

תרכיב ניוקסל רקומביננטי מומת גנוטיפ VII ישראל

היחיד בעל הומולוגיה מלאה
לשני חלבוני המעטפת, F ו-HN,
של זן-השדה בישראל



רח' האילן 30, אור עקיבא, ת.ד. 300, מיקוד: 3060000, טל': 04-6266772
info@biovac.co.il • www.biovac.co.il

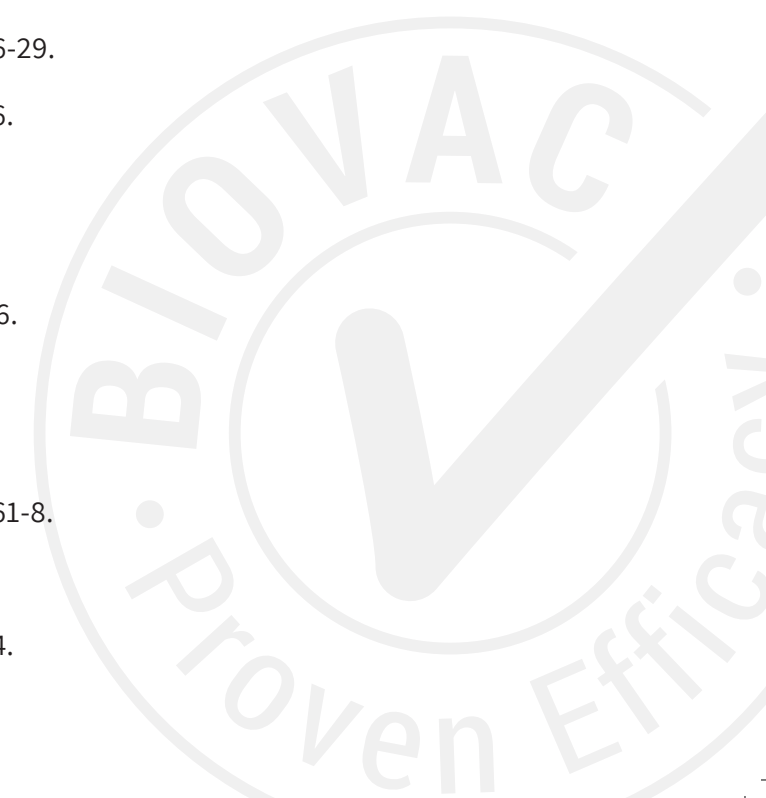


NDmologR7®



אסמכתאות:

- [1] Seal *et al.* (2000) *Dev Comp Immunol* Mar 1;24(2-3):257-68.
- [2] Abd Elfatah *et al.* (2021) *Animals* Feb 15;11(2):505.
- [3] Miller *et al.* (2015) *Infect Genet Evol* Jan 1;29:216-29.
- [4] Miller *et al.* (2007) *Vaccine* Oct 10;25(41):7238-46.
- [5] Biovac. Trial MGH, 2020.
- [6] Miller *et al.* (2009) *Av Dis* Mar;53(1):39-49.
- [7] Paldurai *et al.* (2014) *J Virol* Aug 1;88(15):8579-96.
- [8] Kim *et al.* (2013) *PloS One* Aug 28;8(8):e74022.
- [9] Huang *et al.* (2004) *J Virol* Apr 15;78(8):4176-84.
- [10] Meulemans *et al.* (1986) *Av Pathol* Jan 1;15(4):761-8.
- [11] Wang (2023) *Int J Biol Macrom* Jun 12:125293.
- [12] Reynolds and Maraqa (2000) *Av Dis* Jan 1:145-54.



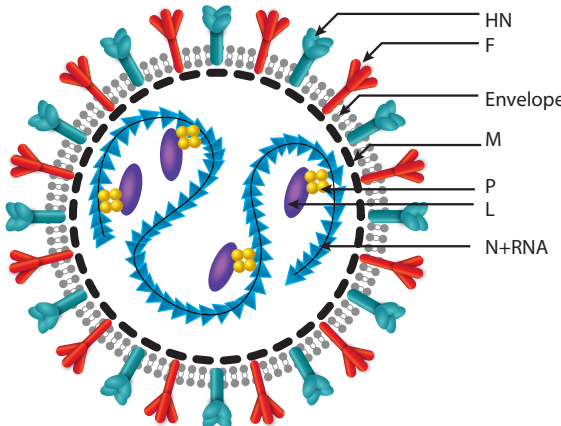
תרכיב ניוקסל רקומביננטי מומת גנוטיפ VII ישראלי

מבוא

מחלת ניוקסל, הנגרמת ע"י נגיפי RNA אלימים מהסוג *Orthoavulavirus* (Family: *Paramyxoviridae*), היא מהמחלות החשובות בענף העופות. המחלה גורמת לנזקים כלכליים כבדים ומנוטרת ע"י הארגון העולמי לבריאות בעלי חיים (WOAH), מחייבת דיווח וכוללת הגבלות סחר ממדינות נגועות.

גנום הנגיף כולל 6 מקטעים גנים, המקודדים לחלבוני הנגיף, בהם שני חלבוני המעטפת HN (Hemagglutinin-Neuraminidase) F-i (Fusion), שאחראים להיצמדות ולאיחוי הנגיף עם תא המטרה, בהתאמה (תרשים 1). חלבוני מעטפת אלה, שהינם גם האנטיגנים הנגיפיים העיקריים, הכרחיים לתהליך ההדבקה הנגיפי ואחראים לעירור התגובה החיסונית. נוגדנים מנטרלים כנגד חלבוני מעטפת אלו, מהווים את מרכיב ההגנה העיקרי, לאחר חיסון [1].

תרשים 1: נגיף הניוקסל – מבנה וגנומיקה



למן שנות ה-2000 המוקדמות, ניכרת התפשטות גיאוגרפית נרחבת של גנוטיפ VII, שהפך דומיננטי באזורים רבים בעולם (אפריקה, דר' אמריקה, אסיה, המזרח התיכון), בהם ישראל [2, 3].

הבעיה

למרות תכניות חיסון קפדניות, המשלבות תרכיבים חיים ומומטים, ניטור ובטיחות ביולוגית, ממשיכה מחלת הניוקסל, שהפכה אנדמית בארץ, לגרום נזקים כבדים. עיקר הנזק הכלכלי טמון בירידה בהטלה ובפגיעה באיכות הביצים ואלה מתועדות גם בלהקות מחוסנות היטב.

עיקרון ההומולוגיות

תרכיבי הניוקסל (חיים ומומטים), המשומשים היום, מכילים זני תרכיב מגנוטיפ II. תרכיבים אלה אינם מגינים מהדבקה והפרשת/הפצת הנגיף לסביבה. כלומר, עופות מחוסנים יכולים להידבק, ללא מחלה, ולהפיץ את הנגיף לסביבה. מחקרים הראו, שחיסון עופות בתרכיב הומולוגי (זהה לזן-ההוקעה), מפחית באופן משמעותי את הפרשת/הפצת הנגיף מעופות, לאחר הדבקה, בהשוואה לעופות שחוסנו בתרכיב הטרולוגי (שונה מזן-ההוקעה; [4]. בהתבסס על מחקרים אלה, הוכיחה חברת ביוואק ששימוש בתרכיב בעל הומולוגיה מלאה לזן-ההוקעה, מונע את הפרשת נגיף ניוקסל/זן-ההוקעה VII ואת הירידה בהטלה, המובחנת במטילות [5].

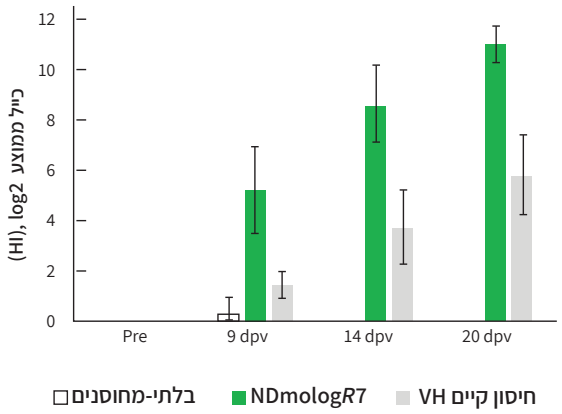
פיתוח תרכיב הומולוגי

בהתבסס על מחקרים, שבוצעו במחלקת המחקר והפיתוח ונוספים [6], פיתחה חברת ביוואק זן-תרכיב רקומביננטי, *gen. VII rND-LS/"F-HN"*, המבוסס על שלד זן-תרכיב LaSota, בו הוחלפו שני הגנים המקודדים לחלבוני המעטפת האנטיגניים, F ו-HN, באלה של נגיף הניוקסל/גנוטיפ VII, הרווח בישראל. כחלק מהליך זה, "הונדס" חלבון ה-F של גנוטיפ VII, כדי לבטל את אלימותו. התרכיב המומת, המכיל זן רקומביננטי זה, נקרא NDmologR7.

ביצועי התרכיב

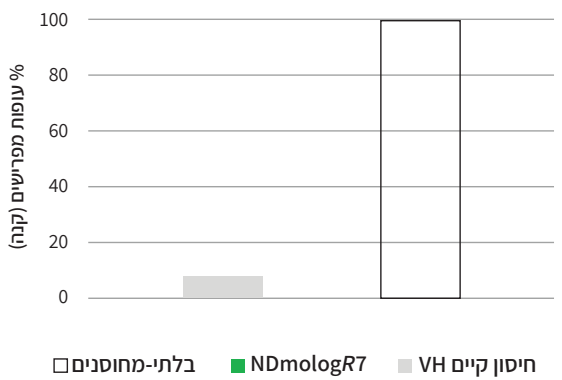
לאחר מתן בודד של התרכיב לעופות SPF, מתפתחת, תוך ימים בודדים, תגובה נוגדנית מגנה.

NDmologR7 משרה במהירות כייל נוגדני מגן



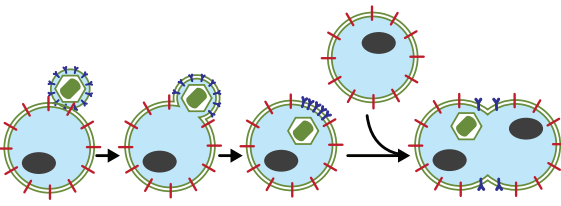
זאת ועוד, בבחינת הפרשת זן-ההוקעה (מטושי ביב וקנה; 2, 4, 10 ו-14 ימים לאחר הוקעה) נמצא שהעופות המחוסנים (SPF בני 21 יום/חיסון בודד) לא הפרישו את נגיף ההוקעה, כלל. ממצא זה עומד אל מול 100% הפרשה בעופות הביקורת הבלתי מחוסנים (שמתו כולם עד נקודת הדגימה השניה) ו-7.5% הפרשה בקבוצת המחוסנים בתרכיב הקיים (VH; שיא בימים 10 ו-14, לאחר ההוקעה).

NDmologR7 מאפס את הפרשת זן-ההוקעה



חלבון ה-F הנגיפי

מצוי על מעטפת הנגיף ומאפשר את חדירת הנגיף לתא המאחסן (התא המודבק). לאחר חדירת הנגיף, מבטא התא המודבק את חלבון ה-F על פני שטח התא ומוביל להיצמדות ואיחוי עם תאים שכנים (Syncytium). מנגנון זה מאפשר לנגיף להתפשט לתאים סמוכים, תוך חמיקה מנוגדנים מנטרלים (תרשים 2).



תרשים-2: פעולת חלבון ה-F

לחלבון ה-F תפקיד מרכזי באלימות הנגיף [7], כמו גם בעירור נוגדנים מנטרלים, לתגובה חיסונית מגנה [8, 12].

חלבון ה-HN הנגיפי

לחלבון המעטפת HN מספר תפקידים:

1. אחראי להיצמדות הנגיף לתא המטרה.
2. משפעל את חלבון ה-F ובכך מאפשר את חדירת הנגיף לתא המאחסן.
3. משחרר את הנגיפים החדשים מפני שטח התא המודבק (באמצעות פעילות הניוראמינידאז). בנוסף, חלבון ה-HN הינו אנטיגן אימונוגני חשוב [8, 9, 12].

מדוע חשובה ההתאמה האנטיגנית (ההומולוגיה) של שני חלבוני המעטפת לנגיף השדה?

כאמור, שני חלבוני המעטפת האנטיגניים, F ו-HN, ממלאים, ביחד ולחוד, תפקידי-מפתח בפתוגנזת נגיף הניוקסל. לא ייפלא, אפוא, שבהינתן הומולוגיות גבוהה בין זן-התרכיב לזני-השדה, עירור תגובה חיסונית מנטרלת, בו-זמנית, כנגד שניהם מקנה לעוף הגנה משופרת, מזו המתקבלת, מכל אחד מהם, בנפרד (Dual vs. Single Targeting) [10, 11]. זאת ועוד, השריית תגובה נוגדנית כפולה ומגבה, מעלה את סיכויי הרכשת החיסונית, אל מול Drifting (זליגה) אנטיגני רציף של מי מאנטיגנים אלה, בזני-השדה.



מהו יתרונו של תרכיב NDmologR7 על-פני תרכיבים אחרים?

שני הגנים הדומיננטיים לתגובה החיסונית, F ו-HN, הוחלפו בתרכיב ה-NDmologR7 ומראים הומולוגיות אנטיגנית גבוהה מאד לאלה של נגיפי ניוקסל/גנוטיפ VII הישראליים. השימוש בתרכיב ההומולוגי משרה תגובה נוגדנית ניכרת וממושכת, שמנטרלת זני-שדה אלה. הומולוגיה כפולה זו בין זן-התרכיב לזני-השדה צפויה להוות את המענה המקצועי הנכון, למנוע את הפרשת/הפצת הנגיף והפגיעה בהטלה, שהפכה לנזק הכלכלי העיקרי ממחלת הניוקסל בישראל.

כיום, תרכיב ה-NDmologR7, הוא התרכיב היחיד בישראל, העונה למדדים מקצועיים אלה.

המעבר לשימוש בתרכיבים הומולוגיים לזני-השדה, צפוי להוביל לשינוי מהותי בהתמודדות המשק הישראלי עם מחלת הניוקסל. שיפור עמידות העופות למחלה וצמצום הפרשת הנגיף לסביבה, בשילוב עם יישום קפדני, בטיחות ביולוגית וניטור רציף בשדה, יכולים להוביל לביעור נגיף הניוקסל/גנוטיפ VII מישראל.

NDmologR7 הוא תרכיב רקומביננטי, פרי פיתוח רב-שנים של חברת ביוואק. התרכיב מעניק פתרון מתקדם, יעיל ובטוח בהתמודדות עם מחלת הניוקסל.

צוות החברה זמין לסייע ולספק את התמיכה הנדרשת בכל שאלה, בכדי להבטיח שימוש נכון בתרכיב והתמודדות יעילה עם מחלת הניוקסל.

