Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

UNIVERSITÄT BERN

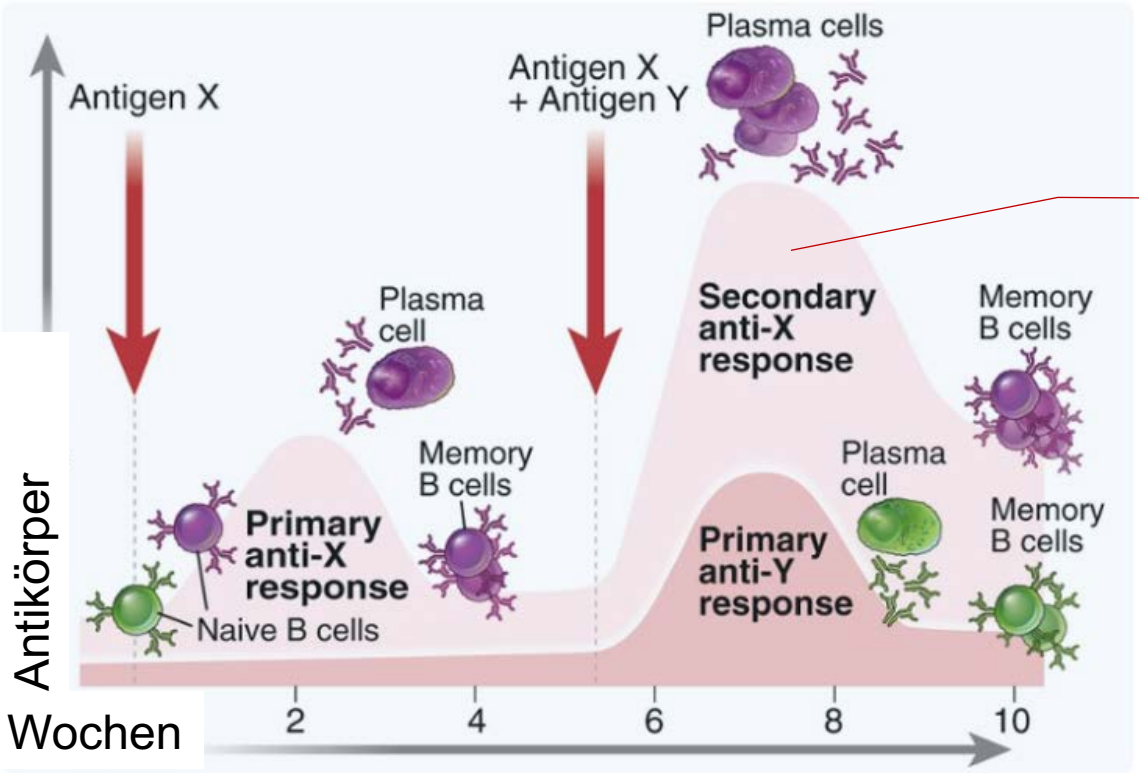
Impfung gegen ASP (un)möglich?

Artur Summerfield
Lehrstuhl für Veterinärimmunologie
Vetsuisse Fakultät, Universität Bern
&
Institut für Virologie und Immunologie

Impfungen gehören zu den Erfindungen der Medizin die am meisten Leben gerettet haben

Krankheit	Fälle früher	Fälle heute (2014)
Masern	894’134 (1941)	669
Mumps	152’209 (1968)	737
Kinderlähmung	21’269 (1952)	0
Wundstarrkrampf	1’560 (1923)	8
Diphterie	206’939 (1921)	0

Memory – Die Gedächtnis-Funktion des Immunsystems ist die Basis aller Impfstoffe

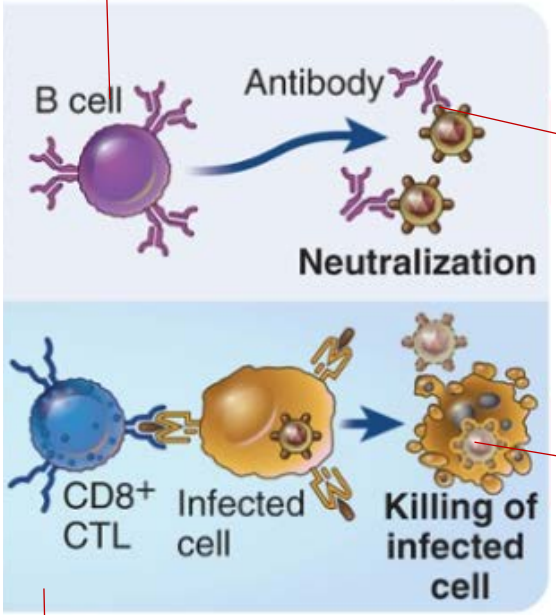


Sekundäre Antwort wesentlich schneller und stärker: im Idealfall wird die Infektion komplett gestoppt

Basic Immunology, 2019. Ed. Abbas, Lichtman, Pillai. Verlag Elsevier

Gewünschte Immunantworten gegen Viren wie ASPV

B-Zellen produzieren ASPV-spezifische Antikörper



Neutralisierende Antikörper: binden an Virus (Schlüssel-Schloss Prinzip) und verhindern, dass sich das Virus and die Zellen haftet

T-Zelle erkennt Virus-infizierte Zelle und tötet sie. So wird die weitere Virusvermehrung unterbrochen.

Zytotoxische T-Zelle

Basic Immunology, 2019. Ed. Abbas, Lichtman, Pillai. Verlag Elsevier

ASFV Impfstoff: möglich

- Überlebende Schweine sind gegen Re-Infektion mit dem gleichen Virus geschützt sind (de Tray, 1957, Malmquist, 1963, Handy und Dardid 1983, Mebus and Dardiri, 1980, King et al., 2011, Penrith, 2009).
- Es gab in den letzten Jahren einige experimentelle Impfstoffe, die vielversprechend sind.

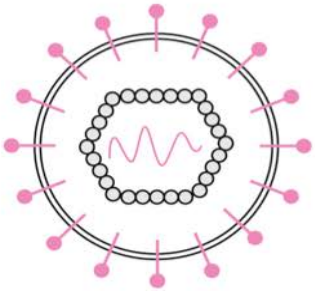
ASFV Impfstoff: möglich

Aber...
Impfstoffentwicklung wesentlich schwieriger als für die meisten Viren da:

- Virus sehr komplex
- Immunantwort sehr komplex und wir wissen nicht genau was es braucht. Antikörper alleine reichen nicht.
- ASPV infiziert Makrophagen und moduliert stark die Immunantwort

Typen von Impfstoffen

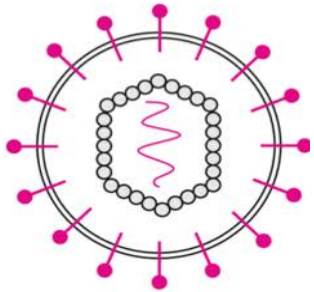
Lebendimpfstoffe



abgeschwächte,
avirulente Viren

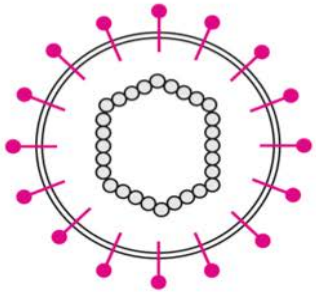
Abschwächung
=Attenuierung

Virulentes Virus



Abtötung =
Inaktivierung

Tod-(inaktivierter) Impfstoffe

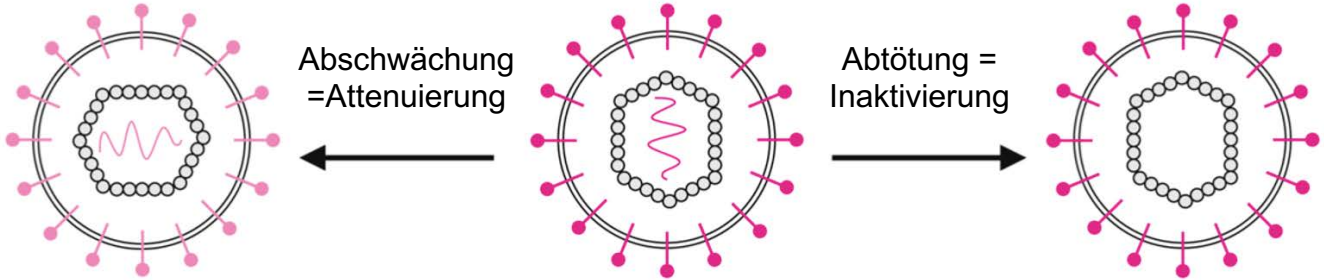


abgetötete Viren

Typen von Impfstoffen

Lebendimpfstoffe

Tod-(inaktivierter) Impfstoffe

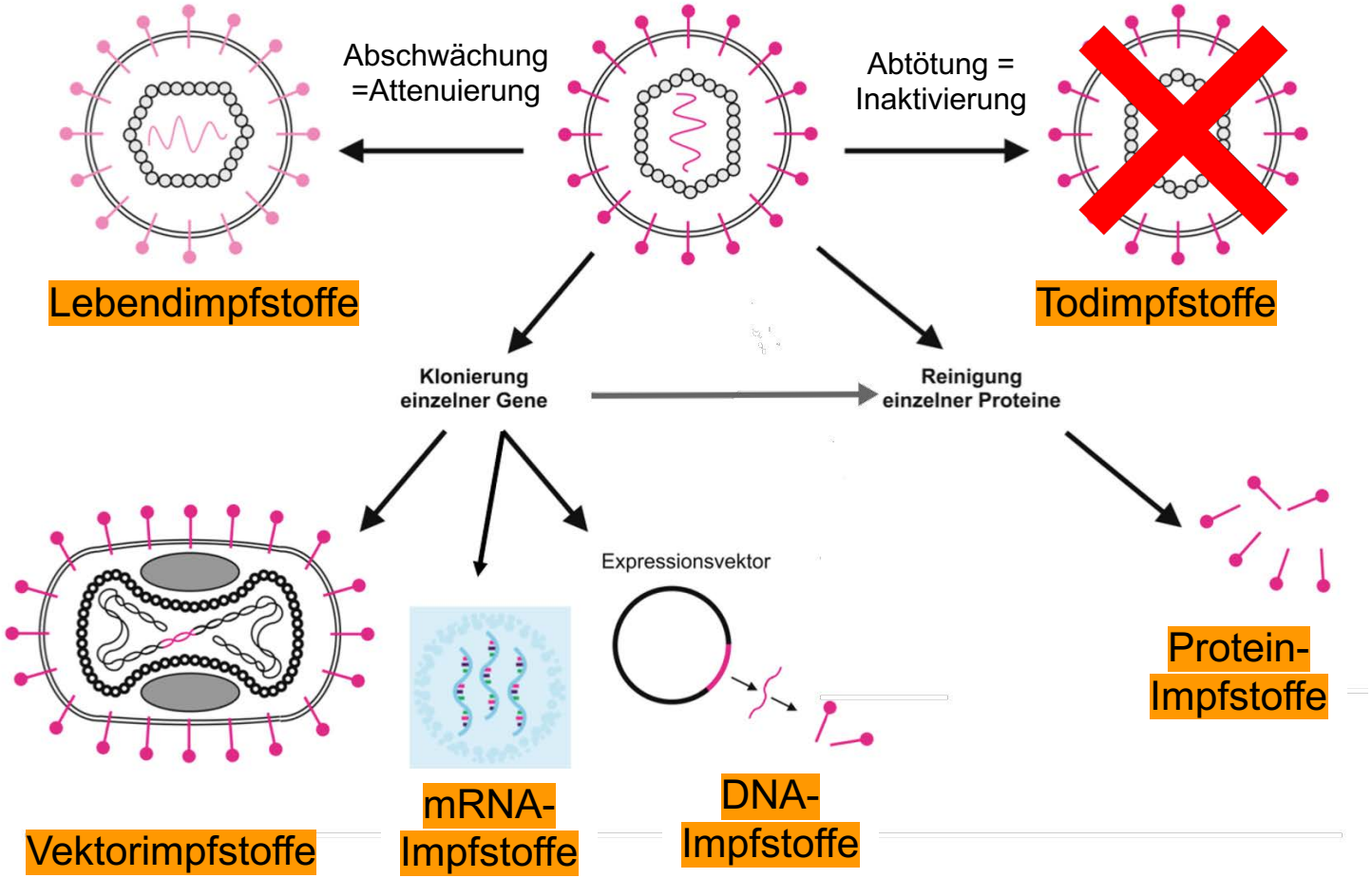


Momentan die einzigen Kandidaten aber problematisch

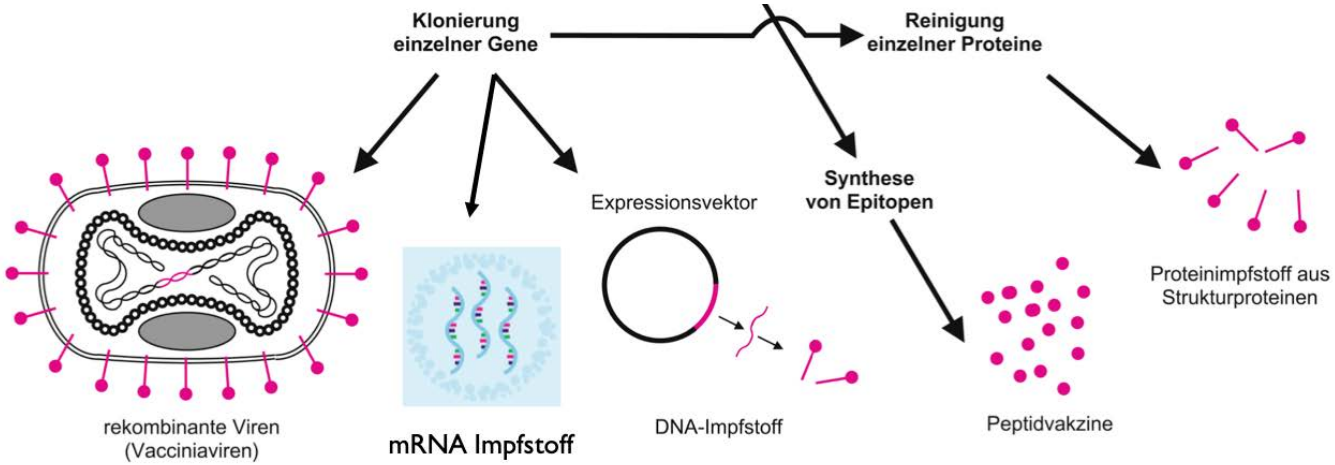
Keinerlei schützende Wirkung gegen ASP

- Gefahr der Persistenz und chronischen Infektion
- Verschleppung des Impfvirus im Feld
- Mangelhafte Stabilität der Attenuierung
- Könnte für Tiere mit geschwächten Immunsystem gefährlich werde

Alternativen?

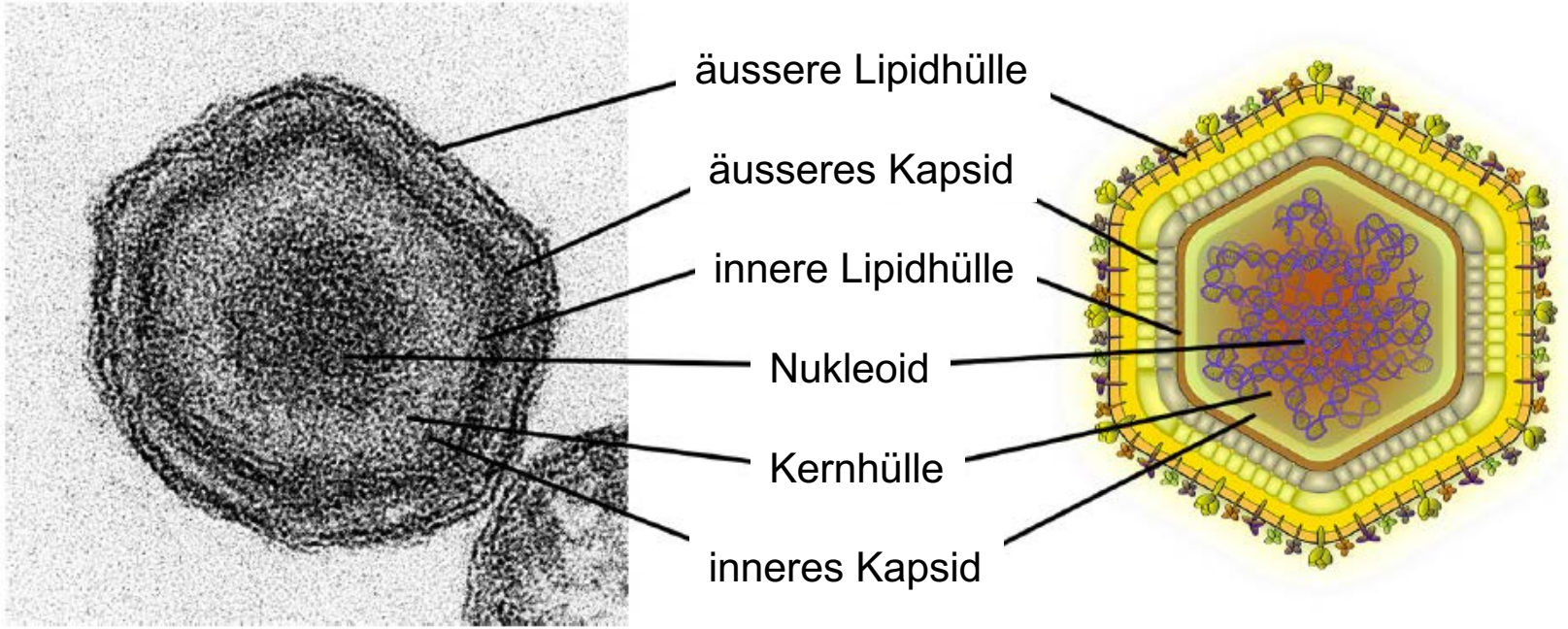


Problem: wir wissen nicht welche ASFV Proteine eine schützende Immunantwort vermitteln



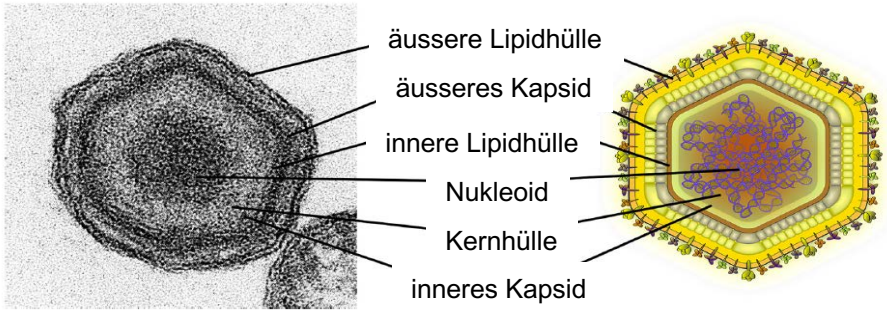
Warum?

Sehr grosses und sehr komplexes DNA Virus: 5 «Schichten» verpacken die DNA

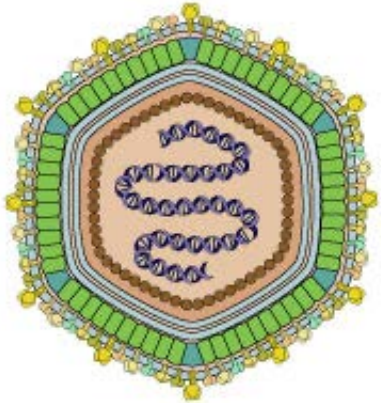


Blome et al., 2020, Vir. Res 287

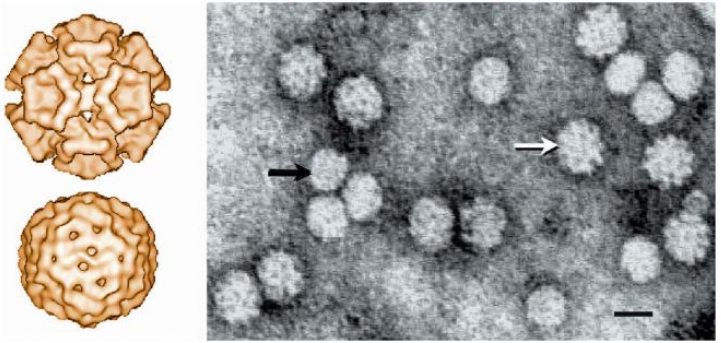
ASFV Aufbau (Blome et al., 2020, Vir. Res 287)



Mind. 45 Strukturproteine, 200nm



PCV2 Aufbau (Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition), 2017)



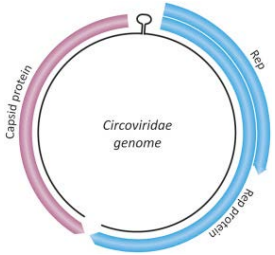
1 Strukturprotein, 20nm

ASPV hat ein riesiges Genom!

ASFV: Ca. 170 virale Proteine, ca. 180’000 Basen (Grundbaustein der Erbinformation)

https://4virology.net/ *Viral Bioinformatics Research center*

Circoviren (PCV2): Ca. 2-3 virale Proteine, ca. 1700 Basen



Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition), 2017,

ASPV hat ein riesiges Genom!

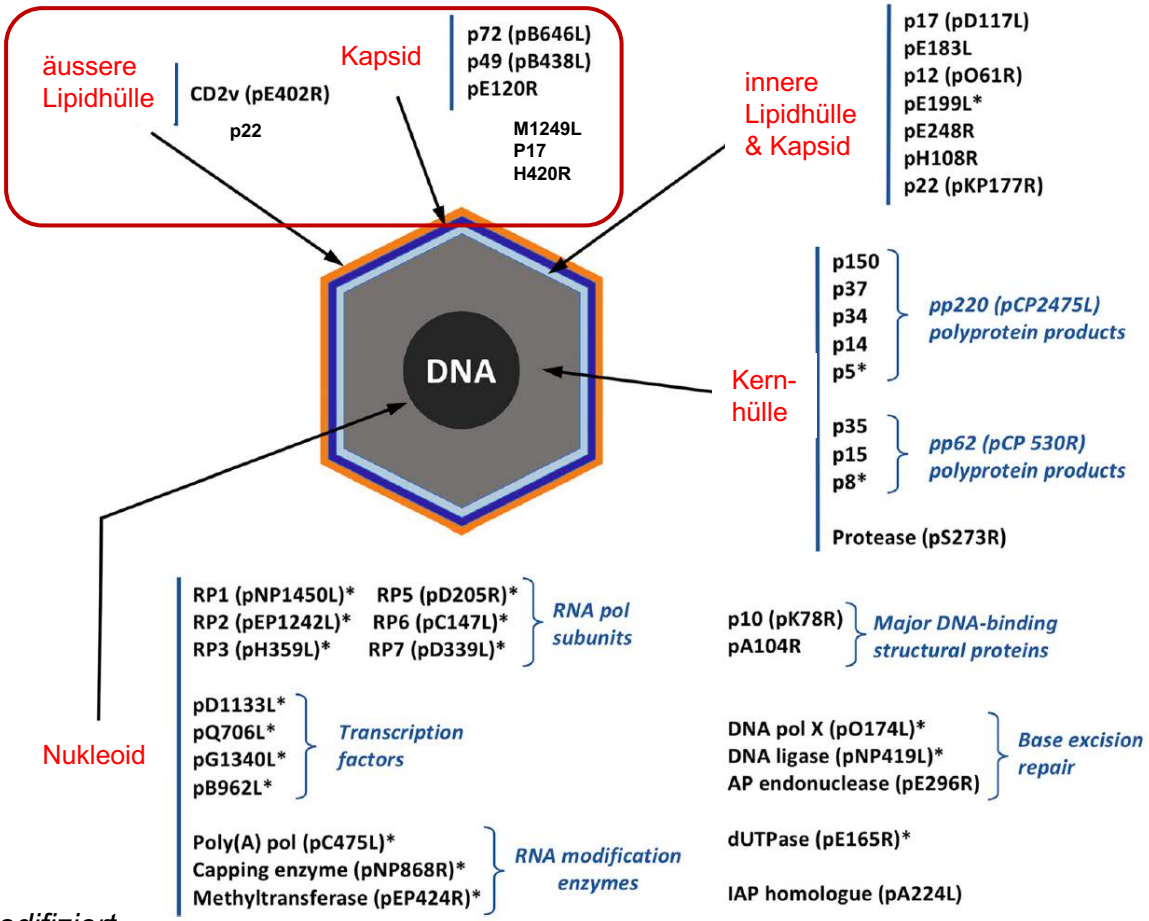
ASFV Genomlänge

PCV2 Genomlänge

Coronavirus Genomlänge

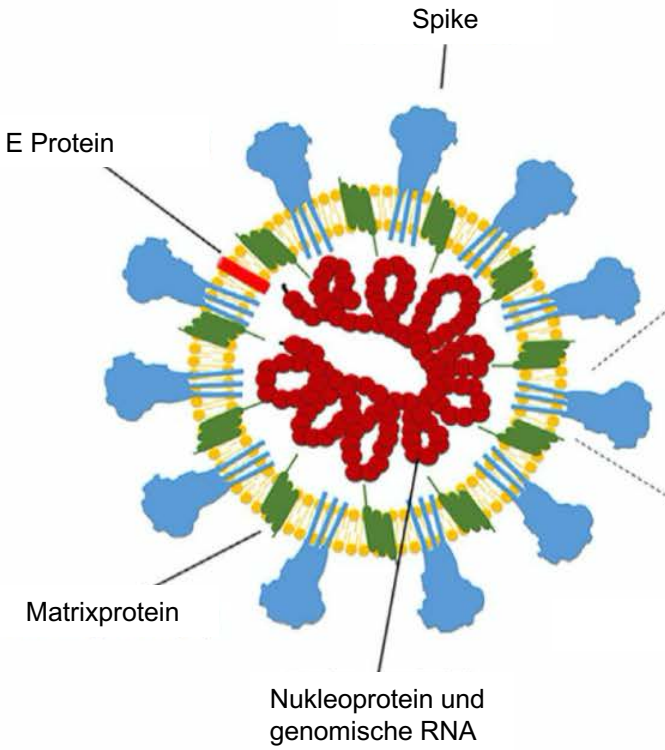
Immunologische Zielscheibe

Bisher keinen Erfolg mit diesen Zielen in Subunit und Vektorimpfstoffen, selbst wenn in Kombination verwendet

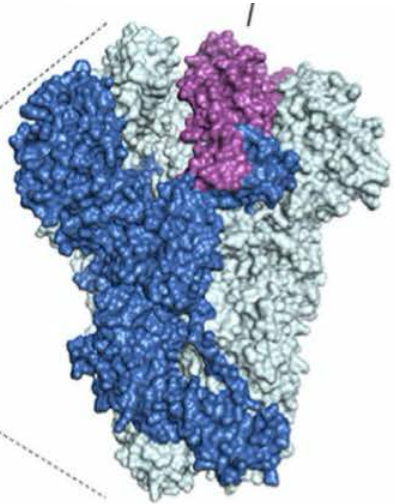


Alejo et al., 2018. JVI, *e01293-18, modifiziert*

Zum Vergleich: bei Coronaviren kennen wir das Ziel

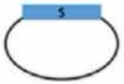


Domäne des Spikes, dass an den zellulären Rezeptor bindet



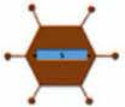
Impfstoffplattformen in Entwicklung

mRNA



DNA (Plasmid)

Rekombinantes Proteins



Virale Vektoren wie Adenoviren

Totimpfstoff

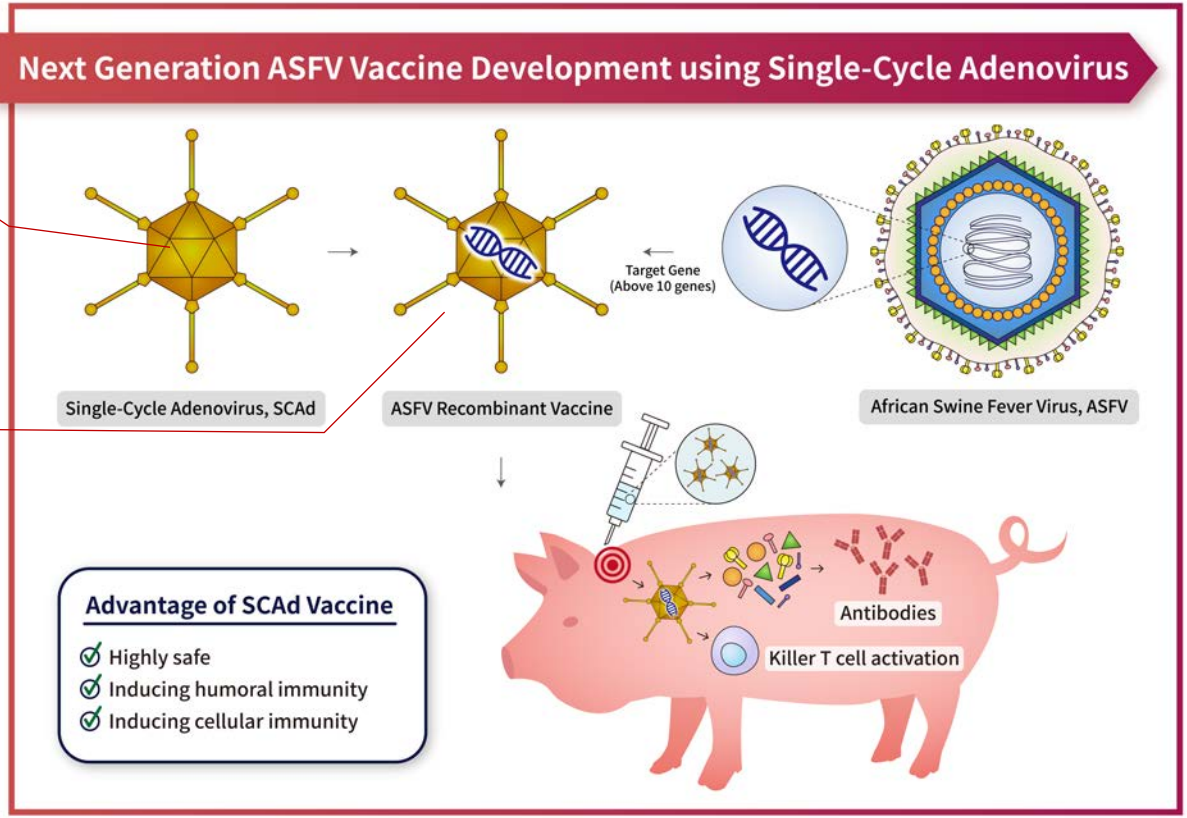
Lebendimpfstoff

Amanat and Krammer, 2020, Immunity, 52:583; adaptiert

Adenoviren als Vektoren für ein ASP Impfstoff

Gentechnologisch modifiziertes Adenovirus, dass sich nur einen Zyklus vermehren kann

Adenovirus mit integriertem ASPV Genomstücke



https://www.k-state.edu/media/newsreleases/2020-07/mwangi-median-diagnostics-asfv71620.html

Mai 2020

8 ASPV Genomstück im Adenovirusvektor schützen gegen tödliche ASP

vaccines

MDPI

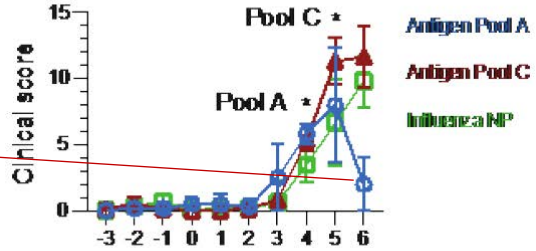
Article

A Pool of Eight Virally Vectored African Swine Fever Antigens Protect Pigs Against Fatal Disease

Lynnette C. Goatley [1], Ana Luisa Reis [1], Raquel Portugal [1], Hannah Goldswain [1], Gareth L. Shimmon [1], Zoe Hargreaves [1], Chak-Sum Ho [2], María Montoya [1,‡], Pedro J. Sánchez-Cordón [1,†], Geraldine Taylor [1], Linda K. Dixon [1] and Christopher L. Netherton [1,*]

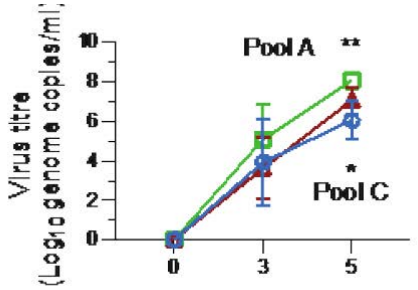
Pool A mit 8 ASPV Genen: reduziert klinische Symptome, schützt aber nicht vor Virämie (Virus im Blut)

Klinische Punktezahl



Tage nach Infektion

Virämie



Tage nach Infektion

Vektor- und Protein (Subunit)-impfstoffe haben bisher für ASP nicht funktioniert

11.03.2020 08

Quelle: schweizerbauer.ch - AgE

China

Fortschritte bei ASP-Impfstoff

SCIENCE CHINA
Life Sciences

CrossMark click for updates

•COVER ARTICLE•

May 2020 Vol.63 No.5: 623–634
https://doi.org/10.1007/s11427-020-1657-9

Lebendimpfstoff: Attenuierung = Abschwächung durch Entfernung (Deletion) von 7 Genen: wird momentan in klinischer Studie geprüft

A seven-gene-deleted African swine fever virus is safe and effective as a live attenuated vaccine in pigs

Weiye Chen[1†], Dongming Zhao[1†], Xijun He[2†], Renqiang Liu[1†], Zilong Wang[1†], Xianfeng Zhang[2], Fang Li[1], Dan Shan[1], Hefeng Chen[1], Jiwen Zhang[1], Lulu Wang[1], Zhiyuan Wen[1], Xijun Wang[1], Yuntao Guan[2], Jinxiong Liu[1] & Zhigao Bu[1,2*]

[1]*State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150001, China;*

[2]*National High Containment Laboratory for Animal Diseases Control and Prevention, Harbin 150069, China*

Received February 20, 2020; accepted February 27, 2020; published online March 1, 2020

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Virology®

April 2020

VACCINES AND ANTIVIRAL AGENTS

Check for updates

Development of a Highly Effective African Swine Fever Virus Vaccine by Deletion of the I177L Gene Results in Sterile Immunity against the Current Epidemic Eurasia Strain

Manuel V. Borca,[a] Elizabeth Ramirez-Medina,[a,b] Ediane Silva,[a,c] Elizabeth Vuono,[a,d] Ayushi Rai,[a,e] Sarah Pruitt,[a,e] Lauren G. Holinka,[a] Lauro Velazquez-Salinas,[a,c] James Zhu,[a] Douglas P. Gladue[a]

Entfernung (Deletion) nur eines Gens 7: vollständige Immunität in experimenteller Studie

Lebendimpfstoffe als ASP Impfstoff

- Früher hergestellt nach Zufallsprinzip: viele Passagen des Virus in Zellkultur oder embryonierte Eier in der Hoffnung, dass das Virus anschliessend attenuiert ist
- Heute wird die mit gentechnischen Methoden gemacht: Entfernung von Genen die nicht essenziel für das Virus sind: man entfernt typischerweise nach Gene deren Funktion es ist das Immunsystem auszuschalten

Lebendimpfstoffe als ASP Impfstoff: Anforderungen

- Sicherheit:
  - Impfvirus soll nicht krank machen (Fieber fast unvermeidbar) auch bei Tieren mit schwachen Immunsystem (Neugeborene, trächtige Sauen, Tiere mit anderen Infektionen)
  - Impfvirus soll nicht an andere Tiere weitergegeben werden (keine Transmission)
  - Impfvirus darf nicht persistieren
- Anwendung bei Wildtieren (Köderimpfstoff)
- Leichte Herstellung zu akzeptablen Kosten.
- Wenn möglich Schutz vor mehreren Genotypen
- Möglichkeit der diagnostischen Unterscheidung von geimpften und infizierten Tieren

PERSPECTIVES

INFECTIOUS DISEASE

No hasty solutions for African swine fever

African swine fever vaccines could pose risk of causing disease and spreading the virus further

By Dolores Gavier-Widén[1], Karl Ståhl[1], Linda Dixon[2]

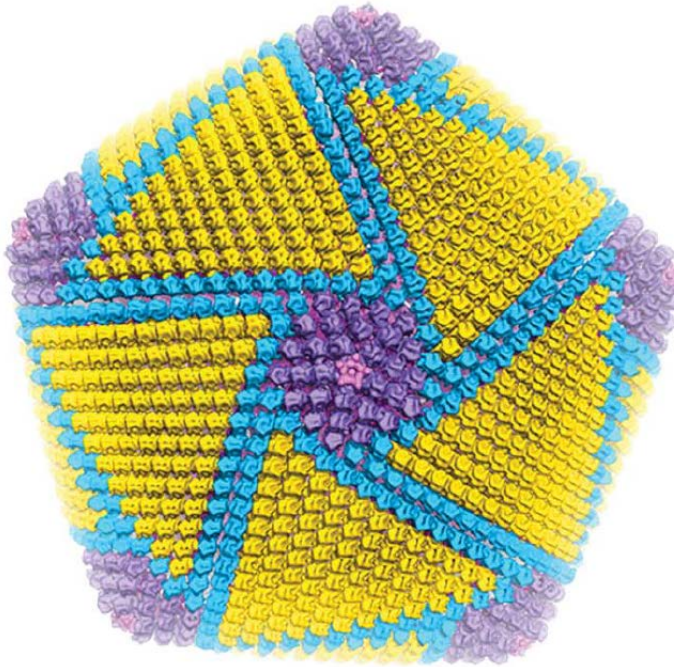
An epidemic of African swine fever (ASF), a lethal viral hemorrhagic disease of swine, is devastating pig production in Asia and is a global threat. The ASF virus (ASFV) reached the European Union (EU) in 2014, affecting pig production. ASFV continues to spread through wild boar (*Sus scrofa*), which form interconnected populations

Warnung vor hastiger Lösung

Science 367 (6478), 622-624

Vielleicht haben wir in fünf Jahre einen Impfstoff

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit!



Wang et al., Science 366, 640–644 (2019)