



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

u<sup>b</sup>

b  
UNIVERSITÄT  
BERN

# Impfung gegen ASP (un)möglich?

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

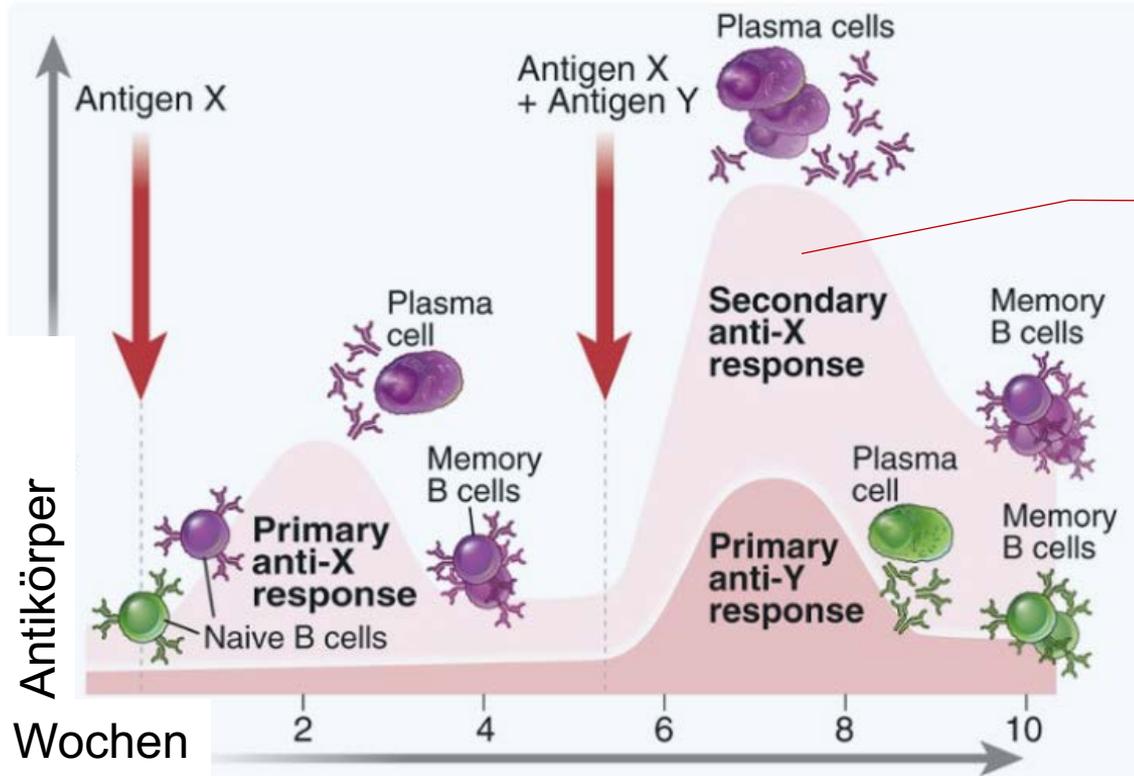


ASP  
RISIKOAMPEL  
SCHWEIZ

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

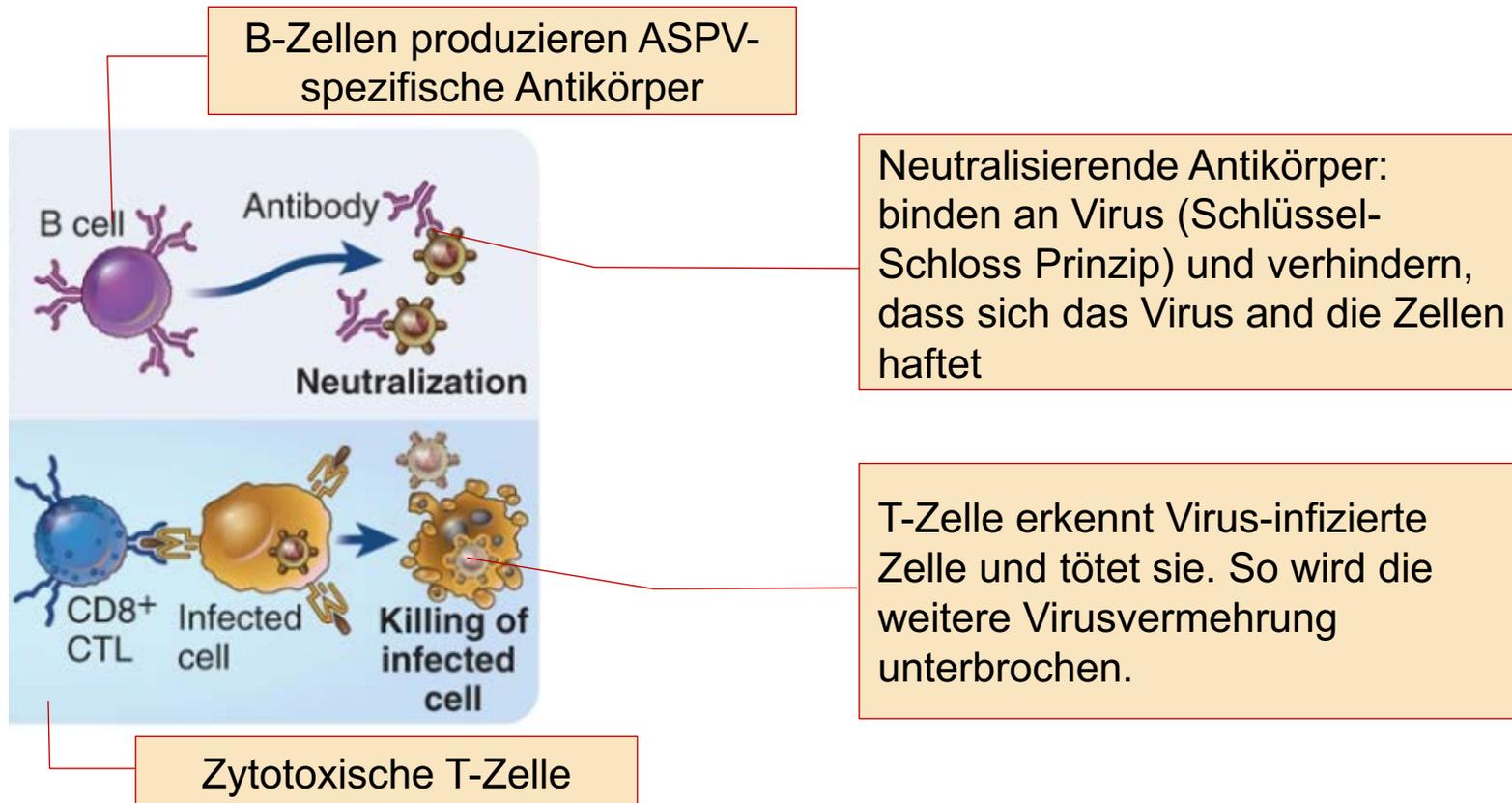
| Krankheit       | Fälle früher   | Fälle heute (2014) |
|-----------------|----------------|--------------------|
| Masern          | 894'134 (1941) | 669                |
| Mumps           | 152'209 (1968) | 737                |
| Kinderlähmung   | 21'269 (1952)  | 0                  |
| Wundstarrkrampf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

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



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

# Gewünschte Immunantworten gegen Viren wie ASPV



# ASFV Impfstoff: möglich

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

# ASFV Impfstoff: möglich

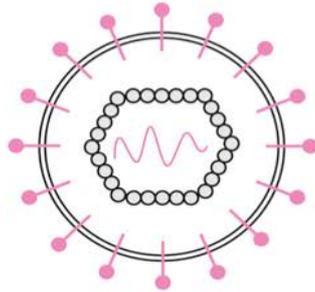
Aber...

Impfstoffentwicklung wesentlich schwieriger als für die meisten Viren da:

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

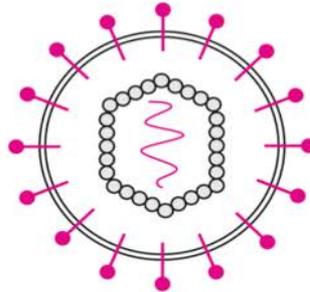
# Typen von Impfstoffen

Lebendimpfstoffe



abgeschwächte,  
avirulente Viren

Virulentes Virus



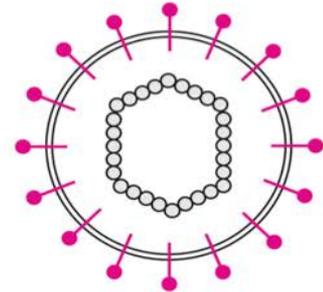
Abschwächung  
=Attenuierung



Abtötung =  
Inaktivierung



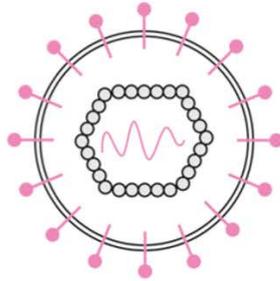
Tod-(inaktivierter)  
Impfstoffe



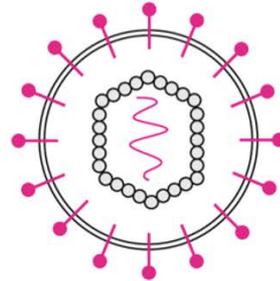
abgetötete Viren

# Typen von Impfstoffen

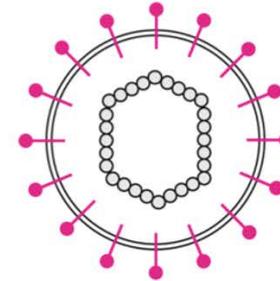
## Lebendimpfstoffe



Abschwächung  
=Attenuierung



Abtötung =  
Inaktivierung



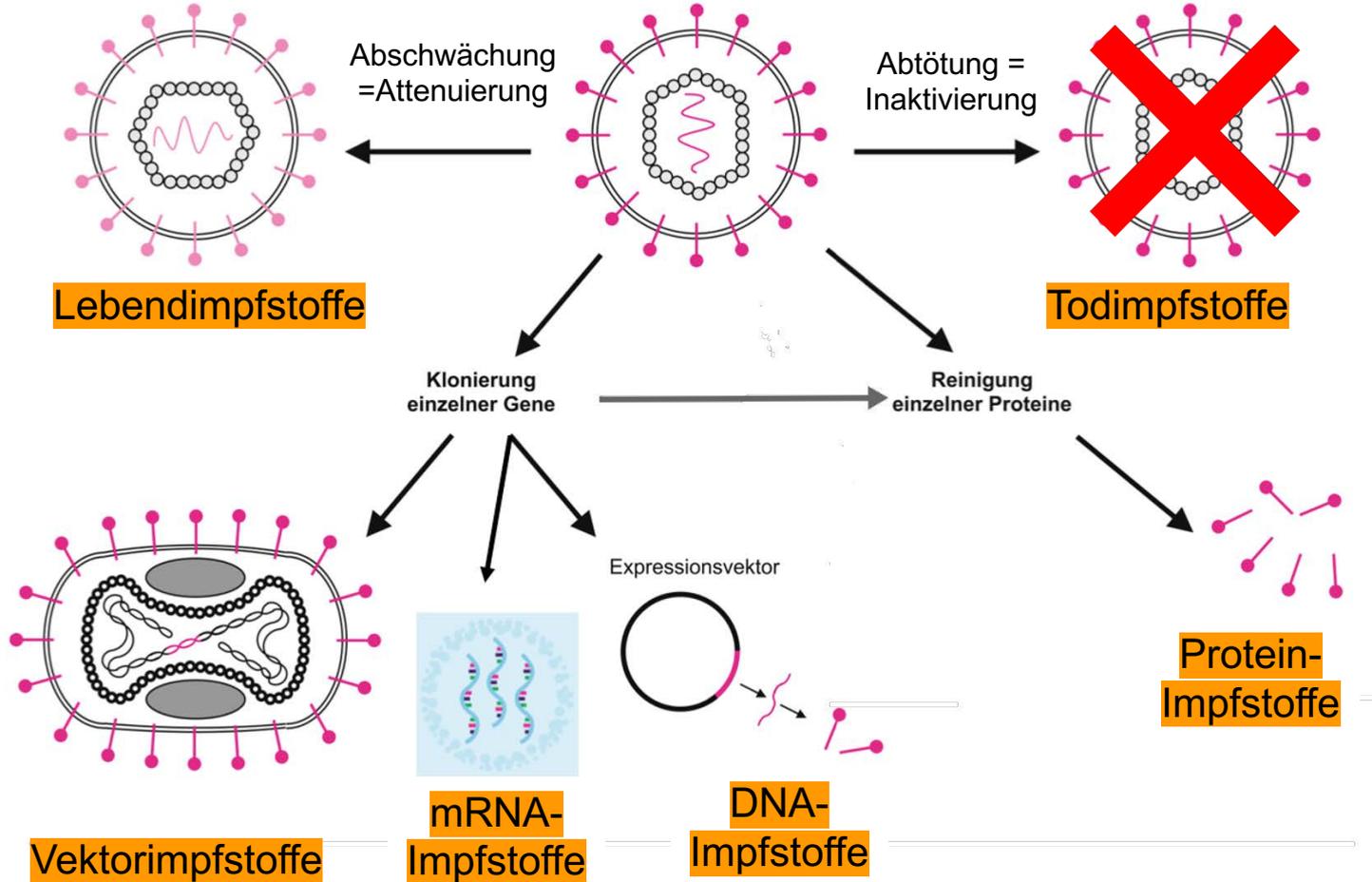
## Tod-(inaktivierter) Impfstoffe

Momentan die einzigen Kandidaten aber  
problematisch

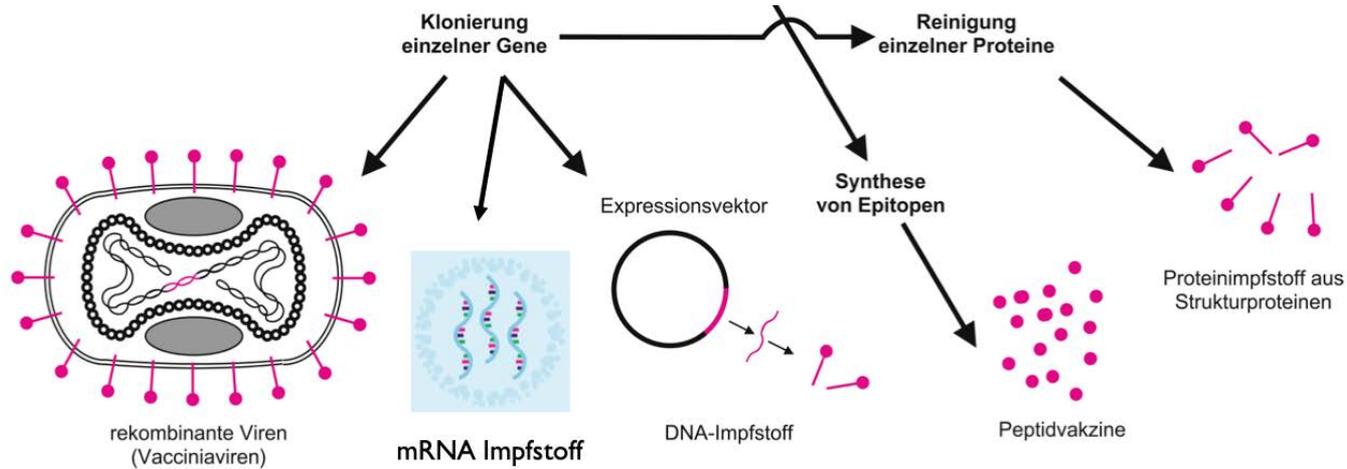
Keinerlei schützende Wirkung  
gegen ASP

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

# Alternativen?

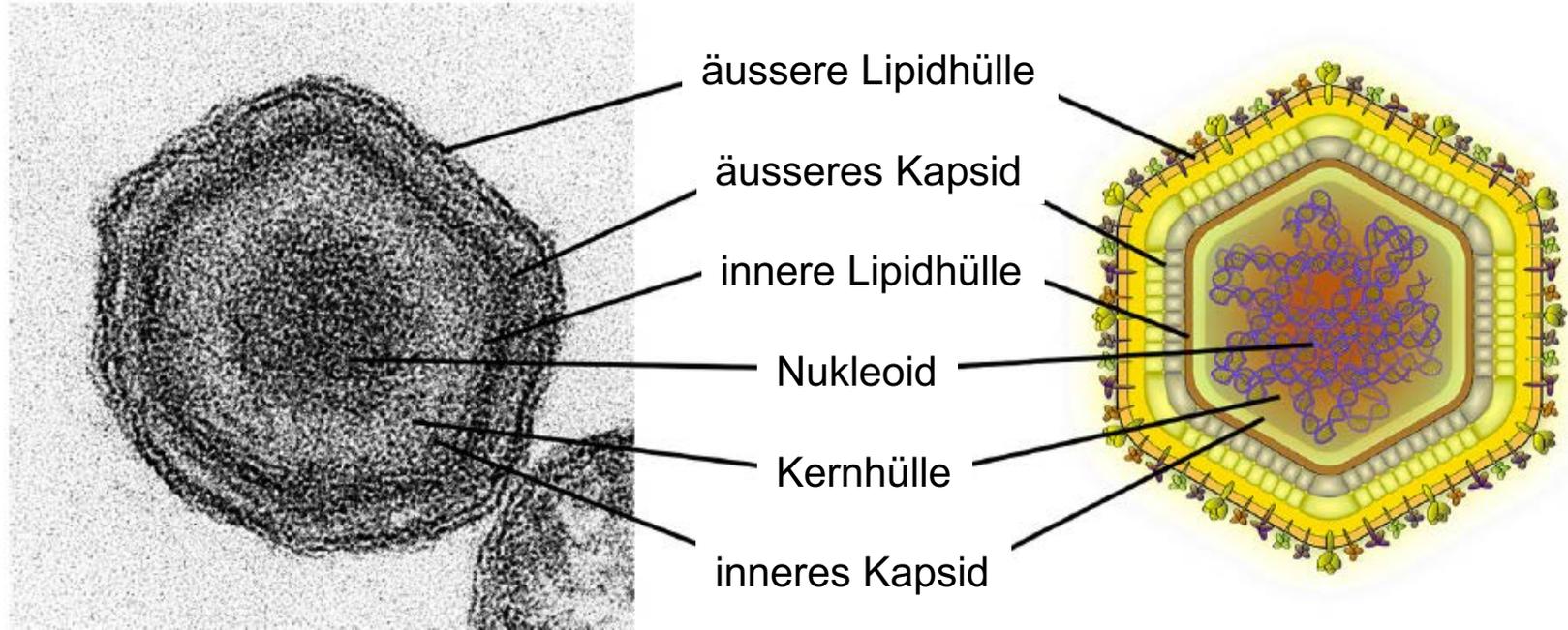


# Problem: wir wissen nicht welche ASFV Proteine eine schützende Immunantwort vermitteln

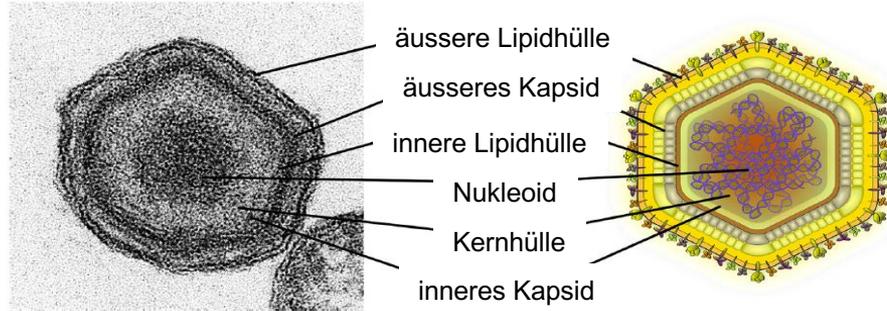


Warum?

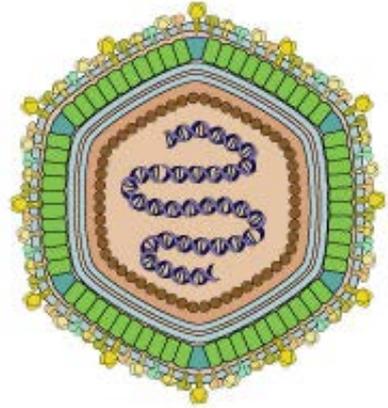
# Sehr grosses und sehr komplexes DNA Virus: 5 «Schichten» verpacken die DNA



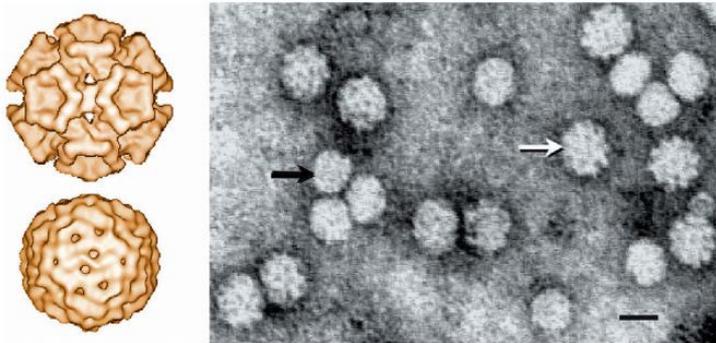
## ASFV Aufbau (Blome et al., 2020, Vir. Res 287)



Mind. 45 Strukturproteine, 200nm



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



1 Strukturprotein, 20nm



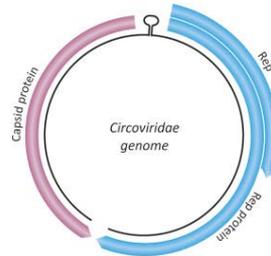
# ASPV hat ein riesiges Genom!

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



<https://4virology.net/> Viral Bioinformatics Research center

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



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

# ASPV hat ein riesiges Genom!

ASFV Genomlänge



PCV2 Genomlänge

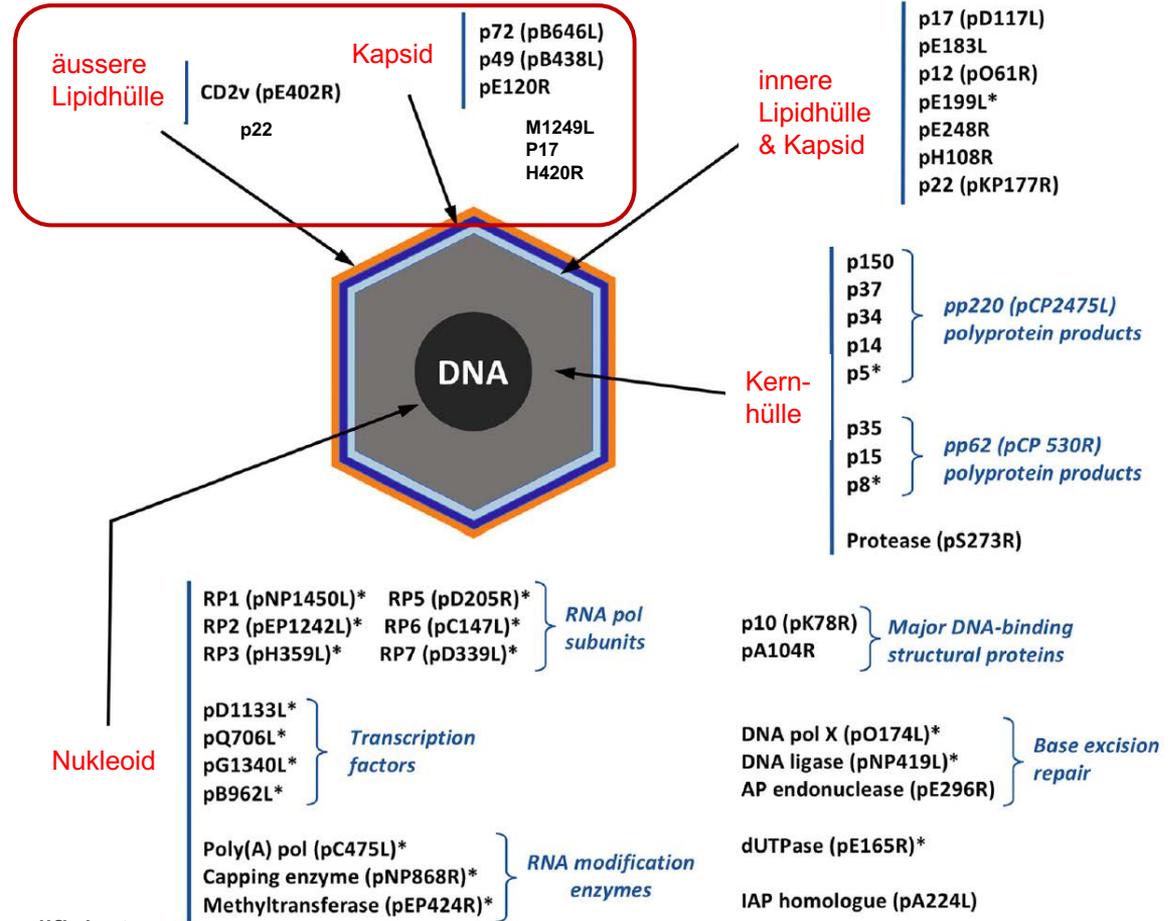


Coronavirus Genomlänge

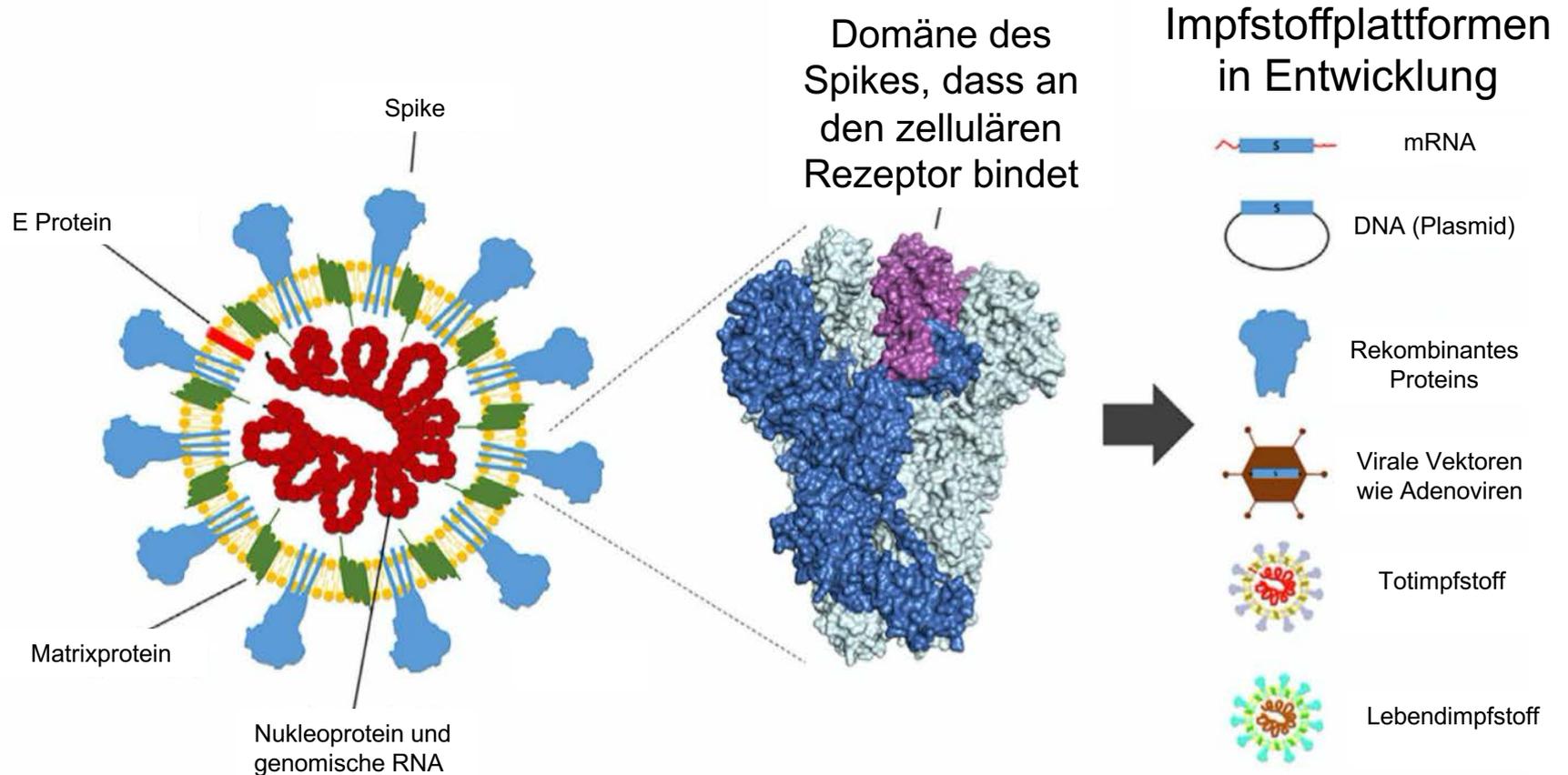


# Immunologische Zielscheibe

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



# Zum Vergleich: bei Coronaviren kennen wir das Ziel

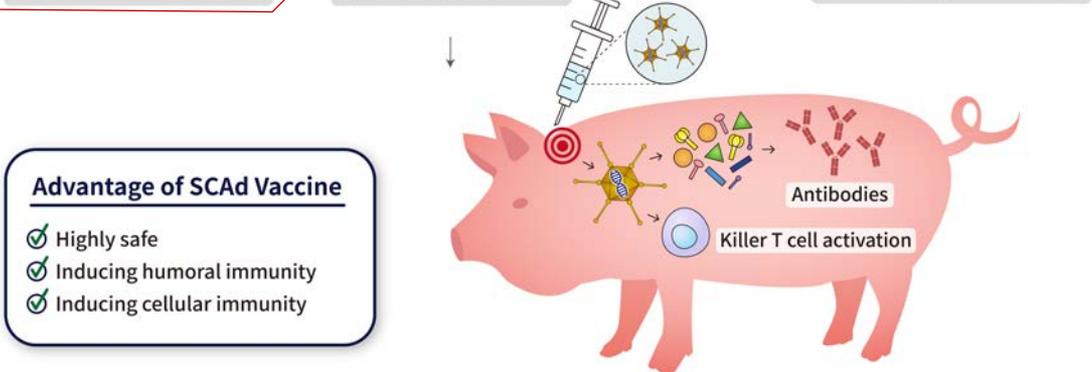
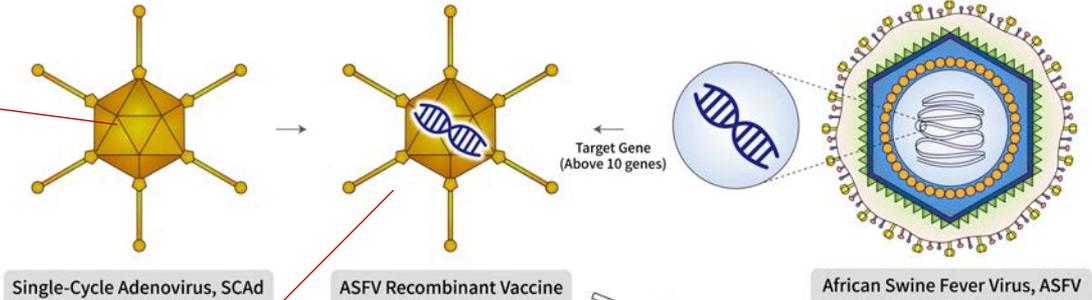


# Adenoviren als Vektoren für ein ASPV Impfstoff

Gentechnologisch modifiziertes Adenovirus, das sich nur einen Zyklus vermehren kann

Adenovirus mit integriertem ASPV Genomstücke

## Next Generation ASFV Vaccine Development using Single-Cycle Adenovirus



- Advantage of SCAd Vaccine**
- ✓ Highly safe
  - ✓ Inducing humoral immunity
  - ✓ Inducing cellular immunity

Article

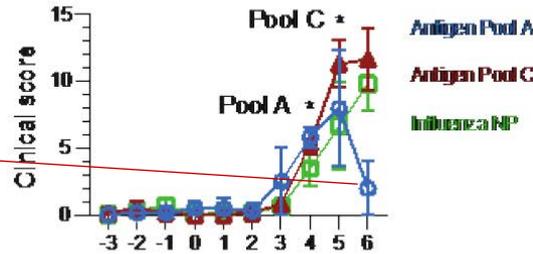
# A Pool of Eight Virally Vected African Swine Fever Antigens Protect Pigs Against Fatal Disease

Lynnette C. Goatley <sup>1</sup>, Ana Luisa Reis <sup>1</sup>, Raquel Portugal <sup>1</sup>, Hannah Goldswain <sup>1</sup>, Gareth L. Shimmion <sup>1</sup>, Zoe Hargreaves <sup>1</sup>, Chak-Sum Ho <sup>2</sup>, María Montoya <sup>1†</sup>, Pedro J. Sánchez-Cordón <sup>1†</sup>, Geraldine Taylor <sup>1</sup>, Linda K. Dixon <sup>1</sup> and Christopher L. Netherton <sup>1\*</sup>

8 ASPV Genomstück im Adenovirusvektor schützen gegen tödliche ASP

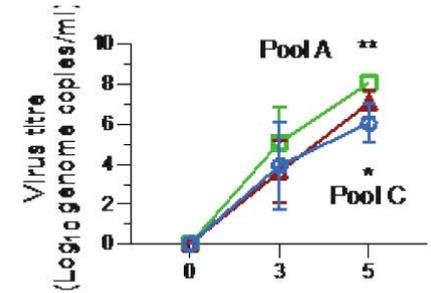
Pool A mit 8 ASPV Genen: reduziert klinische Symptome, schützt aber nicht vor Virämie (Virus im Blut)

Klinische Punktezahl



Tage nach Infektion

Virämie



Tage nach Infektion



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



Quelle: schweizerbauer.ch - AgE

China

## Fortschritte bei ASP-Impfstoff

• COVER ARTICLE •

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

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

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

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

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150001, China;

<sup>2</sup>National High Containment Laboratory for Animal Diseases Control and Prevention, Harbin 150069, China



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

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

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

# Lebendimpfstoffe als ASP Impfstoff

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

# Lebendimpfstoffe als ASP Impfstoff: Anforderungen

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



## PERSPECTIVES

### INFECTIOUS DISEASE

# No hasty solutions for African swine fever

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

By Dolores Gavler-Widén<sup>1</sup>, Karl Ståhl<sup>1</sup>, Linda Dixon<sup>2</sup>

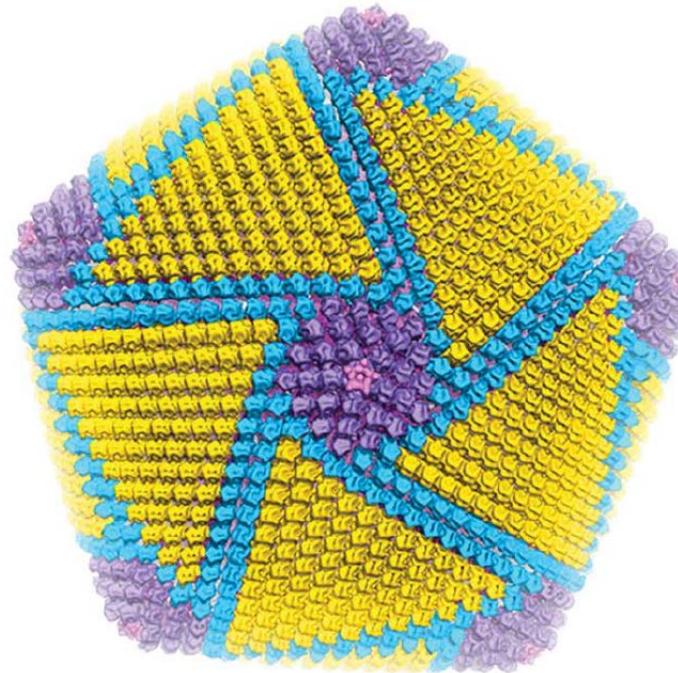
**A**n epidemic of African swine fever (ASF), a lethal viral hemorrhagic disease of swine, is devastating pig production in Asia and is a global threat. The ASF virus (ASFV) reached the European Union (EU) in 2014, affecting pig production. ASFV continues to spread through wild boar (*Sus scrofa*), which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

Warnung vor hastiger Lösung

Science 367 (6478), 622-624

Vielleicht haben wir in fünf Jahre einen Impfstoff

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit!



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