

INMUNOSUPRESION E INMUNOTOLERANCIA ASOCIADOS A INFECCION POR EL VIRUS DE LA DIARRREA VIRAL BOVINA (VDVB)*

Jairo Jaime C. **
Gloria Ramírez N. **

INTRODUCCION

El virus de la Diarrea Viral Bovina (DVB) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos en 1946 y posteriormente en Gran Bretaña en 1956 (Roeder & Drew, 1984). El virus de DVB es un patógeno del ganado de importancia económica, con distribución mundial y prevalencia de seroreactores positivos entre un 50- 90% (Baker, 1987).

A pesar de que no se han continuado estudios serológicos a nivel nacional sino poblacional, ya Griffiths y col. en 1982 reportaban un alto porcentaje de seroreactores a DVB. Cabe esperarse por tanto, que la situación actual sea mucho más dramática debido al desconocimiento general de la gravedad de esta enfermedad.

Las pérdidas económicas resultan de las múltiples y diversas manifestaciones clínicas y patológicas que desarrolla el ganado infectado con este agente (Baum et al., 1989); así como también de la no disponibilidad de un diagnóstico rápido y adecuado (Lewis et al., 1991). Aunque el VDVB comúnmente infecta el ganado, el virus también puede encontrarse en cabras, ovejas, y rumiantes salvajes, los cuales pueden servir como reservorios.

El espectro de enfermedades asociadas con esta infección viral incluye: infecciones subclínicas, diarrea viral bovina aguda o crónica (Baker, 1987; Baum et al., 1989), inmunosupresión (Larson et al., 1990), problemas reproductivos (repetición de servicios, aborto, momificación) (Kirkland, 1991), defectos congénitos (Baker, 1987), inmunotolerancia e infección persistente (Kelling et al., 1990) y enfermedad

de las mucosas aguda o crónica (Bolin, 1985).

La forma más frecuente de infección por el VDVB es la presentación subclínica o media (biotipo citopático [CP]), caracterizada por fiebre transitoria, inapetencia y moderada leucopenia, con o sin diarrea, seguida por la producción de anticuerpos neutralizantes específicos al virus y su rápida recuperación (Roth, 1986). Quizás el aspecto más importante de esta presentación de infección por DVB sea la *inmunosupresión*, la cual incrementa la susceptibilidad del huésped a infecciones bacterianas o virales secundarias, al inhibir la blastogénesis linfocítica, disminuir el número de linfocitos circulantes e inhibir la función de los neutrófilos (Bielefeldt, 1988).

El estado de infección persistente es uno de los problemas más serios que presenta ésta entidad a nivel de campo. Son animales aparentemente sanos, pero eliminan continuamente el VDVB. Antes del completo desarrollo y maduración del sistema inmune (menos de 125 días), la exposición fetal al biotipo no citopático (NCP) del VDVB resulta en *inmunotolerancia e infección persistente (IP)* (incapacidad del feto para reconocer los antígenos del VDVB como extraños) (Bolin et al., 1987). El feto es inmunocompetente al VDVB entre los 150 y 200 días de gestación, después de lo cual puede desarrollar anticuerpos neutralizantes al virus.

Los animales persistentemente infectados (NCP) eliminan continuamente virus por saliva y aerosoles (Bielefeldt, 1988). Estos animales son un pre-requisito para que se establezca la *Enfermedad de las Mucosas* (manifestación letal de la enfer-

medad) en forma aguda o crónica. Durante la patogénesis de la EM se piensa que: 1. un virus CP surge de uno NCP por algún tipo de mutación (Corapi et al., 1988); esta mutación puede ser un proceso recombinante asociado a inserción de secuencias celulares del genoma huésped al genoma viral (Meyers et al., 1991) o a deleciones del mismo (Park, 1991). 2. Superinfección con un biotipo CP antígenicamente relacionado al NCP (Nakajima et al., 1993). Estos dos mecanismos posiblemente están regulados por cambios hormonales que se presentan durante la pubertad (Roeder & Drew, 1984) o por un mecanismo inmunológico (Bielefeldt, 1988). Aunque éste ganado es inmunotolerante al VDVB, es inmunocompetente con respecto a otros antígenos (E). virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR), virus de Parainfluenza Bovina (PI) y *Pasteurella hemolítica* (Moening & Plegemann, 1992).

A nivel de laboratorio, el virus de DVB es un contaminante frecuente de los cultivos, líneas celulares (Janmaat & Burges, 1988) y del suero fetal bovino, componente usual de los medios de cultivo (Roeder & Drew, 1984, Bolin et al., 1990). Adicionalmente el suero fetal bovino puede contener anticuerpos para el VDVB, que puede interferir con el aislamiento del virus de tejidos o de ganado infectado, así como dar resultados falsos positivos en pruebas serológicas e inmunohistoquímicas (Bolin et al., 1990) creando un problema potencial para el diagnóstico.

CARACTERISTICAS MOLECULARES Y BIOLÓGICAS DEL VDVB

El virus de la DVB es un virus RNA que junto con el virus de la Enfermedad de las Fronteras de las Ovejas (BD) y Cólera Porcino (HC) pertenecen al género *Pestivirus* de la Familia *Flaviviridae*.

(Hoofft et al., 1992; Kwang et al., 1992). El VDVB se ha clasificado en dos biotipos, citopático (CP) y no citopático (NCP) basado en el efecto citopático en cultivo celular.

La partícula infectiva característica del virus de DVB consta de una cadena sencilla de RNA de aproximadamente 12.5 kilobases de longitud, empaquetada en una cápsida viral proteica y rodeada por una envoltura lipídica (Donis & Dubovi, 1988).

El genoma consiste en un simple marco de lectura abierto (ORF) que codifica una poliproteína precursora, la cual por procesamiento proteolítico co-traduccionales y post-traduccionales da origen a proteínas estructurales (p20, p14, gp48, gp25, gp53) y no estructurales (p125, p54, p80, p10, p32, p133, p58 y p75) del virión (Collett, 1992).

La infección por el virus de DVB ocurre cuando partículas virales o células con virus de animales infectados se ponen en contacto con otros, a través de inhalación o ingestión de saliva, descargas oculonasaes, orina, heces, semen, secreciones uterinas, fluido amniótico o placenta y transplacentariamente de la madre al feto (Grotelueschen & Mortimer, 1988).

Las glicoproteínas (gp) codificadas por el virus sobre la super-

* El presente trabajo constituye una revisión desarrollada en el Posgrado en Salud y producción Animal de la Universidad Nacional de Colombia. Respectivamente: DMV, MSc; DMV, MSc. Profesores de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia.

ficie externa del virión juegan un papel importante en la infección del huésped por un receptor específico de superficie celular que media la entrada del VDVB dentro de las células bovinas (Donis & Dubovi, 1987; Moening, 1990). Es así, como la gp53 (mediadora de adhesión y penetración) por su afinidad a las moléculas CD4⁺ sobre la superficie de linfocitos T (BoT4⁺) o fagocitos mononucleares, permite la infección viral y transmisión intercelular por fusión de membranas adyacentes. La gp25 al parecer, funciona como una proteína transmembrana de "ancla", permitiendo la adhesión de la gp53 (Moening & Plagemann, 1992).

Las glicoproteínas (gp25, gp48 y gp53) son "blancos" de los anticuerpos neutralizantes virales producidos por el sistema inmune del huésped (Donis & Dubovi, 1987), las cuales podrían incluirse en una subunidad vacunal (Wilhemsen et al., 1991; Kwang et al., 1992).

Con base en las proteínas no estructurales inducidas por el VDVB en células infectadas, se pueden diferenciar los dos biotipos: La p125 involucrada en la replicación viral (Collet, 1992) y la p80 con características de "proteína viral", se encuentran en infecciones por biotipo CP, mientras que en las infecciones con biotipo NCP, solamente la p125 está presente (Greisser-Wilke et al., 1992).

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN VIRAL

El curso clínico de una infección viral refleja la interacción compleja entre los efectos del virus sobre la función de las células inmunocompetentes y la respuesta inmune del huésped. La inmunidad contra las infecciones virales está mediada por una combinación entre mecanismos inmunes humorales y celulares.

Los dos grupos principales del sistema inmune derivados de las células pluripotenciales incluyen: 1. linaje linfocítico (linfocitos T y B, células asesinas naturales (NK)). 2. linaje mielóide (fagocitos monocitos y polimorfonucleares) y células auxiliares [células presentadoras de antígeno (CPA), plaquetas, células de mast] (Abbas et al., 1991).

Aunque los anticuerpos son un componente importante de la inmunidad, no son suficientes para la eliminación de las infecciones virales. Es así, que el principal mecanismo de inmunidad específica contra infecciones virales establecidas, lo constituyen los linfocitos T.

Los linfocitos T se dividen en dos poblaciones: linfocitos T ayudadores (T_H) (BoT4⁺) y linfocitos T citotóxicos (T_c) (BoT8⁺). Los linfocitos T_H reconocen el antígeno en asociación al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) tipo II, mientras que los linfocitos T_c lo reconocen en asociación al CMH tipo I.

Los linfocitos B se definen como las células que transportan endógenamente las inmunoglobulinas (anticuerpos). La mayoría de las células B transportan antígenos asociados al CMH tipo II, los cuales son cooperativos a los linfocitos T_H. Sobre linfocitos B, se encuentran también receptores Fc para anticuerpos.

Las células NK, actúan directamente como células líticas o indirectamente por liberación de interferón gamma (Roith et al., 1989).

Los interferones (INF-alfa, beta y gamma) comprenden un grupo de proteínas importantes en la infección viral; son producidos tempranamente y constituyen la primera línea de resistencia viral (Roith, 1989).

Cuando el virus penetra a la superficie epitelial, se encuentra con las células fagocíticas del linaje monocito/macrófago, cuya función es fagocitar y destruir el antígeno o procesarlo para presentárselo (CPA) a los linfocitos T ayudadores (T_H BoT4⁺). Las CPA se encuentran principalmente en tejidos linfoides (células dendríticas foliculares y macrófagos en nódulos linfáticos y centros germinales, células interdigitales del timo y bazo) y en la piel (células de Langerhans) (Abbas et al., 1991).

Las CPA inducen la actividad de los linfocitos T ayudadores, mediante la liberación de interleuquinas (IL-1 e INF-gamma). El Linfocito T_H estimula el crecimiento y diferenciación de Linfocitos B (productores de anticuerpos) mediado por interleuquinas (IL-2, IL-4, IL-6) y activa las células efectoras

(inmunidad mediada por células): macrófagos y linfocitos T citotóxicos (T_c BoT8⁺) (Bielefeldt, 1988).

Los anticuerpos producidos por los linfocitos se unen específicamente a las proteínas de envoltura (gp) o proteínas de la cápsida, previniendo la adhesión y entrada del virus a la célula huésped. Los anticuerpos opsonizantes pueden incrementar la clarificación de partículas virales por fagocitosis a cargo del sistema linfocítico. La activación del complemento puede participar en la inmunidad al virus mediada por anticuerpos, al promover la fagocitosis o lisis directa de virus con envolturas lipídicas (Roith et al., 1989).

INMUNOSUPRESION POR VDVB EN GANADO INMUNOCOMPETENTE E INMUNOTOLERANTE

1. Infección en ganado inmunocompetente (Forma Subclínica o Aguda):

Los niveles de anticuerpos transferidos pasivamente al recién nacido mediante el calostro tienden a disminuir a tasas medias de los remanentes títulos, aproximadamente cada 20-21 días (Moening & Plagemann, 1992). En términos generales, estos anticuerpos maternos al VDVB disminuyen lo suficiente durante los primeros 6-8 meses de vida, dejando al ternero susceptible a la infección. Una vez desaparece la inmunidad pasiva, los títulos de anticuerpos de los terneros se incrementan por respuesta natural (inmunidad activa) (Larsson et al., 1990).

Aunque la mayoría de las infecciones en ganado seronegativo inmunocompetente son de tipo subclínico o medio, el potencial de presentación de enfermedades severas obedece a las actividades inmunosupresivas del virus sobre el huésped, produciendo múltiples alteraciones de la función inmune (Moening & Plagemann, 1992).

La principal vía de infección es la oronasal. Inicialmente el virus se replica en la mucosa alrededor del sitio de entrada y es el reponible de la ulceración de las mucosas y subsecuente salivación o descarga nasal. De aquí, encuentra su células "blanco" en el tejido linfóide en la orofaringe y cé-

lulas epiteliales en criptas tonsilares. Las células del sistema fagocítico monoclonar mantienen el virus, soportan su replicación y sirven como vehículo para la rápida migración a otras células susceptibles (Brown, 1991).

La leucopenia se caracteriza por disminución en el número circulante, porcentaje absoluto y función de linfocitos T, incluyendo los ayudadores (BoT4⁺) y citotóxicos (BoT8⁺), linfocitos B, neutrófilos y monocitos (Bielefeldt, 1988).

La descripción de una condición hemorrágica incrimina las plaquetas o sus células precursoras (megacariocitos) en la patogénesis de la infección (Corapi et al., 1990).

Los mecanismos de los que se vale el VDVB para inducir la inmunosupresión incluyen:

1. Depresión de la quimiotaxis monocítica

Cultivos celulares infectados con VDVB aparentemente liberan metabolitos del ácido araquidónico, capaces de inhibir la respuesta proliferativa de las células mononucleares periféricas sanguíneas bovinas in vitro (Bielefeldt, 1983).

2. Alteración en la función celular polimorfonuclear

Marcada supresión de la iodación por neutrófilos, disminución en la citotoxicidad por neutrófilos mediada por anticuerpos e inadecuada fagocitosis, posiblemente por citoquinas liberadas durante la respuesta inmune (Roith, 1988)

3. Disminución en la proliferación inducida por mitógenos (fitohemaglutinina PHA) de las células mononucleares periféricas sanguíneas (PBMC). La administración de diferentes interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-6), "in vitro", no revirtió la inmunosupresión, lo cual sugiere que el VDVB afecta enzimas intracelulares importantes en la regulación de la proliferación de las células T (Atturu et al., 1990).

4. Inhibición de la señal de transducción. Atturu et al (1992), reportan que cuando el VDVB infecta "in vitro" las células mononucleares sanguíneas (células T, monocitos o macrófagos) vía fosforilación de la enzima proteína tirosina quinasa (PTK), puede inhibir

las enzimas de transducción de señal temprana (Protein quinasa C (PKC) que junto con el calcio intracelular se requieren para inducir el factor activador de plaquetas y síntesis del leucotrieno TB4), involucrados en la proliferación linfocítica, producción de interleucinas (IL-1 e IL-2) e interferón alfa (INF- α) y de esta manera producir la inmunosupresión.

5. *Supresión de la producción de interferón.* Aunque la susceptibilidad del huésped fetal no parece deberse a una producción deficiente de interferón (Grotelueschen & Mortimer, 1988), el VDVB disminuye la cantidad de interferón circulante.

6. El virus inductor de una *lesión citopática* puede atraer macrófagos, los cuales por su secreción de hidrolasa pueden contribuir al daño tisular en un área particular (Bielefeldt, 1988).

7. *Inadecuada fagocitosis* de agentes bacterianos (*S. aureus*) y virales (IBR) a nivel sanguíneo y pulmonar (Grotelueschen, 1988).

Cerca del 85% de los animales infectados por DVB, pueden ser bacterémicos, lo cual sustenta el estado inmunosupresivo de estos animales. Si el manejo y condiciones ambientales son subóptimas y los animales están en contacto con una variedad de patógenos potenciales, el VDVB puede fácilmente impulsar una epizootia de una enfermedad secundaria.

8. *Disminución en el número absoluto de linfocitos B y T* circulantes y porcentaje de linfocitos T, resultando en depresión de los mecanismos de defensa normal del huésped (factores humorales y celulares) (Roth, 1986).

9. *Inadecuada producción o secreción de anticuerpos* por linfocitos periféricos.

10. *Efecto sinérgico entre el VDVB y otros agentes.* Incremento en patogenicidad de microorganismos co-infectantes (ej. Virus de Parainfluenza tipo 3 (PI3), virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR), coronavirus, rotavirus, *Salmonella* spp, *Pasteurella* spp, coccidia).

11. *Depresión de las reacciones de hipersensibilidad retardada* (Muscoplat et al., 1973).

Después de la infección se pueden encontrar focos de necrosis en nódulos linfáticos y bazo, placas de peyer, pérdida de diferenciación entre áreas corticales y medulares de los ganglios linfáticos y atrofia general del tejido linfático.

2. Infección persistente con VDVB

Se ha demostrado la presencia general del VDVB en un animal inmunotolerante vírémico (IP). Cerca del 30% de los leucocitos mononucleares circulantes (PBLs), notablemente células nulas (NK), contienen el antígeno viral (Bielefeldt et al., 1987).

El tracto gastrointestinal, es otro sitio preferido para la persistencia viral: epitelio del intestino grueso (criptas), lámina propia, placas de peyer y grupos linfoides de colon y recto, glándulas duodenales de brunner y parótida. Igualmente, queratinocitos en estrato basal y espinoso de la piel, células epiteliales bronquiales y de los túbulos renales, histiocitos en la mayoría de tejidos, incluyendo células de Kupffer en hígado y macrófagos de nódulos linfáticos, bazo y timo, contienen el antígeno viral (Haines et al., 1992). Algunos de estos tipos celulares vienen a hipertrofiarse durante la infección (Bielefeldt, 1988).

El sistema nervioso central (SNC) es otro sitio importante para la persistencia viral. El antígeno se presenta casi exclusivamente en las neuronas, aunque puede encontrarse en las células de microglia (fagocitos del SN) (Bielefeldt, 1988).

Los animales infectados persistentemente (IP) y seronegativos al nacimiento, presentan una respuesta inmune y celular alterada. El ganado IP con cepa NCP tiene alterada la función linfocítica y los neutrófilos presentan una menor capacidad de fagocitosis a los agentes bacterianos (ej. *S. aureus*) (Roth, 1986).

El VDVB persiste y se replica en leucocitos sanguíneos. Dentro de las células mononucleares, se ha encontrado en linfocitos T (40-50%) y B (4%), monocitos (17-24%) y células nulas (24-40%) (Bielefeldt, 1988). Bolin et al (1990) encontraron un 5 - 36% de todos los leucocitos mononucleares, infectados con virus NCP.

En la población de células T el antígeno viral se encuentra en un 60% en linfocitos T citotóxicos (BoT8⁺) y 40% en los linfocitos T ayudadores (BoT4⁺).

Aunque el ganado es aparentemente sano, se puede presentar la enfermedad subclínica: glomerulonefritis y encefalitis, supresión de neutrófilos y función linfocítica (Baker, 1987). Los animales padecen de depleción de linfocitos de tejidos linfoides y necrosis de las placas de peyer. No se sabe si la neutropenia y linfopenia puedan atribuirse a infección viral de la médula ósea, de factores solubles que tengan efecto sobre la médula ósea o a destrucción de linfocitos y neutrófilos (Brown et al., 1991).

Las células blanco para la replicación del VDVB la constituyen los linfocitos T y los macrófagos (Potgieter, 1988). La cantidad de virus que se encuentra en la sangre de estos animales IP puede ser de un millón de unidades infecciosas por mililitro, de ahí la facilidad de diseminación (Dubovi, 1986).

Los mecanismos de los que se vale el virus de DVB para producir inmunosupresión en ganado infectado persistentemente (NCP) incluyen:

1. *Disminución en quimiotaxis monocítica:* la infección en monocitos bovinos con VDVB resulta en la producción y/o activación de un inhibidor soluble de la Interleucina-1 (IL-1) independiente del biotipo CP o NCP (Jensen & Shultz, 1991). La presencia del antígeno viral en estas células constituye una gran proporción de células infectadas por VDVB debido a la naturaleza inherente de los monocitos en migrar a todos los tejidos y diferenciarse en macrófagos maduros.

2. *Acumulación de macrófagos* activados e inducción de liberación de citoquinas por los macrófagos: factor de necrosis de tumor- α (TNF- α) y producción de interferón (INF- α), contribuyen al desarrollo de lesiones patológicas y alteraciones inmunológicas.

3. *Alteración en la función plorimorfonuclear:* disminución de iodinación en neutrófilos y en anticuerpos dependientes de células mediadoras de citotoxicidad (ADCC) por los neutrófilos (Brown et al., 1991). El metabolismo oxidativo de las células po-

limorfonucleares (PMN) infectadas con VDVB es normal, pero la mieloperoxidasa, peróxido de hidrógeno y el sistema antibacteriano hídrico está disminuido, debido a una inhibición de la degranulación. La disminución de la iodinación por PMN se explica por un descenso en el número de PMN circulantes (Roth et al, 1984).

4. *Disminución en el flujo citoplásmico de calcio en los neutrófilos,* por disminución de los receptores celulares o alteración en la transducción de la señal que resulta de la unión de la partícula opsonizada al neutrófilo. De esta manera se frenan eventos iniciales en la activación mediada por receptor, impidiendo la respuesta celular (Roth et al., 1986).

5. *Disminución en la blastogénesis linfocitaria "in vitro"* respuesta a mitógenos (fítrohemaglutinina y concanavalina A).

La administración de IL-2 (importante en la proliferación de las células T), no alteró la depresión de la blastogénesis linfocitaria. Posiblemente se deba a un defecto en la transducción de la señal vía receptor, como en el caso de los neutrófilos (Brown et al., 1991), o a la replicación del virus dentro de estas células (Roth et al., 1986).

6. *Menor fagocitosis (S. aureus).* Las hembras son más susceptibles durante la fase luteal (altos niveles de P4) a di inución en la fagocitosis tanto "in vitro" como "in vivo", la cual puede ser causada por inhibición del sistema mieloperoxidasa de los neutrófilos (Rieth, 1989).

7. *Falta de respuesta-virus específica* como consecuencia de un efecto directo sobre la función de los linfocitos B (defecto en la presentación del antígeno) o en la producción de algunos factores esenciales por macrófagos y/o linfocitos T (Bielefeldt et al., 1987; Bolin et al., 1987).

8. *Baja producción de interferones,* permitiendo la persistencia viral (Bielefeldt & Babjuk, 1988).

9. *Incremento de linfocitos T supresores,* disminuyendo así, la habilidad del huésped para contrarrestar la infección (Virelizier, 1981).

10. *Acumulación de complejos antígeno-anticuerpo,* favore-

ciendo la presentación de inmunopatologías (ej. glomerulonefritis o encefalitis por depósito de antígeno (VDVB) y anticuerpos) (Bielefeldt, 1988).

11. *Disminución en el nivel de proteínas séricas.*

12. *Alteración en la síntesis de DNA en linfocitos, posterior a la infección y replicación del virus, alterando la transformación blástica en respuesta a la estimulación mitogénica e interfiriendo en su función inmunológica* (Muscat et al., 1973).

13. *Falla de los mecanismos inmunológicos a nivel del SNC: puede explicarse porque el SNC está en alguna extensión protegido de las defensas inmunes y de esta manera constituye un sitio adecuado para las infecciones persistentes* (Fernández, et al 1989; Hewicker et al., 1990).

14. *Trombocitopenia severa en terneros infectados con cepas NCP: se ha atribuido a un efecto viral directo sobre las plaquetas, (adsorción del VDVB sobre las membranas plaquetarias, seguido de aglutinación y lisis de plaquetas), y no a baja producción en la médula ósea. Se ha observado una marcada hiperplasia de los megacariocitos en la médula ósea al tiempo en que los recuentos plaquetarios decrecen. La presentación de hemorragias se relaciona directamente al número de plaquetas circulantes. Se llegan a*

recuentos tan bajos como 0 plaquetas/ml y en algunos casos incluso, ausencia de plaquetas circulantes (Corapi et al., 1990).

Las plaquetas son capaces de transportar el VDVB en la circulación, por lo cual es concebible que las plaquetas sean lesionadas o destruidas directamente o que se autodestruyan cuando tratan de eliminar el virus (Corapi et al., 1989).

Las alteraciones a nivel de sistema inmune en animales que padecen *Enfermedad de las Mucosas* (EM), se manifiesta en la forma aguda por severa leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Las infecciones bacterianas secundarias son comunes y el examen histológico revela varios grados de necrosis en centros germinales de los ganglios linfáticos y bazo. En la forma crónica, la pancitopenia se caracteriza por anemia, leucopenia, neutropenia y linfopenia. El ganado puede sobrevivir hasta por 18 meses y finalmente morir por debilidad.

Se plantean diversas hipótesis inmunológicas para explicar la patogénesis de la EM:

1. *La inadecuada respuesta inmune, como se ha expresado por inmunotolerancia específica al biotipo NCP, permite al CP (relacionado antígenicamente con el NCP), infectar, replicar, diseminarse y destruir los tejidos, segui-*

do por exacerbación de una respuesta inflamatoria no-inmune.

2. *El biotipo CP puede, debido a diferencias antigénicas, estimular la respuesta inmune y de ésta forma originar reacciones cruzadas, conduciendo eventualmente a una enfermedad de tipo autoinmune* (Bielefeldt, 1983).

3. *Algunos animales IP presentan los dos biotipos del VDVB. Sin embargo, la replicación del biotipo CP está suprimida por interferencia del NCP y ésta a su vez, ocasiona un lento deterioro de las funciones celulares y procesos de restauración* (Bielefeldt, 1988).

PROGRAMAS DE INMUNIZACION

Debido a la presencia ubica del VDVB la vacunación juega un papel importante, cuyo objetivo es prevenir la infección intrauterina y las resultantes pérdidas económicas. Se consiguen tanto vacunas inactivadas como a virus vivo. Existen ciertas desventajas con las vacunas vivas:

1. *La respuesta inmune simula una infección media, y la función inmune del animal puede suprimirse temporalmente.*

2. *Animales gestantes no deben vacunarse debido a que el virus vacunal puede atravesar la placenta, infectar el feto y causar las lesiones características.*

3. *Los anticuerpos que se producen pueden reconocer el biotipo utilizado en la vacuna viva modificada, pero no reconocen el que ha establecido la infección persistente.*

4. *La mayoría de virus vacunales son de tipo CP, la vacunación de animales IP, simula una superinfección y en el caso de que las biotipos CP y NCP se relacionen antígenicamente, puede inducirse una enfermedad de las mucosas.*

La alternativa de subunidades vacunales presenta serias dificultades, debido a la estructura conformacional de la glicoproteína (gp53) y la necesidad de una correcta presentación de los epítopos que exhiben la neutralización. Estas dificultades se incrementan por la variación antigénica del VDVB (Paton, 1992).

Recientemente se estudia la posibilidad de utilizar interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4 e IL-6) (Atluru et al., 1990; 1992) e interferones (Interferon gamma) (Bielefeldt, 1988) bovinos recombinantes, para disminuir los efectos inmunosupresivos del VDVB. Al incrementar el número de receptores Fc sobre las moléculas infectadas y aumentar las funciones fagocíticas y citotóxicas de las células monocleares sanguíneas periféricas, se revertirán en parte, los efectos nocivos del virus sobre el sistema inmune del animal.

BIBLIOGRAFIA

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. & POBER, J. S. 1991. Cellular and molecular immunology. W. B. Saunders Co. Philadelphia.
- ATLURU, D.; XUE, W.; & MINOCHA, H. C. 1990. In vitro interactions of cytokines and BVDV in PHA-stimulated bovine mononuclear cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 25: 47-59.
- ATLURU, D.; GUDAPATY, S. & ATLURU, S. 1992. In vitro inhibition of 5-lipoxygenase metabolite, leukotriene B₄, in bovine mononuclear cells by BVD virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 31: 49-59.
- BAKER, J. C. 1987. Bovine viral diarrhoea virus. *JAVMA.* 190 (11): 1449-1457.
- BAUM, K. H.; PERRY, B. D.; LESARD, P. & HOOKE, R.L. 1989. Epidemiology of BVDMD in beef cattle. *Comp Cont Edu Proc Vet.* 11 (9): 1147-1157.
- BIELEFELDT OHMANN, B. H. & BLOCH, B. 1982. Demonstration of BVD virus in PBMC of persistently infected, clinically normal cattle. *J Gen Virol.* 68: 1971-1982.
- BIELEFELDT OHMANN, B. H. 1983. Pathogenesis of BVDMD: distribution and significance of BVD antigen in diseased calves. *Res in Vet.* 34: 5-10.
- BIELEFELDT OHMANN, B. H. & BABIUK, L. A. 1988. Influence of interferons alpha-1 and gamma and of TNF- α on persistent infection with BVD virus in vitro. *J. Gen Virol.* 69: 1399-1403.
- BIELEFELDT OHMANN, B. H. 1988. BVD virus antigens in tissues of persistently viraemic, clinically normal cattle: implications for the pathogenesis of clinically fatal disease. *Acta Vet Scand.* 29 (1): 77-85.
- BOLIN, S. R. 1985. Persistent infection of cattle with BVD virus: recent findings on origin, prevalence and relationship to disease. *The Bovine Proceedings.* Ames, Iowa, pp. 67-69.
- BOLIN, S. R.; SACCKS, A. M. & CROWDER, S. V. 1987. Frequency of association of non cytopathic BVDV with mononuclear leukocytes from persistently infected cattle. *Am J Vet Res.* 48 (10): 1441-1445.
- BOLIN, S. R. & RIDPATH, J. F. 1990. Frequency of association of noncytopathic BVD virus with bovine neutrophils and mononuclear leukocytes and after treatment with trypsin. *Am J Vet Res.* 51 (11): 1847-1851.

- BROWN, G. B.; BOLIN, S. R.; FRANK, D. E. & ROTH, J. A. 1991. Defective function of leukocytes from cattle persistently infected with BVD virus, and the influence of recombinant cytokines. *Am J Vet Res.* 52 (3): 381-387.
- COLLETT, M. C.; WISKERCHEN, M. A. & BELZER, S. K. 1991. BVDV genomic organization. *Arc Virol. Suppl* 3: 19-27.
- COLLETT, M. C. 1992. Molecular genetics of pestivirus. *Comp Immunol Microb Infect Dis.* 15 (3): 145-154.
- CORAPI, W. V.; FRENCH, R. D. & DUBOVI, E. J. 1989. Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with non cytopathic BVD virus. *J. Virology.* 63 (9): 3934-3943.
- CORAPI, W. V.; ELLIOT, R. D. & DUBOVI, E. J. 1990. Thrombocytopenia and hemorrhages in veal calves infected with BVD virus. *JAVMA.* 196 (4): 590-595.
- DONIS, R. O. & DUBOVI, E. J. 1987. Molecular specificity of the antibody responses of cattle naturally and experimentally infected with cytopathic and non cytopathic BVD virus biotypes. *Am J Vet Res.* 48 (1): 1549-1554.
- DUBOVI, E. J. 1986. Fatal BVD virus-induced disease : role of persistently infected animals. *The Bovine Proceedings.* NY. No 18. pp: 20-25.
- FERNANDEZ, A.; HEWICKER, M. & POHLENZ, J. 1989. Viral antigen distribution in CNS of cattle persistently infected with BVD virus. *Vet Pathol.* 26: 26-32.
- GREISSER-WILKE, I.; DITTMAR, L. & MOENING, V. 1992. Heterogeneous expression of the non-structural protein p80/p125 in cells infected with different pestiviruses. *J Gen Virology.* 73:47-52.
- GRIFFITHS, B.; GALLEGO, I. & VILLAMIL, L. C. 1982. Factores de fertilidad y pérdidas económicas en ganado de leche en Colombia. ICA. pp: 120-122.
- GROTELUESCHEN, D. M. & MORTIMER, R. G. 1988. Persistent infections and immunological aspects of BVD virus in beef cattle. *The Bovine Practitioner.* Nebraska. No. 22 pp. 52-55. @BIBLITEXTO = HAINES, D. M.; CLARCK, E. G. & DUBOVI, E. J. 1992. Monoclonal antibody-based immunohistochemical detection of BVDV in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Vet Pathol.* 29:27-32.
- HEWICKER, M.; WOHRMANN, T.; TRAUTWEIN, G.; MOENING, V. 1990. Immunohistological detection of BVD virus antigen in the CNS of persistently infected cattle using monoclonal antibodies. *Vet Microb.* 23: 203-210.
- HOOFD Van IDEKINGE, B.; WAMEL, L. & MOORMANN, R. 1992. Application of the PCR to the detection of BVDV infections in cattle. *Vet Microb.* 30: 21-34.
- JANMAT, A. & BURGESS, G. W. 1988. Natural transmission of adventitious BVDV in cattle. *Aust Vet J.* 65(6):190-191.
- JENSEN, L. & SHULTZ, R. D. 1991. Effects of infection by BVDV in vitro on IL-1 activity of bovine monocytes. *Vet Immunol Immunopathol.* 29: 251-265.
- KELLING, C. L.; STINE, L. C. RUMP, K. K. & ROSS, G.S. 1990. Investigation of BVDV infections in a range beef cattle herd. *JAVMA.* 197 (5): 589-593.
- KIRKLAND, P. D.; RICHARDS, S. G. & STANLEY. 1991. Replication of BVDV in the bovine reproduction tract and ecretion of virus in semen. *Vet Record.* 128: 587-590.
- KWANG, J.; LITTLEDEKE, E. T.; DONIS, R. O. & DUBOVI, E. J. 1992. Recombinant polypeptide from the gp48 region of the BVDV detects serum antibodies in vaccinated and infected cattle. *Vet Microbiol.* 32: 281-292.
- LARSSON, B.; FOSSUM, C. & JUNTTI, N. 1990. In vitro production of antibodies to BDV virus by peripheral blood mononuclear cells from cattle immunized by infection. *Vet Microbiol.* 22: 161-170.
- LEWIS, T. L.; RIDPATH, J. F.; BOLIN, S. R. & BERRY, E. S. 1991. Detection of DVB viruses using synthetic oligonucleotides. *Arch Virol.* 117: 269-278.
- MEYERS, G.; RUMÉNAPF, T.; TAUTZ, N; DUBOVI, E. J. & THIEL, H.J. 1991. Insertion of cellular sequences in the genome of BVDV. *Arch Virol. Suppl* 3: 133-142.
- MOENING, V. & P.G. PLAGEMANN. 1992. The Pestivirus. *Advances Virus Research.* Vol 41: 53-98.
- MUSCOPLAT, C. C.; JOHNSON, D. W. & STEVENS, J. B. 1973. Abnormalities of in vitro lymphocyte responses during BVD virus infection. *Am J Vet Res.* Vol 34 (6): 753-755.
- NAKAJIMA, N.; FUJUYAMA, K. & KODAMA, K. 1993. Induction of mucosal disease in cattle infected with noncytopathic BVD-MD virus by superinfection with cytopathic BVD-MD virus. *J Vet Med Sci.* 55 (1): 67-72.
- PARK, B. 1991. Studies on viral processing by BVDV. Thesis of Master of Science. Iowa State University. 1-12.
- PATON, D. J.; LOWINGS, J. P. & BARRETT, A. D. 1992. Epitope mapping of the gp53 envelope protein of BVDV. *Virology.* 190: 763-772.
- ROEDER, P. & DREW, T. 1984. Mucosal disease of cattle. *Vet Record.* 114: 309-313.
- ROITH, I.; BROSTOFF, J. & MALE, D. 1989. Immunology. Harper & Row Publishers. Philadelphia.
- ROTH, J. A.; BOLIN, S. R. & FRANK, D. E. 1986. Lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in cattle persistently infected with BVD virus. *Am J Vet Res.* 47 (5): 1139-1143.
- VIRELIZIER, J. L. 1981. Testing immunity to viral infections. *Clinics in Immunology and Allergy.* W. B. Saunders company Ltd. pp. 669-682.
- WILHELMSEN, C. L.; BOLIN, S. R.; RIDPATH, L. & KLUGE, L.P. 1991. Lesion and localization of viral antigen in tissues of cattle with BVDV or MD. *Am J Vet Res.* 52 (2): 269-274.