

LAS VACUNAS ANTIRRABICAS DEL PRESENTE Y DEL FUTURO¹

Dr. H. Koprowski²

Se exponen estudios realizados con vacunas de cultivo tisular que podrían ofrecer una solución al problema del tratamiento antirrábico actual, rudimentario y peligroso.

Introducción

El 3 de agosto de 1966, en Bryant, Dakota del Sur, Estados Unidos de América, un niño de 10 años que dormía en el patio de su casa fue despertado por un zorrillo listado que se había introducido en su saco de dormir y lo había mordido en el muslo. Mientras el niño luchaba por librarse del zorrillo, este le mordió en la muñeca, los dedos de ambas manos y detrás de la oreja derecha, y luego escapó.

Pocas horas más tarde, el que se cree que era el mismo animal fue muerto a tiros por el padre del niño y mediante la coloración de Seller y la microscopia fluorescente se confirmó que estaba rabioso.

Un médico de la localidad limpió las heridas del niño con "Phisoex" y agua y luego las cubrió con tintura de mertiolato. Al mismo tiempo se le administró una dosis de refuerzo de toxoide tetánico.

A las 18 horas del ataque, el niño recibió 11 ml de suero antirrábico de los que aproximadamente la mitad fue infiltrada en torno a las mordeduras y el resto inyectado por vía intramuscular. El mismo día se empezó a aplicar al paciente vacuna antirrábica de

embrión de pato en dosis de 1 ml diario que se repitió durante los 21 días siguientes.

A los 24 días de haber sido mordido por la mofeta, el niño experimentó una fuerte cefalalgia y 48 horas más tarde perdió sus facultades mentales. Después de un breve período de hiperexcitabilidad, espasmos laríngeos y creciente salivación, entró en coma. En ese estado fue hospitalizado y así permaneció hasta el 5 de noviembre, fecha en que falleció.

Se sometieron frotis de impresión de tejido cerebral, pulmonar y glándulas salivares del niño a microscopia fluorescente directa y resultaron negativos a la rabia; sin embargo, se procedió a un aislamiento de virus positivo en ratones y, siguiéndose la técnica anterior, el tejido cerebral del primer pase en ratón resultó positivo.

Tratamiento antirrábico actual

El caso referido constituyó la primera defunción atribuida a la rabia que se registró en los Estados Unidos en 1966. Como se indicó, el paciente recibió todo el tratamiento disponible y recomendado por las autoridades. Aun si se atribuyera el fracaso del tratamiento al breve período de incubación en este caso particular, está el caso del niño que murió de rabia hace dos años en Rabat, Marruecos, tres meses después de la exposición y de haber recibido la dosis recomendada de suero inmune y la serie completa de vacunas de embrión de pato, seguidas de dos inyecciones de refuerzo.

Tal vez es injusto mencionar únicamente los fracasos del tratamiento y olvidar que

¹ Trabajo presentado en la Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Enfermedades Producidas en el Hombre por Virus y Rickettsias, auspiciada por la OPS/OMS y celebrada en Washington, D.C., E.U.A. del 7 al 11 de noviembre de 1966. Esta investigación se llevó a cabo con la ayuda de subvenciones del Servicio de Salud Pública, E.U.A., y de la Organización Mundial de la Salud.

El texto original en inglés se ha incluido en la colección de trabajos de la Conferencia, titulada *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases* (Publicación Científica de la OPS 147).

² Del Instituto Wistar, Filadelfia, Pensilvania, E.U.A.

probablemente se sumarían muchos más casos de rabia a los cientos que se registran cada año en todo el mundo si no se contara con un tratamiento.

Dejados a un lado los fracasos terapéuticos, el tratamiento antirrábico posterior a la exposición sigue siendo un procedimiento arcaico y peligroso y las vacunas actualmente disponibles son indiscutiblemente los productos biológicos más rudimentarios que se inyectan en la piel humana.

Las vacunas antirrábicas empleadas actualmente para inmunizar al hombre se preparan en tejido cerebral o en embrión de pato, y se utilizan como virus de siembra para ambos tipos de vacuna, cepas fijas de virus rábico adaptadas a tejido cerebral. Por lo común, el tejido infectado de rabia se trata con fenol, fenol y calor, rayos ultravioleta o beta-propiolactona. Las vacunas de tejido cerebral que contienen virus totalmente inactivado se clasifican como tipo Semple, mientras que las tratadas sólo con fenol, constituidas por virus infeccioso, se denominan tipo Fermi.

La vieja creencia de que el virus fijo es apatógeno para el hombre ha sido contradicha por los desastrosos resultados ocurridos en 1960 en Fortaleza, Brasil, al vacunarse a 66 personas con vacuna tipo Fermi: 18 de ellas fallecieron y de su tejido se aisló virus rábico. La vacuna de tejido cerebral de oveja utilizado contenía 10^8 de DL_{50} en ratón y se puso en circulación cuatro días después de haberle añadido fenol al 0.5%, sin que recibiera otro tratamiento. Así pues, esas defunciones tienen que atribuirse a la patogenicidad de los virus fijos para el hombre. A partir de ese incidente se ha tratado de reducir al mínimo el contenido de virus vivo de la vacuna tipo Fermi. No obstante, puede que no todos los médicos se atrevieran a inyectar a un paciente una preparación de virus vivo fijo adaptado a tejido cerebral, patógeno para muchas especies de animales.

Los anticuerpos circulantes en el suero humano se presentan más rápidamente y en mayor concentración después de la inyección

de vacuna de tejido cerebral que después de la exposición a la de embrión de pato.

Si bien se debe insistir en la importancia de la función del suero antirrábico en mordeduras graves, el origen heterólogo de esta preparación plantea el problema de reacciones alérgicas agudas y seropatías crónicas, variando la incidencia de reacción de 16 a 34% y predominando entre los niños y adolescentes. La solución lógica de este problema consiste en reemplazar el suero heterólogo con un producto homólogo de origen humano. No se dispone todavía de este producto para uso general, pero en varios laboratorios se está empleando el virus para vacunar a seres humanos con la esperanza de obtener un suero antirrábico humano activo.

El tratamiento con suero inmune después de la exposición puede inhibir o retrasar la reacción inmune a la vacunación. Por consiguiente, se recomienda que la serie completa de inyecciones de vacuna se complemente con repetidas dosis de refuerzo.

Puesto que el virus rábico puede persistir durante algún tiempo en el lugar original de la exposición, el tratamiento local de las heridas es tal vez el aspecto más importante de la terapéutica posterior a la exposición; a este respecto se puede notificar cierto progreso. La época de las quemaduras desfiguradoras con ácidos minerales humeantes ha quedado atrás. Después de la limpieza y desbridamiento, se puede proceder a la aplicación local satisfactoria de una serie de agentes virucidas como solución jabonosa, compuestos de amonio cuaternario, y etanol al 50%, inclusive whisky, ginebra o coñac, pero no preparaciones de yodo. Se descubrió que la aplicación local de suero antirrábico producía un efecto protector en cobayos infectados con virus rábico mediante heridas de punción profunda.

Sabido es que la principal complicación del tratamiento con vacunas de tejido cerebral es la encefalomiелitis alérgica. Puesto que se ha demostrado experimentalmente que el alérgeno es una proteína básica extraída

de la mielina y, al mismo tiempo, parece ser que el tejido cerebral de algunas especies de animales recién nacidos contienen muy poca mielina, se han preparado vacunas antirrábicas en tejido de ratones, ratas y conejos recién nacidos. Aunque es prematuro evaluar totalmente estas vacunas, la incidencia de accidentes neuromusculares debería ser notablemente menor.

El virus rábico

Se trata de obtener una preparación con antígeno rábico puro que confiera inmunidad satisfactoriamente después de una o, como máximo, tres inyecciones y que esté totalmente exenta de propiedades alérgicas, es decir, una vacuna de cultivo tisular. Pero, antes de examinar este virus rábico, se deben resumir brevemente los conocimientos actuales sobre él, ya que son de información reciente y se relacionan con el problema del tratamiento protector.

En su aspecto físico, el virus rábico se parece a una bala y tiene estructura simétrica en forma de colmena; el centro de ácido nucleico está rodeado de una doble membrana, y las partículas infecciosas tienen una densidad de 1.20 g/ml y un coeficiente de sedimentación de 600S.

Químicamente, el virus rábico es un lípido que contiene ribonucleoproteína que produce

la formación, en el citoplasma de las células infectadas, de una inclusión compuesta de proteína y una pequeña cantidad de ácido ribonucleico (ARN). Además, contiene materiales antígenos específicos que pueden observarse mediante la inmunofluorescencia.

El virus rábico es el único virus del ARN inhibido por una citosina de arabinosil (ara-C) inhibidora del ADN (ácido desoxirribonucleico). Otros inhibidores del ADN, como la actinomicina D, la mitomicina y la 5-fluorodexiuridina (FUDR) favorecen el virus rábico (cuadro 1). Todavía no se ha determinado cómo actúa la ara-C pero probablemente inhibe la formación de fosfolípidos víricos. De ser así, el virus rábico debería colocarse en la categoría única de agente que induce la formación de fosfolípidos en la célula infectada.

Si bien todos los sistemas de cultivo tisular de mamíferos son susceptibles a infección de virus de la calle o de virus fijo, el grado de susceptibilidad varía desde la de los cultivos de riñón de conejo (RK/13) y de fibroblasto de hámster (BHK/21 o Nil 2), sumamente susceptibles, hasta la de las células L o MK2, muy resistentes. La susceptibilidad del fibroblasto embrionario humano es intermedia. Se ha tropezado con grandes dificultades en la propagación seriada de virus rábico en un sistema de cultivo tisular determinado, y,

CUADRO 1—Efecto de los inhibidores metabólicos en la proliferación de virus rábico en células BHK^a 21 de hámster.

Inhibidor	Dosis por 1 ml	Tiempo de infección (horas)	Células que contienen antígeno de la rabia ^b (porcentaje)	Infecciosidad del medio de cultivo
Actinomicina.....	0.1 µg	+1	60	10 °
Testigo.....			60	1
Mitomicina.....	2 µg	-3	55	
		+1	80	10
FUDR.....	10 µg	-3	90	10
Citosina de arabinosil....	50 µg	-3	10	0.01
Testigo.....			55	1

^a "Baby hamster kidney" (Riñón de hámster lactante)

^b A las 24 horas de la infección.

° Diez veces mayor que el medio testigo.

por lo común, el virus desaparecía al cabo de seis a siete transferencias. Cuando se observó que los cationes favorecían la adsorción y penetración del virus, los investigadores pudieron mejorar la susceptibilidad de cualquier cultivo tisular a la infección rábica al adsorberse el virus en presencia de, por ejemplo, DEAE-dextrano a una concentración de 25-50 γ c/ml (cuadro 2). El empleo de DEAE-dextrano en cada transferencia permite propagar el virus indefinidamente en cualquier sistema de cultivo tisular. El virus de coriomeningitis linfocítica que también favorece específicamente la adsorción y penetración del virus rábico, produce un mimetismo en el efecto del catión. En contraste con el DEAE-dextrano, el efecto del virus de coriomeningitis linfocítica es sólo específico para ciertos sistemas de tejido tisular, tales como el de cepa de célula diploide humana o de endotelio de conejo.

Las condiciones de las células en cultivo pueden alterar su susceptibilidad a la rabia, las que han sido sometidas a rayos ultravioleta siendo mucho más susceptibles al virus rábico que las células viables. Desde el punto de vista de la inocuidad, este método de proliferación de virus, si se adaptara a la producción comercial, podría tener ciertas ventajas.

En condiciones ideales de susceptibilidad, el virus penetra en las células por pinocitosis en un plazo de uno a cinco minutos después de la exposición. Nueve horas más tarde se observa una especie de formación matriz y, al cabo de tres o cuatro horas más, se forman

varias partículas de virus dentro o alrededor de las matriz. Las partículas rara vez se encuentran asociadas con la membrana celular o el retículo endoplásmico, permaneciendo libres en su mayor parte dentro del citoplasma. Una célula llena de partículas de virus desde 48 horas después de la exposición en adelante no muestra signos de degeneración.

En los animales, el virus va de la periferia al sistema nervioso central, siempre a través del tronco nervioso sin evidencia de réplica ni en las células de Schwann ni en los pericariones. Es este uno de los pocos virus que infecta solamente las neuronas de "lugar escogido" sin que las neuronas afectadas muestren signos de degeneración, ni se produzca acumulación de células inflamatorias. La misma relación puede observarse en varios sistemas de cultivo tisular en los que el virus rábico en estado endosimbiótico puede mantenerse por más de 300 generaciones de células sin efectos en su célula huésped.

Vacunas de cultivo tisular

Volviendo al problema de la vacuna, el cultivo tisular ideal debería contener muy poco o ningún material extraño, lo que puede conseguirse bien mediante la purificación y concentración de vibriones o quizás mediante el aislamiento de cuerpos de inclusión de contenido antigénico a falta de partículas de virus infeccioso. La purificación de partículas de virus rábico se ha logrado por filtración mediante el pase por columnas cromatográficas "Ecteola" y la centrifugación en gradientes de sacarosa y tetrato de potasio. La centrifugación diferencial o la precipitación con acetato de cinc facilita la concentración de virus. La antigenicidad de la preparación purificada parece ser mayor en comparación con el producto bruto de las pruebas preliminares.

El aislamiento de cuerpos de inclusión que contienen antígeno supone una tarea mucho mayor. Aunque su formación precede en

CUADRO 2—Acción favorable del DEAE-d en la penetración del virus rábico en las células BHK/21.

DEAE-d γ /ml	FA ^a de rabia	LD ₅₀ ^b en ratones
200	100	4.4
50	100	4.6
—	20	3.6

^a Porcentaje de células fluorescentes a las 24 horas de la infección.

^b Medio de cultivo tisular a las 24 horas de la infección.

tres o cuatro horas a la aparición de las partículas de virus, el intervalo es demasiado breve para una separación efectiva de las dos entidades.

Se ha observado recientemente, en experimentos preliminares, que el tratamiento del cultivo tisular en el momento de la infección con citosina de arabinosil y un inhibidor de proteína como el actidión, dará como resultado la reaparición de inclusiones de contenido antigénico (cuadro 3) pero la formación de virus infeccioso seguirá inhibida. Queda todavía un gran trecho desde estas observaciones básicas de laboratorio hasta el aislamiento de un material antigénico no infeccioso, que sea adecuado para la producción de vacuna comercial, de células infectadas. No obstante, es conveniente mencionar este método ya que tal vez sea el virus rábico uno de los pocos no tumorales que induce la formación de un antígeno sin asociación viriónica en las células infectadas.

Karl Habel demostró hace muchos años que las subcepas derivadas de la cepa Pasteur original mostraban considerables diferencias en su capacidad antigénica. Esta observación llevó a la selección de la subcepa PM (Pitman-Moore) para la producción de vacunas tipo Semple y de embrión de pato. Sin embargo, no hubo forma de aislar un clon vírico puro de la población heterogénea de virus y comprobar su antigenicidad en comparación con otras progenies genética-

mente homogéneas de una sola partícula. Actualmente, es posible obtener placas en células RK₁₃ infectadas con rabia y analizar genética y antigénicamente una progenie purificada en placa, situación que presagia posibilidades casi ilimitadas para la caracterización genética de una población vírica dada y para un enfoque científicamente fundado de selección del material más antigénico para virus de siembra.

Estas son algunas de las contribuciones de la investigación básica al objetivo final de producir una vacuna inocua y eficaz para el hombre.

Resultados y evaluación

Los resultados preliminares obtenidos con vacunas de cultivo tisular proceden de trabajos realizados en cepa de célula diploide humana como sustrato para la producción de vacunas vivas o inactivadas. Si bien se han empleado muchas cepas para la producción de vacuna, para efectos de este trabajo se han concentrado los esfuerzos en dos de ellas: la PM inactivada con betapropiolactona y la Flury HEP (High Egg Passage=Elevado Número de Pases en Huevos) como virus vivo. En los lotes de siembra se han utilizado siempre virus adaptados a la cepa de célula diploide humana. La cepa Flury HEP, ya muy atenuada después de 200 pases en embrión de pollo, se atenuó aún más después de los pases en cepa de célula diploide humana y perdió completamente las trazas de su patogenicidad para cobayos, hámsters y ratones adultos inoculados todos por vía intracerebral.

La evaluación preliminar de los dos tipos de vacuna en la prueba de actividad en ratón reveló una capacidad inmunogénica mucho mayor que la vacuna tipo Semple normal y que las de embrión de pato o de embrión de pollo infectadas con la cepa Flury HEP. Diecinueve perros que recibieron una sola inyección de vacuna Flury HEP se mostraron completamente resistentes a la confrontación con virus de la calle.

CUADRO 3—Efecto extraño de la actidiona en la acción inhibitoria de la citosina de arabinosil (CA) en el virus rábico.

CA presente en el medio de cultivo	Actidiona agregada en el momento de la infección (horas)	Células que indican la presencia de antígeno de la rabia ^b (porcentaje)
—	—3 a +4, inclusive	90
+ ^a	—3 a +4, inclusive	70
+ ^a	Ninguna	10
Ninguna	Ninguna	70

^a De —3 a +24 horas.

^b A las 24 horas de la infección.

CUADRO 4—Respuesta de anticuerpos en monos inmunizados con vacuna antirrábica atenuada.

Vacunación		Título neutralizante de anticuerpos de rabia en sueros de mono					
Tipo de vacuna	Número de dosis	Días después de la vacunación					
		1	7	14	28	56	135
HEP/HDGS ^a	7	<10 ^o	144	864	592	325	500
	3	<10	82	288	232	132	224
	1	<10	73	224	115	53	120
HEP/EE ^b	3	<10	11	19	12	12	—

^a Células de series de cultivos iniciadas con cepa de célula diploide humana infectada con virus HEP vivo.^b Vacuna comercial de embrión de huevo infectado con virus HEP.^c Las cifras indican los títulos medios correspondientes a cada grupo de 10 animales.Fuente: Wiktor, T. J. y Koprowski, H.: "Successful Immunization of Primates with Rabies Vaccine Prepared in Human Diploid Cell Strain WI-38", *Proc Soc Exp Biol Med* 118:1069-1073, 1965.

Puesto que la finalidad de estas vacunas era la inmunización humana, se llevaron a cabo otras evaluaciones de su actividad en primates. Los resultados del primer ensayo se evaluaron mediante la aparición de anticuerpos neutralizantes del suero producido, por las dos vacunas experimentales, comparada con la de la vacuna inactivada de embrión de pato y la de virus vivo HEP de embrión de pollo. Los resultados (cuadro 4) indican que el nivel de anticuerpos después de una inyección de vacuna Flury HEP en cepa de célula diploidea humana es mucho mayor que después de tres inyecciones de vacuna de embrión de pollo inyectada con la cepa, y que, además, el elevado nivel de anticuerpos se establece a los siete días de la inyección de la vacuna y persiste por largo tiempo.

El nivel de anticuerpos de suero producido después de tres o siete inyecciones de vacuna inactivada PM de cepa de célula diploidea humana (cuadro 5) fue menor que el registrado después del empleo de la vacuna HEP viva, pero más elevado todavía que después de las siete inyecciones de vacuna de embrión de pato. El anticuerpo persistió por más de 135 días después de la vacunación.

En un ensayo más reciente en macacos (*Cercopithecus pygerythrus*) los niveles de anticuerpo antirrábico producida por las vacunas PM y Flury HEP, ambas en cepa de célula diploide humana, y de embrión de pato, tenían relación con la resistencia a una confrontación masiva de 10,000,000 de dosis infecciosas para el hombre, administradas en los músculos del cuello de los animales vacunados. Un título de anticuerpo de 1:80 o

CUADRO 5—Respuesta de anticuerpos en monos inmunizados con vacuna antirrábica inactivada.

Vacunación		Título neutralizante de anticuerpos de rabia en sueros de monos					
Tipo de vacuna	Número de dosis	Días después de la vacunación					
		1	7	14	28	56	135
PM/BPL ^a	7	<10 ^o	33	104	65	31	35
	3	<10	19	48	26	15	22
DE ^b	7	<10	18	29	12	6	—

^a Preparación de cepa de célula diploide humana infectada con virus de la cepa PM, después de la inactivación con beta propiolactona.^b Vacuna comercial de embrión de pato.^c Las cifras indican los títulos promedios correspondientes a cada grupo de 10 animales.Fuente: Wiktor, T. J. y Koprowski, H.: "Successful Immunization of Primates with Rabies Vaccine Prepared in Human Diploid Cell Strain WI-38", *Proc Soc Exp Biol Med* 118: 1069-1073, 1965.

mayor garantizó protección contra la confrontación. Ninguno de los sueros de macacos vacunados con vacuna de embrión de pato que se han examinado hasta el presente muestra niveles de anticuerpo como los observados en animales inmunizados con vacunas de cepas de células diploideas humanas.

Parece que ya se ha dado la señal a los ensayos clínicos en el hombre. Queda por determinar la reacción inmune a una o, como máximo, a tres dosis de vacunas de cepa de célula diploidea humana. Asimismo, queda por estudiar detenidamente la concentración, el momento de aparición y la persistencia de anticuerpos, pudiéndose quizás adaptar entonces un plan de vacunación para empleo general de la vacuna, no sólo para tratamiento posterior a la exposición sino también para vacunación profiláctica.

La consecución de este propósito en un futuro más o menos próximo dependerá no sólo de la importancia científica que se le asigne sino también del grado de resistencia que se encuentre—como ocurre con cualquier procedimiento nuevo de vacunación humana. Se puede esperar que los que se opongan lo hagan en virtud de la filosofía de Ninón de Lenclos, la amante de los grandes estadistas franceses del siglo XVII: “La resistencia de una mujer no siempre es prueba de su virtud, sino de su experiencia”.

Resumen

Las vacunas antirrábicas que se usan en la actualidad, preparadas ya sea de cerebro de animal o de huevos embrionados, tienen la desventaja ineludible de los productos preparados en vivo: el grueso del producto antigénico de la vacuna no es vírica sino

celular. Los peligros que el uso de tales productos representa son bien conocidos.

La tasa de mortalidad de personas que han sido expuestas a mordeduras de animales salvajes ha reducido considerablemente mediante el uso combinado del antisuero y la vacuna tal como lo recomienda el Comité de Expertos de la OMS en Rabia, pero a costa del riesgo de las reacciones posvacunales como consecuencia del uso de un suero heterólogo.

Al parecer, lo que hasta ahora ofrece mayores posibilidades de progreso en el control de la rabia es el desarrollo, en cultivo tisular, de un virus para producir la vacuna.

La vacuna antirrábica preparada con la cepa de una célula diploide humana WI (Instituto Wistar)-38 ha resultado un antígeno altamente efectivo al probarlo en monos.

El virus vivo atenuado de la vacuna Flury HEP y la vacuna inactivada beta-propiolactona preparada con la cepa Pitman-Moore de virus rábico (ambas provenientes de cultivo tisular) han sido comparadas con el tipo convencional de vacuna mediante pruebas de neutralización del suero y la resistencia de los animales a la confrontación con una cepa estándar de virus rábico; se han empleado como animales de prueba los monos *Rhesus* y los *Cercopithecus callitrichus*.

Comparadas con otras preparaciones, las vacunas de cultivo tisular administradas en una o tres dosis han inducido una pronta aparición de anticuerpos de titulación más elevada, y han conferido mayor resistencia a la confrontación.

Se discute las ventajas del uso de este tipo de vacuna para profilaxis humana e inoculación después de exposición a la rabia. □

REFERENCIAS

Los resultados de experimentos conducidos en el Instituto Wistar fueron obtenidos en colaboración por los doctores H. Koprowski, T. J. Wiktor, J. B. Campbell, M. M. Kaplan y R. F. Maes.

Las vías de infección en animales de experimento fueron estudiadas por Richard T. Johnson

en “Experimental Rabies, Studies of Cellular Vulnerability and Pathogenesis Using Fluorescent Antibody Staining”, *J Neuropath Exp Neurol* 24(4), octubre de 1965; y Tatsuya Uamamoto, Sugito Otani y Hirotsugu Shiraki en “A Study of the Evolution of Viral Infection in Experimental

Herpes Simplex Encephalitis and Rabies by Means of Fluorescent Antibody", *Acta Neuropath* 5:288-306, 1965.

El virus fue filtrado mediante el pase por columnas cromatográficas Ecteola por el doctor R. K. Sikes, "Physical and Chemical Properties of Rabies,

Symposia Series in Immunobiological Standardization", vol. 1. Editores: S. Karger, 55-64.

La historia del caso de rabia humana en los Estados Unidos en 1966, fue obtenida de informes del Centro de Enfermedades Transmisibles 15(38), 24 de septiembre de 1966.

Vaccination against Rabies: Present and Future (Summary)

Currently available antirabies vaccines prepared from either animal brains or embryonated eggs have the unavoidable disadvantage of products prepared *in vivo*; the bulk of antigenic material in the vaccine is not viral but cellular. The hazards associated with the use of such materials are well known.

Combined use of antiserum and vaccine as recommended by the WHO Expert Committee on Rabies has greatly reduced the mortality rate for persons severely exposed to bites by wild animals, but at the cost of the added risk of postvaccinal reactions from administration of heterologous serum.

Development of a tissue culture source of virus for vaccine production appears to be the most promising possibility for greater progress toward rabies control.

Antirabies vaccine prepared with a human

diploid cell strain (WI-38) has proved a very potent antigen when tested in monkeys.

Attenuated live virus (Flury HEP) vaccine and beta-propiolactone inactivated vaccine prepared with the Pitman-Moore strain of rabies virus (both of tissue culture origin) have been compared with the conventional type of vaccine by serum neutralization tests and animal resistance to challenge with standard strain of rabies virus; Rhesus and African green monkeys have been used as test animals.

Tissue culture vaccine administered in one or three doses has induced an earlier appearance of antibodies at a much higher titer, and has conferred a higher resistance to challenge, compared with the other preparations.

The advantages of the use of this type of vaccine for human prophylactic and post-exposure vaccination are discussed.

Vacinação Anti-Rábica: Presente e Futuro (Resumo)

As vacinas anti-rábicas atualmente no mercado, preparadas em tecido nervoso ou ovo embrionado, têm a inevitável desvantagem dos produtos preparados *in vivo*; a maior parte do material antigênico da vacina não provém das células do vírus, mas das células do meio onde o vírus se desenvolveu. Os riscos que o emprego dessas vacinas acarreta são bem conhecidos.

A administração combinada de vacina e anti-soro recomendada pela Comissão de Especialistas de Raiva da OMS reduziu grandemente o coeficiente de mortalidade entre vítimas de mordeduras graves de animais selvagens, mas aumentou a incidência das reações ao soro heterólogo.

Qualquer novo progresso no sentido do controle da raiva parece depender principalmente do desenvolvimento de um tipo de cultura em tecido como fonte de vírus para a preparação da vacina.

Está comprovado que a vacina anti-rábica preparada com uma raça de vírus (WI-38)

cultivada em células humanas diplóides é um antígeno muito potente quando administrada ao macaco.

A vacina de vírus vivos atenuados (Flury HEP) e a vacina preparada com a raça Pitman-Moore do vírus da raiva inativado em propiolactona-beta (ambas oriundas de cultura de tecido) têm sido comparadas com o tipo convencional de vacina mediante provas de neutralização do soro e de resistência animal ao estímulo de raça padrão de vírus da raiva; essas provas têm sido feitas em macacos *Rhesus* e macacos verdes africanos.

Uma a três doses da vacina preparada em cultura de tecido têm produzido o aparecimento mais rápido de anticorpos, títulos muito mais altos e maior resistência ao estímulo, em comparação com outras preparações.

Analizam-se as vantagens do uso humano dessa vacina para imunização profilática e pós-exposição.

La vaccination antirabique: actuelle et future (Résumé)

Les vaccins antirabiques préparés à partir de cervelles animales ou d'oeufs embryonnaires dont on dispose actuellement présentent l'inconvénient inévitable d'être des produits préparés *in vivo*; la plus grosse partie du matériel antigénique du vaccin n'est pas virale mais cellulaire. Les risques associés à l'emploi d'un tel matériel sont bien connus.

L'emploi parallèle d'antisérum et de vaccin, recommandé par le Comité d'experts de la rage de l'OMS, a fortement réduit le taux de mortalité des personnes constamment exposées aux morsures d'animaux sauvages, mais au prix du risque plus grand de réactions post-vaccinales provoquées par l'administration de sérum hétérologue.

La mise au point d'une source de culture de tissu du virus destiné à la production du vaccin semble être la possibilité la plus intéressante pour réaliser des progrès vers la jugulation de la rage.

Le vaccin antirabique préparé à partir d'une souche de cellule diploïde humaine (WI-38)

s'est révélé être un antigène très efficace dans des essais faits chez les singes.

Le vaccin à base de virus vivant atténué (Flury HEP) et le vaccin inactivé à base de bêta-propionolactone, préparé à partir de la souche Pitman-Moore du virus de la rage (ces deux vaccins provenant de cultures tissulaires), ont été comparés au type classique de vaccin au moyen d'épreuves de neutralisation de sérum et d'immunité animale par la souche type du virus de la rage; des singes Rhésus et des singes verts africains ont servi d'animaux d'essai.

Le vaccin à base de culture de tissu, administré en une ou trois doses, a produit une apparition plus rapide d'anticorps d'un titre beaucoup plus élevé, et a conféré une plus forte immunité par rapport aux autres préparations.

L'auteur examine les avantages que présente l'emploi de ce type de vaccin pour la vaccination prophylactique et la vaccination de l'homme après que ce dernier a été exposé à la morsure d'un animal suspect.