

O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



Daniela Reis Joaquim de Freitas
(Organizadora)

 **Atena**
Editora
Ano 2021

O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



Daniela Reis Joaquim de Freitas
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2021

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

O fortalecimento intensivo das ciências biológicas e suas interfaces 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Daniela Reis Joaquim de Freitas

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F736 O fortalecimento intensivo das ciências biológicas e suas interfaces 2 / Organizadora Daniela Reis Joaquim de Freitas. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-135-7
DOI 10.22533/at.ed.357212805

1. Ciências biológicas. I. Freitas, Daniela Reis Joaquim de (Organizadora). II. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

O livro “O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2” é uma obra cujo foco principal está na interrelação das diferentes áreas das Ciências Biológicas e em suas interfaces com outras áreas na produção de conhecimento. O presente volume abordará em seus vinte capítulos o conhecimento interdisciplinar que compõe a grande área de Ciências Biológicas através de artigos científicos originais, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões.

Cada um dos estudos selecionados foi desenvolvido em reconhecidas instituições de ensino e pesquisa do país, e aborda as diferentes áreas da Biologia e áreas correlatas, que possuem interface com ela - Parasitologia, Microbiologia, Farmacologia, Zoologia, Botânica, Medicina, Educação em Saúde, Biologia Celular e Molecular, Genética entre outras. É necessário destacar que mais que nunca, biólogos têm estado presentes cada vez mais em áreas de pesquisa antes consideradas específicas de outras profissões. Esta interdisciplinaridade é extremamente importante, pois pesquisas com olhares de diferentes profissionais tendem a ter mais êxito e gerar melhores frutos. Por isto, trabalhos diversos são aqui discutidos com a proposta de ampliar o conhecimento científico e acadêmico, assim como abordar temas atuais e de interesse direto também da comunidade em geral.

Acreditamos que esta obra será importante para a difusão do conhecimento e da ciência e, assim como todas as demais obras da Atena Editora, esta também passará por julgamento de um corpo editorial formado por mestres e doutores. Esperemos que que você faça bom proveito!

Daniela Reis Joaquim de Freitas

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ANÁLISE DOS RISCOS DA AUTOMEDICAÇÃO E A PREVALÊNCIA DESSE HÁBITO ENTRE OS ACADÊMICOS DA FACULDADE UNICESUMAR CAMPUS PONTA GROSSA

Ryan da Silva do Prado

DOI 10.22533/at.ed.3572128051

CAPÍTULO 2..... 17

ANÁLISE COMPARATIVA DAS FIBRAS COLÁGENAS E DAS FIBRAS ELÁSTICAS DE CORONÁRIAS E CARÓTIDAS EM PACIENTES AUTOPSIADOS

Luciano Alves Matias da Silveira

Gabriela Ribeiro Juliano

Laura Sanches Aguiar

Guilherme Ribeiro Juliano

Bianca Gonçalves Silva Torquato

Mariana Silva Oliveira

Fernando Pimenta de Paula

Marina Guerra Rotelli

Isadora Ignácio Lourenço

Vicente de Paula Antunes Teixeira

Mara Lúcia da Fonseca Ferraz

DOI 10.22533/at.ed.3572128052

CAPÍTULO 3..... 43

AVALIAÇÃO DA DISTÂNCIA GENÉTICA ENTRE POPULAÇÕES DE *Bursaphelenchus cocophilus*

Arinaldo Pereira da Silva

Josineide Rodrigues da Costa

DOI 10.22533/at.ed.3572128053

CAPÍTULO 4..... 49

AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA CICATRIZAÇÃO DE PELE DE RATOS WISTAR TRATADOS COM POMADA DE EXTRATO BRUTO DAS FOLHAS DE PERESKIA ACULEATA MILLER (ORA – PRO- NÓBIS)

Ana Rosa Crisci

Cauê Aparecido de Jesus Cavé Lima

Rosilene Alves Rodrigues

Vanessa Digilio Vanzo

Jose Norberto Bazon

Wilson Roberto Malfará

Lucila Costa Zini Angelotti

DOI 10.22533/at.ed.3572128054

CAPÍTULO 5..... 62

ASPECTOS BIOLÓGICOS DA VIOLÊNCIA OBSTÉTRICA

Monique Rafaela de Oliveira Silva Lopes

Kátia Zeny Assumpção Pedroso

DOI 10.22533/at.ed.3572128055

CAPÍTULO 6..... 79

***Baccharis milleflora* (LESS.) D.C.: EFEITOS CONTRA FUNGOS OPORTUNISTAS E FATOR DE VIRULÊNCIA**

Ana Lays Braga

Rafael Pereira da Cruz

Joara Nályda Pereira Carneiro

Antonia Thassya Lucas dos Santos

Débora Lima Sales

Victor Juno Alencar Fonseca

Luciene Ferreira de Lima

Henrique Douglas Melo Coutinho

Luiz Everson da Silva

Maria Flaviana Bezerra Morais-Braga

Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.3572128056

CAPÍTULO 7..... 94

CONTAMINAÇÃO NO CULTIVO CELULAR: BOAS PRÁTICAS NO LABORATÓRIO

Giulia Galani Martha

Susane Lopes

Marcelo Maraschin

DOI 10.22533/at.ed.3572128057

CAPÍTULO 8..... 108

LA VACUNA RECOMBINANTE EG95 EN HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS EL LARGO CAMINO RECORRIDO EN LA BÚSQUEDA DE UNA VACUNA, PARA PREVENIR HIDATIDOSIS. DESDE LA INVESTIGACIÓN HASTA SU APLICACIÓN EN PROGRAMAS DE CONTROL. (1927 - 2016)

Jensen Oscar

Gertiser María Laura

DOI 10.22533/at.ed.3572128058

CAPÍTULO 9..... 134

DISPONIBILIDADE DE INFORMAÇÃO ORNITOLÓGICA DAS UNIDADES DE CONSERVAÇÃO DO ESTADO DO PARANÁ: PLANOS DE MANEJO

Adriana Barbosa Bussler

Vagner Cavarzere

DOI 10.22533/at.ed.3572128059

CAPÍTULO 10..... 147

ESTUDO DO FUNGO *Rhizopus stolonifer* CONHECIDO COMO BOLOR PRETO DO PÃO

Laryany Farias Vieira Fontenele

Aliny Lima de Sousa

Luana de Mikelle Rodrigues Pereira

DOI 10.22533/at.ed.35721280510

CAPÍTULO 11..... 155

**O PROFESSOR “IDEAL” NA VISÃO DE ALUNOS DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA:
UM ESTUDO DESCRITIVO**

Edla Helena Salles de Brito
Débora Rosana Alves Braga
Dulce Maria de Lucena Aguiar
Maria Elisa Machado Ferreira Marcelo
Maria Viera de Lima Saintrain

DOI 10.22533/at.ed.35721280511

CAPÍTULO 12..... 163

**NODULAÇÃO EM FEIJÃO GUANDU (*Cajanus cajan* L.) EM RESPOSTA À APLICAÇÃO
DE EXTRATO DE NÓDULOS**

Simone Yasuda Fernandes
Glaucia Almeida de Moraes
Lucas Ortega Martins
Adriana da Silva Ribeiro
Vinicius Nunes Gomes
Daniela Fialho Duarte
Débora de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.35721280512

CAPÍTULO 13..... 175

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLOS PARA A EXTRAÇÃO DE DNA GENÔMICO EM
Physalis L.**

André Pinto Lima
Hortência Kardec da Silva
Rafael Cruz Cordeiro
Maryelle Vanilla de Abreu Cerqueira
Jéssica Barros Andrade
Aparecida Gomes Feitosa
Joseane Inácio da Silva Moraes

DOI 10.22533/at.ed.35721280513

CAPÍTULO 14..... 183

**PERSPECTIVAS DEL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ECHINOCOCCOSIS
QUÍSTICA. GENERACIÓN DE EVIDENCIA CLÍNICA EN SU UTILIZACIÓN PRE Y
POST QUIRÚRGICA**

Walner Daniel da Rosa Alvarez
Marcela Risso
Carlos Russi
Elisa Figueredo
Ana María Acuña

DOI 10.22533/at.ed.35721280514

CAPÍTULO 15..... 194

PARÂMETROS FÍSICOS-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS PARA ANÁLISE DE

ÁGUA POTÁVEL

Junior Rodoi da Silva
Victor Abdiel de Souza de Brito
Arielly Neri de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.35721280515

CAPÍTULO 16.....203

PROJETO DE EXTENSÃO CIENTISTA NA ESCOLA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Tatiane do Nascimento Lima
Edihanne Gamarra Arguelho
Rogério Rodrigues Faria

DOI 10.22533/at.ed.35721280516

CAPÍTULO 17.....214

REPROGRAMAÇÕES METABÓLICAS EM MELANOMAS RESISTENTES AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Camila Kehl Dias
Ivi Juliana Bristot
Fábio Klamt

DOI 10.22533/at.ed.35721280517

CAPÍTULO 18.....229

RECURSOS AROMÁTICOS DA AMAZÔNIA: OBTENÇÃO, COMPOSIÇÃO QUÍMICA E APLICAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS

Edilene Carvalho Gomes Ribeiro
Denise Fernandes Coutinho

DOI 10.22533/at.ed.35721280518

CAPÍTULO 19.....245

TECNOLOGIA DO DNA: CLONAGEM DE DNA EM CÉLULAS VIVAS E PELA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

Claudio Fernando Graciano Martins

DOI 10.22533/at.ed.35721280519

CAPÍTULO 20.....255

TESTES DE SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA ADAPTADOS PARA ÓLEOS ESSENCIAIS

Cristiane Mengue Feniman Moritz
Carolina Melchior Pereira
Nathália Righi Pessôa da Silva
Larissa Franciscatti Hoffmann
Adryelen Cassiano Martins
Giovanna Maísa Macanhan
Milene Ribeiro da Silva
Daniella Londero Silva Batisti
Lidaiane Mariáh Silva dos Santos Franciscato

DOI 10.22533/at.ed.35721280520

SOBRE A ORGANIZADORA.....	268
ÍNDICE REMISSIVO.....	269

CAPÍTULO 8

LA VACUNA RECOMBINANTE EG95 EN HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS EL LARGO CAMINO RECORRIDO EN LA BÚSQUEDA DE UNA VACUNA, PARA PREVENIR HIDATIDOSIS. DESDE LA INVESTIGACIÓN HASTA SU APLICACIÓN EN PROGRAMAS DE CONTROL. (1927 - 2016)

Data de aceite: 26/05/2021

Jensen Oscar

Centro de Investigación en Zoonosis. Ministerio de Salud y Ministerio de la Producción Sarmiento, Chubut, Argentina

Gertiser María Laura

Centro de Investigación en Zoonosis. Ministerio de Salud y Ministerio de la Producción Sarmiento, Chubut, Argentina

RESUMEN: La echinococcosis quística (EQ) es una zoonosis **controlable**. El ciclo del parásito se conoce desde el año 1853 y fue durante el año 1864 que se inician en algunas regiones del mundo campañas de educación sanitaria y control de faena con el fin de intentar prevenir la enfermedad. En el año 1890 se iniciaron las desparasitaciones caninas con drogas tenífugas y a partir de 1975 se incorpora el **tenicida praziquantel**, en la totalidad de los programas de control en ejecución. Con la educación sanitaria de la población expuesta al riesgo de enfermar, el control de la faena y la desparasitación periódica de los perros domésticos, se logró erradicar la EQ en ámbitos insulares, como Islandia, Tasmania y Nueva Zelanda, pero en áreas continentales de Sudamérica, “**no se pudieron repetir estos logros**”. De las medidas existentes para prevenir enfermedades infecciosas, la vacunación es la más útil. Las vacunas constituyen un medio eficaz y rentable para prevenir y controlar, o incluso erradicar, enfermedades infecciosas. Si previenen infecciones zoonóticas, las vacunas

veterinarias pueden proteger no sólo la salud de los animales, sino también la del hombre. La disponibilidad de la vacuna EG95, a escala industrial, abre una nueva perspectiva que, sumada al resto de las medidas de control que cada programa ejecuta, podrían acelerar los tiempos para evitar que se sigan enfermando tanto el ganado, como los seres humanos.

PALABRAS CLAVES: Zoonosis, Hidatidosis, Equinococosis, Vacuna, EG95.

EG95 RECOMBINANT VACCINE IN INTERMEDIATE HOSTS

THE LONG ROAD IN THE SEARCH FOR A VACCINE TO PREVENT HYDATIDOSIS. FROM RESEARCH TO ITS APPLICATION IN CONTROL PROGRAMS. (1927 - 2016)

ABSTRACT: Cystic echinococcosis (CE) is a controllable zoonosis. The cycle of the parasite has been known since 1853 and it was during 1864 that health education and slaughter control campaigns began in some regions of the world in order to try to prevent the disease. In 1890, canine deworming with tenifuge drugs began and as of 1975 the pesticide praziquantel was incorporated into all the control programs underway. With the health education of the population exposed to the risk of becoming ill, the control of slaughter and the periodic deworming of domestic dogs, CE was eradicated in island areas, such as Iceland, Tasmania and New Zealand, but in continental areas of South America, “these results could not be repeated”. Of the existing measures to prevent infectious diseases, vaccination is the most useful. Vaccines are an effective and cost-

effective means of preventing and controlling, or even eradicating, infectious diseases. By preventing zoonotic infections, veterinary vaccines can protect not only the health of animals, but also that of man. The availability of the EG95 vaccine, on an industrial scale, opens a new perspective that, added to the rest of the control measures that each program executes, could speed up the times to prevent both cattle and humans from becoming.

KEYWORDS: Zoonosis, Hydatidosis, Echinococcosis, Vaccine, EG95.

1 | INTRODUCCION

La echinococcosis quística (EQ) es una zoonosis **controlable**. El ciclo del parásito se conoce desde el año 1853 y fue durante el año 1864 que se inician en algunas regiones del mundo campañas de educación sanitaria y control de faena con el fin de intentar prevenir la enfermedad. En el año 1890 se iniciaron las desparasitaciones caninas con drogas tenífugas y a partir de 1975 se incorpora el tenicida praziquantel, en la totalidad de los programas de control en ejecución.

En Argentina, en el año 1906, un decreto firmado por el presidente José Figueroa Alcorta, planteó medidas de prevención y control. En la década del 70 se inician los programas de control de la Hidatidosis en Neuquén y Tierra del Fuego y a partir de la década del 80 en las provincias del Chubut y de Río Negro. Con posterioridad se empiezan a realizar acciones de control en otras provincias argentinas. La mayoría de los programas fueron implementados desde el sector Salud de las provincias, con apoyo del Ministerio de Salud de la Nación.

A pesar de los esfuerzos técnicos y económicos realizados en el país y aún con el apoyo de distintos organismos sanitarios internacionales, la EQ sigue siendo en Argentina un serio problema socioeconómico. El Ministerio de Salud reporta altas tasas de EG, lo que la ha transformado en la zoonosis con mayor cantidad de casos registrados. Es considerada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, como una de las zoonosis desatendidas en las poblaciones postergadas.

Con la educación sanitaria de la población expuesta al riesgo de enfermar, el control de la faena y la desparasitación periódica de los perros domésticos, se logró erradicar la EQ en ámbitos insulares, como Islandia, Tasmania y Nueva Zelanda, pero en áreas continentales de Sudamérica, **“no se pudieron repetir estos logros”**.

A mediados de la segunda década del siglo XXI, lamentablemente se siguen enfermando ovinos, caprinos, bovinos, cerdos y llamas, afectando la economía ganadera y manteniendo la oferta de quistes hidatídicos para perpetuar el ciclo de la EQ. Siguen contrayendo la enfermedad las personas, fundamentalmente los niños, no solo en Argentina sino también en otras regiones del mundo (Jensen 2002; Jensen 2006).

De las medidas existentes para prevenir enfermedades infecciosas, la vacunación es la más útil. Las vacunas constituyen un medio eficaz y rentable para prevenir y controlar, o incluso erradicar, enfermedades infecciosas. Si previenen infecciones zoonóticas, las

vacunas veterinarias pueden proteger no sólo la salud de los animales, sino también la del hombre.

La disponibilidad de la vacuna EG95, a escala industrial, abre una nueva perspectiva que, sumada al resto de las medidas de control que cada programa ejecuta, podrían acelerar los tiempos para evitar que se sigan enfermando tanto el ganado, como los seres humanos.

2 I INMUNIDAD EN EL HOSPEDADOR INTERMEDIARIO

Echinococcus granulosus infecta sus hospederos en formas diversas y con algunas variaciones en su ciclo vital. La variabilidad de hospederos intermediarios y de órganos afectados puede influir en la respuesta inmunitaria del hospedador al parásito. Las formas parasitarias que pueden desencadenar esta respuesta inmunitaria en el hospedero intermediario son la oncósfera invasora, el quiste hidatídico maduro y los protoescolices liberados después de la rotura del quiste hidatídico. Algunos aspectos generales de las características inmunobiológicas de la infección por cestodos taenidos en el hospedero intermediario son comunes del grupo e incluyen los aspectos siguientes. (Lightowlers, 1994).

a.- La inmunidad interviene de modo fundamental en la regulación natural de la transmisión. Los sujetos infectados muestran inmunidad intensa contra la reinfección. b.- Los hospederos pueden ser protegidos contra la infección inicial por inmunización con extractos de parásitos inactivados. c.- Los hospederos pueden ser protegidos contra la infección inicial por transferencia pasiva de suero de un hospedero infectado o un hospedero anteriormente inmunizados activamente. d.- Existe un alto grado de reactividad cruzada entre antígenos de diferentes especies de taenias y se reflejó tanto en la inmunización activa como en la transferencia pasiva de inmunidad utilizando antígenos o suero inmune de especies heterólogas. e.- Los anticuerpos en el calostro transfieren la protección de las hembras infectadas a sus crías. También puede transferirse la inmunidad a receptores no infectados por medio de sueros o anticuerpos purificados obtenidos de animales infectados. f.- La vacunación con extractos parasitarios sin refinar genera niveles altísimos de protección contra las reinfecciones. g.- El calostro, el suero de la madre o la transferencia de anticuerpos de los animales vacunados protege a los receptores contra nuevas infecciones.

Gran parte de la información inicial sobre la vacunación contra infecciones por cestodos y sus hospederos intermediarios ha sido producto de estudios detallados en que se utilizó *Taenia taeniaeformis*, y esta especie ha seguido usándose como un modelo útil para investigaciones sobre vacunación contra este grupo de parásitos. (Lightowlers, 2003).

3 I LA VACUNA EN LOS HOSPEDEROS INTERMEDIARIOS

La vacuna ideal, debería permitir inmunizar a hospedadores intermediarios de corta edad mientras aún están protegidos por los anticuerpos que recibieron de sus madres y mantener los niveles de protección con un refuerzo anual.

Es necesario un nivel alto de anticuerpos para destruir cualquier nueva oncósfera que invada el organismo. Si una nueva oncósfera invade el organismo y necesita estimular las células de memoria para producir anticuerpos, cuando éstos estén disponibles, la oncósfera ya se transformó en quiste hidatídico y no será afectada. Los hospedadores intermediarios deben tener anticuerpos circulantes suficientes para matar la oncósfera que pudieran ingerir cuando los animales pastan en ambientes contaminados con materia fecal canina y huevos de *E. granulosus*.

4 I EL LARGO CAMINO RECORRIDO EN LA BUSQUEDA DE UNA VACUNA CONTRA EL PARASITO ECHINOCOCCUS GRANULOSUS

En 1796, Edward Jenner (1749–1823), investigador, médico rural y poeta inglés, realizó la primera inoculación contra la viruela, enfermedad que causaba estragos en el mundo. Un niño de ocho años, fue el primer inoculado con secreción recogida de una pústula vacuna (viruela de vacas) en la mano de una lechera que se había infectado durante un ordeño. Semanas después inoculó de nuevo al pequeño, esa vez con pus procedente de una persona enferma de viruela. El niño quedó indemne, con lo cual se demostró la acción profiláctica de la inoculación contra la viruela humana. E. Jenner nunca imaginó que su descubrimiento salvaría millones de vidas. Dos siglos más tarde, las vacunas siguen siendo una herramienta fundamental en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

a.- La vacuna con líquido hidatídico y protoescólices

En 1927, Félix Agustin Dévé (1872-1951), médico e hidatidólogo francés, describió sus intentos de producir inmunidad artificial experimental, contra *E. granulosus* en conejos. Los conejos fueron inmunizados con la inyección de líquido hidatídico y arena hidatídica de ovejas. Tres meses después del desafío, se encontraron quistes a la observación microscópica (Dévé, 1927).

En la década del 30, Edward L. Turner, E.W. Dennis y D.A. Berberian, del Departamento de Medicina y Parasitología, de la Universidad Americana de Beirut, estudian la posibilidad de producir inmunidad artificial contra *E. granulosus*, en hospederos intermediarios y definitivos. En 1937 publicaron una vacuna experimental en ovejas. Preparan el antígeno con escólices y membranas de quistes del pulmón ovino, llevado a fino polvo por desecación. Inician el trabajo con 70 ovejas preñadas. Sus corderos son inmunizados con 1, 2, 3 y 4 dosis de vacuna aplicada en forma intramuscular. Trabajan con 115 corderos. Vacunados

y controles son desafiados vía oral con 500 y 1000 oncósferas, obtenidas de materia fecal canina. Pasados entre 11 y 12 meses fueron realizadas las necropsias, observándose hígado, pulmón, bazo y riñones. En los quistes de los animales inmunizados se observó paredes engrosadas, calcificación temprana, degeneración de membrana y escólices degenerados. Los resultados obtenidos mostraron que el procedimiento de inmunización no previno la infección, pero si redujo el número de quistes y su tamaño (Turner, 1937)).

Ni Félix Dévé en Francia en 1927, ni Turner y col en Beirut en la década del 30, ni Velarde Perez Fontana en Uruguay en la década del 40, ni Dada y Belino en Nigeria y ni Adrian Bisch en Argentina en la década del 80, logran obtener resultados satisfactorios inyectando antígenos derivados de líquido hidatídico o protoescólices.

b.- La vacuna con huevos y con extractos de oncósferas

Michael Gemmell del Hydatid Research Unit de New Zeland, realizó investigaciones en inmunidad relacionadas con *E. granulosus* en tres estudios realizados en 1964 y 1965. Vacunó en forma intramuscular corderos con huevos y oncósferas, como antígeno bruto, obtenidos de *E. granulosus*, de *Taenia hydatigena* y *T. ovis* de ovinos y de *T. pisiformis* de conejos. Los corderos fueron desafiados posteriormente con los huevos de *E. granulosus*. Se establecieron quistes hidatídicos en los animales vacunados con *Taenias*. Los huevos o oncósferas de *E. granulosus* fueron capaces de inducir una respuesta inmune fuerte (Gemmell, 1966)).

Junto a Soulsby de la Universidad de Pennsylvania, USA en 1996, realizan una revisión sobre el desarrollo de la inmunidad adquirida y el progreso en la inmunización activa. Definen que los próximos estudios deberían conducir a una mejor comprensión de la reacción antígeno-anticuerpo y sus consecuencias sobre la relación huésped-parásito. Platean que investigaciones dirigidas hacia el aislamiento y la caracterización de los antígenos funcionales pueden conducir al desarrollo de vacunas, para uso en programas de salud pública (Gemmell, 1968)).

En 1970, el neozelandés David Heath presenta su tesis doctoral en la Universidad Nacional de Australia sobre la biología del desarrollo de las formas larvales de las *Taenias* que causan EQ y cisticercosis en los mamíferos.

David Heath en la década del 80, junto a Parmeter, Osborn y Lawrence y junto a Osborn demostró un alto nivel de resistencia a la infección oral con huevos de *E. granulosus*, en corderos de raza Romney Marsh de Nueva Zelandia, inmunizados con homogenato de oncósferas. El suero de estos animales inhibió el desarrollo de quistes hidatídicos in vitro. Con la vacunación a base de oncósferas lograron obtener niveles altísimos de protección en ovejas contra la infección con huevos. Dos aplicaciones subcutáneas o más, de oncósferas activadas de *E. granulosus* estimularon la aparición de protección casi completa contra infecciones repetitivas. Las inmunizaciones culminaron con la aparición de masas de quistes en el sitio de la inyección inicial, pero no se observaron tales estructuras en el sitio

en el cual se hicieron las nuevas aplicaciones de oncósferas. Las oncósferas activadas o alguna fase en el desarrollo de parásito antes de los 14 días de vida, estimulan resistencia. (Heath, 1981, Osborn, 1982).

Estos resultados de alta relevancia científica dieron origen al desarrollo posterior de una vacuna formulada **con extractos de oncósferas** del parásito.

El australiano Marshall Lightowlers inicia sus trabajos en inmunología de *T. taeniaeformis* en ratones, como paso previo a una posible vacuna contra *E. granulosus*

La limitante principal de la aplicación práctica de las vacunas para controlar la parasitosis producida por *E. granulosus*, reside en el abastecimiento y la disponibilidad del antígeno. La fuente más potente del antígeno para las vacunas es la oncósfera. Es impráctico considerar, salvo en estudios experimentales, que se podrá contar con suficiente antígeno, preparado desde las oncósferas. Para desarrollar una vacuna de distribución masiva, es esencial identificar los antígenos protectores específicos en la oncósfera de *E. granulosus* (Lightowlers, 1966).

c.- La vacuna recombinante

La tecnología de ADN recombinante permite aislar los genes que codifican la información de las proteínas de interés inmunológico presentes en el patógeno contra el cual queremos desarrollar una vacuna. El gen en cuestión insertado en un vector de clonado contendrá la secuencia de ADN que se desea replicar. De esta manera éste ADN puede incorporarse a las células de otros organismos (bacterias, levaduras, células animales, vegetales) en los que se podrá “expresar” la información de dichos genes obteniéndose grandes cantidades de la proteína en cuestión con fines biotecnológicos.

En 1989, en Nueva Zelanda, se produjo una vacuna a base de antígenos recombinantes, contra la infección por *T. ovis* en ovinos. Fue la primera vacuna recombinante, muy satisfactoria, con eficacia a campo y registrada para la distribución comercial, contra una parasitosis.

Marshall Lightowlers a fines de los 80 y en los inicios de la década del 90 realiza la primera publicación acerca de la creación de una vacuna contra *E. granulosus*, en base a la vacuna contra *T. Ovis*.

La vacuna denominada EG95 fue desarrollada por Marshall Lightowlers, David Heath y colaboradores. Se trata de una proteína recombinante de 16 kDa clonada a partir del ácido ribonucleico mensajero (RNAm) obtenido de huevos del parásito que, expresada como una proteína de fusión con glutatión S-transferasa (EG95-GST) dando como resultado un producto de 40 kDa. La proteína EG95 emulsionada con el adyuvante Quil A, protege frente a la infección por *E. granulosus* al inducir anticuerpos específicos del tipo IgG1 e IgG2 contra la oncósfera del parásito. A través de este mecanismo inmunológico el parásito es eliminado cuando ocurre la infección, antes de poder establecerse en los tejidos del huésped. Es una preparación proteica purificada, no infecciosa, no tóxica, no contaminante,

cuya proteína recombinante EG95 se expresa en *Escherichia coli*.

En 1993, Heath y Lightowlers presentan: **“El desarrollo exitoso de una vacuna recombinante frente a la enfermedad hidatídica”** en el 16° Congreso Internacional de Hidatidología que se realizó en Pekín, China, donde informan a la comunidad científica que desarrollaron una vacuna que protege a los ovinos contra la infección por *E. granulosus*. Dos inmunizaciones de 50µg de antígeno produjeron una protección del 96% frente al desarrollo de quistes hidatídicos, protegiendo a los diez ovinos vacunados ante el desafío con huevos de *E. granulosus*, frente a los ocho ovinos controles.

En 1996, David Heath y Stephen Lawrence publican la identificación de la molécula antigénica EG95 en oncósferas maduras. Definen la secuencia de los polipéptidos antigénicos de la oncósfera que inducen respuesta inmune de anticuerpos, su asociación con la aparición temprana de protección y la lisis de las oncósferas in vitro por la presencia de dichos anticuerpos séricos. Demostraron la relevancia de antígenos nativos de 23, 25, 30, 34 y 40 kDa en la respuesta inmune protectora contra la infección por *E. granulosus*. La confirmación final fue proporcionada por la inmunización de ovinos y su posterior desafío con el parásito. Sólo la fracción de peso molecular en el rango de aproximadamente 23-25 kDa (proteínas EG95), incluyendo los aminoácidos 4 a 77, fue capaz de generar una respuesta inmunológica del tipo IgG que resultó protectora contra la infección por *E. granulosus* (Heath, 1966).

EG95 es una proteína presente en diferentes estadios de *E. granulosus* que tiene una función vital en la biología del parásito. Puede estar implicada en la penetración de los parásitos al epitelio de las vellosidades intestinales. Esta proteína tiene alto grado de conservación en diferentes etapas del desarrollo de *Echinococcus*. El gen que codifica EG95 se expresa en oncósferas, protoescólices y gusanos adultos inmaduros y maduros.

El antígeno protector puede producirse mediante aislamiento de la oncósfera de *E. granulosus* nativo utilizando técnicas de purificación convencionales. Para la producción del antígeno en cantidades industriales, es deseable la producción por técnicas de ADN recombinante.

Con el avance de la ingeniería genética, el equipo liderado por Marshall Lightowlers de la Universidad de Melbourne (Australia) y David D Heath de Ag Research (Nueva Zelanda) lograron clonar el antígeno EG95 en un plásmido vector y expresar la proteína de interés inmunológico en la bacteria *Escherichia coli*. Junto a Laurence, Gauci, Young, Ralson y Maas, en 1966, describen el desarrollo de una vacuna basada en un antígeno recombinante clonado a partir de los huevos de parásitos (oncósfera). Ovinos vacunados con el antígeno designado EG95, fueron protegidas (media 96-98%) contra la EQ luego de la infección en prueba experimental con huevos de *E. granulosus*.

Los ensayos establecieron que la cantidad de antígeno necesario era de 50 mg de proteína EG95 para ovinos y caprinos y mostraron que Quil A fue el adyuvante disponible que promovió el nivel más alto y la mayor persistencia de la protección, con una mínima

reacción en el sitio de la inyección a una dosis de 1 mg. Utilizando el doble de la dosis recomendada superó las pruebas sobre posibles signos de reacciones locales, sistémicas y efectos sobre comportamiento. No se registró aumento de temperatura, reacciones en el sitio de inyección, efectos adversos ni alteraciones del comportamiento significativos al vacunar corderos entre 4 semanas y 8 semanas de edad y hembras en período de gestación. La vacuna se presenta liofilizada y es reconstituida antes de su aplicación, con la finalidad de prolongar su tiempo de almacenaje. Esta vacuna podrá incorporarse a otras vacunas clostridiales, bacterianas o antiparasitario, pero se perderá la capacidad de ser liofilizada.

La vacuna EG95, la primera vacuna recombinante contra EQ, será una nueva herramienta para su control.

5 I LA INCORPORACION DE ARGENTINA A LOS ESTUDIOS CON LA VACUNA EXPERIMENTAL EG95

Marshall W. Lightowlers integra el “Grupo Científico de Trabajo sobre los adelantos en la prevención, el control y el tratamiento de la Hidatidosis” de la organización Mundial de la Salud, y publican: *“Infecciones por Echinococcus: Aspectos inmunobiológicos y de vacunación”*, en 1.994.-

El documento describe los resultados de dos investigaciones independientes, que usaron el antígeno recombinante de oncósferas para vacunar a los ovinos contra infecciones subsecuentes por huevos de *E. granulosus* logrando protecciones del 95% y 97% de protección. En el manifiestan que: *“La investigación por colaboración entre el laboratorio de Parasitología Molecular de la Universidad de Melbourne y Ag Research de Nueva Zelanda han permitido la elaboración de una vacuna definida que protege a los ovinos contra infecciones repetitivas por E. granulosus. Es posible utilizar la vacuna como un medio para controlar la transmisión de los parásitos hidatídicos, en sus huéspedes intermediarios naturales, como parte de las campañas de lucha contra la hidatidosis”*. En la parte final del documento escriben: *“La Universidad de Melbourne y el organismo Ag Research investigan la participación de las compañías comerciales en el refinamiento de la vacuna. Además, será de máxima importancia la colaboración de otros grupos de investigadores que tengan interés en la epidemiología y la lucha contra la enfermedad hidatídica, en la valoración de la vacuna en forma directa “sobre el terreno”, y seguramente será bien recibida”*.

En 1995 el grupo de investigadores integrado por el Bioquímico Eduardo Fernández, el Médico Jorge Lago y los Veterinarios Jorge Iriarte y Oscar Jensen, profesionales del Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut de Argentina, reciben el protocolo y 10 dosis de vacuna experimental EG95 en forma liofilizada, desde la Universidad de Melbourne, Australia. En la chacra N^a 18 de Sarmiento, perteneciente a la Dirección de Ganadería,

Eduardo Fernandez y Oscar Jensen, vacunan los primeros corderos en América. (Lightowlers 1999).

En 1997 se incorpora el Centro Regional de Investigación y Desarrollo Científico Tecnológico (CRIDECIT), de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, con el grupo de la Dra. Paula Sanchez Thevenet.

6 I LOS ENSAYO CON LA VACUNA EG95 EN LA DECADA DE LOS 90

Se realizaron ensayos en estudios experimentales multicéntricos, controlados y aleatorios, bajo un mismo protocolo, en Australia, Nueva Zelanda, China y Argentina. Los resultados de potencia de la vacuna recombinante en ensayos a campo realizados fueron similares y concluyentes, con protección logradas en los animales vacunados respecto a los controles, entre 83% y 99%, para los ensayos con dos dosis de vacuna EG95.

Ensayos realizados en China y en Argentina con animales que recibieron dos dosis de vacunas, con 1 mes de intervalo, y luego desafiados a los 6 y 12 meses posteriores, se logró una protección entre el 82 y 97%. En ensayos realizados en Argentina con una sola dosis y el desafío realizado a los 5 y 12 meses, se logró un 82 y 85 % de protección. En un ensayo realizado en Argentina con 3 dosis se logró una protección del 100%. La tercera dosis logra un nivel más alto de anticuerpos y una mayor protección.

7 I ENSAYOS CON LA VACUNA EG95 EN ARGENTINA

Periodo 1995 – 1999

Los animales de los ensayos fueron corderos de menos de 25 semanas, no expuestos a la infección por *E. granulosus*, que siguieron el calendario sanitario del establecimiento donde se realizó el ensayo. La vacuna liofilizada provista por Marshall W. Lightowlers de la Universidad de Melbourne, fue reconstituida una hora antes con agua destilada y aplicada en forma subcutánea en la ingle y/o la axila, a la dosis de 50 ug de la proteína EG95 y 1 mg de adyuvante Quil A, en un volumen de 2 ml. Los corderos vacunados y testigos fueron desafiados por vía oral con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus*, obtenidos de perros naturalmente infectados, según el protocolo de cada ensayo. Entre los 8 y 14 meses de producida la infección, los ovinos fueron sacrificados bajo condiciones que permitieron el examen detallado de la res y de las vísceras, especialmente el hígado, los pulmones, los riñones, el bazo y el cerebro, que se cortaron en trozos de 1 a 2 mm, en búsqueda de quistes hidatídicos.

Ensayo Argentina N° 1 – Chubut – Sarmiento - 1995: Se inicia en mayo de 1995, con 20 corderos de raza Merino. Diez fueron protegidos con dos dosis de vacuna EG95 con 4 semanas entre ambas dosis. Todos fueron desafiados 4 semanas después. Transcurridos 14 meses de efectuada la infección, todos los ovinos que finalizaron la prueba, (7 del

grupo vacunado y 10 testigos), fueron sacrificados en búsqueda de quistes hidatídicos. En el 100% de los animales testigos (10/10), se encontraron quistes hidatídicos. Fueron detectados 232 quistes hidatídicos. En el grupo vacunado, un ovino (1/7), presentó un (1) quiste hidatídico viable, de 2 mm. La protección resultante fue del 99.4 %.

Lightowlers, Jensen, Fernández y col., publican en 1.999: sobre tres ensayos realizados en ovejas inmunizados con la vacuna experimental recombinante EG95 y desafiados con huevos de E. granulosus viables obtenidos en Nueva Zelandia (ciclo perro / oveja), Australia (ciclo dingo / canguro) y Argentina (ciclo perro / oveja). La vacunación con EG95 confiere un alto grado de protección (rango 96-100% de protección). Los ensayos demostraron que el 86% de las ovejas vacunadas eran completamente libres de quistes hidatídicos viables cuando se examinan aproximadamente 1 año después del desafío. La vacunación redujo el número de quistes viables por 99 % en comparación con los controles no vacunados. Estos resultados sugieren que la vacuna EG95 podría tener una amplia aplicación como una nueva herramienta para su uso en campañas de control de hidatidosis (Lightowlers, 1999).

Ensayo Argentina N° 2 - Chubut – Puesto Blanco - 1996. Se inicia en mayo de 1996, con 20 corderos de raza Merino, de 6 meses de edad, en un campo de 2.500 hectáreas. Diez fueron protegidos con tres dosis de vacuna EG95. Todos fueron desafiados. En el grupo testigo se encontró una media de 92 quistes hidatídicos. En el grupo vacunado no se encontraron quistes. La protección resultante fue del 100%. -

Ensayo Argentina N° 3 - Chubut – Estancia Media Luna - 1997. Se inicia en abril de 1997, con 90 corderos, raza Merino de 6 meses de edad. El objetivo fue evaluar el número de dosis y tiempo de protección. Sesenta corderos fueron protegidos con una dosis de vacuna EG95 y treinta de ellos recibieron una segunda dosis a los 45 días. Treinta quedaron como testigos. Se realizaron desafíos en distintos grupos y tiempos. En los testigos examinados se encontraron una media de 219 quistes. Con una sola dosis de la vacuna se logró una protección del 85 % para la infección con *E. granulosus* a los 3 meses de la última dosis y del 82% a los 12 meses. Con dos dosis de vacuna resultó una protección del 99% para 4 meses y del 98% para 11 meses post vacuna.

Ensayo Argentina N° 4 - Chubut – Sarmiento - 1997: Se inició en mayo del 97, en un lote de 10 ovejas de raza Texel, servidas en el otoño. El objetivo fue evaluar la transferencia calostrual de inmunidad. Las madres fueron protegidas con dos dosis de vacuna EG95 y fueron desafiados sus corderos con 2.000 huevos de *E. granulosus*. La protección resultante fue del 98% hasta los 40 días de vida de los corderos.

Ensayo Argentina N° 5 - Chubut – Sarmiento - 1999: Se inicia en la primavera de 1.999 con ovejas de raza Texel previamente vacunadas. El objetivo fue evaluar la interferencia de la inmunidad calostrual. Se estudiaron los calostros, los sueros de sus corderos y los sueros de corderos hijos de madres no vacunadas. Todos los corderos fueron vacunados con una dosis de EG95, a los tres meses. Por un ensayo k-Elisa se evaluaron

los sueros para determinar los niveles de actividad anticuerpo y por un ensayo inmunoblot los sueros y el calostro para revelar actividad anti-EG95. La inmunidad calostrual no interfirió con la respuesta de anticuerpos en los corderos vacunados.

En 1997 ya se tenían resultados alentadores, que se confirmaron al finalizar las distintas experiencias, a fines del año 1999. A fines del siglo veinte, luego de concluir con éxito los ensayos de Australia, Nueva Zelandia y Argentina, se contaba con una excelente vacuna experimental.

8 I ENSAYOS CON LA VACUNA EXPERIMENTAL EN EL NUEVO SIGLO

Ensayo Argentina N° 6 - Neuquen Junín de los Andes - 2001: Se inició en mayo de 2001, con 40 caprinos, raza Angora de 6 meses de edad, divididos en cuatro grupos, en un establecimiento rural cercano a Junín de los Andes, en el marco del convenio de cooperación científica entre el Ministerio de Desarrollo Social de la Provincia de Neuquén y el Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut. El objetivo fue evaluar en caprinos, la vacuna recombinante EG95, bajo condiciones controladas. Los grupos a, b, y c fueron protegidos con una y dos dosis de vacuna Eg95 producida en 2001, 1999 y 1997 respectivamente y conservadas en forma liofilizada a 4 C°. - Fueron desafiados por vía oral con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus*, obtenidos de perros naturalmente infectados, de la zona sur de Neuquén.

Se comparó la respuesta de anticuerpos anti *E. granulosus* obtenida en caprinos vacunados con EG95, en sueros caprinos que recibieron dos dosis de vacuna EG95, comparados con sueros ovinos de mismas características y tiempos, mediante IgGk-ELISA y Western Blot. Los resultados obtenidos demuestran la presencia de anticuerpos protectivos contra *E. granulosus* en caprinos vacunados, comparable a lo demostrado en ovinos.

A la necropsia no se encontraron quistes hidatídicos en los caprinos vacunados con dos dosis y se encontraron quistes hidatídicos (12 en pulmón y 1 en hígado) en el 15% de los caprinos con una dosis. Se encontraron quistes hidatídicos (159 en pulmón y 65 en hígado) en el 90% de los no vacunados. Los niveles de protección fueron similares a los detectados en ovinos y no se encontraron diferencias significativas en el nivel de protección entre la vacuna producida en 1997, 1999 y 2001.-

Ensayo Chile. Región del Bío-Bío - Chillan: En año 2003 se evalúa un ensayo realizado en la Facultad de Veterinaria de Chillán, ubicado en la VIII región de Chile, realizado en ovinos de raza Suffolk que a la edad de corderos recibieron dos dosis de vacuna EG95 con el adyuvante Quil A, producida en el Ag Reserch de Nueva Zelandia, realizándose el desafío con proglótidos de *E granulosus* obtenidos de perros de la región del Alto Bío Bío. A la necropsia, realizada 13 meses después de la segunda dosis, se detectan 291 quistes en los 10 ovinos testigos y 3 quistes en los doce ovinos vacunados (Vivallo, 2004).

Ensayo	País	Año	Especie	Número animales	Objetivos	Número dosis	% protección
1	Argentina	1995	Ovino	20	Protección vacunal	2	99
2	Argentina	1996	Ovino	20	Protección vacunal	3	100
3	Argentina	1997	Ovino	60	Numero dosis	1	85
3	Argentina	1998	Ovino	30	Numero dosis	2	98
4	Argentina	1997	Ovino	10	Inmunidad calostrual	2	98
5	Argentina	2001	Caprino	20	Protección vacunal	1	84
5	Argentina	2002	Caprino	20	Protección vacunal	2	98
6	Chile	2003	Ovinos	20	Protección vacunal	2	99

Tabla I. Ensayos realizados con la vacuna experimental EG95 en Argentina y Chile.

Heath, Jensen y Lightowlers, en el año 2003, publican una revisión sobre la formulación, aplicación de la vacuna, el progreso en el control de la Hidatidosis, realizando recomendaciones para el uso en los programas de control. Describen la vacuna EG95, que protege a las ovejas, las cabras y bovinos contra la hidatidosis. Describe el trabajo realizado en la formulación, la seguridad, la eficacia de la vacuna, su esquema de aplicación, número de dosis, los desafíos y las necropsias. Describe las dificultades en áreas continentales de los programas que utilizan la desparasitación de los perros. Plantean la utilidad de realizar dos visitas al año a cada establecimiento, realizando la desparasitación de los perros y la vacunación del ganado. Advierten que la vacuna no tiene efecto sobre los quistes establecidos y es esperable que la infección aumenta con la edad.

Concluyen que una estrategia eficaz es comenzar un programa de control mediante la vacunación de todos los animales y que debe ir acompañado de la educación sobre la hidatidosis y el tratamiento antihelmíntico de los perros al menos dos veces en el año (Heath, 2003).

9 | LA VACUNACION EN HUMANOS CONTRA LA ENFERMEDAD HIDATIDICA

Al finalizar el siglo veinte, Marshall Lightowlers en un documento de discusión sobre “La vacunación de los seres humanos contra la hidatidosis”, plantea para las regiones donde no sea posible aplicar la vacuna en los animales o no se puedan ejecutar medidas de control, la necesidad de disponer de una vacuna que se aplique directamente en el hombre. En su opinión, la vacuna de uso animal tendría un excelente potencial para desarrollar la primera vacuna humana eficaz contra una enfermedad parasitaria.

En el año 2000 *Lightowlers, Flisser, Gauci y col., realizan una revisión sobre los progresos de la vacuna contra hidatidosis en los ovinos y la cisticercosis en los bovinos. Tal éxito en los animales fomenta la investigación de la utilización potencial de las vacunas en seres humanos para prevenir la enfermedad hidatídica derivada de la infección por E. granulosus (Lightowlers, 2000).*

En sintonía con dicha intención, el Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut

elabora en el año 2000, y a través del Departamento de Zoonosis conducido por el Méd. Vet. Jorge Iriarte, un proyecto tendiente a solicitar cooperación técnica y financiera para desarrollar una vacuna de uso humano que evitara la enfermedad en la Patagonia. El proyecto partía de la base que las dificultades existentes para controlar la enfermedad mediante los métodos habituales tales como la educación sanitaria, la desparasitación de canes, el control de faena, aconsejaban avanzar en una investigación para encontrar una vacuna que dotara de inmunidad a la población humana susceptible de contraer la enfermedad, fundamentalmente los niños de corta edad. La propuesta, que llegó a ser analizada en el propio Ministerio de Salud de la Nación, nunca logró el financiamiento requerido.

10 | LA VACUNA EXPERIMENTAL EN LOS PROGRAMAS DE CONTROL

Con la vacuna experimental producida en el Ag Research de Nueva Zelanda y en la Universidad de Melbourne de Australia se realizaron ensayos en el marco de los programas de control de Hidatidosis:

a.- China 1996. Vacunación a gran Escala: David Heath realiza un ensayo a gran escala, a campo con desafío natural, en las provincias Qinghai y Xinjiang de China, vacunando 50.000 y 100.000 corderos. La vacuna EG95 protegió al menos 1 año luego de 2 vacunaciones, mientras que 3 vacunaciones pueden proteger 3 ó 4 años. Confirmó la seguridad y eficacia de la vacuna.

b.- Argentina, Chubut. El Chalia. (2007–2013). Vacunación de Ovinos y Caprinos: En la colonia aborigen “El Chalia”, ubicada al suroeste de la Provincia del Chubut, se realizó un ensayo a campo, utilizando la vacuna experimental EG95 provista en forma liofilizada por la Universidad de Melbourne de Australia, con el objetivo de evaluar la vacuna como herramienta de control. A la colonia aborigen, entre los años 1984 y el año 2015, la habitaron un promedio de 20 familias de origen mayoritariamente tehuelche, que en conjunto pastorearon un promedio de 1.500 caprinos y 10.000 ovinos en 30.000 hectáreas. Mantuvieron un promedio de 100 perros, mayoritariamente de razas ovejeras.

En 1984 el programa de control de Hidatidosis, que depende del Ministerio de Salud, inicia en el sur de la provincia del Chubut, sus actividades de control, basadas en la desparasitación periódica de los perros y la educación sanitaria de la población. En la colonia “El Chalia”, en el diagnóstico inicial, mediante la prueba de la arecolina, se detecta que el 55% de los perros tenía el parásito que produce EQ y encuentran perros parasitados en el 73% de las viviendas. El programa de control de la Hidatidosis de la provincia del Chubut, realizó tareas de desparasitación canina y educación sanitaria, en forma ininterrumpida desde el año 1984 al año 2007.

Al inicio del programa de vacunación en diciembre de 2007, el 25% de los perros tenía *E. granulosus s.l.* y había perros parasitados en el 72% de la vivienda, medidos por

la prueba de la arecolina. En el verano, en coincidencia con los trabajos de esquila y los baños sanitarios obligatorios, se realizó la aplicación de la vacuna, a cargo del Ministerio de Salud, contando con la colaboración de técnicos de Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (Senasa). En las 7 temporadas de vacunación se tuvieron dificultades para vacunar los ovinos y los caprinos, de todos los establecimientos. También para vacunar todos los ovinos y caprinos, de cada establecimiento: también para aplicar las dos dosis a corderos y chivos. En la última evaluación de la situación hidatídica de la colonia “El Chalia”, realizada dos años después de finalizado el programa de vacunación, en abril de 2015, por la prueba de la arecolina se encontraron dos perros (2%) con *E. granulosus s.l.*, que pertenecía a dos (11%) viviendas.

Año	Herramientas de control aplicada	Prueba Arecolina	% Perros con Eg	% Viviendas con perros con Eg
1984 / 2006	Desparasitación. Educación	1984	55	73
2007 / 2013	Desparasitación. Educación. Vacunación de ovinos y caprinos	2007	25	72
2014 / 2015	Desparasitación.	2015	2	11

Tabla 2. Medidas de control en la colonia aborigen “El Chalia”, período 1984 / 2015.

La vacuna fue eficaz para evitar que en los ovinos y caprinos se desarrollen quistes hidatídicos y que luego de la faena domiciliaria los perros desarrollen *E. granulosus s.l.*, al ingerir sus vísceras.

c.- Argentina Río Negro. (2009 – 2015), Vacunación de Ovinos: En el año 2009 la provincia de Río Negro inicia un ensayo de control con vacuna producida en la Universidad de Melbourne, de Australia, con el objetivo de evaluar el impacto de la introducción de la vacuna EG95 en la interrupción del ciclo de transmisión y analizar la factibilidad técnico operativa de su aplicación en condiciones de campo. El programa se aplica en el sur de la Provincia de Río Negro en un área con cuatro comunidades aborígenes, estableciendo un área vecina y de similares características como área control, donde no se aplicó la vacuna.

El programa de control con la vacuna incluye solo al ganado ovino, quienes recibieron dos dosis como cordero y una sola dosis de refuerzo a 1-1,5 años de edad. Se logra una reducción estadísticamente significativa del 62% en la prevalencia de la infección, en el número de granjas infectadas, en el número de quistes / animal infectado, en el tamaño de los quistes de los animales vacunados en comparación con los controles no vacunados de la misma edad. Se plantea las dificultades encontradas para aplicar la vacuna y se concluye que la vacuna fue capaz de prevenir la infección (Larrieu, 2013; Larrieu, 2015).

11 | LA BUSQUEDA DE UN LABORATORIO PRODUCTOR DE LA VACUNA EN SUDAMERICA

En 1999 se inicia la búsqueda de un laboratorio que quisiera producir la vacuna en forma industrial, visitando laboratorios productores de productos veterinarios y médicos, de Argentina, Uruguay y Chile. La mayoría de los directores técnicos se interesaron en la vacuna experimental EG95, la primera vacuna contra un parásito que afecta a los animales y al hombre, pero solo Biogénesis y Rosenbuch de Argentina, manifiestan interés en producir la vacuna. También se visitaron los Ministerios de Salud y de Ganadería de Argentina.

En 2001, el laboratorio de productos veterinarios Biogénesis de Argentina firma un acuerdo de confidencialidad con el Laboratorio de Parasitología Molecular de la Universidad de Melbourne en Australia y el Centro de Investigación Animal de Nueva Zelanda, por los derechos de la vacuna. Años después desisten del proyecto, por considerarlo “no rentable”.

En 2008 el laboratorio Tecnovax SA de Argentina se interesa en la vacuna y firma un acuerdo comercial con la Ag Research de Nueva Zelanda y la Universidad de Melbourne de Australia, iniciando posteriormente los trámites ante el SENASA Argentina, para producir y comercializar la vacuna en toda América y Europa.

En 2009 el Centro de Virología Animal del ICT-Milstein, perteneciente al Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET de Argentina y bajo la dirección de los investigadores Jose La Torre y Verónica Poggio, inicia la transferencia de la tecnología desde la Universidad de Melbourne de Australia y del Ag Research de Nueva Zelanda, con el objetivo de desarrollar la vacuna recombinante EG95 en Argentina, asegurando su efectividad y su bioequivalencia con la vacuna experimental EG95, logrando una vacuna adaptada a las necesidades de la región sudamericana. Esta tarea fue realizada con el apoyo de la Agencia Nacional de Promoción Científica.

12 | LA PRODUCCION DE LA VACUNA A ESCALA INDUSTRIAL EN ARGENTINA

En enero de 2011 el Registro Nacional de Productos Veterinarios dependiente del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), aprueba el registro de la vacuna Providean Hidatil EG95® del laboratorio argentino Tecnovax.

Providean Hidatil EG95®, es la primera vacuna recombinante de uso veterinario contra la enfermedad hidatídica, con producción a escala industrial. Tecnovax SA es una compañía biofarmacéutica que desarrolla, produce y comercializa vacunas y productos biológicos para sanidad animal, fundada en el 2003.

Providean Hidatil EG95®, es una vacuna recombinante, proteica, altamente estable, segura y amigable con el medioambiente. Contiene 50 ug de proteína recombinante por dosis, emulsionada con 0,125 mg/dosis de saponina y con adyuvante oleoso Montanide ISA70. Es producida en células procariotas que expresan en su espacio intracelular la proteína EG95. El gen que codifica la proteína EG95 fue clonado a partir del material

genético presente en huevos de *E. granulosus* y expresado en bacterias *Escherichia coli*, las cuales fueron posteriormente inactivadas. La bacteria *Escherichia coli* transformada con un plásmido vector de expresión que porta los genes de la proteína glutatión S-transferasa del *Schistosoma japonicum* (GST) y EG95 bajo control del promotor inducible por isopropil tio-b-D-galactósido (IPTG,) produce grandes cantidades de la proteína de fusión EG95 de aproximadamente 40 kDa (el tamaño de EG95 sin GST es 16 kDa) en el citoplasma bacteriano como cuerpos de inclusión. La proteína recombinante EG95, es posteriormente solubilizada y purificada dando lugar al antígeno recombinante el cual se caracteriza por métodos bioquímicos, inmunológicos y moleculares para garantizar la calidad del producto obtenido.

La vacuna recombinante formulada con el antígeno purificado no es patogénica, no contiene microorganismos que pongan en peligro la seguridad del animal vacunado. No usa pesticidas, ni químicos. Es inocua y segura. Puede aplicarse a hembras preñadas. Puede aplicarse en animales con EQ, porque se puede distinguir mediante análisis serológicos animales vacunados de infectados. La vacuna protege a los hospederos intermediarios por al menos un año, previene que los parásitos lleguen a los perros y éstos diseminen los huevos, reduce la biomasa parasitaria en el medioambiente, interrumpe el ciclo de la enfermedad y evita que las personas contraigan la enfermedad.

En septiembre 2011 el laboratorio de productos biológicos Tecnovax SA, junto a los Ministros de Ciencia, de Industria, de Agricultura y Ganadería, de la República Argentina, anuncian la puesta en el mercado de la vacuna recombinante denominada Providean Hidatil EG95®, **la primera vacuna efectiva contra un parásito, disponible para su utilización por los propietarios de ganado y los programas de control.**

13 | LOS ENSAYOS CON LA VACUNA EG95 PRODUCIDA EN ARGENTINA

Con la vacuna recombinante EG95 producida en el Centro de Virología Animal. CEVAN- ICT MILSTEIN-CONICET, de la ciudad de Buenos Aires, se realizó un ensayo en ovinos.

1.- Comparación de distintas formulaciones y adyuvantes en ovinos

Ensayo Argentina N° 1. Chubut, estancia La Isla (2009–2015).

En mayo de 2.009, en la estancia “La Isla”, en Península Valdez (Chubut), se inicia un ensayo con el objetivo de monitorear la inmunidad conferida por la vacuna EG95 producida en Argentina y la vacuna experimental EG95 producida en Australia. Fue realizado en una región típica de la meseta patagónica sur, con escasas precipitaciones, inviernos fríos y veranos calurosos. Los animales cumplieron el ciclo reproductivo y productivo de la majada del establecimiento. Participaron cincuenta ovinos, divididos en cuatro grupos,

que recibieron 50µg de EG95 por dosis, con adyuvante acuoso Hidróxido de Aluminio, con adyuvante oleoso Montanide, ambas producidas en el CEVAN – CONICET de Argentina y con adyuvante saponina Quil A, producidas en la Universidad de Melbourne de Australia. Un grupo recibió un placebo. Los animales recibieron cuatro dosis de vacuna (V1, V2, V3 y V4) a los 01, 32, 455 y 1405 días. El ensayo duró 2.122 días, 69 meses o casi 6 años y para su evaluación fue dividido en dos etapas:

a.- Seguimiento serológico (2009-2013)

Al día 1405 del ensayo, a la edad de 55 meses de los ovinos, fueron evaluados los títulos de IgG anti-Eg95 inducidos en ovinos inmunizados con 2 y 3 dosis de distintas formulaciones del antígeno EG95. (Técnica ELISA). Sus resultados permitieron determinar que la inmunidad conferida por la vacuna EG95 producida en Argentina, con adyuvante oleoso Montanide ISA70, denominada Oleosa CEVAN, medidas en muestras de sangre a los 32, 57 y 455 días luego de aplicada dos dosis (V1 y V2) y a los 730 y 1405 días luego de aplicada un refuerzo anual (V3) fue equivalente a la vacuna experimental de Australia. La vacuna EG95 con adyuvante oleoso, fue superior a la formulación con adyuvante acuoso Hidróxido de Aluminio, denominada Acuosa CEVAN. Su horizonte de protección luego de aplicada la tercera dosis (V3) es superior a los dos años.

b.- Desafío y necropsia (2013-2015)

La segunda parte del ensayo se inicia al día 1405, con la aplicación de una cuarta dosis (V4) a 16 ovinos. El desafío fue realizado por vía oral a 40 ovinos, con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus s.l.*, obtenidos de perros naturalmente infestados, luego de 38 días de aplicada la cuarta dosis (V4) y luego de 989 días de aplicada la tercera dosis en 15 ovinos (V3). La necropsia para evaluar el número de quistes hidatídicos viables y no viables, fue realizada a los 32 ovinos que finalizaron el ensayo, en marzo del 2015. En los tratamientos con tres dosis (V3) y el desafío a los 33 meses (988 días), dando el máximo de chances al parásito, la formulación con adyuvante oleoso dio una protección del 85%, reduciendo el número de quistes viables, en comparación al control negativo. En los grupos de ovinos con cuatro dosis (V4) y el desafío al mes (38 días), dando el máximo de chances a la vacuna, se logró una alta protección con las tres formulaciones, en comparación al control negativo. Se logró una protección del 94% con la vacuna de Australia, del 95% con la oleosa de Cevan, y 88% con la vacuna acuosa de Cevan.

Conclusiones: Todas las formulaciones lograron reducir la biomasa de quistes disponibles con capacidad de infestar a los perros. La inmunidad a largo plazo luego de tres dosis (V1 y V2 como cordero) y un refuerzo (V3), con el desafío 33 meses después, con aproximadamente 2.000 huevos de *E. granulosus s.l.*, no protege plenamente. La vacuna producida en Argentina con adyuvante oleoso logró mejor protección que la vacuna con

adyuvante acuoso. La protección inducida por la vacuna oleosa producida en Argentina y la vacuna experimental producida en Australia, fueron equivalentes (Heath, 2012; Poggio, 2016).

Con vacuna recombinante EG95 de producción industrial, realizaron ensayos en ovinos (3), bovinos (1) y llamas (1), vacunados con Hidatil EG95 (50 µg Eg95, 0,125mg saponina, Montanide ISA 70 Seppic/dosis/mL) producida en Argentina, con vacuna recombinante experimental EG95 australiana (50 µg Eg95, 1 mg QuilA/dosis/mL) y un placebo (adyuvante oleoso). (Tabla N° 3)

2.- Inmunidad en Ovinos

Ensayo Argentina N° 2. Buenos Aires, Brandsen. (2011-2012)

Se inició en noviembre del 2011, en dos lotes de 14 y 29 corderas y ovejas de raza Merino, en Estación Gomez y Coronel Brandsen, en Provincia de Buenos Aires. Finalizo en noviembre de 2012. Los animales fueron separados en tres grupos: Control (n=15), vacunados con Vacuna Hidatil EG95 (50ug Eg95, 0,125mg saponina, Montanide ISA 70 Seppic/dosis/mL) producida en Argentina (n=20) y vacunados con vacuna recombinante experimental EG95 australiana (50ug Eg95, 1 mg QuilA/dosis/mL) (n=15). Los animales fueron inmunizados con 2 dosis de cada vacuna EG95 por vía subcutánea en la región inguinal y se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60, 180 y 360 días post primo vacunación. El monitoreo de producción de anticuerpos IgG anti-EG95 en los animales vacunados y controles fue realizado mediante estudios serológicos seriados por técnica de ELISA. Luego de 2 dosis, los grupos vacunados ya sea con Providean Hidatil EG95 o vacuna australiana, mostraron títulos séricos que persistieron por 12 meses, mostrando un pico a los 60 dpv. No se observaron diferencia significativa entre los niveles de anticuerpos inducidos por las distintas formulaciones, ni en los títulos de anticuerpos detectados. Se asocia con un alto grado de protección que el grupo de ovinos vacunados, presentan una absorbancia de anticuerpos cercana o mayor a 0.8 (dil 1:200).

3.- Inmunidad en Llamas

Ensayo Argentina N° 3. Jujuy, Abra Pampa (2011 – 2013)

Se inició en septiembre de 2011, en un lote de treinta llamas (*Lama glama*), en las instalaciones del INTA Abra Pampa, departamento Cochínoca, Provincia de Jujuy. Los departamentos Cochínoca y Yavi, de la Puna Argentina, concentran la mayor cantidad de llamas y ovinos de la Puna, todos pertenecientes a pequeños productores y la Hidatidosis es la principal zoonosis. Es el primer ensayo realizado en el mundo con la vacuna EG95 ya sea de origen industrial o experimental en camélidos sudamericanos domésticos. Tres grupos de Llamas menores de 8 meses, fueron vacunadas a días 0, 30 y 439

días con 3 dosis de la vacuna EG95 recombinante Hidatil EG95 (50ug Eg95, 0,125 mg saponina, Montanide ISA 70 Seppic/dosis/mL) producida en Argentina (n=10), con vacuna recombinante experimental EG95 producida en Australia (50ug Eg95, 1 mg QuilA/dosis/mL) (n=10). El grupo control (n=10) recibió solo placebo (adyuvante oleoso). La vacunación se realizó en la cara interna del muslo por vía subcutánea. En la primera dosis se utilizó la zona derecha y en la segunda dosis la izquierda, con jeringas individuales descartables tipo insulina. Los cambios en la temperatura corporal, el comportamiento y reacciones en el sitio de inyección fueron observados y registrados, por los veterinarios del INTA. No se registró aumento de temperatura, ni alteraciones del comportamiento ni reacciones comparando el grupo control de animales con el grupo vacunado de la misma edad.

Se tomaron muestras de sangre a los 0, 30, 60, 180, 439 y 764 días post primo vacunación. El estudio consideró la inmunogenicidad inducida por la vacuna Hidatil EG95 y su comparación con la vacuna experimental australiana. Las diferencias entre los niveles de anticuerpos séricos inducidos por la vacuna industrial EG95 presentan diferencias no significativas (>0,05) comparados con la formulación experimental. Luego del refuerzo, los títulos séricos aumentan y son de similar magnitud (439 dpv) a los observados al día 30 (con una dosis) en los animales vacunados con ambas formulaciones y a 764 dpv son aún mayores que los observados al día 30 con 1 dosis y similares a los observados a los 180 días respectivamente. Se observa que los animales vacunados con la formulación EG95 argentina indujeron niveles y títulos de anticuerpos significativos y mayores a los obtenidos en el grupo control y similares a los de la vacuna australiana. (Poggio, 2016)

Ensayo	Provincia	Año	Especie	Número animales	Número dosis	Via aplicación
2	Buenos Aires	2011	Ovinos	50	1	SC
3	Jujuy	2011	Llamas	30	3	SC
4	Buenos Aires	2013	Bovinos	65	2	SC
5	Chubut	2013	Ovinos	30	2	SC
6	Chubut	2013	Ovinos	30	2	SC

Tabla 3. Ensayos con vacuna de producción industrial en ovinos, bovinos y llamas.

4.- Inmunidad en Bovinos

Ensayo Argentina N° 4. Buenos Aires, C. de Areco, (2013 – 2014)

Se inició en abril de 2013, en un lote de 65 bovinos de raza Hereford, en la localidad de Rawson, Carmen de Areco, Ruta 51, km 146, Provincia de Buenos Aires, con el objetivo de determinar la dosis efectiva y segura de la vacuna EG95, en bovinos.

Se separaron del rodeo, sesenta y cinco (n=65) bovinos (*Bos taurus*) menores de 6 meses de raza Hereford, con aproximadamente tres meses de edad y se identificaron con caravana. Los animales siguieron el plan de manejo y sanitario del establecimiento donde se realizó el ensayo. Se formaron 7 grupos de 5 animales, tomados al azar, los cuales fueron inmunizados a 0 y 30 días, con distintas formulaciones: con 100ug, 150ug, 200ug, y 300ug de EG95, con 1,4 y 2,1 ml de Montanide ISA70 y con 0.250mg y 0.375mg de saponina. La vacuna se administró por vía subcutánea en el tercio medio superior de la tabla del cuello. La primera dosis de la derecha y la segunda en la izquierda, con jeringas individuales descartables. Cambios en el comportamiento, temperatura corporal y reacciones en el sitio de inoculación, fueron observados y recopilados, a las 2, 6, 24, 48, 72 hs y a día 4, 5, 6 y 7 días de colocada la primera y segunda dosis de la vacuna. Se tomaron muestras séricas en los días 0, 30, 60 y 180 días y se determinó el nivel de anticuerpos séricos anti EG95 en cada grupo de animales: vacunados y testigos a los diferentes tiempos por técnica de ELISA.

Conclusión: Por los estudios de seguridad y evaluación dosis–respuesta, la formulación con 100ug de EG95 y adyuvante oleoso con 0.250mg saponina y 1,4 ml de Montanide ISA70, en un volumen de 2 ml, resultó ser la más segura y eficaz, para la aplicación en bovinos.

5.- Edad de aplicación de la primera dosis en ovinos

Ensayo Argentina N° 5. Chubut, Sarmiento (2012–2013)

Los rumiantes se caracterizan por su capacidad para alimentarse de pasto. El cordero nace con su aparato digestivo adaptado a una dieta láctea, propia de un no-rumiante. Paulatinamente van transformando su alimentación, al comenzar a ingerir pasto alrededor de las tres semanas de vida, para ser rumiante adulto a las ocho semanas. Al momento de ingerir pasto, comienza su riesgo de ingerir huevos de *E granulosus*, debiendo estar protegido por los anticuerpos calostrales o anticuerpos inducidos por la vacuna.

Con el propósito de testear la seguridad y eficacia de la vacuna administrada en ovinos a partir de las cuatro semanas de vida, se formarán 3 grupos de 10 corderos de raza Merino, tomados al azar del corral, identificados con doble caravana, con aproximadamente 4 semanas de edad, pertenecientes al Centro de Investigación en Zoonosis en Sarmiento, Chubut. A cada grupo se les administró la vacuna Providean Hidatil EG95®, la vacuna recombinante australiana EG95-GST y un placebo sin antígeno proteico EG95 respectivamente. Se midió la inmunidad conferida en muestras de sangre tomadas a los 0, 30 y 60 días post vacunación, mediante un ELISA para detección de anticuerpos séricos anti-EG95. Los niveles de anticuerpos detectados fueron equivalentes para las dos formulaciones y similares a los obtenidos en los ensayos con aplicación de las vacunas a partir de los tres meses. No se observaron cambios en la temperatura corporal,

el comportamiento y reacciones en el sitio de inyección, en los días posteriores a las dos vacunaciones.

6.- Inmunidad calostrual en Ovinos

Ensayo Argentina N° 6. Chubut (2012 – 2013)

Con el objetivo de detectar la presencia, en función de la edad, de los anticuerpos (Ac) anti-EG95 transferidos por el calostro, en corderos nacidos de madres vacunadas con Providean Hidatil EG95® y determinar el momento ideal para la aplicación de la primera dosis de vacuna, ovejas Merino destinadas a vientre del Centro de Investigación en Zoonosis en Sarmiento, Chubut, fueron divididas en dos grupos: M1: una única dosis de vacuna 45 días antes de la fecha de parición; y M2: primera dosis 30 días antes de la fecha de servicio, y la segunda dosis 45 días antes de la fecha de parición. Después del parto, y durante 28 días, se extrajo suero y calostro/leche en cada grupo. Se definieron dos poblaciones de corderos recién nacidos: C1 y C2 según fueran hijos de M1 o M2. Inmediatamente después del nacimiento, y durante 90 días, se extrajeron muestras de suero. Se determinaron los títulos de anticuerpos anti-EG95 para cada muestra de cada grupo de madres (suero/calostro) y corderos (suero) en diferentes tiempos. Se observó que en todos los animales expuestos a dos dosis de vacunación los títulos séricos de Ac IgG anti EG95 fueron significativamente mayores a los expuestos a una única dosis. En el suero de los corderos el pico máximo de Acs se detectó a las 24 hs posteriores al parto, manteniéndose en niveles protectivos altos hasta los 28 días y con niveles protectivos hasta el día 75. Los resultados indican que los Acs IgG anti-EG95 se concentran significativamente en el calostro de las ovejas previo al parto originándose la transferencia efectiva de los anticuerpos al cordero. Teniendo en cuenta la persistencia en suero de los Ac vacunales adquiridos por los corderos en forma pasiva, sería ideal iniciar la vacunación a partir de la cuarta semana de vida de los corderos hijos de madres vacunadas.

14 | MONITOREO DE LA INMUNIDAD ALCANZADA POR LA VACUNA

La potencia y eficacia de la vacuna se determina a través del desafío de los animales vacunados con huevos de *E. granulosus* y su posterior necropsia para determinar la reducción en el desarrollo y número de quistes hidatídicos viables con respecto a los animales no vacunados. Este ensayo es el “gold estándar” para evaluar el grado de protección del inmunógeno. Es una prueba que lleva aproximadamente 18 meses, desde la vacunación de los animales, el desafío (infestación) con *E. granulosus* hasta el desarrollo de los quistes, con la desventaja de mantener animales infestados y sacrificarlos al final del ensayo.

a.- Monitoreo de la producción de anticuerpos anti EG95

Por estudios serológicos podemos medir el nivel de anticuerpos vacunales producidos por la vacuna y también estimar la cobertura lograda por los vacunadores, en la aplicación de la vacuna. El monitoreo de producción de anticuerpos IgG anti-EG95 en los animales vacunados y controles es realizado mediante estudios serológicos seriados por técnica de ELISA.

Procedimientos ELISA: Se sensibiliza una placa de ELISA con antígeno EG95 (similar al utilizado en la formulación de la vacuna). Los sueros se diluyen y se incuban en esta placa para que se produzca la reacción Ag-Ac. Después de varios lavados se agrega una Ig anti ovino marcada con una enzima peroxidasa. Esta va a acoplarse en las muestras en que se produjo la reacción Ac-Ac. La enzima se enfrenta con un sustrato productor de color, este color se mide con un lector de placas. La intensidad del color (DO) es directamente proporcional a la concentración de Ac de la muestra. Se grafican los valores de DO para cada uno de los muestreos y así visualizar el nivel de los mismos a media que transcurre el tiempo.

b.- Test de la oncósfera

Debido a que la protección inducida por la vacuna esta medida por anticuerpos específicos anti-EG95 a través de su unión al complemento y éstos tienen la capacidad de lisar oncósferas activadas “in vitro”, el diseño, desarrollo y estandarización del “Test de la Oncósfera” permitirá evaluar el grado de protección inducido por los Ac específicos, evitando la infestación con huevos de *E. granulosus* y la necropsia de animales involucrados en los ensayos.

15 | ESQUEMA Y DURACION DEL PROGRAMA DE VACUNACION

Para determinar el esquema y las fechas de vacunación, a utilizar en cada establecimiento o región bajo programa, debemos tener en cuenta el riesgo de contraer EQ, el ganado a vacunar, el tipo de manejo del ganado, las condiciones climáticas y los calendarios sanitarios y de manejo.

El esquema “ideal”

Al inicio del programa, vacunar a todos los animales susceptibles dos veces, con aproximadamente un mes de diferencia, incluyendo los animales jóvenes en el momento del destete. En el segundo año y posteriores, vacunar a todos los animales recién nacidos dos veces, aproximadamente con un mes de diferencia. Una sola vacunación de refuerzo a todos los animales vacunados previamente. Si se ingresan animales al establecimiento, vacunar con dos dosis, con un mes de diferencia. (Marshall Lightowlers, Seminario de Hidatidosis, Santiago de Chile, 2016)

En rumiantes menores en Patagonia Sur

En el inicio del esquema de vacunación aplicar dos dosis a todos los animales. La primera en los trabajos previos a la parición y la segunda en la esquila. Los corderos y chivitos recibirán la primera dosis en la señalada. Durante los trabajos de esquila de los adultos, se aplica la segunda dosis a los corderos y chivitos y se completa el esquema en el resto de los rumiantes menores. En zonas de alto riesgo aplicar un refuerzo anual a todos los rumiantes en los trabajos previos a la parición; con el objetivo de fortalecer la inmunidad calostrual y proteger a los rumiantes menores que pastan en los potreros cercanos a los cascos y/o puestos, que generalmente son los animales de mayor valor, como los reproductores y animales de consumo. En zonas de bajo riesgo aplicar un refuerzo anual a las madres en los trabajos previos a la parición. En las chacras, granjas y pequeños establecimientos, donde se practica el encierro nocturno y/o que los rumiantes menores pastan cerca de la vivienda del productor y sus perros, los animales deberían mantener un nivel de anticuerpos protectivos y los corderos y chivitos recibir la primera dosis a las 4 semanas de nacidos. En los sistemas de veranada-invernada los rumiantes menores deberán iniciar los arreos hacia las veranadas, con un nivel alto de anticuerpos; con la segunda dosis y/o el refuerzo anual aplicado.

En rumiantes menores y mayores en zonas endémicas

En el inicio del programa de control utilizando la vacuna, a partir del mes de vida aplicar la primera dosis de vacuna a corderos, chivos y terneros. Al menos treinta días después, aplicar la segunda dosis. A los animales adultos aplicar una dosis. En los años posteriores, a partir del mes de vida aplicar la primera dosis a corderos, chivitos y terneros y al menos treinta días después aplicar la segunda dosis. Aplicar un refuerzo anual a todos los animales. A las madres para asegurar la transferencia de inmunidad calostrual y a los machos castrados, porque desde este grupo sale la mayoría de los animales destinados a la faena familiar.

La duración del programa de vacunación

Como la vacuna no afecta a los quistes hidatídicos establecidos en los animales, el esquema de vacunación se debe mantener durante los años necesarios para la reposición de todo el ganado del establecimiento. Esta reposición es diferente según el tipo de ganado, el sistema productivo y el manejo de los animales. Influyen las ventas y compras de animales, el estado de los pastizales y las condiciones climáticas, que son distintas año a año, para cada región.

16 | LA VACUNA RECOMBINANTE DE PRODUCCION INDUSTRIAL EN LOS PROGRAMA DE CONTROL

En el año 2016, a 90 años de que el médico e hidatidólogo francés Félix Agustín Dévé, publicará su primer trabajo, el producto de muchos técnicos e investigadores, y de la industria farmacéutica veterinaria, se comenzó a aplicar dentro de las actividades planificadas por los programas de control de Hidatidosis, con el objetivo de evitar que los niños se enfermen de EQ.

a.- El mayo de 2016, en el predio Miraflores, ubicado en el sector de Cerro Galera Chico, cercano a la localidad de Balmaceda, en la provincia de Coyhaique, de la XI Región Aisén de la República de Chile, se aplicó a una oveja adulta de raza Texel, la vacuna recombinante EG95 de distribución industrial. De esta forma la división Protección Pecuaria Regional, del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) de la Región de Aysén dió inicio al programa de control de la Hidatidosis, coordinado por el Veterinario Tomas Chacon, que incluye 4.000 ovinos, en 30 rebaños, distribuidos en Galera Chico, en la localidad de Balmaceda y El Maitén, en la comuna de Cochrane, XI Región Aisén, Chile, utilizando la vacuna Providean Hidatil EG95®, como medida de control.

b.- En noviembre de 2016, en el Alto Bio Bio, VIII Región de la República del Chile, zona de pequeños productores, la mayoría Pehuenches, con casos de Hidatidosis en chicos, el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), incluyó la vacunación como herramienta de control, en el programa de control de la hidatidosis, donde el Seremí Salud realiza atención en las personas y desparasita los perros y los municipios realizarán control de la población canina. El programa de vacunación incluye 15.000 ovinos y 1400 productores y es dirigido por el veterinario Guido Merino Rubilar del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Se aplicaron 29.000 dosis de vacunas entre los meses de septiembre y mayo 2016, 17, 18 y 19. con coberturas superiores al 90%.

c.- En julio de 2017, en la Isla del Rey, región de Los Ríos, en Chile, fueron inmunizados contra la Hidatidosis, ovejas de pequeños agricultores. La Universidad Austral de Chile busca eliminar EQ en Isla del Rey, con un programa de control de hidatidosis, dirigido por el Profesor Rafael Tamayo, que incluye desparasitación de los perros, educación de la población y vacunación de los ovinos.

17 | CONTROL DE HIDATIDOSIS CON LA VACUNA RECOMBINANTE EG95

La incorporación de acciones directas de control en los ovinos, bovinos, llamas y caprinos, que prevengan la infección y disminuyan la oferta de quistes hidatídicos para los perros, abre nuevas perspectivas a los programas de control, al posibilitar atacar al ciclo de la enfermedad hidatídica en un nuevo frente, lo que va a permitir lograr un control sostenido de la enfermedad en el tiempo. De las medidas existentes para prevenir enfermedades infecciosas, **la vacunación es sin duda la más útil.**

La vacuna contra EQ aplicada en los hospederos intermediarios, permitirá a los programas de control de la EQ **disminuir** el tiempo en controlar la enfermedad en su territorio, al poder atacar el ciclo de la enfermedad en un nuevo frente, esto a su vez permitirá reducir la oferta de quistes hidatídicos disponibles para los hospederos definitivos y por ende disminuir la biomasa parasitaria disponible para los hospederos intermediarios, ayudando así a **reducir el riesgo de enfermar de las personas**.

La vacuna contra EQ aplicada en el ganado permitirá a los productores agropecuarios contar con una nueva herramienta para **controlar la enfermedad** en su establecimiento o campo, que deberá sumar, a las hoy disponibles, como el control de la faena, la desparasitación periódica de los perros y la educación sanitaria.

REFERENCIAS

Dévé, F. 1927.- *Essai de Vaccination Anti chinococcique par de Sable Hydatique Tyndalise*. Compt. rend. Soc. de biol., 97: 1130-1131

Gemmell MA. **Immunological responses of the mammalian host against tape-worm infections IV. Especificidad de especie de embrión hexacanto en la protección de ovejas contra Echinococcus granulosus**. *Inmunología*. 1966; 11.: 325-33

Gemmell MA , Soulsby EJ. *The development of acquired immunity to tapeworms and progress towards active immunization, with special reference to Echinococcus spp.* . Bull World Health Organ 1968; 39 (1): 45-55.

Heath DD, Parmeter SN, Osborn PJ, Lawrence SB. **Resistance to Echinococcus granulosus infection in lambs**. *J Parasitol*. 1981 Dec;67(6):797-99.

Heath DD, Lawrence SB. **Antigenic polypeptides of Echinococcus granulosus oncospheres and definition of protective molecules**. *Parasite Immunol*. 1996 Jul;18(7):347-57.

Heath DD, Koolaard J. **Serological monitoring of protection of sheep against Echinococcus granulosus induced by the EG95 vaccine**. *Parasite Immunol*. 2012 Jan;34(1):40-4. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01341.x.

Heath DD, Jensen O, Lightowlers MV. **Progress in control of hydatidosis using – a review of formulation and delivery of the vaccine and recommendations for practical use in control programmes**. *Acta Tropica*. 2003; 85 133-143

Jensen O, Fernández E. **Inmunización en el hospedador intermediario. Desarrollo de la vacuna recombinante EG95**. En: *Situación de la Hidatidosis-Echinococcosis en la República Argentina*, Denegri GM, Elissondo MC, Dopchiz MC (Ed) Editorial Martín, Mar del Plata 2002; pp 51-55

Jensen O, Sanchez P y Lightowlers M. **La vacuna EG95, diez años después**. En *Temas de Zoonosis III*, Editor Asociación Argentina de Zoonosis Buenos Aires 2006. 35-42

Larrieu E, Herrero E, Mujica G, Labanchi JL, Araya D, Grizmodo C, Calabro A, Talmon G, Ruesta G, Perez A, Gatti A, Santillán G, Cabrera M, Arezzo M, Seleiman M, Cavagión L, Cachau MG, Alvarez Rojas CA, Gino L, Gauci CG, Heath DD, Lamberti R, Lightowlers MW. **Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: early impact and preliminary data.** Acta Trop. 2013 Aug;127(2):143-51.

Larrieu E, Mujica G, Gauci CG, Vizcaychipi K, Seleiman M, Herrero E, Labanchi JL, Araya D, Sepúlveda L, Grizmodo C, Calabro A, Talmon G, Poggio TV, Crowley P, Cespedes G, Santillán G, García Cachau M, Lamberti R, Gino L, Donadeu M, Lightowlers MW **Pilot Field Trial of the EG95 Vaccine Against Ovine Cystic Echinococcosis in Rio Negro, Argentina: Second Study of Impact.** PLoS Negl Trop Dis. 2015 Oct 30;9(10): e0004134. doi: 10.1371/journal.pntd.0004134. Collection 2015.

Lightowlers MW. **Infecciones por Echinococcus: Aspectos inmunobiológicos y de vacunación.** Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 1994; 1-21.

Lightowlers MW, Colebrook A.L., Gauci C.G., Gauci S.M., Kyngdon C.T., Monkhouse J.L., Vallejo Rodriguez C., Read A.J., Rolfe R.A., Sato C. **Vaccination against cestode parasites: anti-helminth vaccines that work and why.** Veterinary Parasitology 115 (2003) 83–123

Lightowlers MW, Lawrence SB, Gauci CG, Young J, Ralston MJ, Maas D, Heath DD. **Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. Parasite Immunol.** 1996 Sep;18(9):457-62.

Lightowlers MW, Jensen O, Fernández E, Iriarte JA, Woollard DJ, Gauci CG, Jenkins DJ, Heath DD. **Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep.** Internacional Journal for Parasitology. 1999; 29: 531-534

Lightowlers MW, Flisser A, Gauci CG, Heath DD, Jensen O, Rolfe R. **Vaccination Against Cisticercosis and Hydatid Disease.** Parasitology Today. 2000; 179: 191-196

Osborn PJ, Heath DD **Immunisation of lambs against Echinococcus granulosus using antigens obtained by incubation of oncospheres in vitro.** Res Vet Sci. 1982 Jul;33 (1):132-3.

Poggio TV, Jensen O, Mossello M, Iriarte J, Avila HG, Gertiser ML, Serafino JJ, Romero S, Echenique MA, Dominguez E, Barrios, Heath D. **Serology and longevity of immunity against echinococcus granulosus in sheep and llama induced by an oil based eg95 vaccine.** Parasite Immunol. 2016 Apr 22. doi: 10.1111/pim.12325.

Turner EL, Dennis EW y Berberian DA. **The production of artificial immunity against hydatid disease in sheep.** The Journal of Parasitology, 1937, Vol. 23, No. 1 ., pp. 43-61

Vivallo Cuevas, Iris Olivia. Tesis doctoral: **Evaluación de la vacuna Eg95 contra hidatidosis en ovinos.** Facultad de Veterinaria, Universidad de Concepción, Chile, 2004.-

ÍNDICE REMISSIVO

A

Amazônia 174, 229, 230, 231, 232, 240, 242
Análise de água potável 194
Antimicrobianos naturais 255, 256, 257, 266
Artérias carótidas 17, 18, 22, 27, 35, 36, 37, 38
Automedicação 1, 2, 3, 4, 5, 7, 15, 16
Avaliação histopatológica 49
Avifauna 134, 135, 138, 141, 142, 143, 146

B

Baccharis milleflora 79, 80, 82, 85, 86, 90, 92
Bolor preto do pão 147, 149, 150
Bursaphelenchus cocophilus 43, 45, 46, 48

C

Cajanus cajan L. 163, 164, 167, 170
Células vivas 99, 245, 246
Cicatrização de pele 49
Clonagem de DNA 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253
Cultivo celular 94, 95, 105

D

Difusão em ágar 256, 266
Distância genética 43, 44, 45, 46
DNA genômico 175, 177, 179, 180, 181, 182, 247
Docentes 155, 156, 160, 162

E

Echinococose cística (*Echinococcus quística*) 108, 109, 183, 184, 187, 190
Educação superior 155, 161
Estações ecológicas 134, 143
Extrato de nódulos 163, 168, 171, 173, 174

F

Fator de virulência 79, 80

Feijão guandu 163, 167, 168, 169, 171, 172, 173

Fungos oportunistas 79

G

Gestação 62, 63, 65, 73, 75, 78

H

Hospedeiros intermediários (*Hospederos intermediarios*) 108, 110, 111, 123, 132

M

Medicamentos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 50, 52, 60, 61, 63, 88, 215, 230, 231, 239, 241

Melanomas 214, 215, 216, 218, 228

Microdiluição 79, 83, 84, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 266

O

Odontologia 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162

Óleos essenciais 79, 81, 87, 89, 92, 93, 229, 231, 232, 233, 234, 236, 240, 241, 242, 243, 244, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266

P

Parâmetros físicos-químicos 194

Parâmetros microbiológicos 196

Pereskia aculeata Miller 49, 50, 51, 59, 60, 61

Physalis L. 175, 176, 179, 180, 181

Projeto de extensão 203, 204, 206, 211, 212

Proteção integral 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 143, 144

R

Ratos Wistar 49

Reprogramações metabólicas 214

Rhizopus stolonifer 147, 149, 152, 153

T

Testes de sensibilidade antimicrobiana 255

Tratamento médico (tratamiento médico) 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193

V

Vacina recombinante (vacuna recombinante) 108, 113, 114, 115, 116, 118, 122, 123, 125, 126, 127, 131, 132

O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 Atena
Editora

Ano 2021

O Fortalecimento Intensivo das Ciências Biológicas e suas Interfaces 2



 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 @atenaeditora

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 Atena
Editora

Ano 2021