	
	2	1	4	7	7	3	3	
	2	2,5	4	7	7	3	3	
PV+RV			12	21	21	9	9	180

(#) Aprobados por el comité ético de la Universidad de Zaragoza

Diseño de estudios 2021

No	Dosis	Vacunación	Partos	Cerdas	Punto inoculación	Temperatura	Espesor dorsal (ECO)	Sangrados ciclo 1	Reestructuración	Vacuna Recuerdo	Clínica
1	PBS	IDC	Múltiparas	7	0, 120	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	40-50%	IDC	Repeticón muestras
2		IDC	Nulíparas	7	0, 120	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	40-50%		Repeticón muestras
3	1 mL	IDC	Múltiparas	7	0, 120	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	40-50%	IDC	Repeticón muestras
4		IDC	Nulíparas	7	0, 120	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	40-50%		Repeticón muestras
5	2,5 ML	IDC	Múltiparas	7	0, 120	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	40-50%	IDC	Repeticón muestras
6		IDC	Nulíparas	7	0, 120	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	0, 35, 120, 141	40-50%		Repeticón muestras
				42							

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis en
madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis en madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

IFE-20-001. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos

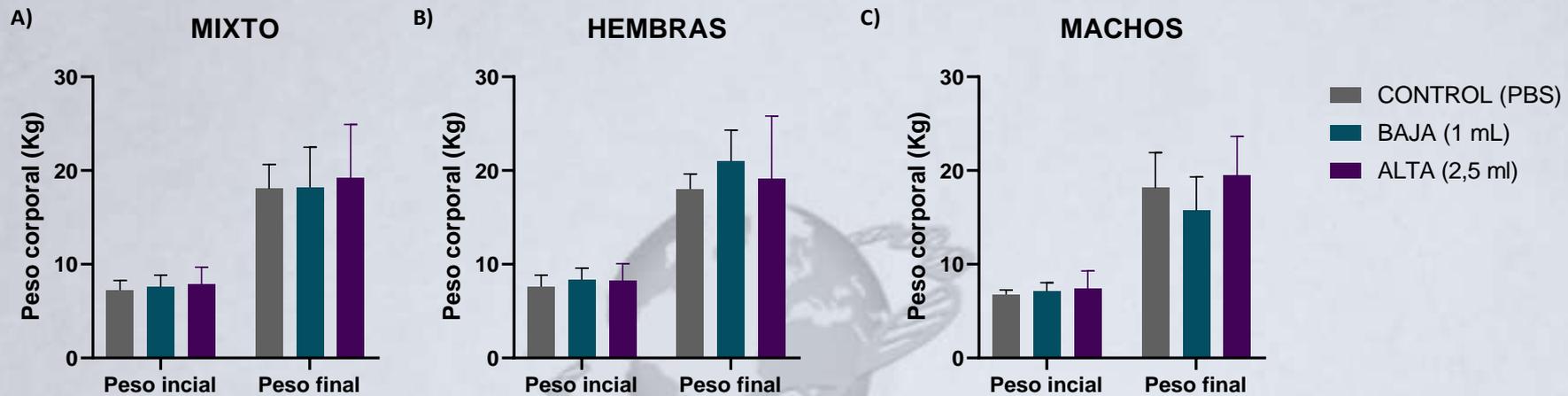
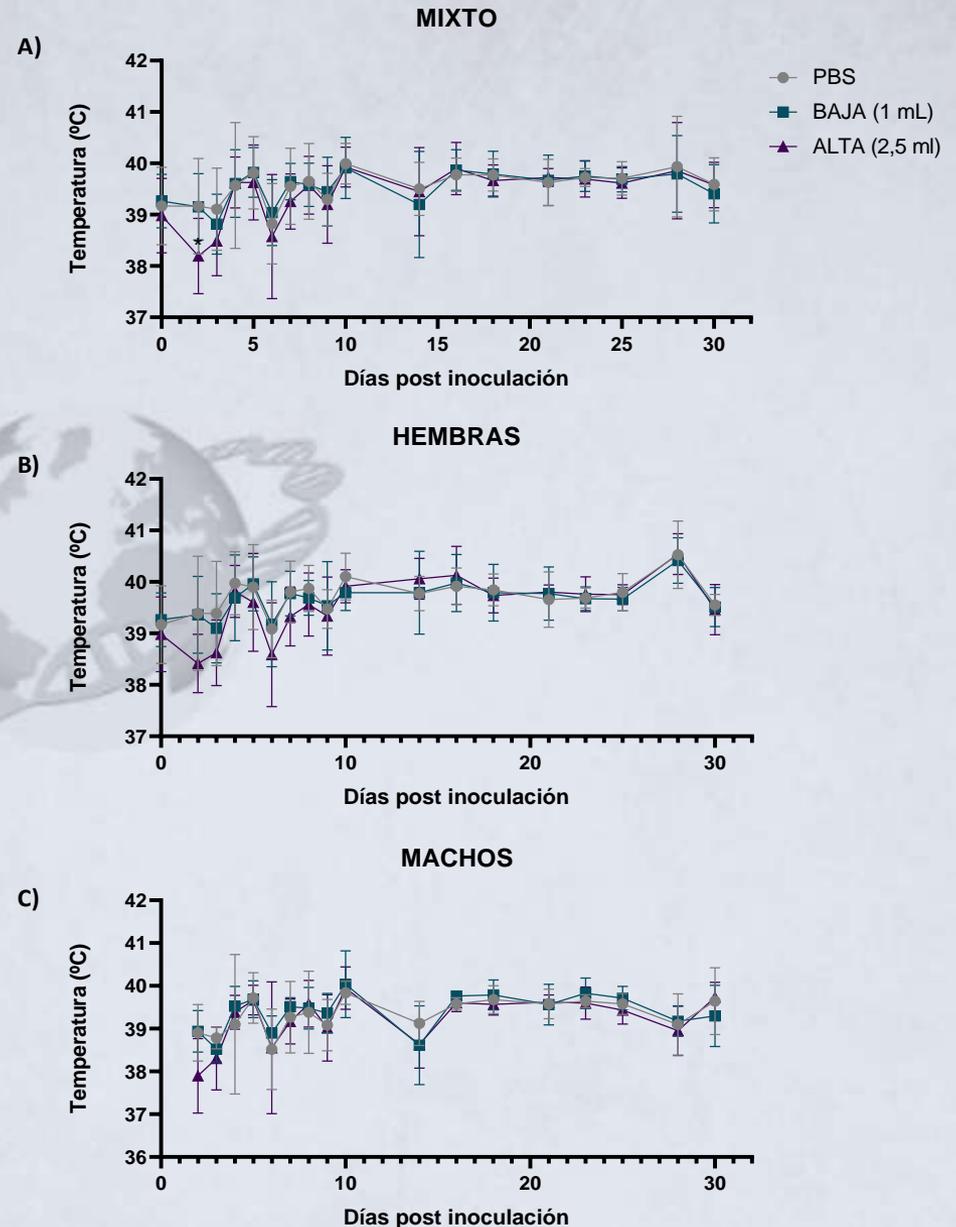


Figura 2. Peso corporal de los animales al inicio (D0) y al final del procedimiento (D32). A) Todos los animales de experimentación (n=13-16 por grupo), B) hembras (n=7-8 por grupo) y C) machos (n=6-8 por grupo). En la gráfica se representa la media + desviación estándar (SD) de cada uno de los grupos. Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak.

IFE-20-001. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos

Figura 3. Evolución de la temperatura corporal. A) Todos los animales de experimentación (n=13-16 por grupo), B) hembras (n=7-8 por grupo) y C) machos (n=6-8 por grupo). En la figura se representa la media de la temperatura de cada grupo experimental en los diferentes días de toma a lo largo del procedimiento. Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Tukey; *p<0.05.



IFE-20-001. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos

Linfocitosis
con
monocitosis

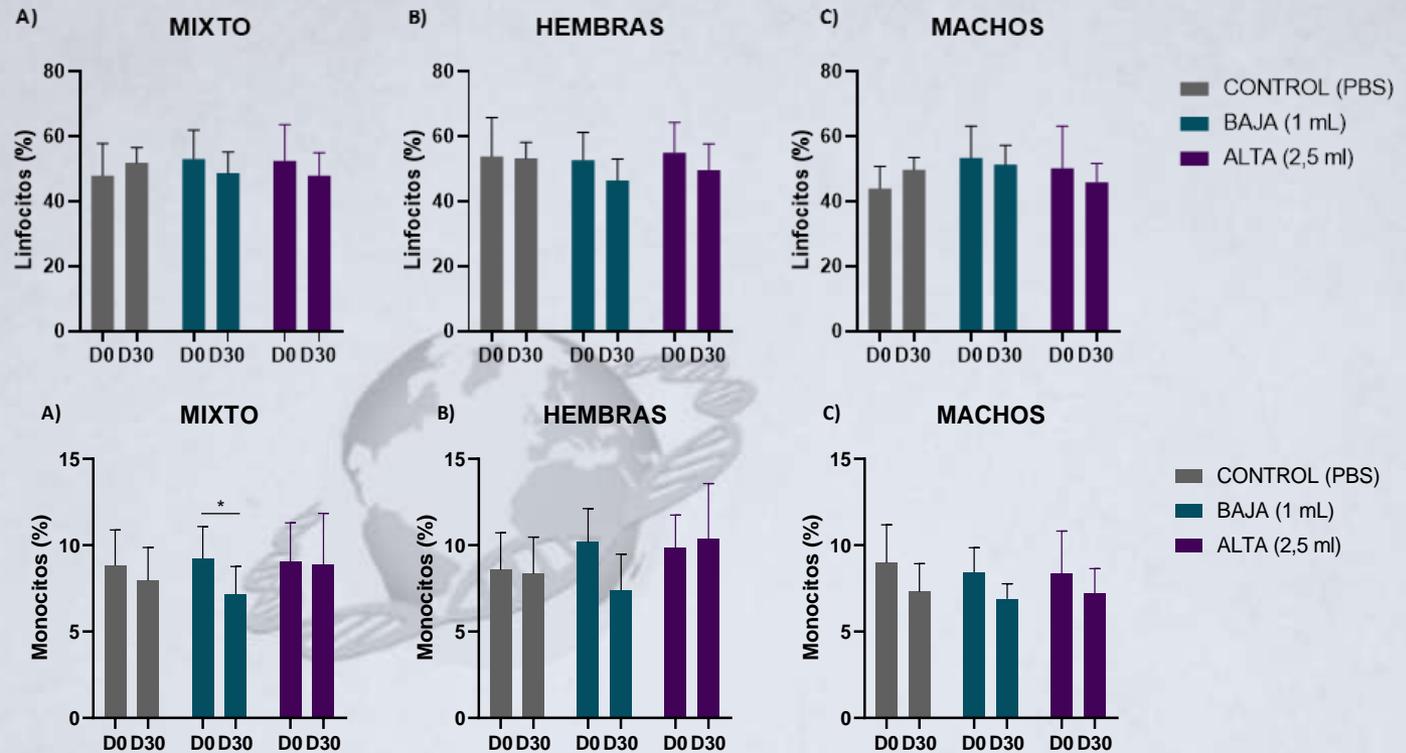


Figura 4. Porcentaje de linfocitos y monocitos con respecto a los leucocitos totales a punto inicial (D0) y final (D30) del procedimiento. A) Todos los animales de experimentación (n=13-16 por grupo), B) hembras (n=7-8 por grupo) y C) machos (n=6-8 por grupo). En la figura se representa la media + desviación estándar (SD). Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak; *p<0.05.

IFE-20-001. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos

520 (D1)

Microbiología: No concluyente

- PRRS cepas Europeas Positivo (Cq 22)
- PRRS cepas Americanas Neg.
- Influenza tipo A Neg.
- Circovirus Tipo 2 Positivo ($5,5 \cdot 10^{12}$ copias/g) (Cq 8)
- Circovirus Tipo 3 Neg.
- *Mycoplasma hyopneumoniae* Neg.
- *Mycoplasma hyorhinis* Positivo (Cq 27)
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* Neg.
- *Glaesserella parasuis* Positivo (Cq 32)
- *Streptococcus suis* Positivo (Cq 36)
- *Pasteurella multocida* Positivo (Cq 31)
- *Bordetella bronchiseptica* Neg.
- *Actinobacillus suis* Neg.

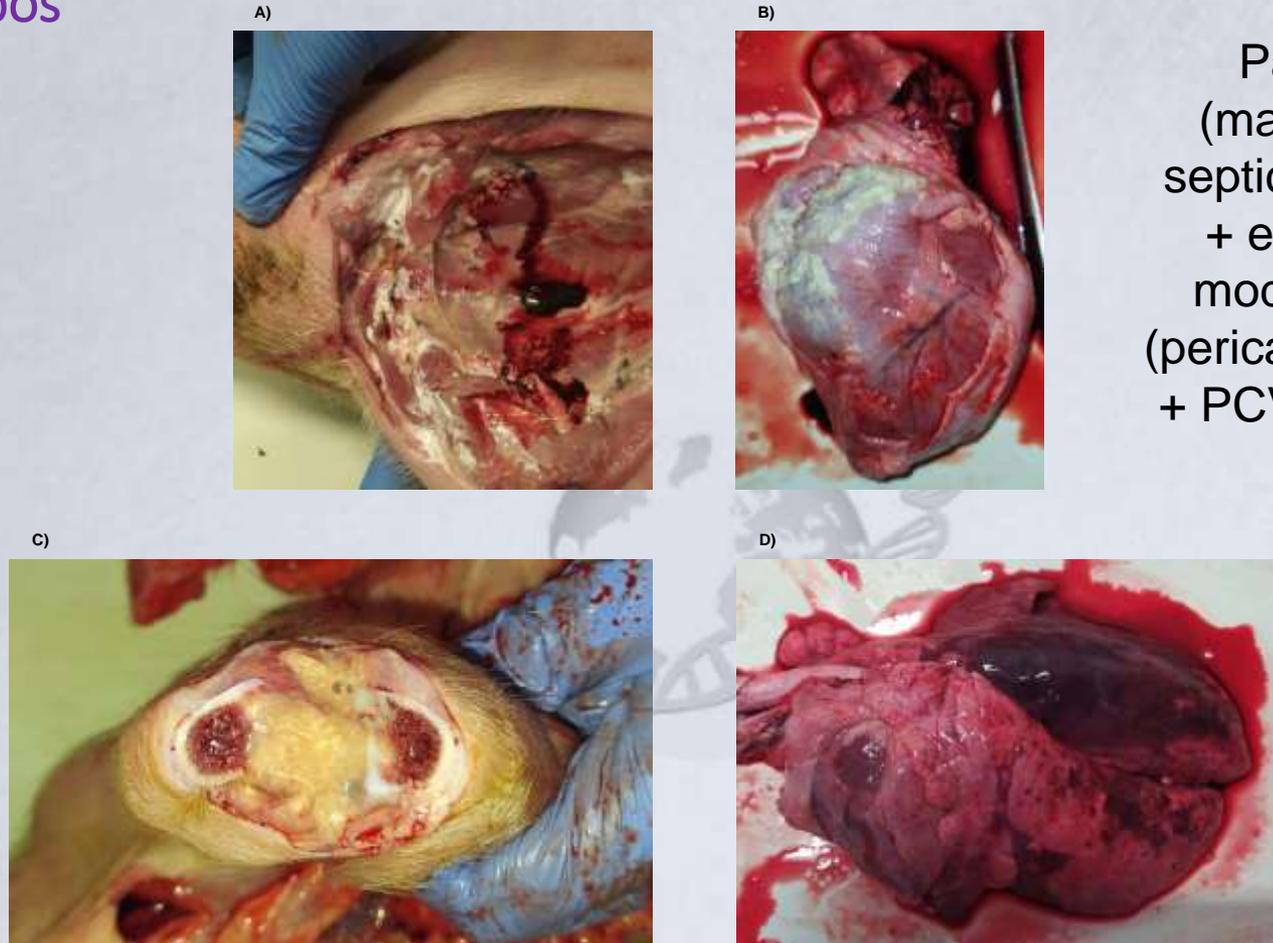
#501M (D20)

Microbiología: No concluyente

- PRRS cepas Europeas Positivo (Cq 28)
- PRRS cepas Americanas Neg.
- Influenza tipo A Neg.
- Circovirus Tipo 2 Positivo ($5,5 \cdot 10^{12}$ copias/g) (Cq 8)
- Circovirus Tipo 3 Neg.
- *Mycoplasma hyopneumoniae* Neg.
- *Mycoplasma hyorhinis* Positivo (Cq 22)
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* Neg.
- *Glaesserella parasuis* Neg
- *Streptococcus suis* Neg
- *Pasteurella multocida* Positivo (Cq 28)
- *Bordetella bronchiseptica* Neg.
- *Actinobacillus suis* Neg.



IFE-20-001. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos



Pasterelosis
(mannhemiosis)
septicémica severa
+ estreptococia
moderada-grave
(pericarditis + artritis)
+ PCV2b subclínico

Figura 5. Hallazgos macroscópicos más relevantes del #520. A) restos del producto inyectado el D0; B) Pericarditis fibrinosa severa difusa con degeneración miocárdica severa; C) Artritis purulenta con bursitis focal, severa en la extremidad posterior derecha; D) Neumonía hemorrágico-necrotizante multifocal severa.

IFE-20-001. Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos

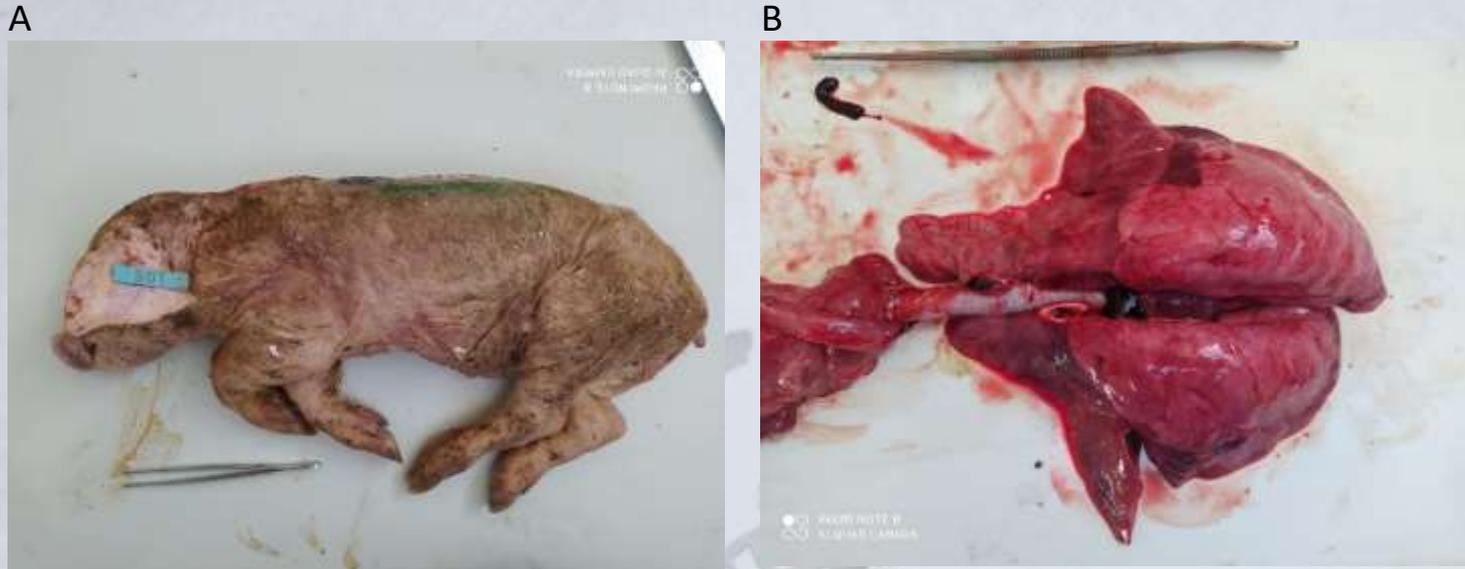


Figura 6. Hallazgos macroscópicos más relevantes del #501. A) Animal caquéctico, muy deshidratado y con pérdida de masa muscular marcada. B) Bronconeumonía catarral purulenta bilateral, muy grave, con linfadenopatía congestiva marcada en linfonodos traqueales y mediastínicos.

Pasterelosis (mannhemiosis) septicémica severa + PCV2b subclínico

IFE-20-001 Inocuidad en lechones negativos y dinámica de producción de anticuerpos

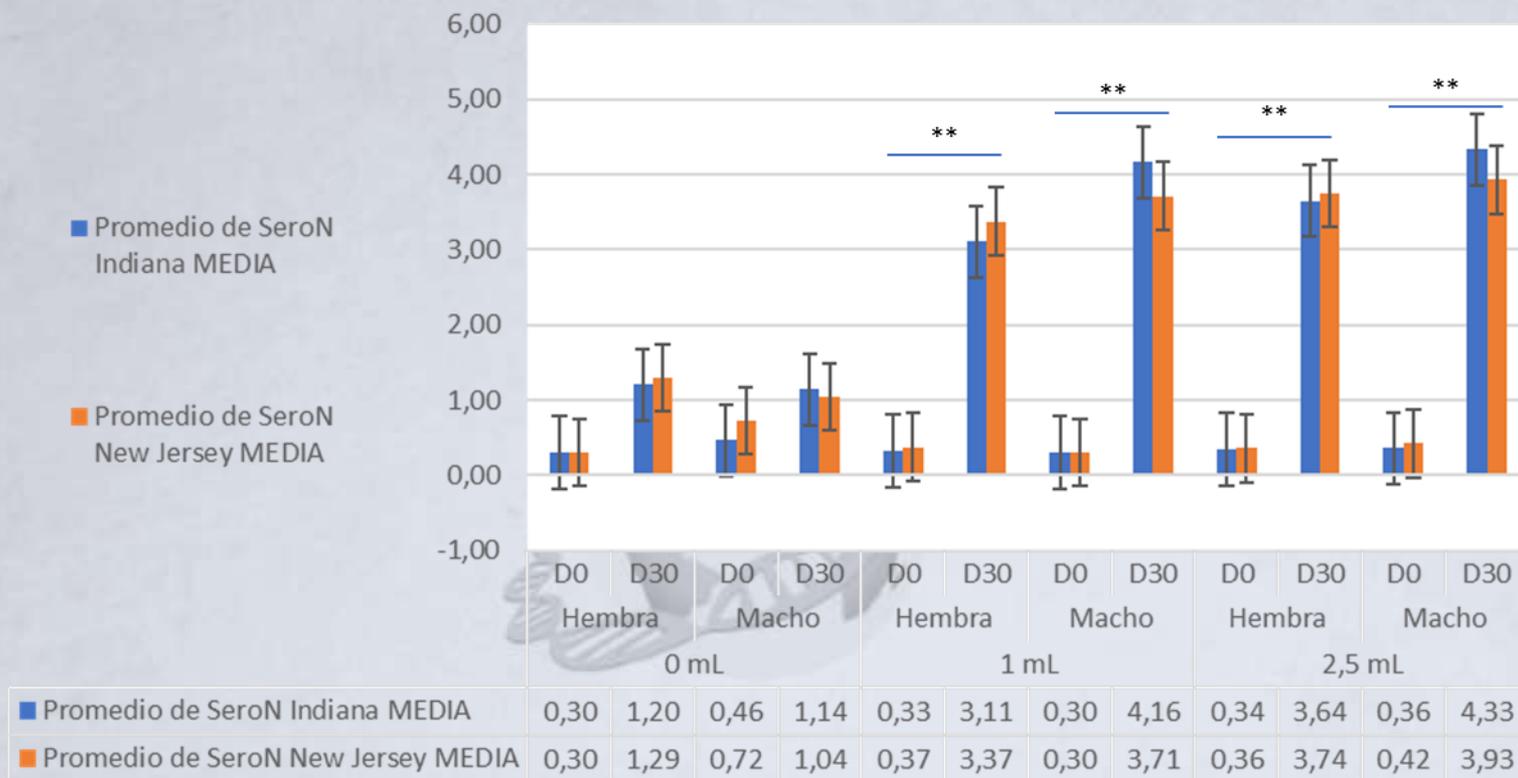


Figura 7. Resultados de seroneutralización contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los animales de estudio a D0 y D30, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL) y sexo (hembras, machos). Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis en madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

IFE-20-004 Dinámica de seroconversión en lechones negativos

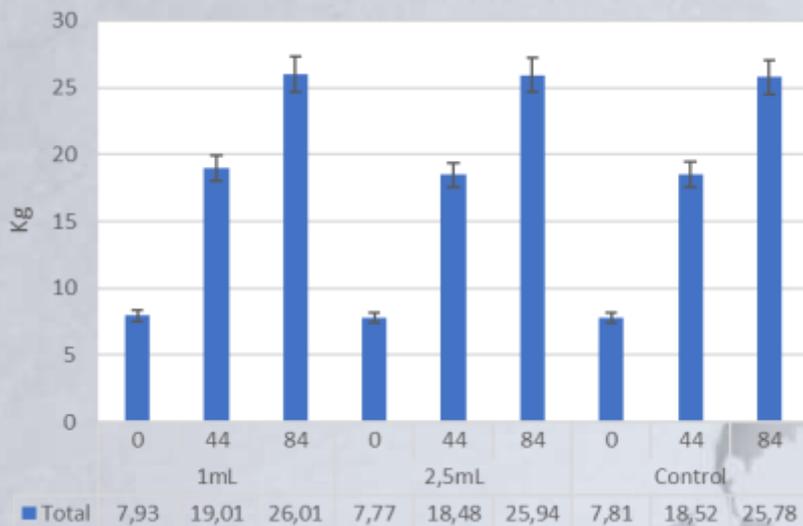


Figura 8. Peso corporal de los animales a D0, D44 y D84 del procedimiento. A) Todos los animales de experimentación (n=13-14 por grupo), B) hembras (n=7 por grupo) y C) machos (n=6-7 por grupo). En la gráfica se representa la media + desviación estándar (SD) de cada uno de los grupos. Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak.

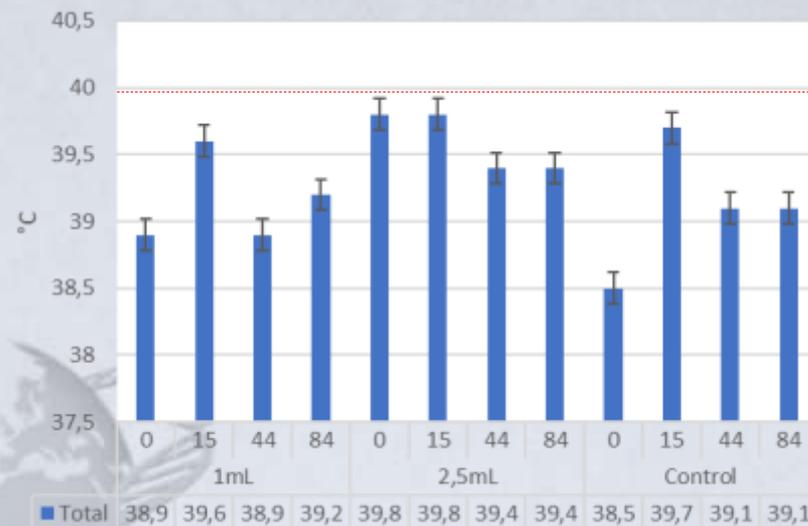


Figura 9. Evolución de la temperatura corporal media por grupos de experimentación y días de procedimiento. La línea roja marca el inicio de fiebre. Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Tukey ($P > 0,05$).

IFE-20-004 Dinámica de seroconversión en lechones negativos

Días	Grupo			Comentarios e interpretación
	0 mL	1 mL	2,5 mL	
Eosinófilos				Ref: 100 – 600 /mm ³
0	287,64	318,09	304,04	Sin diferencias significativas. Valores medios de recuento dentro de los límites de la normalidad. Sin embargo, porcentaje relativo muestra cierta eosinofilia reactiva en todos los grupos de experimentación.
	1,43%	1,66%	1,64%	
116	502,56	547,7	613,48	
	2,24%	2,60%	2,64%	
Basófilos				Ref: 0 – 100 /mm ³
0	73,32	117,08	86,68	Los resultados a D0 se encuentran elevados por un factor relacionado con la edad. A D116 el grupo control muestra una marcada basofilia con elevados porcentajes. Sin embargo, la presencia de cierta basofilia junto a la leucocitosis general se interpreta como un estado reactivo del lote de animales. Se considera anecdótico y no relacionado con la administración de la vacuna.
	0,35%	0,63%	0,44%	
116	624,4	372,7	210,35	
	2,74%	1,60%	0,89%	
Linfocitos				Ref: 4.500 – 7.500 /mm ³
0	9.949,41	9.632,73	10.239,65	Linfocitosis generalizada de todos los grupos de experimentación, más acusada en el grupo control a D116. Se estima que es una reacción a la circularización de patógenos normalizados en la granja de experimentación. Se considera anecdótico y no relacionado con la administración de la vacuna.
	48,15%	49,83%	54,10%	
116	18.285,13	14.745,73	15.111,31	
	71,64%	65,94%	64,90%	
Monocitos				Ref: 100 – 700 /mm ³
0	1.918,34	1.611,29	1.748,64	Sin diferencias significativas. Monocitosis generalizada de todos los grupos de experimentación. La monocitosis se evalúa como la principal responsable de la leucocitosis general diagnosticada.
	9,40%	8,40%	9,27%	
116	1.892,93	1.999,33	2.168,01	
	7,72%	9,27%	8,70%	

Tabla 1. Promedios hematológicos con algún tipo de alteración en los grupos de experimentación

IFE-20-004 Dinámica de seroconversión en lechones negativos

#527 (D42)

Muerte súbita (1% genética de la granja)

#Desconocido (D115)

Sospecha clostridiasis

A)



B)



Figura 10. Hallazgos macroscópicos más relevantes del macho #Desconocido. A) Animal envarado con evidentes signos de congestión vascular generalizada y timpanismo agudo. B) Múltiples hemorragias y petequias en pericardio, musculatura y serosas.

IFE-20-004 Dinámica de seroconversión en lechones negativos

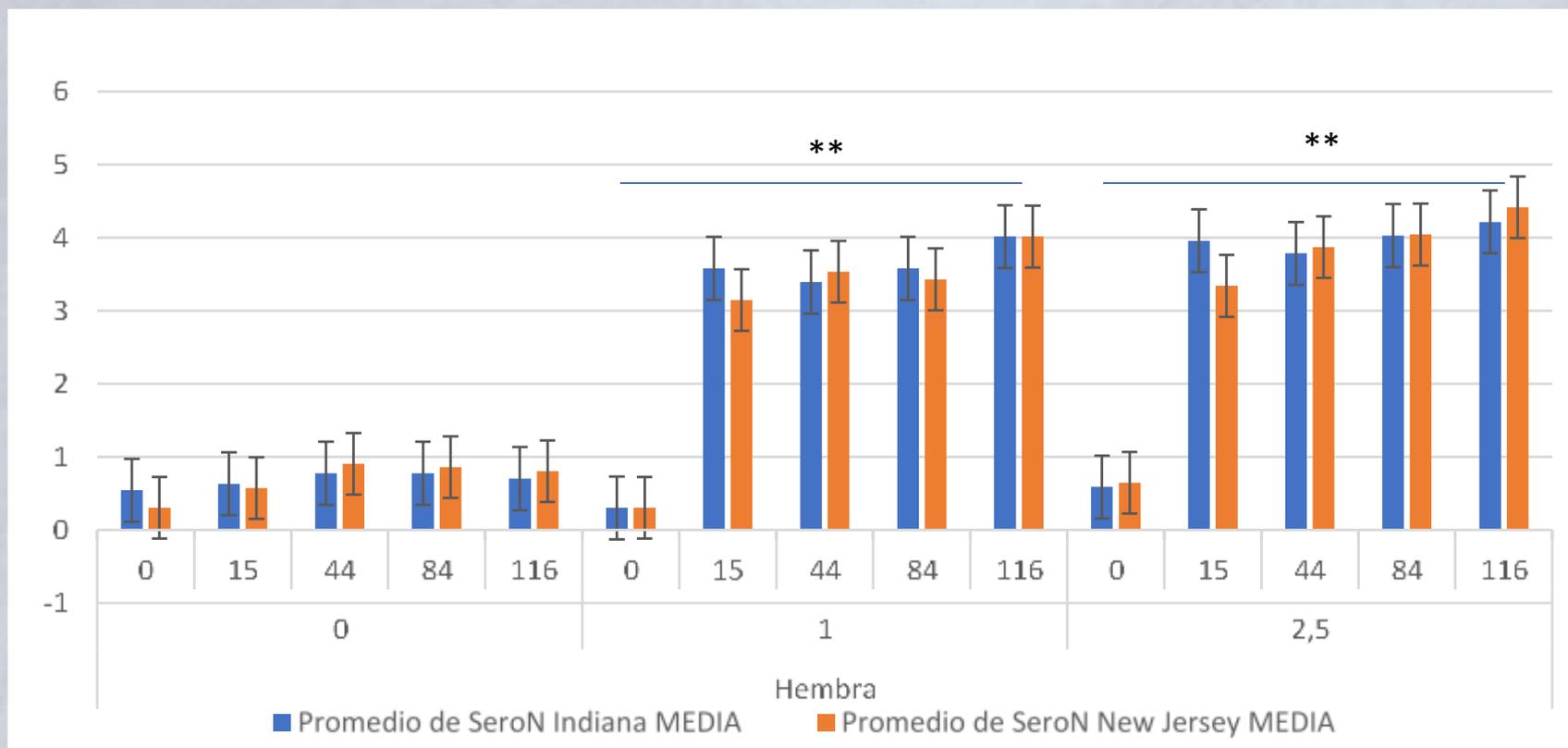


Figura 11. Resultados de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de las hembras en estudio a D0, D15, D44, D84 y D116, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL). Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

IFE-20-004 Dinámica de seroconversión en lechones negativos

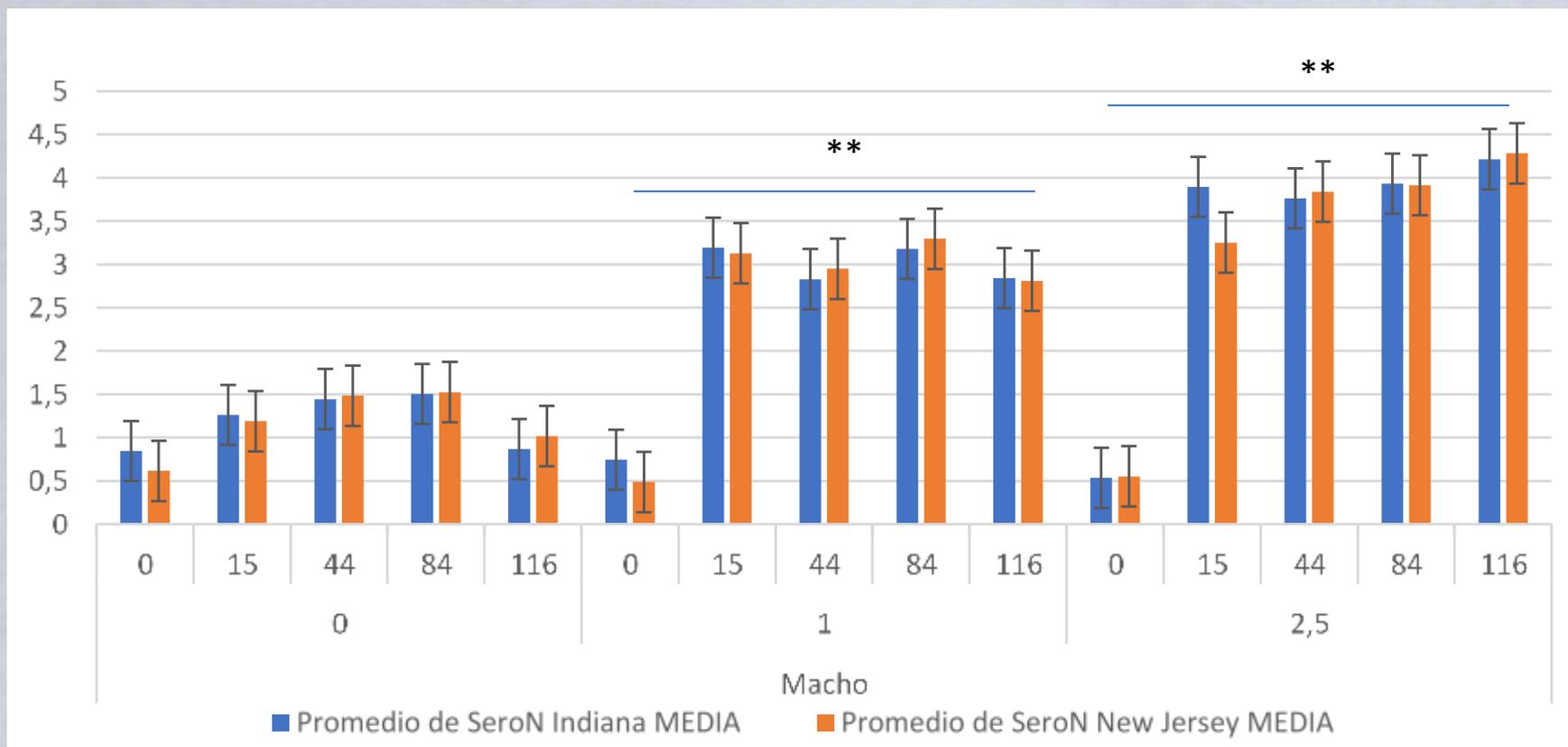


Figura 12. Resultados de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los machos de estudio a D0, D15, D44, D84 y D116, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL). Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis en madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

Temperaturas sin diferencias significativas

Palpaciones negativas

Sin diferencias biométricas en GMD

Linfocitosis y monocitosis confirmada

CONFIRMACIÓN DE RESULTADOS ANTERIORES



IFE-20-005 Dinámica de seroconversión en machos negativos para crianza

Días	Grupo			Comentarios e interpretación
	0 mL	1 mL	2,5 mL	
Eritrocitos				Ref: 6 - 9 mill./mm ³
0	5,84	5,97	6,84	Sin diferencias significativas. A D0 se observa una pequeña anemia de escasa relevancia en los grupos control y 1 mL, probablemente asociada a la edad. Valores medios dentro de los límites de la normalidad.
116	7,33	7,09	7,22	
Leucocitos				Ref: 10.000 – 20.000 /mm ³
0	21.170,00	25.445,00	18.590,00	Sin diferencias significativas. Valores medios muestran una activación leucocitaria leve.
116	23.683,33	25.940,00	21.220,00	
Neutrófilos				Ref: 2.000 – 4.500 /mm ³
0	7.603,80	8.825,36	5.328,64	Sin diferencias significativas. Neutrofilia general del lote de animales (D0) que se va resolviendo a lo largo del tiempo (D116). Los porcentajes de neutrófilos están dentro de los límites de la normalidad.
	35,17%	32,05%	28,73%	
116	3.869,64	4.768,42	4.561,72	
	17,43%	18,80%	20,83%	

Tabla 2. Promedios hematológicos con leves alteraciones en los grupos de experimentación.

IFE-20-005 Dinámica de seroconversión en machos negativos para crianza

Días	Grupo			Comentarios e interpretación
	0 mL	1 mL	2,5 mL	
Basófilos				Ref: 0 – 100 /mm ³
0	84,68	83,66	96,2	A D116 el grupo control y el grupo 1 mL muestra una marcada basofilia con elevados porcentajes. Sin embargo, la presencia de cierta basofilia junto a la leucocitosis general se interpreta como un estado reactivo del lote de animales. Se considera anecdótico y no relacionado con la administración de la vacuna, puesto que en el grupo con máxima dosis no se observa este efecto en comparación con el control.
	0,40%	0,30%	0,50%	
116	646,26	639,94	155,07	
	2,60%	2,30%	0,73%	
Linfocitos				Ref: 4.500 – 7.500 /mm ³
0	10.623,65	14.089,79	11.452,59	Linfocitosis generalizada de todos los grupos de experimentación, más acusada en el grupo 1 mL a D116. Se estima que es una reacción a la circularización de patógenos normalizados en la granja de experimentación. Se considera anecdótico y no relacionado con la administración de la vacuna.
	50,67%	57,95%	61,57%	
116	17.056,85	18.052,36	14.665,09	
	70,77%	69,05%	69,57%	
Monocitos				Ref: 100 – 700 /mm ³
0	2.654,04	2.075,70	1.526,28	Sin diferencias significativas. Monocitosis generalizada de todos los grupos de experimentación. La monocitosis se evalúa como la principal responsable de la leucocitosis general diagnosticada.
	12,90%	8,10%	8,17%	
116	1.594,23	1.869,82	1.339,17	
	6,70%	7,25%	6,47%	

Tabla 3. Promedios hematológicos de la serie blanca (leucocitos) en los grupos de experimentación.

IFE-20-005 Dinámica de seroconversión en machos negativos para crianza

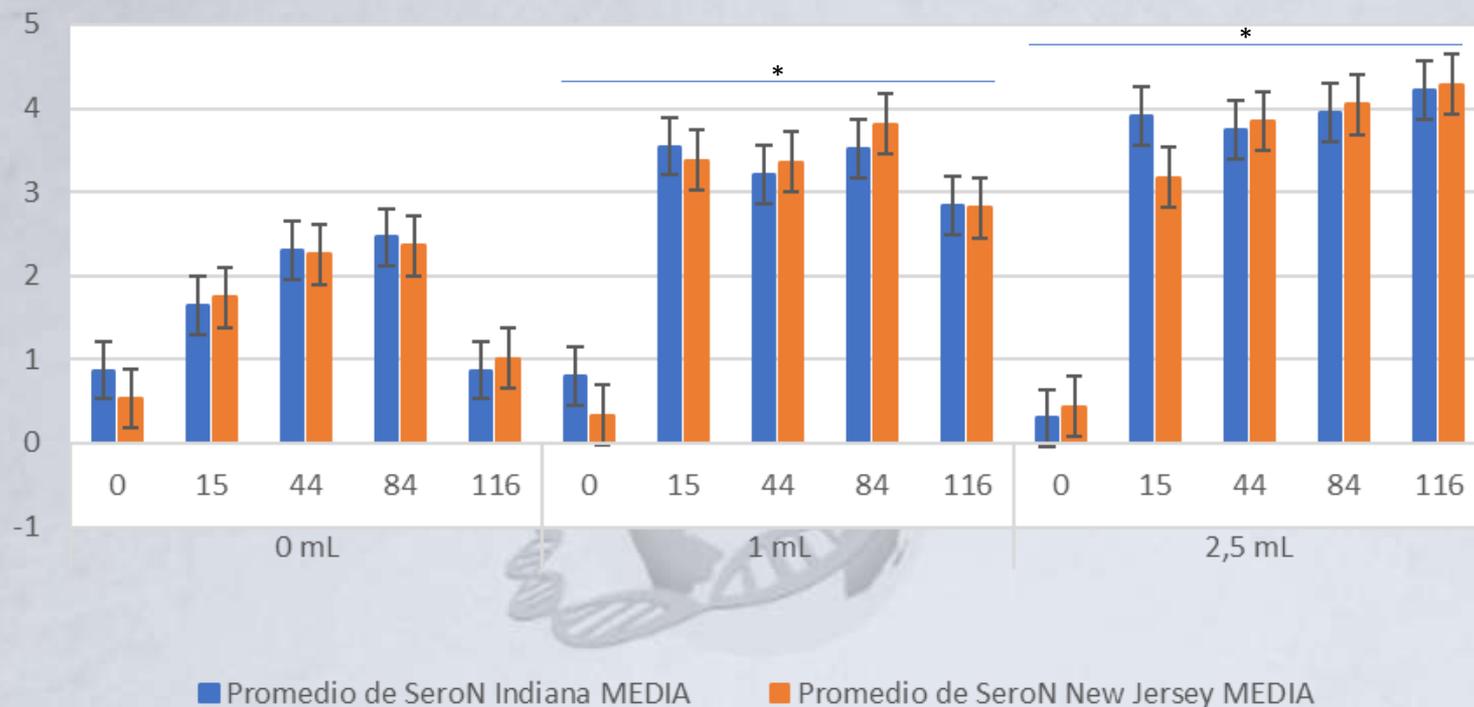


Figura 13. Resultados globales de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los machos en estudio a D0, D15, D44, D84 y D116, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL). Análisis estadístico ANOVA de dos vías seguido de un test de comparación múltiple Sidak. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$.**

IFE-20-005 Dinámica de seroconversión en machos negativos para crianza

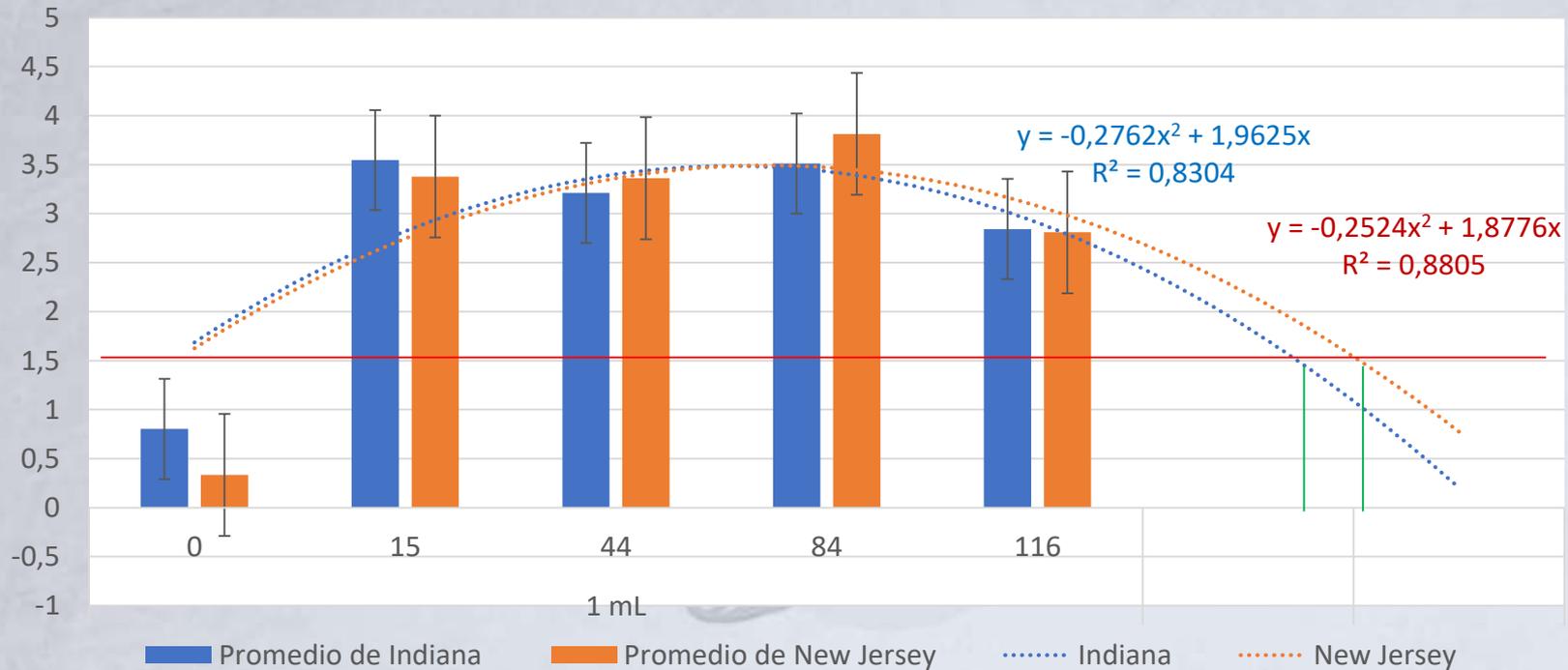


Figura 14. Análisis de tendencias a doble periodo (116x2 = 232 días post-administración) (duración de inmunidad). Datos base de tendencia: resultados de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los machos en estudio a D0, D15, D44, D84 y D116 del grupo 1 mL (primovacunación más revacunación). La línea roja marca el cut-off de los títulos protectivos contra un desafío natural de VEV. La línea verde marca los días tras la primovacunación que significan el final de la protección del esquema vacunal administrada.

IFE-20-005 Dinámica de seroconversión en machos negativos para crianza

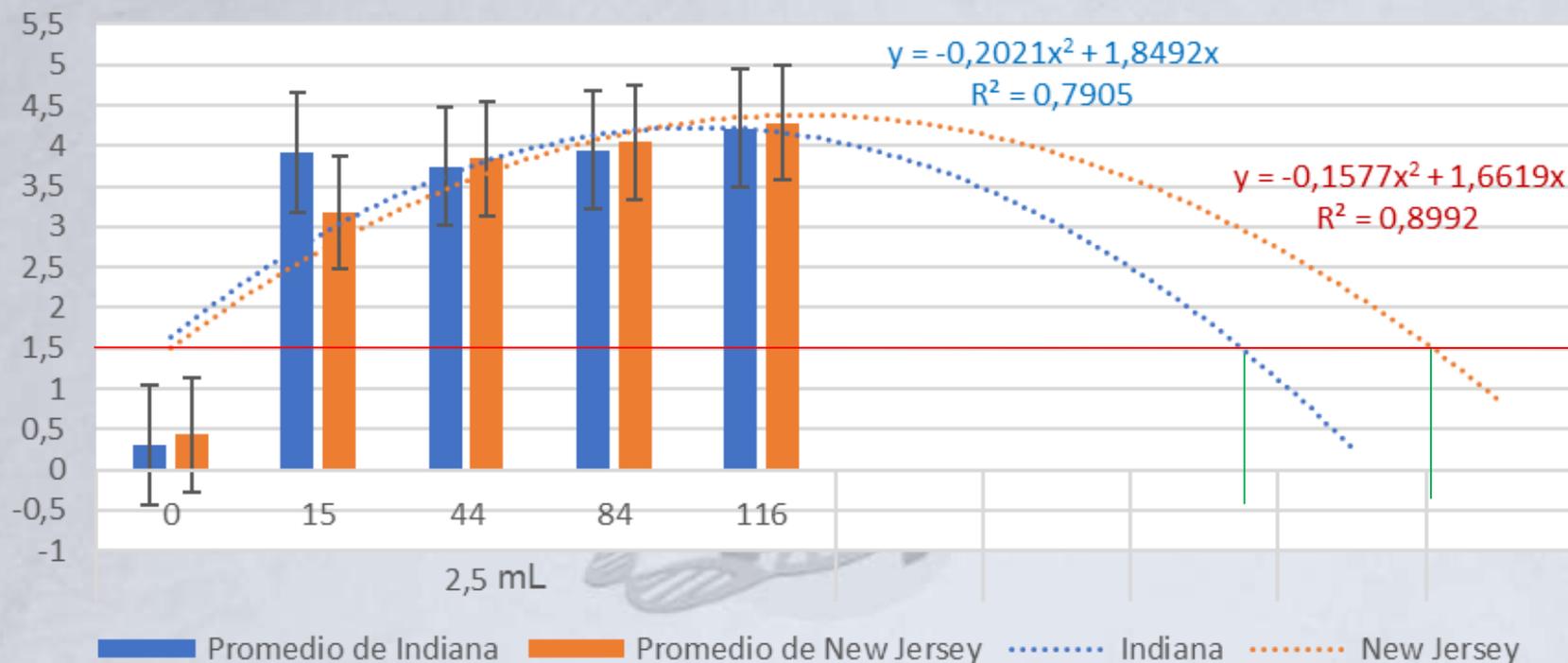


Figura 15. Análisis de tendencias a cuatro periodos (116x5 = 464 días post-administración) (duración de inmunidad). Datos base de tendencia: resultados de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los machos en estudio a D0, D15, D44, D84 y D116 del grupo 2,5 mL (primovacunación más revacunación). La línea roja marca el cut-off de los títulos protectivos contra un desafío natural de VEV. La línea verde marca los días tras la primovacunación que significan el final de la protección del esquema vacunal administrada.

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis en madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

IFE-21-015 v1 R0 Dinámica de seroconversión en hembras negativas

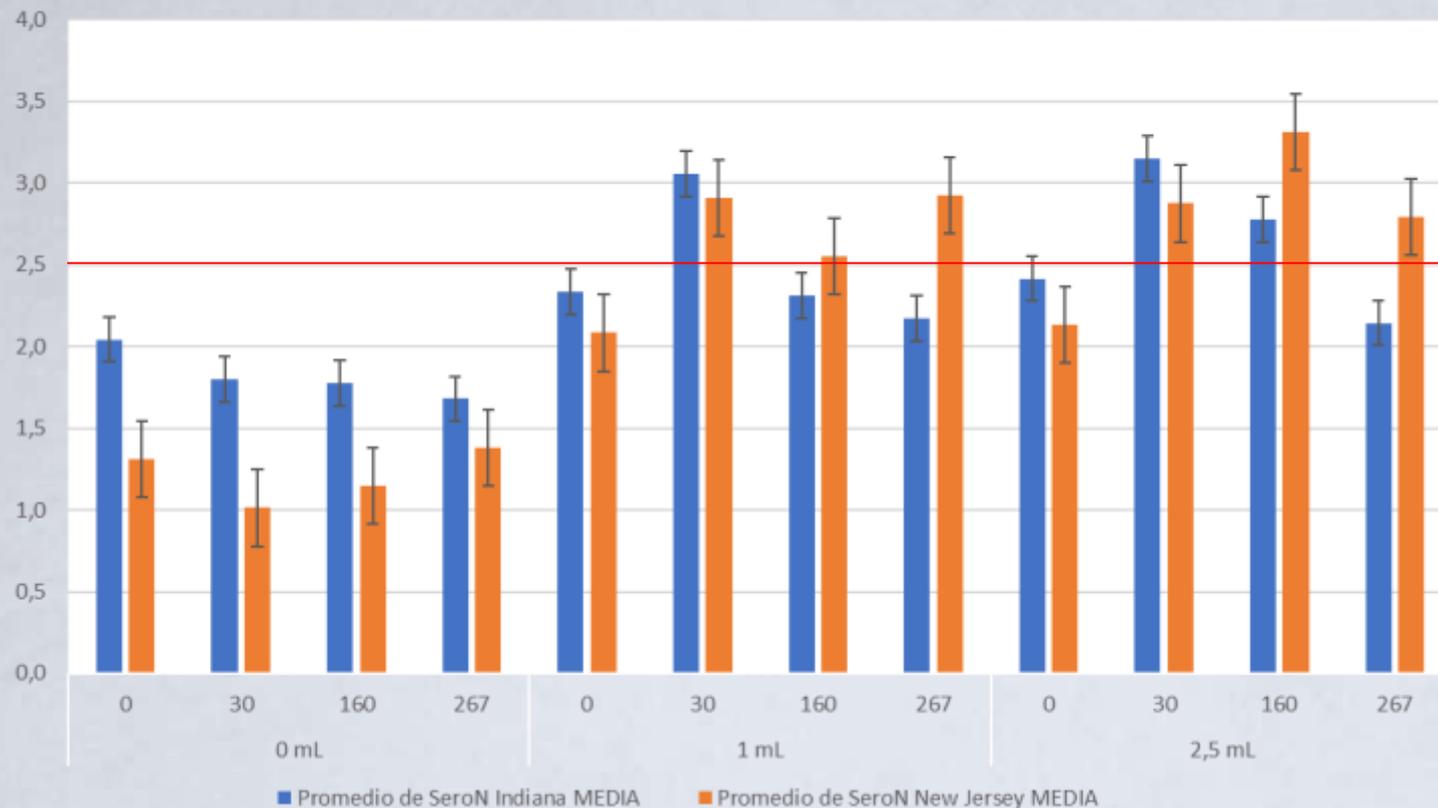


Figura 16. Resultados globales de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de las hembras en estudio a D0, D30, D160 y D267, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL). La línea roja marca el límite donde se considera positivo al animal (cut off).

IFE-21-015 v1 R0 Dinámica de seroconversión en hembras negativas

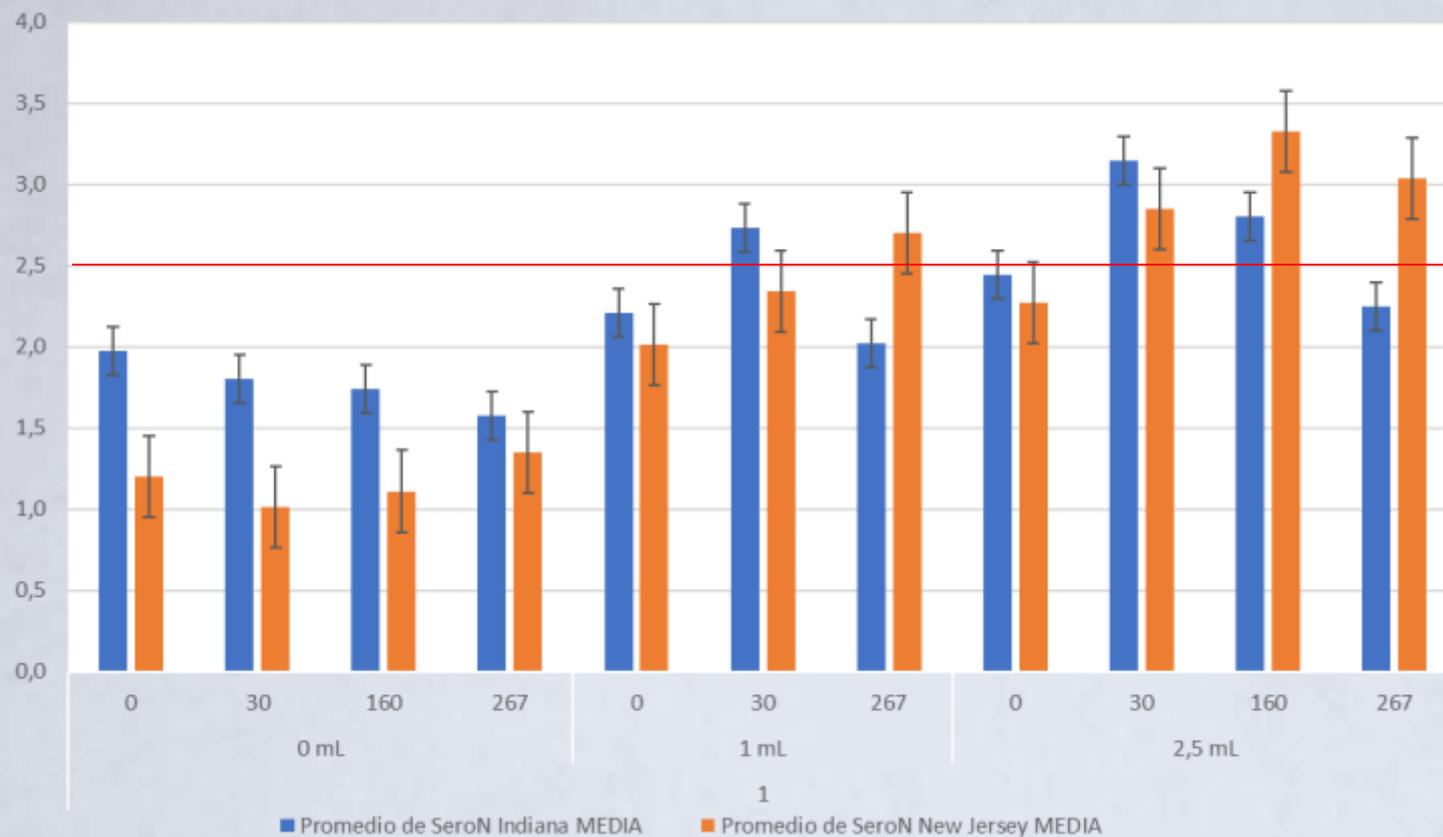


Figura 17. Resultados globales de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de las hembras nulíparas (1) en estudio a D0, D30, D160 y D267, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL). La línea roja marca el límite donde se considera positivo al animal (cut off).

IFE-21-015 v1 R0 Dinámica de seroconversión en hembras negativas

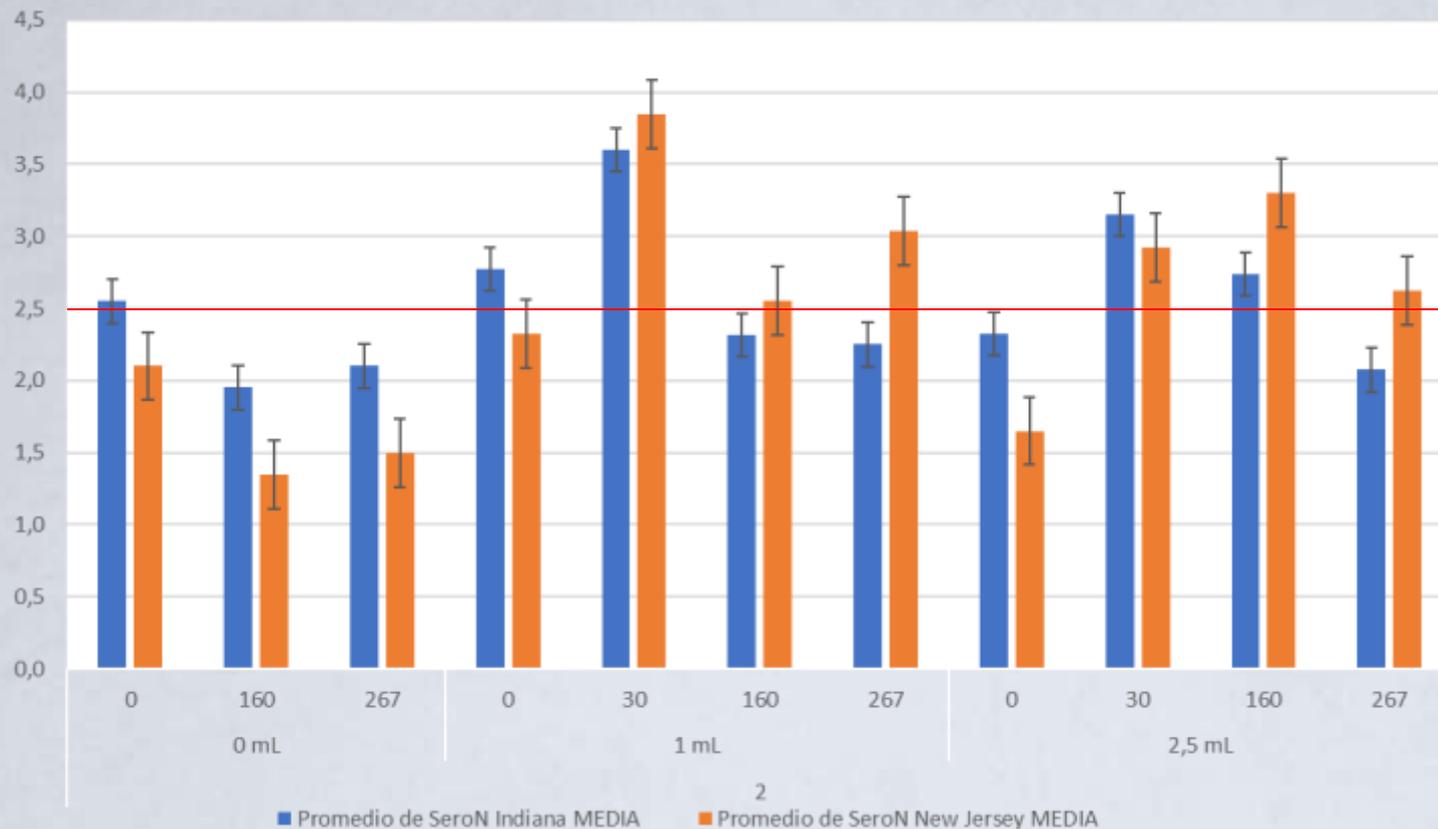


Figura 18. Resultados globales de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de las hembras nulíparas (2) o de reposición, en estudio a D0, D30, D160 y D267, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL). La línea roja marca el límite donde se considera positivo al animal (cut off).

IFE-20-001 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis
IFE-20-004 v1 R0 Dinámica de seroconversión a dos dosis
IFE-20-005 v1 R0 Dinámica de seroconversión en machos
IFE-21-015 v1 R0 Inocuidad y anticuerpos a una dosis en madres
IFE-21-016 v1 R0 Transferencia pasiva de anticuerpos en
lechones hijos de vacunadas

IFE-21-016 v1 R0 Dinámica de anticuerpos en lechones hijos de hembras vacunadas

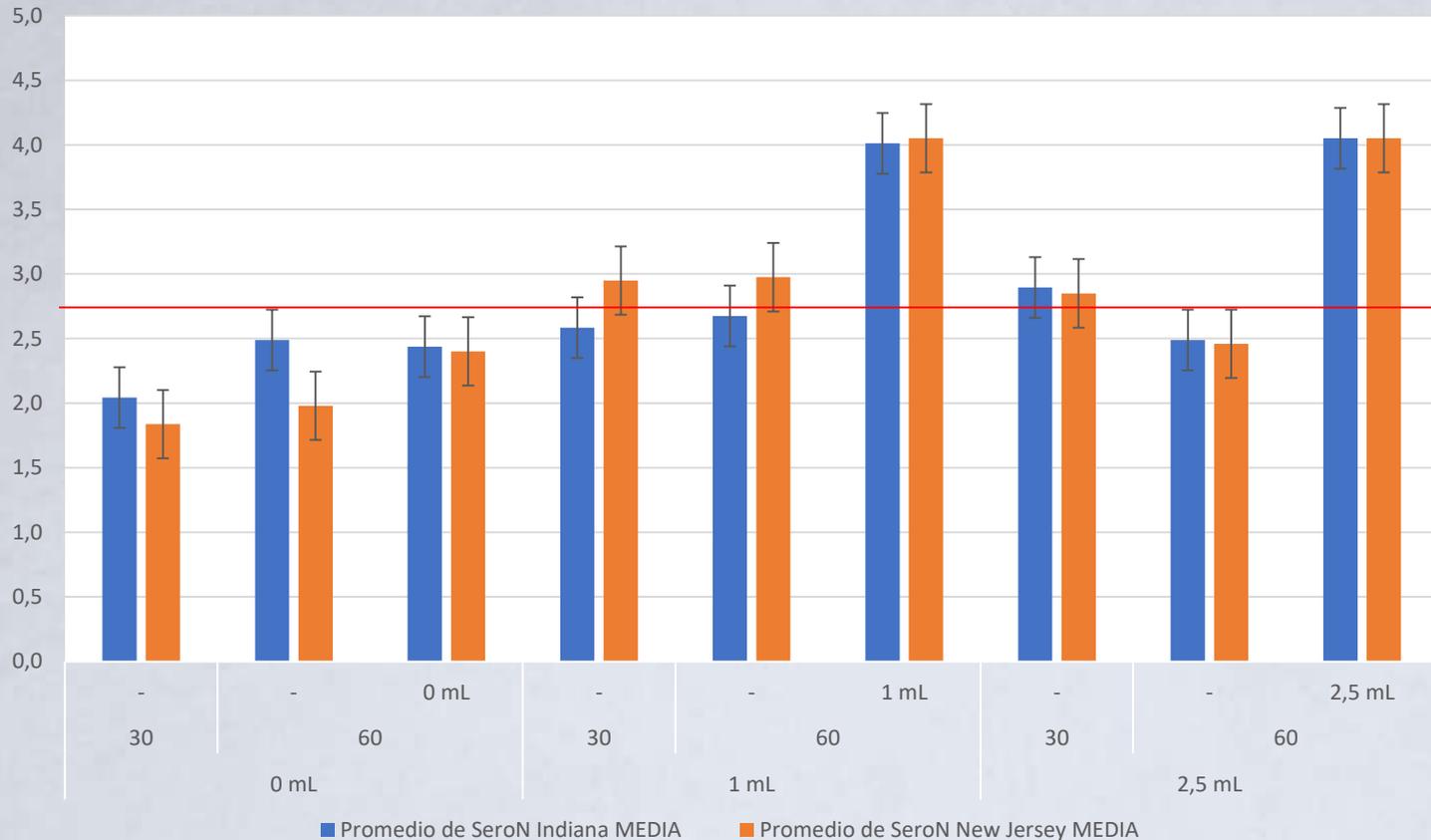


Figura 19. Resultados globales de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de las lechones hembras en estudio a D30 y D60, segmentados por tratamiento de la madre (control (0 mL), 1 mL, 2,5 mL) y grupo experimental ([-] control; [0 mL, 1 mL y 2,5 mL] inmunizados). La línea roja marca el límite donde se considera positivo al animal (cut off).

IFE-21-016 v1 R0 Dinámica de anticuerpos en lechones hijos de hembras vacunadas

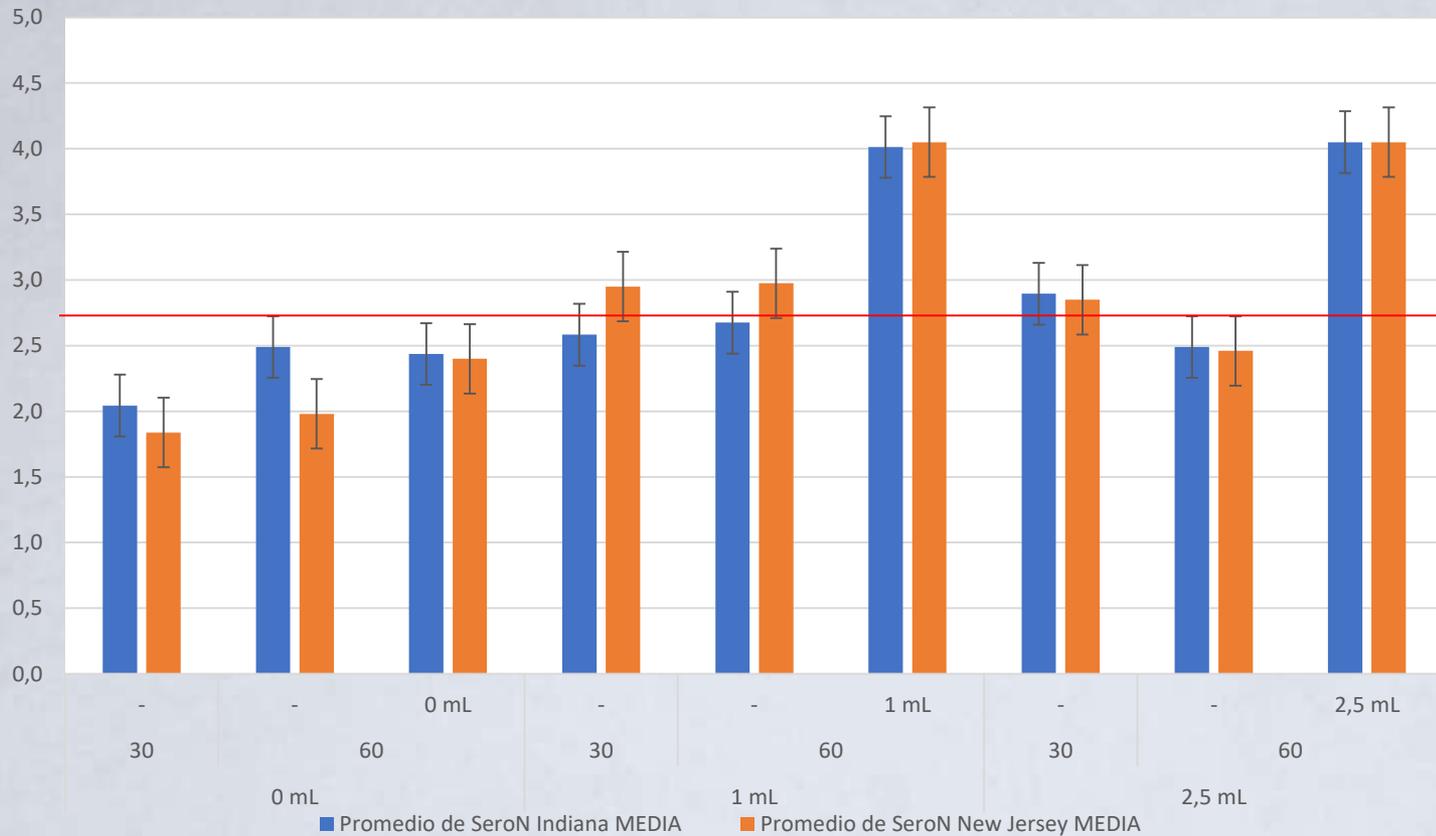


Figura 20. Resultados globales de seroneutralización promedio contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de las lechones machos en estudio a D30 y D60, segmentados por tratamiento de la madre (control (0 mL), 1 mL, 2,5 mL) y grupo experimental ([-] control; [0 mL, 1 mL y 2,5 mL] inmunizados). La línea roja marca el límite donde se considera positivo al animal (cut off).

IFE-21-016 v1 R0 Dinámica de anticuerpos en lechones hijos de hembras vacunadas

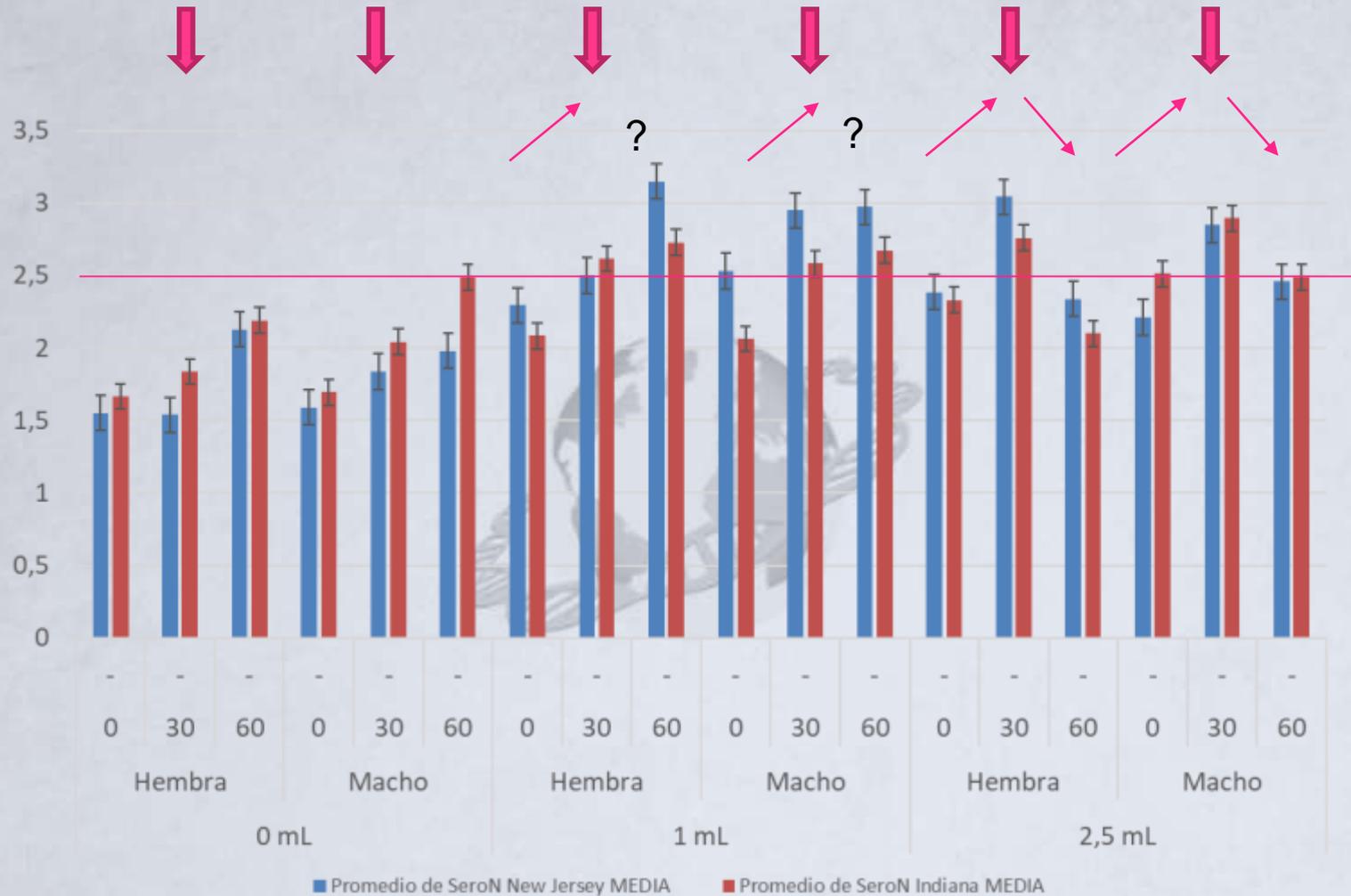


Figura 19. Detección de anticuerpos neutralizantes promedio transferidos por calostro contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los lechones en estudio a D0, D30 y D60, segmentados por grupo experimental (control, 1 mL, 2,5 mL) y sexo (machos, hembras).

IFE-21-016 v1 R0 Dinámica de anticuerpos en lechones hijos de hembras vacunadas

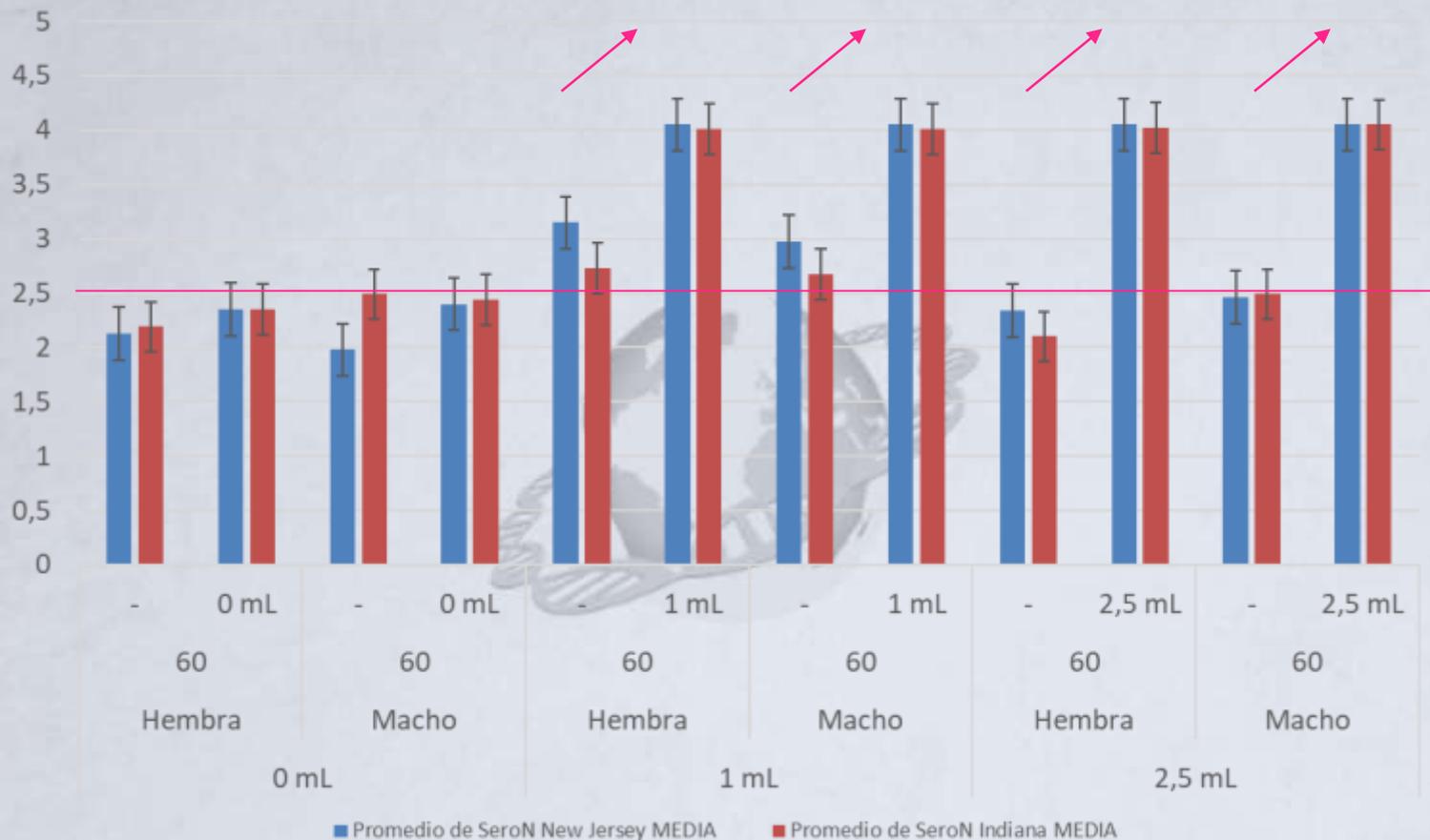


Figura 20. Dinámica de seroneutralización promedio a 30 días post-vacunación (una dosis) contra los serotipos de VEV New Jersey e Indiana de los lechones en estudio a D60, segmentados por protocolo de vacunación de las madres (control, 1 mL, 2,5 mL) y sexo (machos, hembras).

Conclusiones

PERFIL DE SEGURIDAD
INDUCCIÓN DE PROTECCIÓN
DURACIÓN DE LA INMUNIDAD
ESQUEMAS DE VACUNACIÓN EN LECHONES

Perfil de seguridad

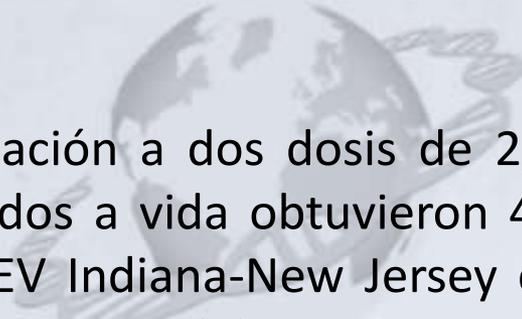
1. Ningún esquema de vacunación o dosis empleada afectó al crecimiento y desarrollo de los animales en estudio.
2. Ningún esquema de vacunación o dosis empleada produjo un cuadro febril farmacológico en los grupos y tiempos estudiados.
3. No se observó ninguna reacción clínica adversa asociada a la administración de la vacuna en los animales sometidos a estudio. Las bajas reportadas pueden explicarse por accidentes o infecciones extraordinarias con patógenos ubicuos en el ambiente de una granja de porcino industrial.
4. No se observaron nódulos palpables en el punto de inoculación del producto en ningún esquema de vacunación o dosis.
5. Ningún esquema de vacunación o dosis empleada produjo diferencias biopatológicas significativas en los grupos y tiempos estudiados.
6. Ningún esquema de vacunación o dosis empleada parece haber desencadenado alguna reacción alérgica inmediata, o evaluada en la evolución eosinofílica y basofílica, en los grupos y tiempos estudiados.

Inducción de protección

1. Los lechones seronegativos vacunados con una sola dosis al destete presentaron una seroconversión compatible con protección frente a las cepas VEV Indiana y New Jersey a día 30 post-administración, independientemente del sexo y de la dosis empleada.
2. Los lechones seronegativos primovacunados al destete, más una revacunación a los 15 días, presentaron una seroconversión compatible con protección frente a las cepas VEV Indiana y New Jersey durante todo el periodo de transición productiva (90 días), independientemente del sexo y de la dosis empleada.
3. Todos los lechones negativos a VEV hijos de madres primovacunadas presentaron un incremento en la concentración de anticuerpos neutralizantes frente a las cepas VEV Indiana y New Jersey adquiridos por calostro de D30 a D60, independientemente de la dosis administrada a la madre (1 o 2,5 mL). Esta detección parece mantenerse en el grupo de 1 mL a D60, posiblemente por la diferente genética de las madres (randomizadas, Híbridas vs. Danbreed). Los anticuerpos calostrales no interfirieron con la primovacunación de los lechones a D30, observándose un marcado incremento de los títulos a D60.
4. PRELIMINAR: Las hembras seronegativas vacunadas con una sola dosis en el intervalo destete-cubrición presentaron una seroconversión compatible con protección frente a las cepas VEV Indiana y New Jersey, independientemente de la edad de la madre (entre 1-7 partos de histórico de maternidad). En el caso de la dosis de 1 mL se ha observado una progresiva disminución de títulos protectivos desde el día 30 al día 160. En el caso de la dosis 2,5 mL se ha observado un alargamiento de la concentración de títulos hasta el día 160, pero con tendencia decreciente.

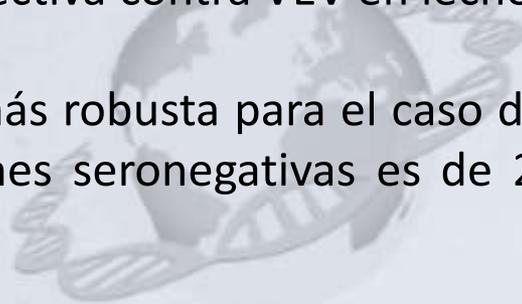
Duración de la inmunidad

1. El esquema de vacunación a dos dosis de 1 mL /dosis en machos seronegativos destinados a vida obtuvieron 210 ± 15 (I) / 235 ± 15 (NJ) días de DOI contra VEV Indiana-New Jersey con una probabilidad de 83% (I) / 88% (NJ) respectivamente. En otras palabras, de 7 a 8 meses de protección contra la VEV, en ausencia de contactos naturales con el VEV.
2. El esquema de vacunación a dos dosis de 2,5 mL /dosis en machos seronegativos destinados a vida obtuvieron 455 ± 15 (I) / 585 ± 15 (NJ) días de DOI contra VEV Indiana-New Jersey con una probabilidad de 79% (I) / 90% (NJ). En otras palabras, de 15 a 20 meses de protección contra la VEV, en ausencia de contactos naturales con el VEV.

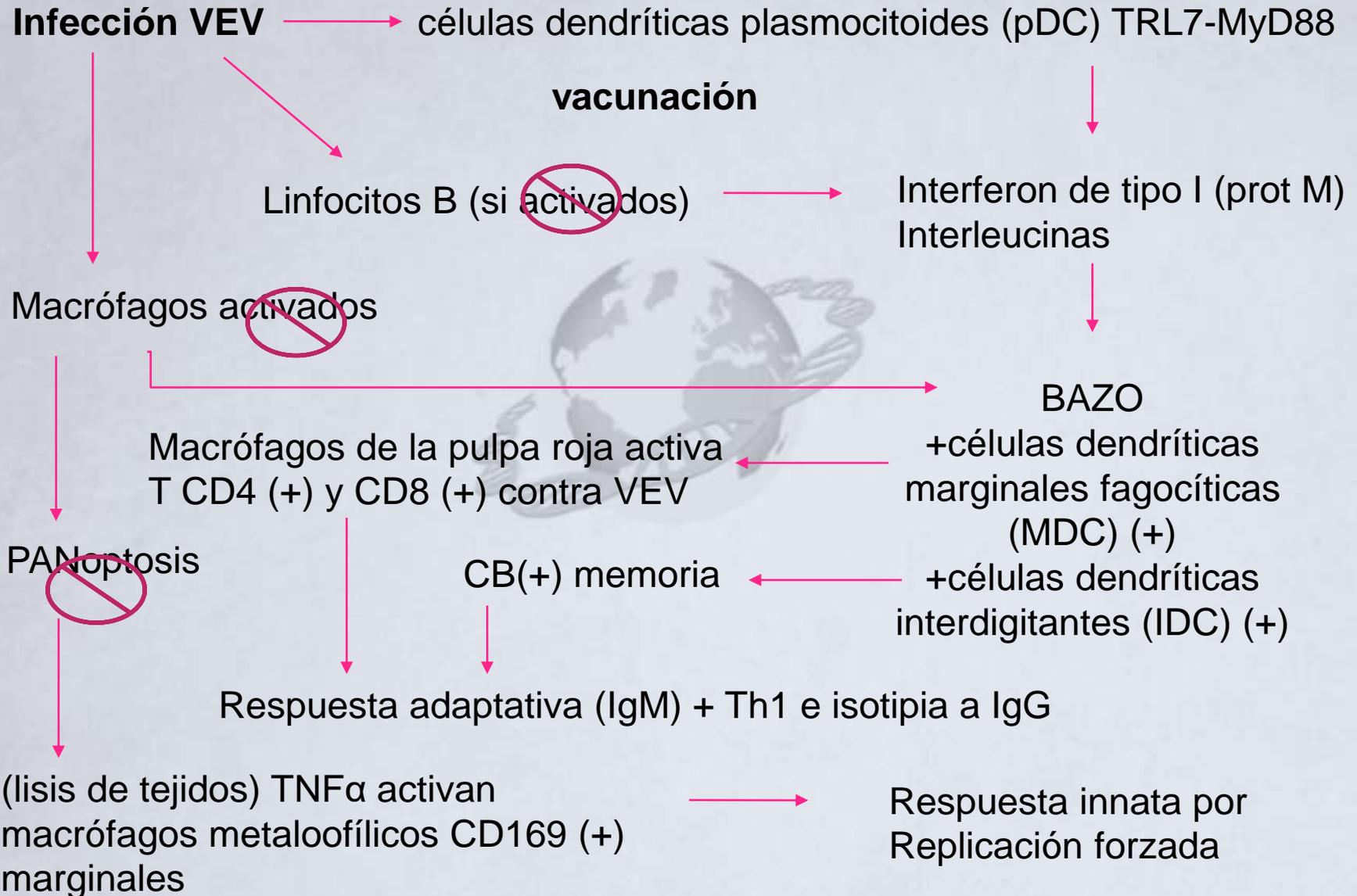


HITOS

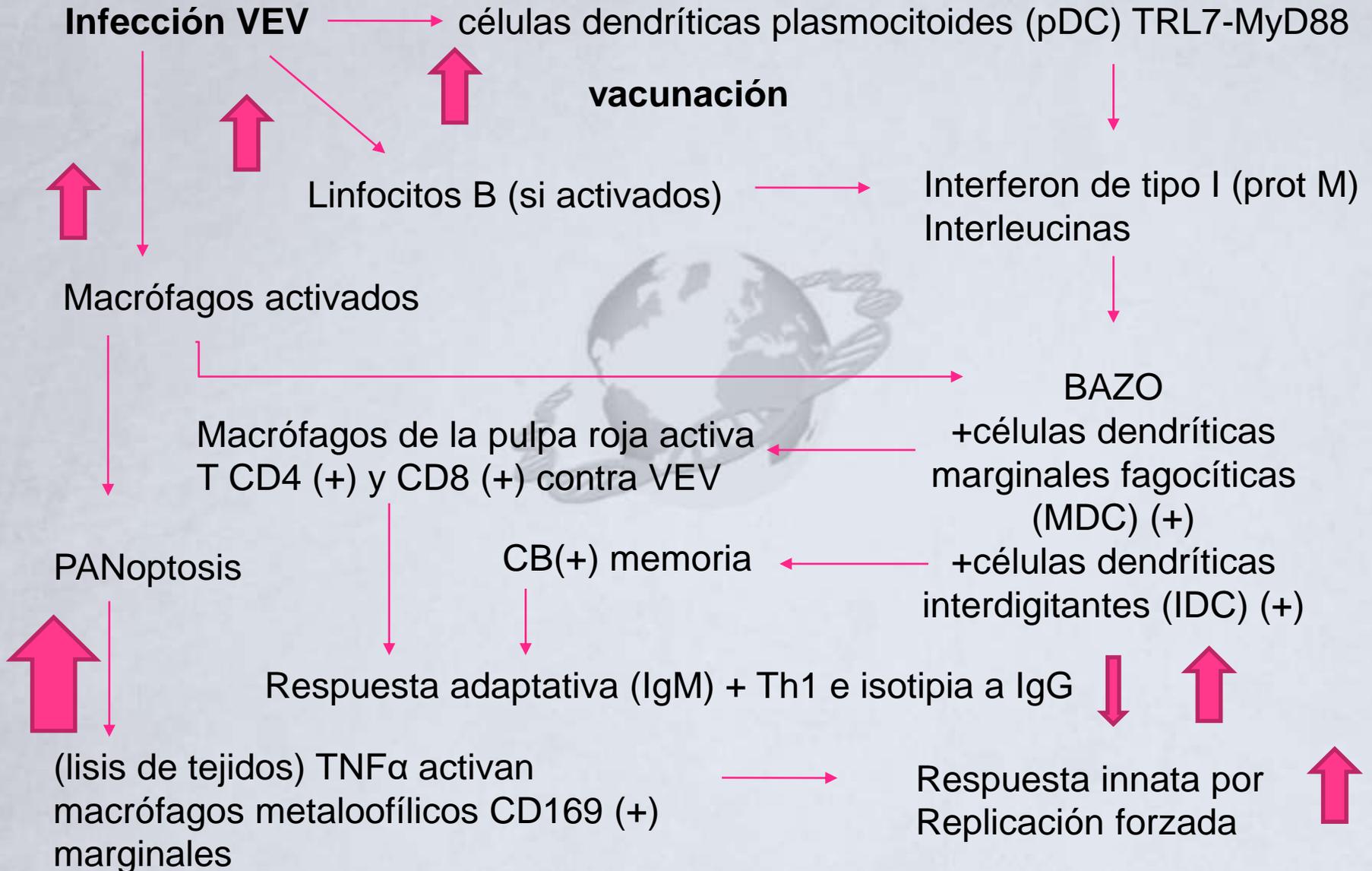
1. La vacuna ha sido segura para los lechones en las condiciones estudiadas.
2. Los esquemas de vacunación empleados en todas las poblaciones y condiciones estudiadas no han generado reacciones adversas.
3. Los esquemas de vacunación PV o PV+RV con cualquier dosis ha generado respuesta inmune protectora contra VEV en lechones antes de 30 días.
4. La dosis inmunizante más robusta para el caso de las madres y los machos para vida en poblaciones seronegativas es de 2,5 mL en las condiciones estudiadas.
5. Vacunar con 1 o 2,5 mL a las madres seronegativas transfiere suficiente concentración de anticuerpos neutralizantes contra la VEV durante el periodo de lactación.
6. Los anticuerpos calostrales no interfieren en la vacunación de lechones seronegativos.



VEV en granja negativa (objeto de estudio)



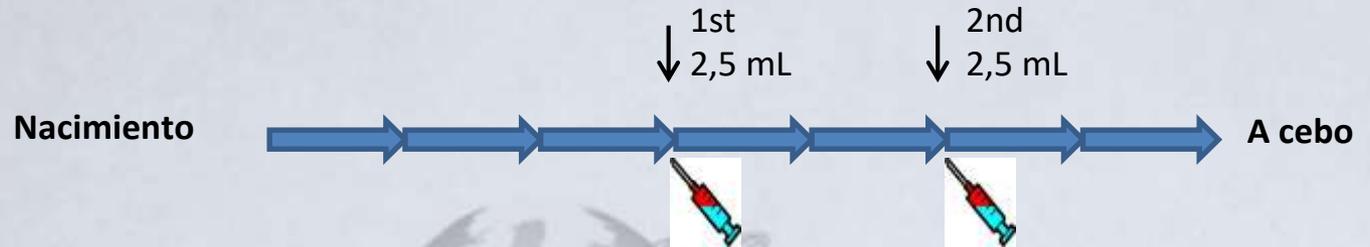
VEV en granja seropositiva (endémica)



Vacunación en lechones (I)

1 semana

Granjas de ALTO riesgo



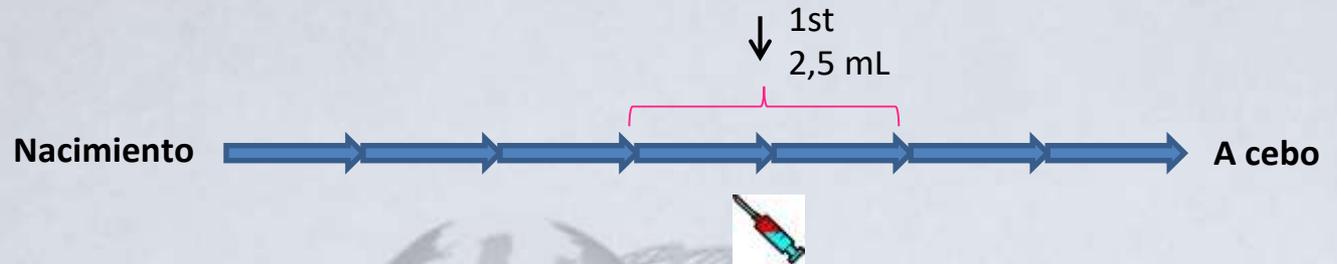
Datos que lo soportan

1. Respuesta inmune más elevada y de larga duración a dosis 2,5 mL = isotipia comprobada a IgG
2. Primovacunación no provoca fiebre = baja panoptosis
3. Probablemente obtendrán la protección durante toda la vida de cebo
4. No genera residuos para matadero

Vacunación en lechones (II)



Granjas de BAJO riesgo



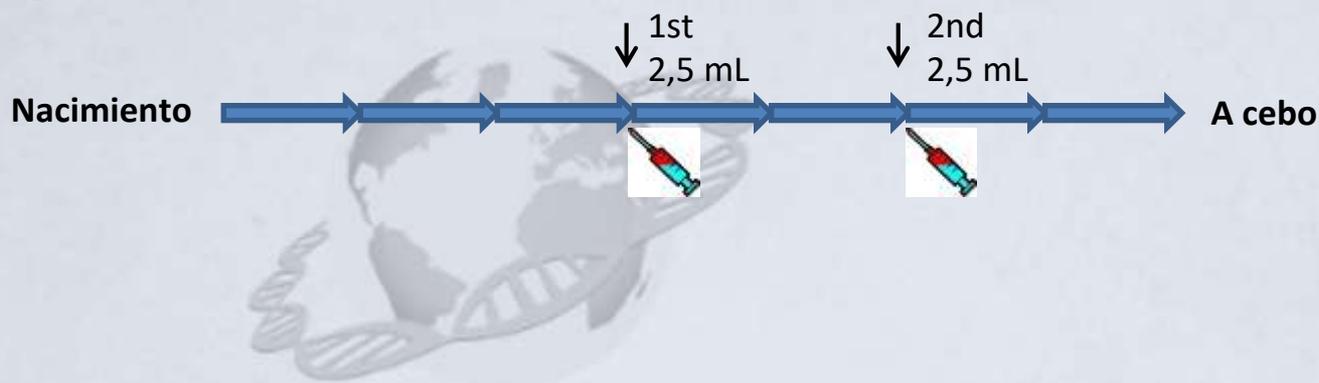
Datos que lo soportan

1. Respuesta inmune más elevada y de larga duración a dosis 2,5 mL = isotipia comprobada a IgG
2. Primovacunación no provoca fiebre = baja panoptosis
3. Ante un contacto, dispone de macrófagos y CB activadas que desencadenarán respuesta adaptativa
4. No genera residuos para matadero

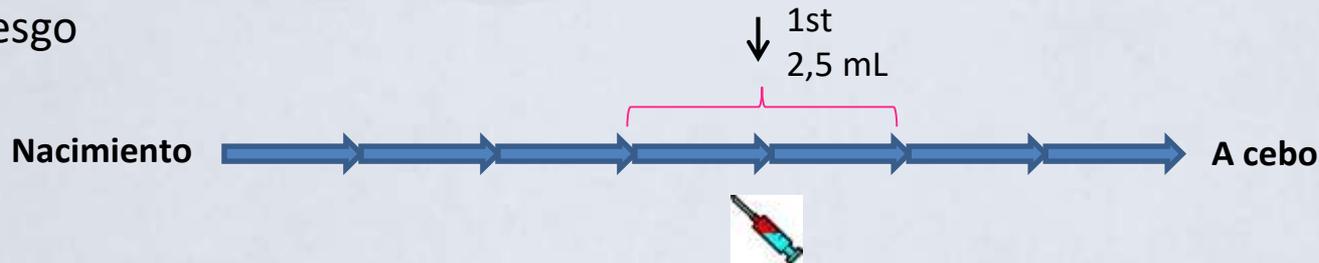
ESQUEMAS DE VACUNACIÓN EN LECHONES

1 semana

Granjas de ALTO riesgo



Granjas de BAJO riesgo



ESQUEMAS DE VACUNACIÓN PROPUESTO



Grupo etéreo	Dosis y vía de administración		
	Primovacunación	Revacunación	Dosis
Lechones hijos de madres no vacunadas	Post-destete entre 21-28 días de vida.	14 días después de la primovacunación.	2,5 ml por vía intramuscular (IM) en la tabla del cuello
Lechones hijos de madres vacunadas	Post-destete entre 28-30 días de vida	No realizar revacunación	
Hembras nulíparas	Antes del primer celo y/o primera inseminación artificial o monta natural.	En cada ciclo reproductivo al inicio del intervalo destete - cubrición.	
Hembras múltiparas	En el inicio del intervalo destete - cubrición del ciclo reproductivo.	En cada ciclo reproductivo al inicio del intervalo destete - cubrición.	
Machos de crianza	Post-destete entre los 21-28 días de vida.	Revacunación anual	



www.wpglobalunited.com



Copyright WorldPathol Global United S.A.® 2022
Iván José Galindo-Cardiel