



## Tipi di vaccini per animali

Di **Ian Rodney Tizard**, BVMS, laurea, dottorato di ricerca, dottorato di ricerca (Hons), DACVM  
Rivisto/Revisionato ottobre 2023

**Vaccini non viventi** | **Vaccini contro virus vivi modificati** | **Punti chiave** |  
**Per maggiori informazioni**

### Vaccini non viventi per animali

---

I vaccini possono contenere entrambi vivere o organismi uccisi o antigeni purificati da questi organismi. IL [sistema immunitario](#) elabora questi antigeni e li presenta alle cellule T o B.

**I vaccini contenenti organismi viventi tendono a innescare le migliori risposte protettive.** I vaccini non viventi contenenti organismi uccisi o antigeni purificati possono essere meno immunogenici di quelli viventi perché non sono in grado di crescere e diffondersi nell'ospite. Pertanto, hanno meno probabilità di stimolare il sistema immunitario in modo ottimale.

D'altro canto, gli organismi uccisi e gli antigeni purificati sono spesso meno costosi e possono essere più sicuri (p. es., nessun rischio di reversione [alla virulenza](#)). I virus viventi provenienti dai vaccini, ad esempio, infettano le cellule ospiti e crescono brevemente. Le cellule infette elaborano quindi gli antigeni virali, innescando una risposta dominata dalle cellule T citotossiche: a [risposta di tipo 1](#).

Gli organismi uccisi e gli antigeni purificati, al contrario, stimolano comunemente risposte dominate da anticorpi, una risposta di tipo 2. Questo tipo di risposta potrebbe non fornire una protezione ottimale contro alcuni organismi. Di conseguenza, i vaccini che contengono organismi uccisi o antigeni purificati possono richiedere dosi multiple e richiedere anche l'uso di adiuvanti per massimizzare la loro efficacia..

[Coadiuvanti](#) può, tuttavia, causare infiammazione locale e dosi multiple o elevate di antigene aumentano il rischio di produrre reazioni di ipersensibilità.

I vaccini uccisi dovrebbero assomigliare il più possibile agli organismi viventi. L'inattivazione chimica dovrebbe causare modifiche minime ai loro antigeni. I composti utilizzati in questo modo includono formaldeide, ossido di etilene, etilenimina, acetiletilenimina e beta-propiolattone.

### Vaccini a subunità

Sebbene i vaccini contenenti organismi interi uccisi siano economici da produrre, contengono molti

componenti che non contribuiscono all'immunità protettiva. Possono anche contenere componenti tossici come le endotossine.

I vaccini a subunità vengono prodotti identificando, isolando e purificando gli antigeni protettivi critici. Questi possono poi essere somministrati da soli in un vaccino, come negli esempi seguenti:

- La tossina tetanica purificata, inattivata mediante trattamento con formalina (tossoido tetanico), viene utilizzata per la vaccinazione contro il tetano.
- L'attaccamento dei peli enteropatogeni *Escherichia coli* possono essere purificati e incorporati nei vaccini. Gli anticorpi anti-pilus proteggono gli animali prevenendo l'attaccamento batterico alla parete intestinale.

## Antigeni generati dalla clonazione genetica

La purificazione fisica di un antigene specifico può avere costi proibitivi. In questi casi potrebbe essere più appropriato clonare i geni che codificano per gli antigeni protettivi in un vettore come un batterio, un lievito, un baculovirus o una pianta.

Il DNA che codifica gli antigeni desiderati può essere inserito nel suo vettore, che poi esprime l'antigene protettivo. Gli antigeni codificati dai geni inseriti vengono raccolti, purificati e somministrati come vaccino, come negli esempi seguenti:

- Un vaccino a subunità clonato contro *E.coli* l'enterotossina utilizza subunità clonate che sono antigeniche e funzionano come tossoidi efficaci.
- Una subunità antigene purificata, chiamata OspA, codificata da un gene da *Borrelia burgdorferi*, protegge efficacemente i cani dalla malattia di Lyme.

È possibile clonare i geni dell'antigene virale nelle piante. Ciò è stato ottenuto per virus come [virus della gastroenterite trasmissibile](#) E [Virus della malattia di Newcastle](#). Le piante utilizzate includono tabacco, patate e mais. Queste piante contengono alte concentrazioni di antigene e la protezione può essere ottenuta semplicemente somministrando le piante agli animali.

Alcune proteine strutturali ricombinanti possono essere assemblate in particelle simili a virus (VLP). Una o più proteine virali possono costituire la VLP.

Le VLP presentano l'antigene virale in un modo che ricorda più da vicino il virus infettivo. Le particelle simili ai virus sono potenti immunogeni e potrebbero non richiedere adiuvanti. Poiché le VLP non contengono materiale genetico virale, non possono replicarsi nell'animale ricevente.

Un tipo simile di vaccino può essere sviluppato attraverso l'uso di "fantasmi" batterici, batteri che sono stati svuotati del loro contenuto, in particolare del loro DNA..

## Vaccini plasmidici del DNA

L'immunità può essere indotta mediante iniezione di DNA che codifica antigeni virali, anziché l'antigene stesso. Questo DNA viene prima inserito in un plasmide batterico, un pezzo di DNA circolare che funge da vettore. Quando il plasmide geneticamente modificato viene iniettato, viene

assorbito dalle cellule ospiti.

Una volta all'interno del nucleo cellulare, il DNA viene trascritto e gli mRNA tradotti per produrre la proteina vaccinale. Le cellule ospiti trasfettate esprimono quindi la proteina vaccinale in associazione con le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I. Ciò stimola una risposta immunitaria che coinvolge lo sviluppo non solo di anticorpi neutralizzanti ma anche di cellule T citotossiche.

Questo tipo di vaccino plasmidico a DNA viene utilizzato per proteggere i cavalli [Virus del Nilo occidentale](#) infezione. Questo approccio è stato **applicato sperimentalmente per produrre vaccini contro i seguenti agenti patogeni:**

- [virus dell'influenza aviaria](#)
- Virus della coriomeningite linfocitaria
- [virus della rabbia](#)
- [parvovirus canino](#)
- [virus della diarrea virale bovina](#)
- [virus dell'immunodeficienza felina](#)
- [virus della leucemia felina](#)
- [herpesvirus suino](#)
- [virus dell'afta epizootica](#)
- [herpesvirus bovino-1](#)
- [Virus della malattia di Newcastle](#)

Poiché producono una risposta simile a quella indotta dai vaccini con virus vivi attenuati, i vaccini con plasmidi a DNA sono ideali per l'uso contro organismi difficili da coltivare in colture cellulari.

Alcuni vaccini a DNA sono in grado di indurre immunità anche nel [presenza di titoli anticorpali materni elevati](#). La vaccinazione con plasmidi di DNA consente la presentazione degli antigeni endogeni virali nella loro forma nativa.

## Vaccini RNA

Uno sviluppo importante nella tecnologia dei vaccini è l'uso di vaccini a RNA, che sono stati utilizzati con successo nei vaccini contro il coronavirus umano. Sono semplici da produrre e, a differenza dei vaccini a DNA, per essere efficaci è sufficiente che entrino nel citoplasma della cellula. I vaccini a DNA devono entrare nel nucleo della cellula per essere trascritti.

Una volta nel citosol, l'RNA può essere tradotto in un antigene proteico che può essere presentato al sistema immunitario. I vaccini a RNA inducono la produzione di antigeni endogeni. Sono più stabili dei plasmidi del DNA e sono più efficienti.

Alcuni vaccini a RNA possono anche essere costruiti in modo tale da auto-replicarsi. Questi sono solitamente derivati da alfavirus come il virus dell'encefalite equina venezuelana. Possono generare

grandi quantità di antigene endogeno quando si replicano per un breve periodo all'interno delle cellule.

L'RNA non persiste all'interno delle cellule e, di conseguenza, questi vaccini sono molto sicuri. Sono in fase di sviluppo vaccini a RNA per molti vaccini animali.

## Vaccini contro virus vivi modificati per animali

---

### Vaccini attenuati

L'uso di organismi vivi nei vaccini presenta numerosi vantaggi. Ad esempio, sono solitamente più efficaci dei vaccini inattivati nell'innescare risposte immunitarie cellulo-mediate. Il loro utilizzo, tuttavia, presenta anche potenziali pericoli. Pertanto, la virulenza di un organismo vivo utilizzato per la vaccinazione deve essere ridotta al minimo in modo che sia in grado di replicarsi ma non sia più patogeno.

Il livello di attenuazione è fondamentale per il successo del vaccino. La sottoattenuazione risulterà in virulenza residua e malattia (reversione alla virulenza); un'attenuazione eccessiva risulterà in un vaccino inefficace.

È necessario eseguire rigorosi studi di ritorno agli studi di virulenza per dimostrare la stabilità. I vaccini con virus vivi attenuati non devono essere utilizzati per vaccinare specie per le quali non sono stati testati o approvati. Gli agenti patogeni attenuati per una specie possono essere sovra o sotto attenuati in altre. Pertanto, possono causare malattie o non fornire una protezione adeguata.

Storicamente l'attenuazione ha comportato l'adattamento degli organismi alla crescita in condizioni insolite. I batteri sono stati attenuati dalla coltura in condizioni anomale, mentre i virus sono stati attenuati dalla crescita in cellule alle quali non sono naturalmente adattati. I virus vaccinali possono anche essere attenuati dalla crescita in terreni alternativi, come colture di tessuti o uova. Ciò è stato fatto per i vaccini contro il cimurro, la febbre catarrale degli ovini e la rabbia.

La coltura tissutale prolungata è stata, per molti anni, il metodo di attenuazione più comune. L'attenuazione dei virus mediante coltura tissutale prolungata può essere considerata una forma primitiva di ingegneria genetica. Idealmente, ciò avrebbe portato allo sviluppo di un ceppo di virus incapace di causare malattie. Questo era spesso difficile da ottenere e il ritorno alla virulenza era un rischio costante.

Per alcune malattie, gli organismi correlati normalmente adattati ad un'altra specie possono conferire un'immunità limitata. Gli esempi includono i vaccini contro il virus del morbillo, che può proteggere i cani dal cimurro, e contro il virus della diarrea virale bovina, che può proteggere i maiali dal [peste suina classica](#).

In rare circostanze, gli organismi virulenti possono essere utilizzati per la vaccinazione. L'unico esempio attuale è la vaccinazione contro l'ectima contagioso ([orf](#), o mal di bocca) di pecora. Gli agnelli vengono vaccinati strofinando materiale della crosta secca e infetta sui graffi praticati sulla

parte interna della coscia, con conseguente infezione locale e sviluppo dell'immunità.

Tuttavia, poiché gli animali vaccinati possono trasmettere la malattia, devono essere separati per alcune settimane dagli animali non vaccinati. È inoltre necessario prestare particolare attenzione nella preparazione, conservazione e manipolazione dei vaccini con virus vivi modificati per evitare temperature estreme che possono ridurre la vitalità degli organismi.

Vaccini come *Brucella* il ceppo RB51 e l'ectima contagioso sono zoonotici e presentano rischi per l'amministratore.

I metodi tradizionali per attenuare gli organismi si basano su mutazioni casuali, un processo imprevedibile.

Sebbene alcuni vaccini batterici siano stati attenuati in questo modo (gli esempi più evidenti sono *Brucella* ceppo 19 e il ceppo Sterne dell'antrace), il genoma batterico è solitamente troppo grande per generare mutanti attenuati in modo efficace e irreversibile. Si è rivelato molto più semplice attenuare i virus con i loro genomi relativamente piccoli.

Molti dei ceppi virali vaccinali attualmente disponibili sono stati attenuati in questo modo.

Un altro metodo relativamente semplice consiste nell'adattare il virus vaccinale a crescere a una temperatura di circa 10° inferiore alla normale temperatura corporea. Questi vaccini a freddo attenuato possono essere somministrati per via intranasale, dove possono crescere nel tratto respiratorio superiore, fresco ma non nel tratto respiratorio inferiore, più caldo, o in altri organi..

## Vaccini con geni cancellati

Le tecniche di genetica molecolare permettono oggi di modificare i geni di un organismo affinché si attenuino in modo irreversibile. La cancellazione deliberata dei geni che codificano per le proteine associate alla virulenza è una procedura sempre più attraente.

Ad esempio, i vaccini con gene eliminato sono stati utilizzati per la prima volta contro l'herpesvirus suicida 1 ([Herpesvirus della malattia di Aujeszky](#)), l'agente eziologico della pseudorabbia nei suini. In questo caso, il gene della timidina chinasi è stato rimosso dal virus. L'herpesvirus richiede che la timidina chinasi ritorni dalla latenza. I virus da cui è stato rimosso questo gene possono infettare i neuroni ma non possono replicarsi e causare malattie.

Una simile manipolazione genetica può essere utilizzata anche per limitare la capacità dei batteri di crescere in vivo.

Ad esempio, è disponibile un vaccino con virus vivo modificato che contiene streptomicina-dipendente *Mannheimia haemolytica* E *Pasteurella multocida*. Questi mutanti dipendono dalla presenza di streptomicina per la crescita. Quando vengono utilizzati in un vaccino, l'assenza di streptomicina porterà eventualmente alla morte dei batteri, ma non prima che abbiano stimolato una risposta immunitaria protettiva.

Inoltre, è possibile alterare l'espressione di altri antigeni in modo che un vaccino induca una risposta anticorpale distinguibile da quella causata dai ceppi selvaggi. Ciò crea un modo per distinguere gli animali infetti da quelli vaccinati (denominati come [DIVA](#)).

## Vaccini a vettore di virus

Un altro modo per produrre un vaccino vivente altamente efficace è inserire i geni che codificano gli antigeni protettivi in un organismo "vettore" avirulento. Questi vaccini vengono creati eliminando i geni dal vettore e sostituendoli con geni che codificano per gli antigeni dell'agente patogeno. Il vettore ricombinante viene quindi somministrato come vaccino e i geni inseriti esprimono gli antigeni quando le cellule vengono infettate dal virus vettore.

Il vettore può essere attenuato in modo che non venga eliminato dall'animale vaccinato, oppure può essere limitato all'ospite in modo che non si replichi all'interno dei tessuti del vaccinato. I vaccini a vettore virale sono adatti per l'uso contro organismi difficili o pericolosi da coltivare in laboratorio.

I vettori virali vaccinali più utilizzati sono i virus a DNA di grandi dimensioni come i poxvirus (vaiolo dei canarini o virus del vaccinia), gli adenovirus e alcuni herpesvirus. Questi virus hanno tutti un genoma di grandi dimensioni che facilita l'inserimento di nuovi geni. Esprimono anche livelli relativamente elevati dell'antigene ricombinante.

In alcuni casi, i vaccini vettori sono in grado di indurre l'immunità anche quando sono presenti elevati livelli di anticorpi materni.

I vaccini vettori del vaiolo del canarino che incorporano i geni del virus del cimurro canino sono ora utilizzati per immunizzare i cani, e un vettore vaccino simile contenente il gene che codifica la glicoproteina della rabbia è efficace nel proteggere cani e gatti dal virus della rabbia..

I vaccini ricombinanti contro il virus del vaiolo aviario e l'herpesvirus sono ampiamente utilizzati nell'industria del pollame. Ad esempio, un vettore è il virus del vaiolo aviario, nel quale si inserisce il virus della malattia di Newcastle *HA E F* i geni sono incorporati Ha il vantaggio di conferire immunità anche contro il virus del vaiolo aviario.

Un esempio innovativo di vaccino vettoriale prevede l'uso di una chimera virale della febbre gialla per proteggere i cavalli dal virus del Nilo occidentale. Questa tecnologia utilizza il capsido e i geni non strutturali del ceppo vaccinale attenuato della febbre gialla 17D per fornire i geni dell'involucro di altri flavivirus come il virus del Nilo occidentale. Il virus risultante è una chimera del virus della febbre gialla/Nilo occidentale che è molto più sicura di entrambi i virus originari.

### **I vaccini vettorizzati sono disponibili in commercio per i seguenti casi:**

- [virus dell'influenza aviaria](#)
- [Virus del Nilo occidentale](#) e virus dell'influenza nei cavalli
- [virus della leucemia felina](#)
- vaccinare la fauna selvatica contro il virus della rabbia

Questi vaccini sono sicuri, stabili, possono funzionare in assenza di un adiuvante e, come i vaccini con gene cancellato, consentono la differenziazione dalle infezioni naturali. Alcuni sono adattabili alla vaccinazione di massa, come la vaccinazione con ovo dei polli.

## Punti chiave

---

- I vaccini possono essere classificati in diversi tipi, inclusi vaccini inattivati, vivi attenuati, a subunità, ricombinanti e a vettore di virus.
- Alcuni vaccini sono adiuvati, contenenti un additivo per aumentare l'infiammazione e la risposta immunitaria.

## Per maggiori informazioni

---

- Vedi anche i contenuti relativi alla salute degli animali domestici [vaccini e immunoterapia negli animali](#).
- Gonzalez SE, Gogal RM, Meindl AG, et al. [Influenza dell'età e dell'intervallo di vaccinazione sui titoli anticorpali sierici del parvovirus canino, del virus del cimurro e dell'adenovirus](#). *Vet Immunol Immunopathol*. 2023;262:110630. doi:10.1018/j.vetimm.2023.110630



© 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.