

INMUNOLOGÍA Y VACUNAS FRENTE AL PRRSV Y AL PCV2

Irene M. Rodríguez-Gómez¹ e Iván Díaz². 2012. PV ALBEITAR 20/2012.

1.-Licenciada en Veterinaria y estudiante de doctorado del Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas de la Universidad de Córdoba.

2.-Doctor en Medicina y Sanidad Animal e Investigador del Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA).

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Enfermedades infecciosas de los porcinos](#)

INTRODUCCIÓN

Una vacuna es aquel preparado antigénico capaz de otorgar protección frente a un patógeno concreto. Tras la vacunación, se establece una respuesta inmunitaria de memoria que supondrá la resolución rápida y eficaz de una posible infección (cuadro).

TIPOS DE VACUNAS MÁS COMUNES	
Vacuna viva atenuada	Basadas en el uso de un patógeno vivo cuya virulencia ha sido atenuada, generalmente mediante un número elevado de pases en líneas celulares. Así, el virus o bacteria atenuado sigue teniendo la capacidad de replicarse e inducir respuesta inmunitaria pero, presumiblemente, no la de provocar enfermedad.
Vacuna inactivada	Las vacunas muertas o inactivadas están basadas en el uso de la forma completa del patógeno, el cual previamente ha sufrido un proceso de inactivación por métodos físicos o químicos. Por tanto, no tiene la capacidad de replicarse.
Vacunas de subunidades	Vacunas basadas en el uso exclusivo de aquellas proteínas, péptidos o polisacáridos responsables de desencadenar una respuesta inmunitaria eficaz.
Vacunas recombinantes	Basadas en el uso de un vector no patógeno al cual se le ha insertado el gen o genes que codifican para aquella proteína o péptido que desencadena una respuesta inmunitaria eficaz.

Sin ninguna duda, los dos patógenos que han causado las mayores pérdidas económicas en la producción porcina en los últimos 20 años son el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRSV) y el circovirus porcino tipo 2 (PCV2). Ambos son capaces de infectar células centrales en el desarrollo de la respuesta inmunitaria y de modular ésta mediante diferentes mecanismos. Sin embargo, el éxito de las vacunas existentes en el mercado es considerablemente diferente; mientras que las vacunas frente al PCV2 tienen una eficacia muy elevada —podríamos incluso calificarla de extraordinaria—, las vacunas frente al PRRSV aún tienen un amplio margen de mejora.

Los mecanismos de protección que pueden inducir las vacunas, sea cual sea el patógeno, son los anticuerpos y las respuestas celulares. Mientras los anticuerpos tienen la capacidad de neutralizar al patógeno antes de que éste infecte a la célula diana, y por tanto otorgan inmunidad esterilizante, las respuestas celulares actúan una vez que la célula diana ha sido infectada y ha dado la señal de alarma. Obviamente, en función de la intensidad de ambas respuestas y del patógeno involucrado, ambos parámetros pueden participar en la protección. La inducción de una cantidad suficiente de anticuerpos neutralizantes bastaría para otorgar protección, pero una cantidad elevada aunque insuficiente de éstos, con una participación importante de la respuesta celular, puede limitar de forma rápida la infección y, finalmente, eliminarla. Como veremos a continuación, en algunos casos ninguna de estas condiciones es fácil de alcanzar.

VACUNAS FRENTE AL PRRSV

La primera vacuna comercializada en el mundo frente al PRRSV fue una vacuna inactivada creada a partir de una cepa española (1993). En 1994 se puso a la venta la primera vacuna basada en un virus atenuado, en este caso a partir de una cepa americana. Actualmente, existen más de dos docenas de vacunas, aunque muchas de ellas sólo se distribuyen en su país de origen. Todas están basadas en virus atenuado o inactivado, con o sin adyuvante.

Únicamente existen dos excepciones, una vacuna de subunidades compuesta por un heterodímero de la glicoproteína 5 y de la proteína M, comercializada sólo en Estados Unidos, y un concentrado de inmunoglobulinas aviares contra cepas del genotipo americano, comercializada sólo en México.

Obstáculos e interrogantes en la respuesta inmunitaria frente al PRRSV

Interrogantes	Obstáculos
Mecanismos de protección. Papel de la respuesta celular. Papel de la respuesta humoral.	Respuesta inmunitaria anómala. Baja expresión de moléculas participantes en la presentación del antígeno. Inhibición de la producción de IFN-alfa. Débil, errático y tardío desarrollo de la respuesta celular. Producción baja y tardía de anticuerpos neutralizantes.
Proteínas del virus involucradas en la protección. Antígeno inductor de protección.	Elevada variabilidad genética del virus. Dos genotipos (Tipo I y Tipo II). Elevada variabilidad dentro de cada genotipo. Variantes dentro de la misma explotación. Generación de cuasiespecies en el mismo animal.
Inmunidad protectora cruzada. Nivel de protección heteróloga. Dificultad para neutralizar ciertas cepas a pesar de la existencia de anticuerpos neutralizantes. Nivel de respuesta celular necesario para proteger frente a una cepa heteróloga.	Respuestas anamnésicas de bajo nivel. <i>Booster</i> por revacunación homóloga limitado.

MECANISMOS DE PROTECCIÓN Y LIMITACIONES

La eficacia de las vacunas comercializadas actualmente frente al PRRSV no es tan exitosa como desearíamos. La idiosincrasia del PRRSV es la principal causa de este fenómeno. La figura muestra los obstáculos a los cuales las vacunas deben hacer frente y que dificultan la creación de inmunológicos más eficaces.

Como decíamos, las vacunas más utilizadas frente a este virus son las basadas en virus atenuado y en virus inactivado. El uso de un virus atenuado o inactivado en una vacuna implica la administración del virus completo; de las partes del mismo involucradas en la respuesta protectora, pero también de aquellas involucradas en la inmunomodulación de las respuestas. Desconocemos hasta qué punto este hecho puede interferir en la eficacia de las vacunas, pero es cierto que el desarrollo de la respuesta inmunitaria que se origina tras la vacunación es muy parecido al de la respuesta que se desarrolla tras una infección.

En general, se considera que las vacunas atenuadas inducen sobre todo, buenas respuestas celulares, aunque también provocan una buena respuesta humoral mientras que las vacunas inactivadas inducen principalmente respuestas humorales. Sin embargo, en el caso del PRRSV esta afirmación no se cumple siempre: las vacunas atenuadas inducen mejores respuestas celulares que las inactivadas, pero existen excepciones. Por otro lado, ya sea con vacunas atenuadas o con vacunas inactivadas es muy difícil inducir anticuerpos neutralizantes, cuanto menos con una sola dosis. Aparte de las respuestas inmunitarias que inducen, la principal diferencia entre ambas es, obviamente, la capacidad de replicarse. Si bien esta capacidad, propia de las vacunas atenuadas, favorecería una mejor respuesta inmunitaria, también puede convertirse en un arma de doble filo: los virus atenuados podrían ejercer una inmunomodulación negativa más marcada y además podrían transmitirse a animales no vacunados.

Los inconvenientes anteriormente descritos no significan que las vacunas no induzcan ningún tipo de protección ni que su uso deba desecharse, ya que múltiples trabajos tanto en condiciones experimentales como en el campo, así como su uso rutinario en granja, demuestran que las vacunas frente al PRRS funcionan, cuanto menos disminuyendo la gravedad del cuadro clínico y la presión infectiva. En condiciones experimentales, prácticamente ningún estudio ha podido detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes en cantidades significativas tras la vacunación. En el caso de ser detectados, los niveles de anticuerpos producidos dependen en gran medida de dos factores: de la cepa del virus usada en la inmunización —no todas las cepas inducen con la misma intensidad la producción de anticuerpos neutralizantes— y la edad de los animales vacunados —cuanto mayor es el animal, mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes se necesita. A pesar de la falta de una producción significativa de anticuerpos neutralizantes, en estos estudios las vacunas demostraron ser efectivas, de manera total o parcial. Como decíamos, una respuesta celular puede ser suficiente para limitar en extremo la infección, de manera que en algunos casos la infección puede establecerse pero en una intensidad tan baja que curse sin, o prácticamente sin, sintomatología ni viremia, o con una viremia de muy corta duración y con cantidades de virus en sangre muy bajas. Así, en el campo, el uso de vacunas puede no evitar en todos los casos la infección del animal vacunado, pero sí reduce notablemente la sintomatología y los niveles de infección, de tal manera que disminuye la circulación del virus en la granja.

En cualquier caso, y debido a las peculiaridades del virus, las vacunas trabajan en condiciones duras, por lo que una correcta pauta vacunal establecida a partir del estudio serológico de cada caso particular, la correcta aclimatación de las cerdas de reposición a las condiciones de cada granja, la implementación de medidas complementarias de bioseguridad, etc. facilitarán en gran medida su labor.

Con el objeto de mejorar las vacunas existentes, experimentalmente se han probado diferentes opciones: vacunas atenuadas adyuvantadas con citoquinas o vacunas de subunidades (utilizando las glicoproteínas 3, 4, 5, la proteína M o la proteína N) expresadas en múltiples y variados sistemas (baculovirus, planta de tabaco, virus de la gastroenteritis transmisible, etc.), sólo por nombrar algunos ejemplos. Todas estas vacunas han demostrado una eficacia menor, igual, o como mucho algo superior, de la que otorgan las vacunas comercializadas actualmente. Definitivamente, en relación a la respuesta inmunitaria frente a este virus existen todavía importantes preguntas sin responder, las cuales frenan el desarrollo de vacunas más eficaces.

ALGUNAS PREGUNTAS SIN RESPUESTA SOBRE EL PRRSV... ¿QUÉ DETERMINA LA PROTECCIÓN?

- ◆ ¿Cuáles son los factores implicados en la inmunidad protectora (anticuerpos neutralizantes, respuesta celular) frente al PRRSV? ¿En qué grado participan exactamente?
- ◆ ¿Cómo podemos obtener una producción elevada de estos factores? ¿Qué partes del PRRSV están involucradas en la producción de dichos factores?
- ◆ ¿Un nivel suficientemente elevado de respuestas celulares o de anticuerpos neutralizantes, o incluso de la combinación de ambos, puede superar la elevada variabilidad genética del virus?
- ◆ ¿Existen partes del virus inductoras de respuesta protectora comunes en todas las cepas del PRRSV? y, por tanto, ¿existe la posibilidad de crear una vacuna universal?

VACUNAS FRENTE AL PCV2

La primera vacuna registrada a nivel europeo frente a PCV2 fue una vacuna inactivada destinada a cerdas antes del parto, más tarde se autorizó su uso en lechones. El resto de vacunas comercializadas son vacunas recombinantes registradas para su aplicación en lechones a partir de las 2-3 semanas de vida, excepto una de ellas en la que la primera dosis puede aplicarse a los 3-5 días de edad con revacunación a las 2-3 semanas.

Las vacunas comercializadas más recientemente frente a este patógeno se basan en el uso de la proteína de la cápside (Cap), ya que es la proteína capaz de desencadenar una fuerte y duradera respuesta humoral: algunas están basadas en la expresión de la proteína Cap usando como vector un sistema de baculovirus y otras usan un virus quimera atenuado en el cual el gen Cap de PCV2 ha sido insertado en el esqueleto genómico del PCV1.

MECANISMOS DE PROTECCIÓN

El uso rutinario de vacunas frente a PCV2 en el campo, así como los diversos estudios realizados, confirman que todas las vacunas comercializadas son eficaces. La vacunación supone una disminución de la replicación del virus en los tejidos, en algunos casos con eliminación completa del mismo, la no aparición de signos clínicos y el mantenimiento de la ganancia media diaria de los animales. Tras la implementación de un protocolo vacunal frente a PCV2, se ha observado, tanto en granjas con sintomatología clara como en granjas asintomáticas, la mejora de los rendimientos productivos. Este hecho sugiere que las infecciones subclínicas pueden tener un efecto negativo suficientemente importante, el cual puede ser revertido mediante el uso de vacunas.

A diferencia de lo que ocurre con el PRRSV, el desarrollo de una fuerte respuesta humoral, caracterizada por un desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-PCV2, está directamente correlacionado con la lucha efectiva frente al patógeno. Respecto a la respuesta celular, se ha descrito que en ocasiones este mecanismo también desempeña un rol importante en el control de la infección. Así, en el curso de una infección subclínica una respuesta celular suficientemente elevada se ha relacionado con una disminución en los niveles de replicación del virus.

Actualmente se reconocen tres genotipos distintos del PCV2: PCV2a, PCV2b y PCV2c. Desde 2003, se ha observado un cambio en las prevalencias de los distintos genotipos. Así, PCV2a está siendo sustituido por PCV2b, probablemente debido a una presión inmunogénica, ya que todas las vacunas desarrolladas frente a PCV2 están basadas en el genotipo PCV2a. De todas formas, hasta la fecha, las vacunas basadas en PCV2a están demostrando protección cruzada frente a PCV2b.

En definitiva, el camino que uno desearía recorrer cuando se diagnostica por primera vez una enfermedad (identificación del agente causal, conocimiento del proceso desde el punto de vista clínico, patológico e inmunológico y, por último, resolución del problema mediante la creación y aplicación de tratamientos o vacunas) parece que en el caso del PCV2 ha llegado con éxito a su fin.

Respecto al PRRSV, aún nos queda camino por recorrer, un camino lleno de obstáculos, en el que la comunidad científica y veterinaria ha invertido e invierte un esfuerzo realmente considerable y con el cual esperamos alcanzar el mismo éxito que el obtenido con PCV2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beach NM, Meng XJ. Efficacy and future prospects of commercially available and experimental vaccines against porcine circovirus type 2 (PCV2). *Virus Res.* 2011 Oct 7. [Epub ahead of print]
2. Darwich L, Díaz I, Mateu E. Certainties, doubts and hypotheses in porcine reproductive and respiratory syndrome virus immunobiology. *Virus Res.* 2010 Dec;154(1-2):123-32.
3. Huang YW, Meng XJ. Novel strategies and approaches to develop the next generation of vaccines against porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Virus Res.* 2010 Dec;154(1-2):141-9.
4. Kekarainen T, McCullough K, Fort M, Fossum C, Segalés J, Allan GM. Immune responses and vaccine-induced immunity against Porcine circovirus type 2. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010 Aug 15;136(3-4):185-93.
5. Mateu E, Diaz I. The challenge of PRRS immunology. *Vet J.* 2008 Sep;177(3):345-51.
6. Murtaugh MP, Genzow M. Immunological solutions for treatment and prevention of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS). *Vaccine.* 2011 Oct 26;29(46):8192-204.

Volver a: [Enfermedades infecciosas de los porcinos](#)