

# UN NUEVO ENFOQUE PARA EL CONTROL COMBINADO DE LAS ENFERMEDADES DE MAREK Y GUMBORO

Francesco PRANDINI

*International Poultry Production, 16: 8, 27-29. 2008*

Los virus de la enfermedad de Marek —MDV— y de la enfermedad infecciosa de la bolsa —IBDV— son los agentes causantes de la enfermedad de Marek —MD— y la enfermedad infecciosa de la bolsa —IBD—, también llamada enfermedad de Gumboro, dos de las más graves enfermedades de los aves que son de gran importancia económica para la industria avícola en todo el mundo. La MD es una enfermedad común linfoproliferativa tumorigénica de las aves, por lo general se caracteriza por infiltrados celulares mononucleares de los nervios periféricos y otros órganos y tejidos.

La enfermedad es causada por un herpesvirus, es transmisible, y se puede distinguir etiológicamente de otras neoplasias linfoides de las aves. Antes de la utilización de las vacunas, la MD causaba una alta mortalidad en pollitas y gallinas ponedoras, así como altos niveles de decomisos y en ocasiones notable mortalidad en aves de carne. La IBD es una enfermedad altamente contagiosa de las aves jóvenes, especialmente entre tres y seis semanas de edad, que puede convertirse en un grave síndrome clínicamente caracterizado por depresión, erizamiento del plumaje y alta niveles de mortalidad.

Las lesiones macroscópicas pueden estar representadas por inflamación, edema y hemorragias de la bolsa de Fabricio —el objetivo principal del IBDV—, hemorragias en los músculos y cambios en el riñón en las etapas avanzadas de la enfermedad. El IBDV es un pequeño virus RNA, sin envoltura de doble cadena, perteneciente a la familia Birnaviridae. Existen dos serotipos de IBDV, designados 1 y 2, pero sólo los virus del serotipo 1 son patógenos. VP2 y VP3 son las principales proteínas estructurales, que forman el exterior e interior de la cápside del virus, respectivamente. El sitio antigénico

responsable de la inducción de anticuerpos neutralizantes se encuentra dentro de una mínima región, llamada dominio variable de VP2, y es altamente dependiente de la conformación.

Este sitio también es responsable de la especificidad de serotipo. Por el contrario, el VP3 es un antígeno específico de grupo que es reconocido por anticuerpos no neutralizantes, que pueden reaccionar de forma cruzada con ambos serotipos. El impacto de IBDV depende de la cepa de IBDV, el tipo de aves —las pollitas comerciales son más susceptibles que los pollos de carne—, su estado inmune, así como de factores de manejo.

A finales de la década de 1980 surgieron en Europa cepas muy virulentas —vv— de IBDV —antigénicamente similares a las cepas “clásicas”— en plantales vacunados y rápidamente se difundieron por todo el mundo. La infección con cepas virulentas clásicas origina una alta morbilidad y mortalidad generalmente baja, mientras que las cepas vvIBDV pueden provocar hasta un 90% de la mortalidad en aves de tipo ponedora.

Las pérdidas económicas directas por lo general se producen en casos de formas clínicas de MD e IBD, pero incluso en caso de infecciones subclínicas los daños causados al sistema inmunológico originan una disminución de la resistencia a otros agentes infecciosos y una pobre respuesta inmune a otras vacunas de uso común.

La última consecuencia de tal condición es un menor rendimiento general de los plantales afectados y un aumento de los costes de producción. No existe tratamiento para ninguna de estas enfermedades y las aves sólo pueden ser protegidas por estrictas medidas higiénicas y vacunación.

Artículo patrocinado por



## Vacunación tradicional

Ya que los MDV e IBDV están ampliamente difundidos en las granjas comerciales de aves y en condiciones de campo pueden conservar su infectividad durante un tiempo prolongado, las medidas sanitarias aplicadas comúnmente no son suficientes para controlar estas infecciones y la vacunación se ha convertido en un instrumento esencial para la protección de las aves.

Tradicionalmente las vacunaciones contra MD e IBD se llevan a cabo por separado, en diferentes etapas del ciclo de producción y utilizando diferentes herramientas con fiabilidad variable. La vacunación contra MD es generalmente llevada a cabo en la sala de incubación por parte de profesionales, mediante la inyección de vacunas asociadas a células en pollitos de un día de edad o *in ovo*, con el objetivo de proteger a las aves de una temprana exposición al virus de campo.

Sin embargo, no todo el mundo es consciente de la repercusión económica de la MD y aún hoy, muchos lotes de pollos de engorde siguen sin ser vacunados, quedando sin protección, por lo que, incluso en ausencia de signos clínicos, el rendimiento de la producción estará afectado. Una estrategia para el control de la IBD en pollitos es hiper-inmunizar a las reproductoras con vacunas inactivadas de IBD para que puedan transmitir altos niveles de anticuerpos maternos (MDA) a la progenie.

Aunque los MDA proporcionan protección durante las primeras semanas de vida, la protección contra IBDV debe mantenerse por la administración de vacunas clásicas de virus vivos modificados – MLV – antes de que los MDA disminuyan hasta niveles de sub-protección. Se han desarrollado diferentes vacunas vivas modificadas –MLV–, que se han clasificado como “suaves”, “intermedias” o “intermedias plus”, dependiendo de su capacidad para atravesar determinados niveles de MDA.

Las MLV a veces no son completamente eficaces contra vIBDV, en particular cuando se aplican en presencia de títulos altos de MDA. Se ha demostrado en estudios experimentales que los virus vacunales de IBD pueden incluso ser totalmente neutralizados por los MDA, lo que llevará a un retraso significativo o incluso la inexistencia de la inducción de inmunidad humoral. Las MLV pueden inducir lesiones de moderadas a graves de la bolsa e inmunosupresión que puede llegar a empeorar la respuesta del ave a otras vacunaciones.

Recientemente, en estudios de campo sobre pollos vacunados con una vacuna viva intermedia se demostró que la inducción de la inmunidad humoral tiene una clara correlación con la inducción de lesiones en la bolsa y la replicación del IBDV. Si las aves fueron vacunadas en

el momento óptimo todos los lotes vacunados desarrollaron anticuerpos frente al IBDV, así como lesiones bursales hasta los 14 días posteriores a la vacunación. La vacunación de IBD en las granjas mediante el agua de bebida requiere una aplicación exacta para maximizar el porcentaje de aves que reciban una dosis protectora.

## Innovadora vacuna única

Una nueva vacuna que combinara una excelente seguridad y eficacia en presencia de altos MDA era necesaria. Dado que el herpes virus de pavo –HVT– ha sido ampliamente utilizado desde principios de los años setenta como MLV contra MD, y es bien conocido por ser seguro y poco sensible a interferencias por los MDA, ha sido propuesto como un vector para IBD y otras enfermedades. vHVT13 (\*) es una vacuna vectorial en la que el HVT se utiliza como vector de expresión del gen protector VP2 del IBDV insertado en su genoma, para lograr la protección contra MDV e IBDV.

## Una nueva vacuna que combinara una excelente seguridad y eficacia en presencia de altos MDA era necesaria

Al igual que las vacunas HVT convencionales, es una vacuna asociada a células que puede ser administrada en un régimen de dosis única por vía *in ovo* tres días antes del nacimiento de los pollitos o bien por vía subcutánea –SC– a pollitos de un día. Debido al mecanismo de acción de vHVT13, la respuesta inmune y la consiguiente protección contra IBDV se activa sólo por la proteína VP2-IBDV producida por el vector durante su replicación. En consecuencia, los pollos vacunados sintetizan sólo anticuerpos antiVP2 que protegen contra todos los tipos de exposiciones del IBDV –cepas clásicas, variantes y muy virulentas–. Además, vHVT13 estimula un nivel de protección contra la enfermedad de Marek equivalente a la cepa vacunal HVT progenitora.

## Seguridad

La seguridad de vHVT13 fue evaluada en pollos SPF de un día de edad mediante la puntuación de las lesiones

(\*) vHVT13: Vaxxitek® HVT+IBD, Vacuna vectorial frente a las enfermedades de Marek y Gumboro, Merial Laboratorios.

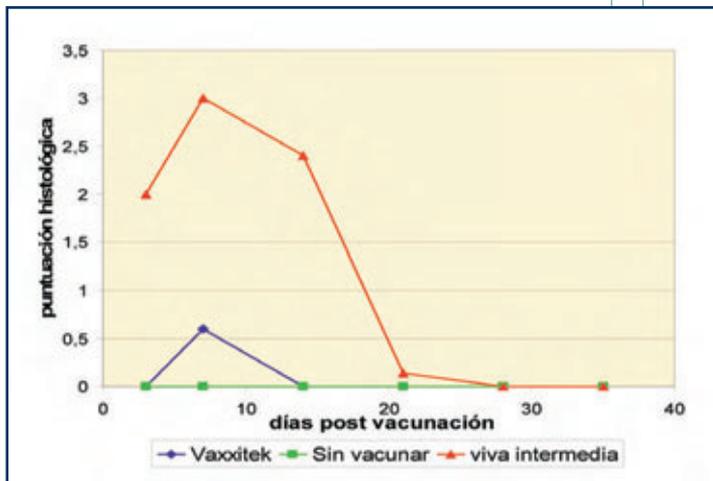


Fig. 1. Puntuación histológica tras la vacunación con vHVT13 comparada con una vacuna viva intermedia administrada al día de edad. Adaptado de datos resumidos por Bublot y col. (2007).

microscópicas de la bolsa entre 3 y 35 días después de la vacunación SC utilizando el sistema de puntuación — de 0 a 4— descrito por Muskett y col. La vacuna vHVT13 no induce cambios patológicos macroscópicos visibles ni lesiones microscópicas significativas —puntuación media 0,6— de la bolsa, mientras que una cepa MLV intermedia sometida a prueba en las mismas condiciones indujo lesiones bursales de moderadas a severas — puntuación media de 2-3— desde los tres a los 14 días post-vacunación —Figura 1.

### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de vHVT13 fue probada contra una exposición frente a una cepa vvIBDV francesa —91-168— dos y ocho semanas después de la vacunación SC de pollos SPF, lográndose una protección total. Con el fin de evaluar el efecto de los MDA específicos para IBD y HVT, se probó la eficacia de vHVT13 administrada por aplicación SC en los pollos vacunados y criados en condiciones experimentales.

Los resultados de una exposición realizada con vvIBDV —91-168— a las tres y seis semanas después de la vacunación demostraron la plena protección inducida por vHVT13 a pesar de la presencia de concentraciones muy elevadas —títulos >4 log<sub>10</sub> de anticuerpos SN— de MDA anti-IBDV en el momento de la vacunación —Figura 2—. La naturaleza asociada a célula de vHVT13, la falta de expresión de VP2

en la superficie de las células infectadas o del virus vector HVT, y el modo de replicación del vector HVT, probablemente contribuyen a la capacidad de esta vacuna para superar los MDA.

También se evaluó la protección contra la exposición a las MD —cepas RB1B o GA22— y la compatibilidad con la vacuna MD Rispens después de la vacunación *in ovo* o SC. La protección inducida contra MD es similar a la inducida por las vacunas MD basadas en HVT, y la combinación de vHVT13 con la vacuna MD Rispens no disminuyó el nivel de anticuerpos de IBD inducidos por vHVT13.

### Serología de IBD

La vacunación con vHVT13 induce anticuerpos seroneutralizantes anti-VP2 que son probablemente protectivos, tal como se ha descrito anteriormente y según lo confirmado por experimentos de vacunación/exposición, tanto en pollos de engorde como en pollitas. Los títulos de anticuerpos IBD pueden ser evaluados utilizando dos tipos de kits de ELISA, uno «estándar» como el ProFLOK® IBD Ab test, Synbiotics, EE.UU., y un kit "mejorado", el ProFLOK Plus IBD Ab test, Synbiotics, EE.UU (\*\*)

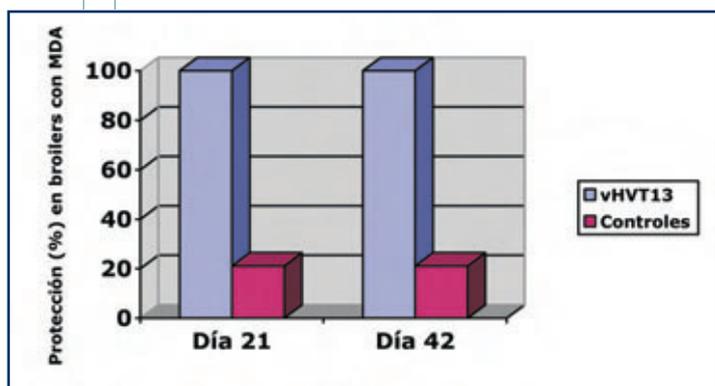


Fig. 2. Protección ante el desafío con el aislado vvIBDV 91-168, inducida por vHVT13 administrada por vía SC a pollos de 1 día de edad criados en condiciones experimentales. Adaptado de datos publicado por Goutebroze y col. (2003).

(\*\*) ProFLOK® es una marca registrada de Synbiotics Corporation en los Estados Unidos de América y en otros lugares.

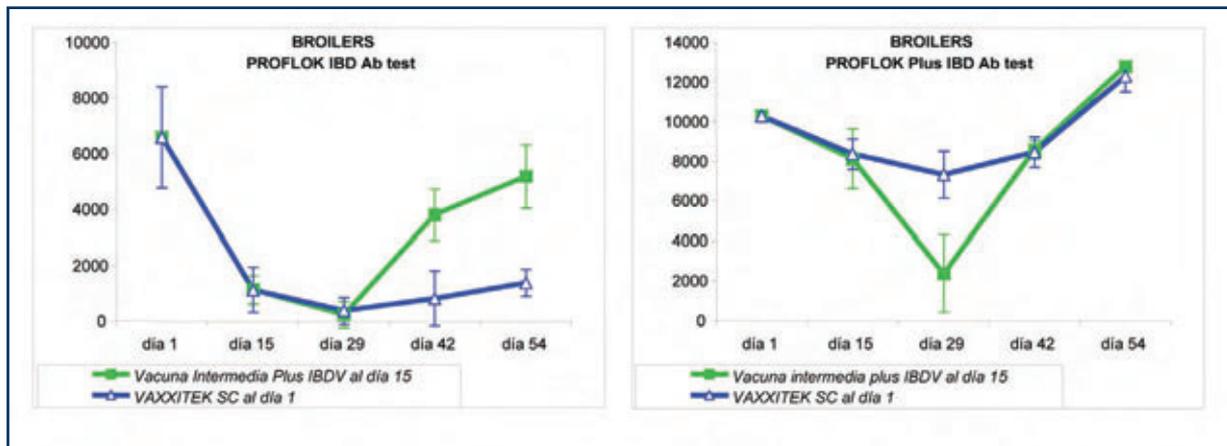


Fig. 3. Títulos medios de anticuerpos ELISA IBDV ( $\pm$  desviación estándar) en pollos vacunados con una vacuna intermedia Plus o con Vaxxitek HVT + IBD (SC al día 1). Adaptado de una figura publicada por Prandini y col. (Zootecnica Int., 2008, Sep; pp. 40-50).

Ambos tipos de kits son ELISAs indirectos y los principios de ambos tests son similares, pero la diferencia entre ellos reside en la naturaleza del antígeno IBDV utilizado para recubrir las placas. El ProFLOK IBD Ab test está indicado principalmente para detectar los anticuerpos producidos contra la proteína VP3 del IBDV después de una infección natural o una vacunación con MLV. El ProFLOK Plus IBD Ab test permite una mejor detección de los anticuerpos anti-VP2; hay datos que sugieren que cuando estos anticuerpos se detectan a niveles significativos, las aves demuestran estar protegidas.

El uso combinado de los kits ELISA clásicos y los IBD Plus permite diferenciar las aves vacunadas con vHVT13 de las aves infectadas o vacunadas con MLVs —Figura 3—. Puede inducirse una respuesta inmune activa temprana en pollos comerciales después de la vacunación al día de edad o *in ovo* con vHVT13 incluso en presencia de altos MDA, previniendo así la disminución casi total de los MDA como normalmente se observa al utilizar MLV de IBD.

## Conclusión

Esta innovadora vacuna vectorial, con una sola dosis aplicada en la sala de incubación, estimula una temprana y duradera protección. Elimina las dudas sobre el momento adecuado para la vacunación y el compromiso de considerar la seguridad frente a la eficacia de la vacunación de IBD, a la que actualmente se enfrentan los veterinarios avícolas con el uso de las MLVs clásicas frente a IBD. Mediante el uso de dos tipos de kits ELISA IBD comerciales es posible monitorizar los anticuerpos provocados por vHVT13 y diferenciarlos de los provocados por una infección de campo de IBD o por la vacunación con MLV.

Además, vHVT13 induce una protección contra MD equivalente a la de vacunas convencionales basadas en HVT.

## Referencias

- Muskett J.C., Hopkins I.G., Edwards K.R. y Thornton O.H. 1979. Comparison of two infectious bursal disease vaccine strains: efficacy and potential hazards in susceptible and maternally immune birds, *Vet. Rec.*, 104, 332-334. ●