

05/2007

## Nuevos hallazgos sobre el SRRP



El Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (SRRP), una enfermedad respiratoria con graves consecuencias para la producción porcina mundial, ha sido objeto de estudio de una tesis realizada por un investigador del CReSA y de la UAB. Los resultados obtenidos han demostrado que la respuesta inmunológica de los lechones tras la infección con una cepa virulenta del SRRP es prácticamente igual a la que se desarrolla tras la vacunación con cepas atenuadas. La relevancia de estos resultados la han hecho merecedora del Premio Syva 2007, que se otorga a la mejor tesis doctoral en Sanidad Animal de España, Portugal y México.

El Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (SRRP) es una enfermedad del cerdo que se caracteriza por provocar problemas respiratorios en los animales jóvenes y cuadros reproductivos en las hembras gestantes. Fue descrita por primera vez en los Estados Unidos a finales de la década de 1980 y actualmente se considera una enfermedad de extensión mundial. Desde su aparición, el SRRP ha provocado un enorme impacto en la producción porcina

mundial; estudios recientes estiman que sólo en los Estados Unidos las pérdidas por costes directos ascienden a más de 550 millones de dólares anuales.

El agente etiológico de esta enfermedad es conocido como virus del SRRP (vSRRP) o arterivirus porcino. Es un virus ARN del cual se han descrito dos genotipos, el americano y el europeo. La similitud en algunas de las ORFs (Open Reading Frames o fragmentos de lectura abierta) que los componen no supera el 60%. Existe, además, una elevada variabilidad genética dentro de cada genotipo. Esta variabilidad se considera como un factor limitante en la obtención de una protección universal frente a reinfecciones.

Debido a las graves consecuencias que acarrea el SRRP, se comercializan, desde mediados de los noventa, vacunas basadas en el uso tanto de cepas del genotipo europeo como del americano. Los resultados obtenidos con el uso de estas vacunas arrojan cuanto menos ciertas dudas sobre la eficacia de las mismas. Una de las razones más importantes por la que no se han podido desarrollar vacunas más eficientes es la falta de un conocimiento profundo de los sucesos inmunológicos que ocurren tras la infección/vacunación. Hasta la fecha, la mayoría de este tipo de estudios han sido realizados usando cepas del genotipo americano. Con el propósito de aportar nuevas ideas sobre posibles vías de mejora de las vacunas actuales, el principal objetivo de esta tesis doctoral ha sido caracterizar la RI del cerdo frente a cepas del vSRRP del genotipo europeo (infección/vacunación). Previamente a la realización de los estudios que componen la tesis, y con la intención de describir con mayor detalle la RI del cerdo, se estandarizaron diversas técnicas, algunas de ellas inéditas hasta el momento en la especie porcina (1).

En el primer estudio se planteó detallar de una forma exhaustiva las respuestas humoral y celular que desarrollan los lechones al ser infectados con una cepa de campo europea (2). En el segundo estudio, y dada la inexistencia de artículos referenciados que comparasen la RI y evaluaran la eficacia de vacunas compuestas por virus atenuados frente a un desafío homólogo y heterólogo, se vacunaron dos grupos de lechones con vacunas comerciales pertenecientes al genotipo europeo; una muy semejante al virus del desafío (entre 98.3–99.7% según ORF analizada) y otra menos parecida (entre 92.3–98.6% según ORF analizada), en adelante “homóloga” y “heteróloga”, respectivamente. Transcurridos dos meses, los lechones vacunados se desafiaron con la cepa usada en el primer estudio (3).

Los hallazgos observados tras la infección de lechones con una cepa europea demuestran que la RI es totalmente anómala, caracterizándose ésta por la ausencia de los factores claves que deberían desarrollarse para obtener una protección eficaz frente al virus. Tras la infección se observó: a) ausencia de producción de IL-2 e IL-4, b) aparición temprana de anticuerpos no neutralizantes que podrían estar favoreciendo la infección al estar asociados al fenómeno de incremento dependiente de anticuerpos, c) aparición de una respuesta neutralizante inconstante y tardía y d) desarrollo lento e irregular de células productoras de IFN- $\gamma$  (CP-IFN- $\gamma$ ) específicas de virus. Los resultados obtenidos sugieren que, en primera instancia, el rol que desarrollan los anticuerpos neutralizantes durante la infección debe considerarse limitado, ya que estos no son necesarios para la eliminación del virus de la sangre. Por otro lado, una de las hipótesis que planteamos como explicación a la lenta evolución de la respuesta celular es la producción de IL-10 en las primeras fases de la infección. Estos resultados junto con los obtenidos con cepas americanas demuestran que, a pesar de las diferencias genéticas existentes entre genotipos, la

RI que se desarrolla tras la infección es prácticamente igual; es decir, marcada respuesta Th2 potente y no resolutive y evolución lenta y errática de la respuesta Th1. Tal y como se ha demostrado con el virus elevador de la lactato-deshidrogenasa del ratón, un arterivirus con características muy semejantes al vSRRP, planteamos la hipótesis que quizás tras la infección el rol de la RI pueda ser secundario y la eliminación del virus dependa más de otros factores, como por ejemplo de la dinámica de poblaciones de células permisivas.

*Resultado de la aplicación de la técnica de ELISPOT: detección de células productoras de IFN-gamma.*

En el segundo estudio los cerdos vacunados presentaron periodos de viremia muy largos (42 días). Las largas viremias descritas con ambas vacunas denotan una situación indeseable donde se posibilita la excreción del virus y por tanto la transmisión y la hipotética

reversión a virulencia, fenómeno ya descrito con otras cepas de este virus. Respecto a la RI, los anticuerpos neutralizantes no aparecieron antes de los 2 meses post-vacunación (momento del desafío) y por tanto este parámetro no puede relacionarse con la protección otorgada por las vacunas. Sin embargo, el parámetro inmune que sí debería considerarse como marcador de protección es la frecuencia de CP-IFN- $\gamma$ ; sólo los animales que alcanzaron una magnitud mínima en el momento del desafío quedaron protegidos, independientemente de la vacuna que les fue administrada. Sorprendentemente, la vacuna que aportó un mayor grado de protección fue la vacuna “heteróloga”, induciendo los mayores niveles de CP-IFN- $\gamma$ . La vacuna “homóloga”, con menor capacidad protectora, inducía la producción de elevadas cantidades de IL-10 incluso en las células control. Por tanto, la IL-10 es de nuevo uno de los factores a considerar para poder explicar el retraso de la formación de la respuesta celular medida como producción de IFN- $\gamma$ .

Así pues, la evolución de la RI frente a cepas de campo y frente a vacunas basadas en virus atenuado puede considerarse anómala, lenta e insuficiente. Respecto a las vacunas, consideramos que los lechones pueden estar protegidos incluso frente a cepas heterólogas si los niveles de CP-IFN- $\gamma$  inducidos son suficientes; en algunos casos la lenta e insuficiente evolución de dichos niveles podría estar asociada a la producción de IL-10. Debido a los diferentes resultados obtenidos, la inducción de la producción de IL-10 debe considerarse como un factor dependiente de cepa. En definitiva, la protección conferida por una vacuna contra el vSRRP no depende sólo de la similitud genética entre el virus vacunal y la cepa del desafío, sino que también deben considerarse las propiedades inmunológicas inherentes a ambas cepas.

En el futuro, los estudios inmunológicos relacionados con esta enfermedad deberían centrarse en la caracterización de las partes del virus asociadas a los hallazgos observados en esta tesis. De este modo, podría plantearse la posibilidad de crear una vacuna universal y eficaz que incluyera sólo aquellas partes del virus que inducen las respuestas deseables (anticuerpos neutralizantes y CP-IFN- $\gamma$ ) y evitara las adversas (IL-10 y anticuerpos no neutralizantes).

#### ***Referencias utilizadas a lo largo del texto, revisadas en:***

Zimmerman J.J., Yoon K.J., et al. The Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Compendium: A comprehensive reference on PRRS for pork producers, veterinary practitioners,

and researchers (2nd edition), National Pork Board PRRS, Iowa, 2003.

Mateu E., Díaz I. PRRS UPDATE. Recientes avances sobre la enfermedad. Ed. MERIAL Laboratorios, Barcelona, 2007.

***Resto referencias:***

(1) Diaz I., Mateu E. (2005). Use of ELISPOT and ELISA to evaluate IFN-gamma, IL-10 and IL-4 responses in conventional pigs. Veterinary Immunology and Immunopathology. 106, 107-112.

(2) Diaz I., Darwich L., Pappaterra G., Pujols J., Mateu E.. (2005). Immune responses of pigs after experimental infection with a European strain of Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Journal of General Virology. 86,1943-1951.

(3) Diaz I., Darwich L., Pappaterra G., Pujols J., Mateu E. (2006). Different European-type vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome virus have different immunological properties and confer different protection to pigs. Virology. 351, 249-259.

**Ivan Díaz Luque**

CReSA

Universitat Autònoma de Barcelona

[Ivan.Diaz@uab.cat](mailto:Ivan.Diaz@uab.cat)

## Referencias

Tesis: Caracterización de la respuesta inmune de lechones durante la infección y tras la vacunación con el virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino. Dirigida por Dr. Enric Mateu de Antonio y defendida por Ivan Díaz Luque el 11 de septiembre de 2006.

[View low-bandwidth version](#)