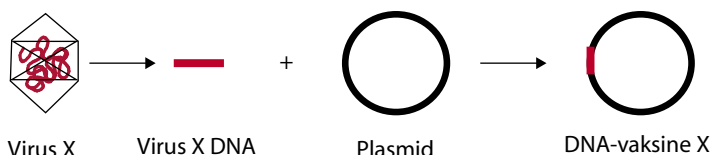


DNA - vaksine – morgendagens løysing?

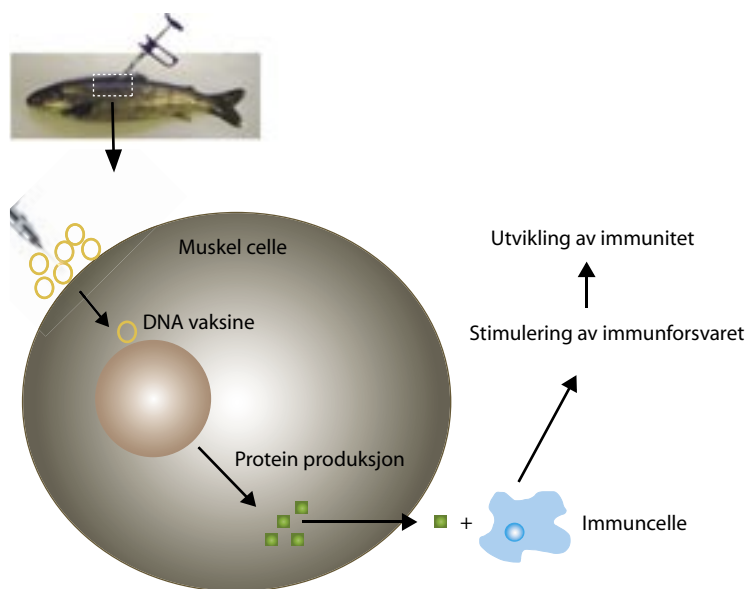
Tom Christian Tonheim, PhD, fiskehelsebiolog, Fiskehelse og Miljø AS, tom@fom-as.no

Vil DNA-vaksiner ta over for dagens vaksiner. Eller vil de heller vere eit supplement. I denne artikkelen drøftas det kva for mogelegheiter og utfordringar som ligger i denne nye vaksineteknologien.



Figur 1
Utvikling av DNA-vaksine mot t.d virus (forenkla illustrasjon).

DNA-vaksine er ei genbasert vaksine der fiskens egne celler lagar vaksinekomponenten. Kort forklart lagar ein ei DNA-vaksine ved å ta ein del av DNAet frå t.d. virus og lime inn i eit større DNA molekyl, kalla plasmid (figur 1). Plasmidet med virus DNA utgjer DNA-vaksina. DNA-vaksina vert så injisert i fiskens ryggmuskulatur. Fiskens celler kan så ta opp DNA-vaksina og produserer eit virus protein. Virus proteinet kan så bli presentert på cella si overflate eller skildt ut i fiskens blod, der det kjem i kontakt med fiskens immunceller (t.d. makrofager). Virus proteinet kan reagere med fiskens immunceller og kan dermed føre til stimulering av immunforsvaret. Dette kan igjen føre til at fisken blir immun mot viruset (figur 2).



Figur 2
Vaksinering av parr med DNA-vaksine.

Dagens oljebaserte vaksiner vert injisert direkte i bukhola (figur 3). I bukhola kan dei ulike komponentane i vaksina (som inaktiverte/drepne virus partiklar/protein og/eller inaktiverte/drepne bakteriar) komme i kontakt med immunceller som igjen kan føre til ein stimulering av immunforsvaret. Det kan i sin tur føre til at fisken vert immun mot dei aktuelle sjukdommane det vert vaksinert mot.

DNA-vaksine brukt i kommersiell skala i Kanada

Fram til i dag er det berre Kanada som har tillatt bruk av DNA-vaksine i kommersiell skala. DNA-vaksina gjev laksefisk vern mot sjukdommen infeksjøs hematopoetisk nekrose (IHN), ein sjukdom som har vist å føre til tap av opptil 90 % av sjøsett laksefisk i enkelte anlegg. Det er den første vaksina i sitt slag som er tatt i bruk i bekjempelse av fiskesjukdommer, og er eit godt bevis på at DNA-vaksiner kan nyttast til å verne mot sjukdommar, der vanlige virus-vaksiner ikkje har fungert optimalt. DNA-vaksiner egner seg hovudsakleg best til å bekjempe virus, men nyare forskning viser at DNA-vaksine-teknologi også kan nyttast til å beskytte fisken mot nokre bakterie arter, t.d. *Vibrio anguillarum* (1) og *Mycobacterium marinum* (2).

Korleis nyttast DNA-vaksina?

I Kanada vert laksefisk vaksinert med DNA-vaksine når den er over 30 gram og ideelt sett 400 døggrader før sjøsetting. DNA-vaksina er tyntflytande, volumet på ein dose er 0,05 ml og vert injisert i ryggmuskulaturen til laksefisk (figur 2).

Forsking med andre DNA-vaksiner viser at det kan vere mogeleg å redusere volumet på den injiserte dosen utan at det reduserer vernet som DNA-vaksina gjev. Dette kan gjere det mulig å vaksinere mindre fisk enn det som vert gjort i Kanada per dags dato.

Mengda DNA-vaksine i ein dose er 10 mikrogram. Nyare forskning har vist at 1 mikrogram av ei DNA-vaksine mot viral hemoragisk septikemi (VHS) raskt vil stimulere immunsystemet og gjeve regnbogeaure vern mot VHS.

Vernet mot VHS ser ut til å vedvare utover det som er normal produksjonssyklus for oppdrettsfisk.

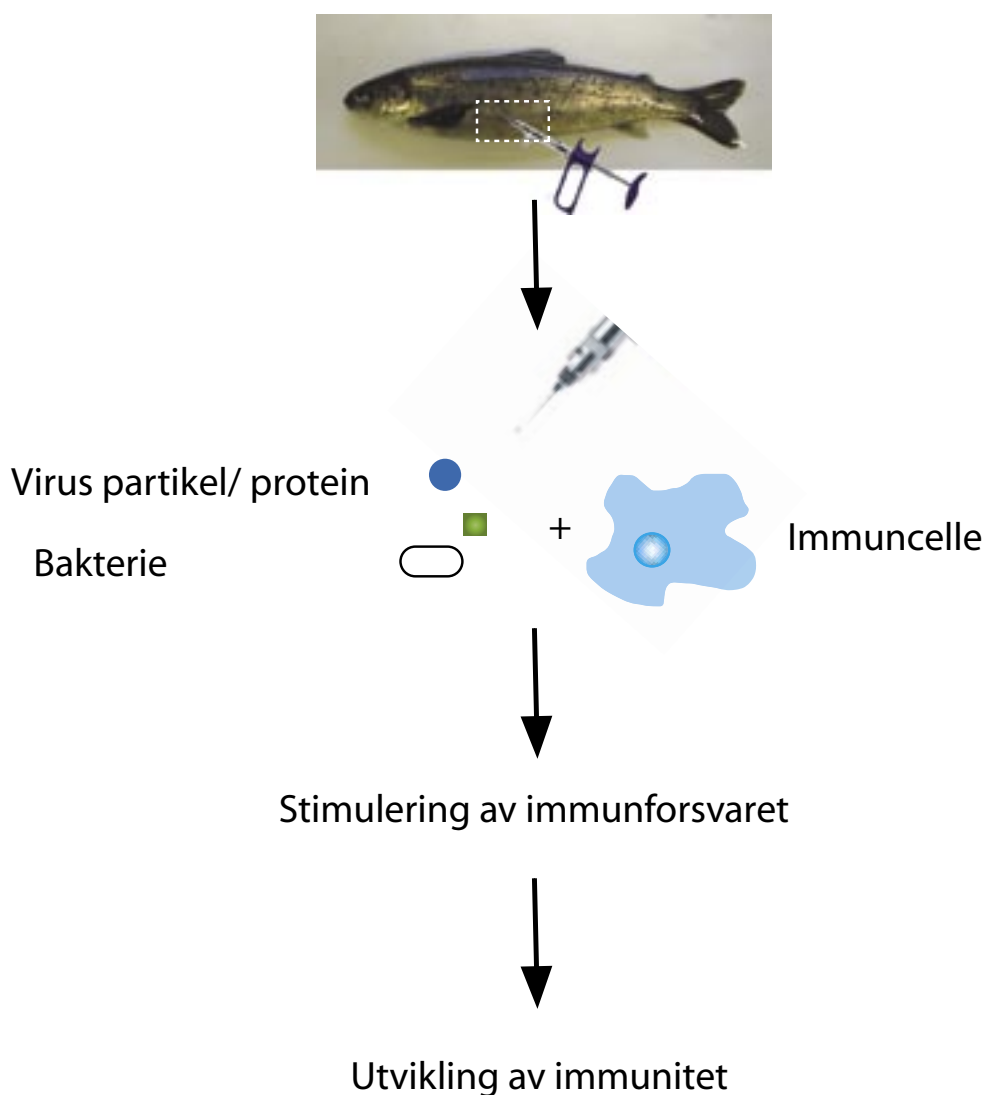
Tradisjonelt har fiske vaksiner vore injisert direkte i bukholå (figur 3), men den nye DNA-vaksine-teknologien virker best ved at DNA-vaksina vert injisert i fiskens ryggmuskulatur (figur 2).

Injeksjon av DNA-vaksine direkte i bukholå saman med den vanlige oljebaserte vaksina ville vere rasjonell strategi, men ville krevje mykje meir DNA-vaksine komponent per dose enn det som vert brukt ved injeksjon i ryggmuskulaturen (3).

DNA vaksine levert via fordøyelsessystemet og badebehandling med DNA-vaksine har vist dårlige resultat og kan skuldast dårlig opptak av DNA-vaksina hos fiskens celler (4).

Figur 3

Vaksinering av parr med dagens oljebaserte vaksine.



Fordeler med DNA-vaksinering

- Enkel produksjon og kvalitetskontroll av vaksina.
- Reinsa DNA-vaksine (i pulverform) er stabil - ikkje nødvendig å lagre kjølig.
- Alle DNA-vaksiner kan produserast ved liknande teknikkar.
- Ingen adjuvanser i vaksina.
- Kan gje mange ulike DNA-vaksiner i ein enkel dose.
- Stimulerer både det humorale og cellulære immunforsvaret.
- Gjev god effekt når det er injisert på tidlige livsstadier.
- Langvarig vern utan behov for re-vaksinering.

Effektive DNA-vaksiner mot tapsbringande fisesjukdommar vil kunne forbetre helse og velferd hos oppdrettsfisk. DNA-vaksinering vil også føre til mindre tap pga sjukdom og dermed være økonomisk gunstig for oppdrettesnæringa ved at ein større del av sjøsett fisk overlever fram til slakting (3).

Ulemper med DNA-vaksinering

- Må utvikle ny teknologi som gjer det mogeleg å masse-vaksinere fisk i ryggmuskulaturen, sidan DNA-vaksiner virke best ved den typen injeksjon.
- Forsking viser at laksefisk ned i nokre få gram kan få fullgodt vern mot sjukdommen etter DNA-vaksinering. Dette gjer det nødvendig å utvikle ny teknologi som gjer det mogeleg å masse-vaksinere liten fisk.
- DNA-vaksiner er ikkje effektive mot alle sjukdommar. DNA-vaksiner kan kun nyttast mot sjukdommar der antigenet (molekyl som kan fremkalla en immunologisk respons) er eit protein. Virussjukdommar nyttar seg av protein antigenar og er dermed ideelle kandidatar å nytte DNA vaksiner mot. Derimot, hos mange bakteriar er antigenet ofte lipopolysakkarid (LPS) og/eller lipid, noko som gjer det umogeleg å verne fisken ved hjelp av DNA-vaksinasjon.

DNA-vaksiner vil være eit supplement til dagens oljebaserte vaksine

Dagens oljebaserte vaksiner inneheld opptil 6 komponenter (t.d. *Aeromonas salmonicida subsp. salmonicida*, *Vibrio anguillarum*, *Vibrio salmonicida*, *Moritella viscosa* og IPN) og har vist å gjeve vern, spesielt mot bakterie sjukdommane. Dersom DNA-vaksinering vert lov å nytte i Noreg vil det etter mi meining være som eit supplement til dagens oljebaserte vaksiner. Å utvikle DNA-vaksiner mot bakterie sjukdommar som allereie er under kontroll er lite økonomisk gunstig og unødvendig. Ressursane burde heller rettast inn mot virus sjukdommar som IPN der dagens vaksiner ikkje fungerer optimalt, samt nye og tapsbringande virussjukdommar som t.d. Pancreas Disease (PD).

DNA-vaksinering mot "norske" sjukdommer

Førebels er ikkje DNA-vaksiner lov å nytte i Noreg, men det pågår forskning for å lage DNA-vaksiner mot infeksjøs pankreas nekrose (IPN) **(5)** og infeksjøs lakse anemi (ILA) **(6)**. Førebels resultat viser at DNA-vaksinert laks kan oppnå beskyttelse mot IPN **(5)**.

Referanse liste:

- (1) Rajesh Kumar, S *et al.*, (2007). Protective efficiency of DNA vaccination in Asian Seabass (*Lates calcarifer*) against *Vibrio anguillarum*. *Fish & Shellfish Immunology* 23:316-326.
- (2) Pasnik, DJ *et al.*, (2006). Immune and histopathological responses of DNA-vaccinated hybrid striped bass *Morone saxatilis* x *M. chrysops* after acute *Mycobacterium marinum* infection. *Diseases of Aquatic organisms* 73:33-41.
- (3) Lorenzen, N *et al.*, (2005). DNA vaccines for aquacultured fish. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)* 24:201-213.
- (4) Corbeil, S *et al.*, (2000). Fish DNA vaccine against infectious hematopoietic necrosis virus: efficacy of various routes of immunisation. *Fish & Shellfish Immunology* 10:711-723.
- (5) Mikalsen, AB *et al.*, (2004). Protection of Atlantic salmon *Salmo salar* against infectious pancreatic necrosis after DNA vaccination. *Diseases of Aquatic organisms* 60:11-20.
- (6) Mikalsen, AB *et al.*, (2005). Protective effects of a DNA vaccine expressing the infectious salmon anemia virus hemagglutinin-esterase in Atlantic salmon. *Vaccine* 23:4895-4905.