



Enfoques alternativos para el control de infecciones retrovirales en vacas lecheras¹

Hugo Ramírez Álvarez,² Jorge Luis Tórtora Pérez,³

Ana Silvia González Méndez,⁴ José Hiram Sánchez Gasca,⁵

Cecilia Rodríguez Murillo,⁶ Lucero de María Ávila de la Vega,⁷

Gabriel Eduardo Acevedo Jiménez⁸ y Víctor David González Fernández⁹

Resumen. El virus de la leucemia bovina (BLV) se encuentra ampliamente distribuido en los hatos lecheros del país. No existen vacunas ni tratamientos para controlar esta infección. Este proyecto abordó la respuesta inmune innata (proteínas antirretrovirales y de fase aguda) generada en vacas infectadas con BLV. Los resultados mostraron que APOBEC3, HEXIM1 y BST2 (presentes en estadios

crónicos) estaban frecuentemente en vacas con linfocitosis, mientras que todas las demás proteínas antirretrovirales estudiadas (identificadas en estadios tempranos) fueron más relevantes en el grupo sin linfocitosis. El proyecto dio lugar a publicaciones en artículos y congresos científicos y a la graduación de estudiantes de posgrado.

1 Proyecto PAPIIT IN205021: “Expresión génica de factores antirretrovirales y proteínas de fase aguda en bovinos infectados con el virus de leucemia bovina”.

2 Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlán. ramiralh@unam.mx.

3 FES, Cuautitlán. tortora@unam.mx.

4 FES, Cuautitlán. gonzalez.ana@inifap.gob.mx.

5 FES, Cuautitlán. josehiramsanchezgasca@gmail.com.

6 FES, Cuautitlán. cecilia.mvz91@gmail.com.

7 FES, Cuautitlán. luceroavila684@gmail.com.

8 FES, Cuautitlán. geaj@cuautitlan.unam.mx.

9 FES, Cuautitlán. vd.glezz@gmail.com.



Palabras clave: PCR, provirus, expresión genética, proteínas antirretrovirales, proteínas de fase aguda

La enfermedad de leucosis enzoótica bovina (LEB) está ampliamente difundida entre las ganaderías de bovinos lecheros en muchas partes del mundo. En México el panorama no cambia mucho y los estudios realizados hasta ahora refuerzan lo descrito en otras regiones del planeta (figura 1). La importancia de la LEB radica en que su desarrollo clínico es muy lento. Es posible que un becerro nazca infectado porque su madre también lo estaba, o que al consumir calostro y leche se infecte; no obstante, la infección pasará desapercibida y muchos años después se podrá observar el resultado de la infección por el virus de la leucemia bovina (BLV, por sus siglas en inglés), que es el agente causal de la LEB. Un animal infectado permanecerá así toda su vida, ya que no hay mecanismos inmunológicos o terapéuticos que permitan eliminar el virus; por tanto, este quedará integrado en el genoma de las células de su hospedero (esta forma del virus que es DNA se denomina provirus).

Esta característica del BLV determina que los animales infectados sean la fuente de infección para otras vacas y que, en un hato en el que no se realizan evaluaciones diagnósticas ni se establece un programa de control, el problema avance hasta generar altos niveles de infección entre todas las vacas en convivencia y se perpetúe la LEB. Con este escenario es posible plantearse la siguiente pregunta: si un hato bovino está infectado con BLV, ¿por qué los ganaderos o veterinarios no se dan cuenta de esto? La respuesta es simple: porque no se observan evidencias de la infección hasta que algunos animales desarrollan cáncer (linfomas). Muchas veces, además, se identifica el cáncer hasta el momento de sacrificar a los animales y en general solo cinco de cada cien vacas podrían desarrollar este padecimiento, lo que favorece que la LEB siga pasando desapercibida.

Entonces surge la siguiente pregunta: si solo unos pocos animales se llegan a enfermar, ¿por qué deberían preocuparse los ganaderos? La importancia de esto no es el costo de unos cuantos animales que mueren por cáncer, sino que hay una etapa previa al cáncer donde los animales incrementan su número de células (linfocitosis) en sangre, como podría suceder en una leucemia, lo cual se puede identificar en treinta de cada cien vacas infectadas y este incremento puede ser el preámbulo del desarrollo del cáncer. Tal incremento solo puede ser determinado por pruebas de laboratorio y, según el número de células que se contabilicen, puede indicar la presencia de LEB. Sin embargo, aun con lo descrito, esta no pa-

rece ser una razón contundente del porqué debería considerarse importante la infección por BLV en las vacas.

El aspecto más relevante de esta enfermedad es que es posible que hasta setenta de cada cien animales estén infectados por BLV y no muestren indicios aparentes de esta infección. A estas vacas se les conoce como asintomáticas o aleucémicas (relacionado a que no hay incremento en el número de células en sangre). Este es el comportamiento de la infección donde radica el problema principal, pues tener un gran número de vacas infectadas se relaciona con pérdidas en el costo de los programas de reproducción y la producción de leche, e impacta en el funcionamiento del sistema inmune de las vacas, lo que puede predisponer al animal a infecciones por otros microorganismos causantes de mastitis. En México no se ha determinado el costo económico por estas pérdidas, pero un ejemplo que proviene de Estados Unidos muestra, de acuerdo con diversas investigaciones, que las pérdidas económicas por animal llegan a ser de 22 000 a 151 000 pesos. Si estos costos pudieran corroborarse en los hatos nacionales y darse a conocer a los productores, seguramente la opinión y la falta de interés cambiarían a favor de realizar monitoreos frecuentes y establecer medidas para disminuir el nivel de infección.

Figura 1. Estados de la República mexicana con presencia del virus de la leucemia bovina (en color)



Fuente: Ávila de la Vega et al.¹⁰

Existe dificultad para reconocer la infección por BLV en los hatos bovinos y más aun para tratar de indagar qué aspectos se relacionan de forma general con un alto número de vacas infectadas sin un desarrollo aparente de la enfermedad. Esa ausencia de información fue la motivación para proponer este estudio, que fue financiado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM. El enfoque es la respuesta inmunológica de las vacas infectadas con el BLV. Es probable que la respuesta inmune inicial en un animal recién expuesto a un microorganismo, también conocida como respuesta inmune innata, pudiera contrarrestar al BLV y aunque no puede eliminarlo del cuerpo del animal infectado, sí puede contenerlo para que no progrese a un estado de leucemia o de generación de cáncer. Para responder esta interrogante se realizó un estudio que incluyó vacas infectadas con BLV y otras no infectadas. Entre las vacas infectadas se contó con un grupo de vacas asintomáticas y un grupo de vacas con incremento de células (linfocitosis). Todos los animales se evaluaron por medio de pruebas de laboratorio para confirmar la infección o su ausencia. Se determinó la presencia y cantidad de BLV en su forma natural (RNA) y en su forma como provirus (DNA). Además, se realizó la medición de la cantidad de expresión genética de proteínas antirretrovirales (APOBEC3 [Z1 y Z2], HEXIM 1 y 2, BTS2) y una proteína de fase aguda (Amiloide Sérico A, SAA). Se observaron diferencias entre los grupos, como se aprecia en la figura 2.

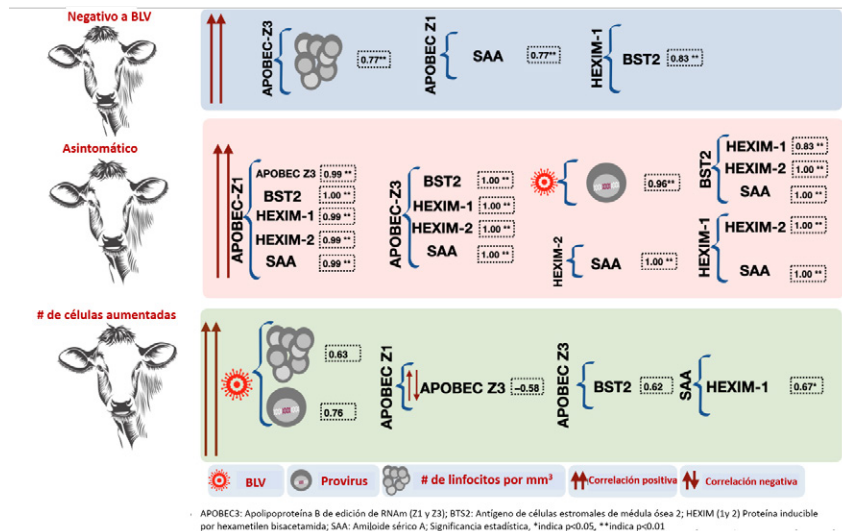
En resumen, hay una gran expresión y correlación positiva entre las proteínas antirretrovirales, el SAA, el RNA del BLV y el provirus. En las vacas asintomáticas se observa que hay una alta participación de las proteínas antirretrovirales y SAA, que se correlaciona también con la presencia del BLV como provirus y en su forma natural (RNA). Esto puede indicar que la respuesta inmune innata intenta detener al BLV de varias formas, expresando la generación de proteínas innatas contra el virus, y podría pensarse que esto ocurre en animales con un menor tiempo de infección. Por el contrario, en los animales que ya desarrollaron un incremento en el número de células (linfocitosis), la expresión e interacción entre las proteínas antirretrovirales y SAA se ve disminuida, aunque el animal sigue intentando contrarrestar la infección con la expresión de proteínas APOBEC3,

¹⁰ Luz de María Ávila de la Vega, Hugo Ramírez Álvarez y Felipe de Jesús Ruiz López, “¿Es posible un control genético en la leucosis enzoótica bovina?”, *Entorno Ganadero* 21, núm. 127 (agosto-septiembre de 2024): 8-13.

HEXIM1, BST2 y SAA, pero al hacerlo en concentraciones más bajas, parece que han perdido la batalla.

Además, se puede ver que existe una asociación con un mayor número de virus en sus dos formas (RNA y DNA) y con un número mayor de células, por lo que podría deducirse que la infección avanzó y que la expresión de algunas proteínas continúa luchando por inhibir a BLV, aunque aparentemente este esfuerzo es insuficiente. Podemos deducir entonces que estas son las etapas más crónicas de la infección por BLV, donde ya no es posible que el sistema inmune innato contenga al virus y, por consiguiente, existe una alta posibilidad de que los animales desarrollen cáncer si la otra parte del sistema inmune, como son células y anticuerpos, no pueden detener el avance de la infección y el BLV sigue infectando más células, con lo que gana terreno diseminándose en todo el cuerpo del animal.

Figura 2. Correlación de la expresión de proteínas antirretrovirales y de fase aguda en vacas infectadas con BLV asintomáticas, con incremento de linfocitos (linfocitosis) y no infectadas con BLV



Fuente: González et al.¹¹

11 Modificado de Ana S. González-Méndez, Jorge L. Tórtora Pérez, Edith Rojas-Anaya y Hugo Ramírez Álvarez, "Study of the Genetic Expression of Antiretroviral Restriction Factors and Acute Phase Proteins in Cattle Infected with Bovine Leukemia Virus", *Pathogens* 12, núm. 4 (2023): 529.

Como resultado, el estudio indicó que el sistema inmune innato se activa, pero no es eficiente para contrarrestar la infección por el BLV. Aunque lo intenta en las etapas tempranas posteriores a la infección, con el tiempo disminuye su participación. Posiblemente se pueda determinar en qué animales esta respuesta innata se mantiene y es capaz de evitar el incremento en el número de células y la no generación de cáncer, y a partir de ello seleccionarlos para su reproducción con la finalidad de lograr una población resistente a BLV. Por otro lado, podría ser otra alternativa de control que proteínas como APOBEC3 se produzcan en el laboratorio y se usen como terapia con el objetivo de que la infección no genere enfermedad.

Este estudio permitió que dos estudiantes se graduaran de posgrado,¹² sirvió de base para dos publicaciones científicas¹³ y sus resultados se presentaron en congresos nacionales e internacionales, lo que aporta información valiosa a la línea de estudio de retrovirus en vacas.

¹² Ana S. González Méndez, “Correlación entre factores de restricción antirretrovirales y proteínas de fase aguda en bovinos infectados con el virus de leucemia bovina” (tesis doctoral, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, 2023).

¹³ González-Méndez et al., “Study of the Genetic Expression”, 529. Ana S. González Méndez, Fernando Cerón-Téllez, Rosa E. Sarmiento Silva, Jorge L. Tórtora Pérez, Edith Rojas-Anaya y Hugo Ramírez Álvarez, “Presence of Co-infection between Bovine Leukemia Virus and Bovine Herpesvirus 1 in Herds Vaccinated against Bovine Respiratory Complex”, *Canadian Journal of Veterinary Research* 87, núm. 2 (2023): 105-109.