

AVANCES EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA FRENTE A LA MIXOMATOSIS EN LA LIEBRE IBÉRICA



por **D. Manuel Ramos** (CEO, Labiana Life Sciences)
Dra. María Jesús Crepo (Directora de I&D y Regulatory Affairs, Labiana Life Sciences),
Dra. Reicy Brito (Departamento I+D, Labiana Life Sciences S.A)
y **Dr. Ignacio Badiola** (IRTA-CReSA)
Fotografías de archivo: **D. Jacinto Navas Zurdo "Jaci"**



INTRODUCCIÓN

La mixomatosis es una enfermedad vírica generalizada producida por el virus mixoma (MYXV, del inglés myxoma virus) que se diseminó rápidamente por Europa en los años 50 y se describió como letal del conejo común (*Oryctolagus cuniculus*) siendo la principal amenaza infecciosa para la cunicultura. Sin embargo, en la actualidad tiene una distribución mundial, es endémica en la mayoría de los países europeos, incluido España, en las poblaciones de conejo común salvaje y puede transmitirse a conejos de producción, de laboratorio o de mascota, puede afectar a otros lagomorfos. Desde el verano de 2018, la mixomatosis

está afectando a la liebre ibérica (*Lepus granatensis*), pasando ésta, de ser una especie susceptible que sufría la enfermedad de forma muy esporádica, a generar una tasa de mortalidad anormalmente elevada en sus poblaciones. Durante los meses posteriores, la enfermedad se diseminó con gran rapidez, confirmándose en el Laboratorio Central de Veterinaria (LCV) de Algete aparición de casos en 35 provincias de 11 CC.AA. durante la temporada vectorial 2019-2020 (MAPA, 2021; M. Agüero, 2021).

Desde entonces, se ha logrado identificar esta mutación que sufrió el virus mixoma y que ha hecho posible, el salto entre especies, permitiendo la infección y multi-

plicación en liebres. El virus que afecta a las liebres, denominado **ha-MYXV**, posee unas características genéticamente particulares que lo diferencian del que afecta a los conejos, se trata de un virus recombinante generado a partir del virus clásico y otros de la misma familia.

La transmisión de la enfermedad puede ocurrir de manera directa a través del contacto entre ejemplares enfermos y susceptibles, pero principalmente por vía indirecta por medio de artrópodos hematófagos (mosquitos, pulgas, piojos y garrapatas) que actúan como vectores de la enfermedad. Es una enfermedad de notificación obligatoria incluida en la lista de la OIE.

EL PROYECTO

Como consecuencia del brote detectado en verano del 2018, LABIANA impulsó la puesta en marcha de un proyecto multidisciplinar conocido como *Mixolepus*, que tiene como objetivo principal la conservación y gestión de la liebre ibérica en España, lo conforman entidades públicas y privadas relacionadas con la Sanidad Animal, el MAPA y el sector cinegético. Los objetivos específicos abordados incluían definir una estrategia a nivel nacional de prevención, vigilancia, control y erradicación centrados en, conseguir la secuenciación completa de la cepa ha-MYXV, realizar estudios de patogenia a través de inoculaciones *in vivo* y estudiar la posible eficacia de las vacunas actualmente disponibles frente al virus mixoma de conejo.

Estos estudios fueron los que confirmaron la presencia de un nuevo virus recombinante, diferente al virus que genera mixomatosis en conejo común y, por lo tanto, era de esperar que las vacunas disponibles en el mercado para conejo común no generaran la protección esperada para la mixomatosis en liebres ibéricas, tal y como se ratificó en los estudios realizados en el IRTA-CReSA.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL EN EL CAMPO

Desde los primeros brotes detectados en el municipio de Montalbán (Córdoba) en julio de 2018, el foco de mixomatosis de la liebre se ha extendido por 11 Comunidades Autónomas (Andalucía, Aragón, Castilla la Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Islas Baleares, Madrid, Murcia, País Vasco) y se ha podido detectar en 35 provincias españolas (Montserrat Agüero, 2021). También se han detectado casos en nuestro vecino de poniente, Portugal.

La mortalidad atribuible a esta nueva variante del virus de la mixomatosis se ha calculado en tasas ligeramente por encima del 50%, tasas que explican fácilmente la reducción drástica de poblaciones de liebre en los cotos afectados durante las fases iniciales de la enfermedad.

Esta grave situación de algunos municipios y comarcas hizo que se establecieran pautas de vacunación con las vacunas actualmente registradas para la prevención de la mixomatosis en los conejos. El seguimiento de algunos animales inmunizados con estas vacunas nos ha permitido, junto con la inestimable colaboración de José Alberto Viñuelas,



del Centro de Investigación Apícola y Agroambiental de Marchamalo, comprobar que algunos animales son capaces de responder a la estimulación de algunas de las vacunas utilizadas, llegando a detectarse anticuerpos hasta dos años posteriores a la inmunización, aunque en menos del 40% de los animales se pueden detectar respuestas serológicas en el laboratorio. También hemos podido comprobar que sólo las vacunas homólogas son capaces de instaurar cierto grado de protección y que los mejores resultados se obtienen si la vacuna se administra con ayuda del Dermojet.

“Sólo las vacunas homólogas son capaces de instaurar cierto grado de protección”

De estos resultados se desprende que es posible el establecimiento de un cierto grado de protección de las liebres tras la aplicación de virus atenuado de la mixomatosis de los conejos, pero que deben explorarse otras cepas vacunales que puedan estimular una respuesta inmune en más del 75% de los animales vacunados. El problema adicional de este tipo de vacunas será el de establecer una pauta vacunal de mayor sencillez para su aplicación en animales silvestres, lo que se podría lograr con la administración por vía oral, bien en el agua de bebida o en el suplemento alimentario que pueda ofrecerse a las liebres en los cotos a controlar. Actualmente contamos con una cepa que puede cumplir con las condiciones anteriores, aunque esta cepa no está registra-

da y deben hacerse las pruebas necesarias para, en primer lugar, comprobar el potencial vacunal de la misma y, en segundo lugar, llevar a cabo las pruebas exigidas por las autoridades reguladoras de medicamentos veterinarios. Para abordar los costes de estos estudios se requiere la colaboración económica de los estamentos público-privados interesados en el mantenimiento, recuperación y conservación de esta especie animal, la liebre, que ha jugado, y puede seguir jugando, un importante papel en la economía de algunas zonas rurales de nuestro país.

“Para abordar los costes de estos estudios se requiere la colaboración económica de los estamentos público-privados interesados en el mantenimiento, recuperación y conservación de esta especie animal”

ESTRATEGIA ACTUAL

La estrategia inmunoproliférica puesta en marcha es ensayar una cepa estudiada con anterioridad (INIA cepa 6918) procedente de conejos con mixomatosis, y que presenta un elevado potencial inmunogénico. Es atenuada naturalmente y ha sido efectiva por transmisión horizontal (protección de animales no vacunados por contacto directo con animales vacunados) probado en conejos de campo (Bárcena, J. y cols., 2000).

Esta cepa conocida podría ser un candidato válido para la inmunización activa de liebres frente al ha-MYXY, y para demostrarlo se requieren realizar estudios de capacidad vacunal de esta cepa en liebres ibéricas, determinación de la dosis vacunal, estudios de seguridad y de eficacia en liebres sanas y enfermas, estudios en campo y dossier regulatorio.

LA LIEBRE IBÉRICA, UN PATRIMONIO GENÉTICO DE VALOR EN PELIGRO DE EXTINCIÓN

La liebre ibérica, es uno de los lagomorfos silvestres más representativos en términos de abundancia e interés cinegético en España, sin embargo, es una especie endémica, es decir, una especie cuyo ámbito geográfico es limitado y que resulta clave para los ecosistemas en los que se desarrolla, ya que constituyen un termómetro a la hora de medir el estado de salud del territorio. Esta particular especie, desempeña un papel fundamental en la pirámide ecológica de los ecosistemas mediterráneos ibéricos, siendo la presa principal de un gran número de depredadores, incluyendo especies amenazadas como el lince ibérico (*Lynx pardinus*), el lobo ibérico (*Canis lupus signatus*) y el águila imperial española (*Aquila adalberti*) (García-Bocanegra y cols., 2021). Nuestra contribución va en consonancia con la preservación de esta especie apoyando la investigación como muestra el reciente estudio publicado sobre la exposición de pesticidas en esta especie asociada con agrosistemas, trabajo realizado por el grupo del IRIAF de Marchamalo (Martínez-Haro y cols., 2022).

Según la información publicada por la Fundación Artemisan la liebre en España posee un considerable impacto en la actividad económica: a) Existen más de 12.500 licencias de personas federadas en la Federación Española del Galgo, para la caza de liebre. b) La caza aporta al PIB unos 6.500 millones de euros anuales, donde la liebre lidera el número de capturas con entre 700 y 800.000 capturas anuales, 930.000 capturas anuales según datos del Ministerio (MAPA, 2021).

El nuevo virus ha tenido importantes consecuencias en el estado de salud de sus poblaciones en España, que es motivo de preocupación para la salud y la conservación de esta especie. Se justifica más investigación para evaluar el impacto de este virus emergente en las poblaciones de lagomorfos silvestres y

dilucidar su impacto ecológico y las implicaciones para los ecosistemas mediterráneos ibéricos.

EL FUTURO

Desde Labiana tenemos el compromiso social de aportar una solución real a esta enfermedad que afecta a nuestra liebre ibérica, a través del desarrollo de una vacuna frente a la mixomatosis en liebres.

Desde el inicio del brote epidémico hemos trabajado en conjunto con las partes interesadas aportando experiencia, estructura y financiación con fondos propios para la ejecución de los objetivos previos establecidos.

Actualmente, el proyecto requiere de apoyo en la financiación para poder continuar con el estudio de la cepa 6918 como candidato vacunal, determinación de la dosis, estudios de seguridad y de eficacia en liebres sanas y enfermas, estudios en campo y dossier regulatorio.

Son muchos los que se han interesado por la evolución de la vacuna y han mostrado su interés en contribuir, formar parte de la solución del problema, y con ello unirnos para salvar a la liebre ibérica. Por este motivo, hemos puesto en marcha una iniciativa de recaudación de fondos para continuar avanzando en el desarrollo de la vacuna.

Hacemos un llamamiento de unidad y colaboración a las distintas partes interesadas, entendemos que no estamos solos en esto y que es necesaria la implicación de todos los actores sociales y en especial entidades del ámbito cinegético que ponga fin a esta epidemia que está diezmando su población, más información en: www.sosliebreiberica.com y aquellos que deseen realizar una donación, hemos abierto una cuenta corriente en la

entidad bancaria La Caixa, número Iban: ES93 2100 8638 0102 0011 5327 /Swift: CAIXESBBXXX/ cuenta corriente: MIXOLEPUS VACCINE.

REFERENCIAS

Agüero, M. (2021). Mixomatosis en liebre ibérica: Diagnóstico en el Laboratorio Central de Veterinaria (LCV). Jornadas sobre la Situación Sanitaria de la Liebre Ibérica: Presente y Futuro, 28 de septiembre 2021, Centro de Investigación Apícola y Agroambiental de Marchamalo, Guadalajara.

Bárcena, J., A. Pages-Mante, R. March, M. Morales, M. A. Ramírez, J. M. Sanchez-Vizcaino, J. M. Torres. (2000). Isolation of an attenuated mixoma virus field strain that can confer protection against mixomatosis on contacts of vaccinates. Arch. Virol. 145:759-771.

Ignacio García-Bocanegra, Leonor Camacho-Sillero, Javier Caballero-Gómez, Montserrat Agüero, Félix Gómez-Guillamón, Juan Manuel Ruiz-Casas, José Manuel Díaz-Cao, Elena García, María José Ruano, Rafael de la Haza. (2021). Monitoring of emerging myxoma virus epidemics in Iberian hares (*Lepus granatensis*) in Spain, 2018–2020. Transbound Emerg Dis. 68 (3): 1275-1282.

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA). (2021). Situación del brote de mixomatosis en liebre ibérica (11/02/2021). [notamixomatosis11022021_tcm30-111787.pdf](https://www.mapa.gob.es/temas/medio-ambiente/contaminacion-y-calidad-del-medio-ambiente/contaminacion-y-calidad-del-medio-ambiente/contaminacion-y-calidad-del-medio-ambiente/notamixomatosis11022021_tcm30-111787.pdf) (mapa.gob.es). (último acceso: 15 febrero de 2022).

Mónica Martínez-Haro, José Manuel Chinchilla, Pablo R Camarero, José Alberto Viñuelas, María Jesús Crespo, Rafael Mateo. Determination of glyphosate exposure in the Iberian hare: A potential focal species associated to agrosystems. (2022). Sci Total Environ. 823:153677.

OIE. Manual Terrestre de la OIE. In Lagomorpha, Capítulo 3.7.1 Mixomatosis.; OIE: 2021; SECCION 2 (oie.int). (último acceso: 15 febrero de 2022).

