



CENUR  
Litoral Norte  
Salto



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

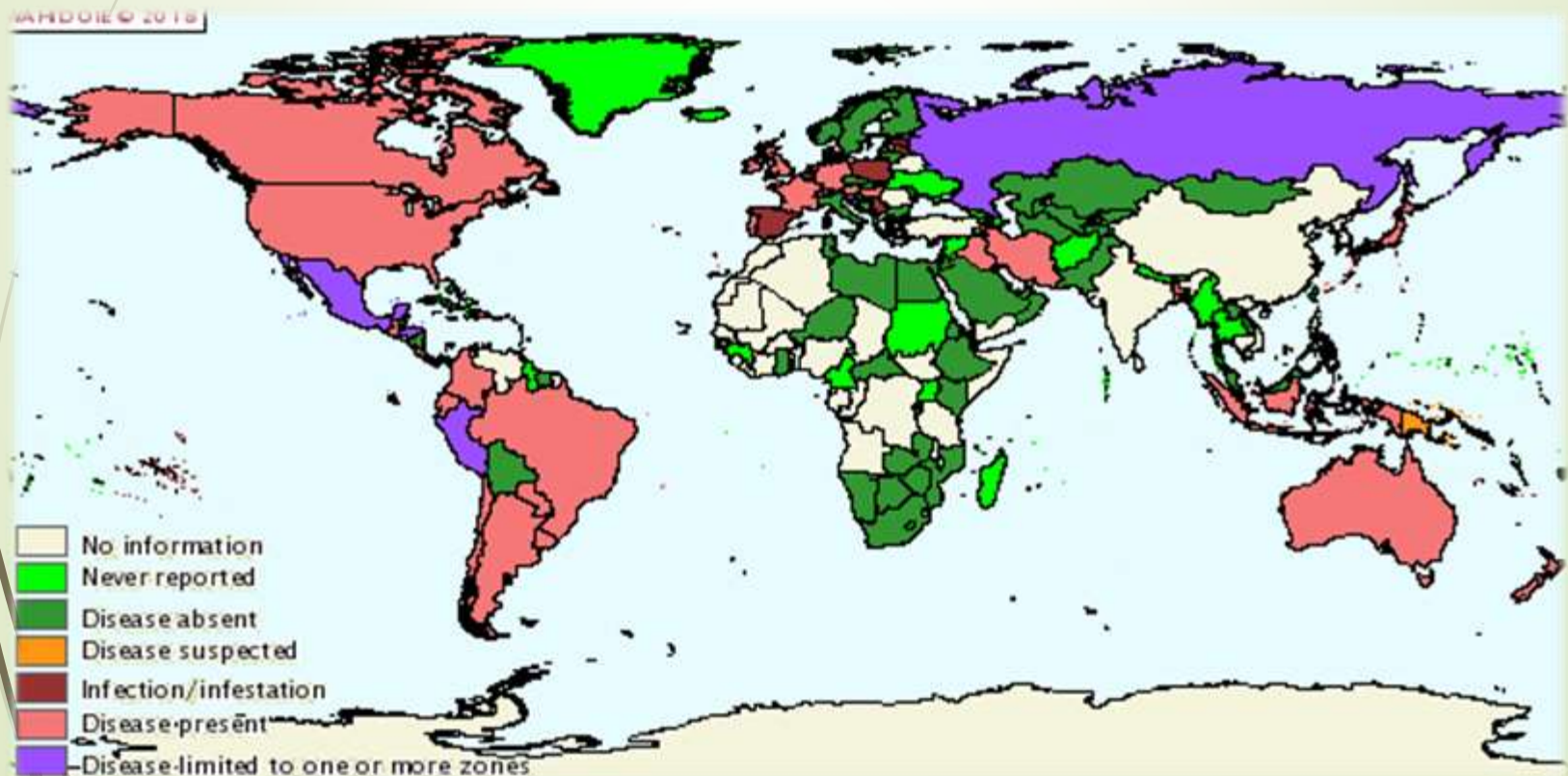
# Virus de Diarrea Viral Bovina



Dr. Rodney Colina  
Laboratorio Virología Molecular  
Centro Universitario Salto  
CENUR Litoral Norte- UdelaR

# Virus de la Diarrea viral bovina

- Es el agente etiológico de la “Diarrea viral bovina” y la “Enfermedad de las mucosas”
- Es una enfermedad de distribución mundial



# Clasificación del virus

- Familia: *Flaviviridae*
- Género: *Pestivirus*
- Especie: Diarrea viral bovina 1 (vDVB1)  
Diarrea viral bovina 2 (vDVB2)  
Pestivirus tipo HoBi (vDVB3)
- Según sus efectos en los cultivos celulares, los Pestivirus se dividen en biotipos:
  - - Citopáticos (CP).
  - - No citopáticos (NCP). = Infección persistente.
- **principal característica de este virus es su variabilidad genética y antigénica**



# DIARREA VIRAL BOVINA

## DEFINICIÓN

La diarrea viral bovina es una enfermedad infectocontagiosa, de amplia distribución mundial y endémica en la mayoría de las poblaciones bovinas.

Es responsable de ocasionar un amplio rango de manifestaciones clínicas y lesiones, siendo los trastornos reproductivos los de mayor impacto económico.

Gran impacto económico porque afecta la producción y reproducción en bovinos.

## **Transmisión vertical:**

La infección transplacentaria ocurre en hembras susceptibles infectadas durante la preñez.

Si el feto es infectado por biotipos NCP antes de adquirir competencia inmunológica (antes del día 125 de gestación, aproximadamente) desarrollará una infección persistente.

Hembras PI siempre dan terneros PI.

## **Transmisión horizontal:**

El contacto directo con animales PI, especialmente contacto nariz–nariz, es el modo más eficiente de transmisión en condiciones naturales.

El contacto directo con animales que cursan una infección aguda también puede transmitir el virus.

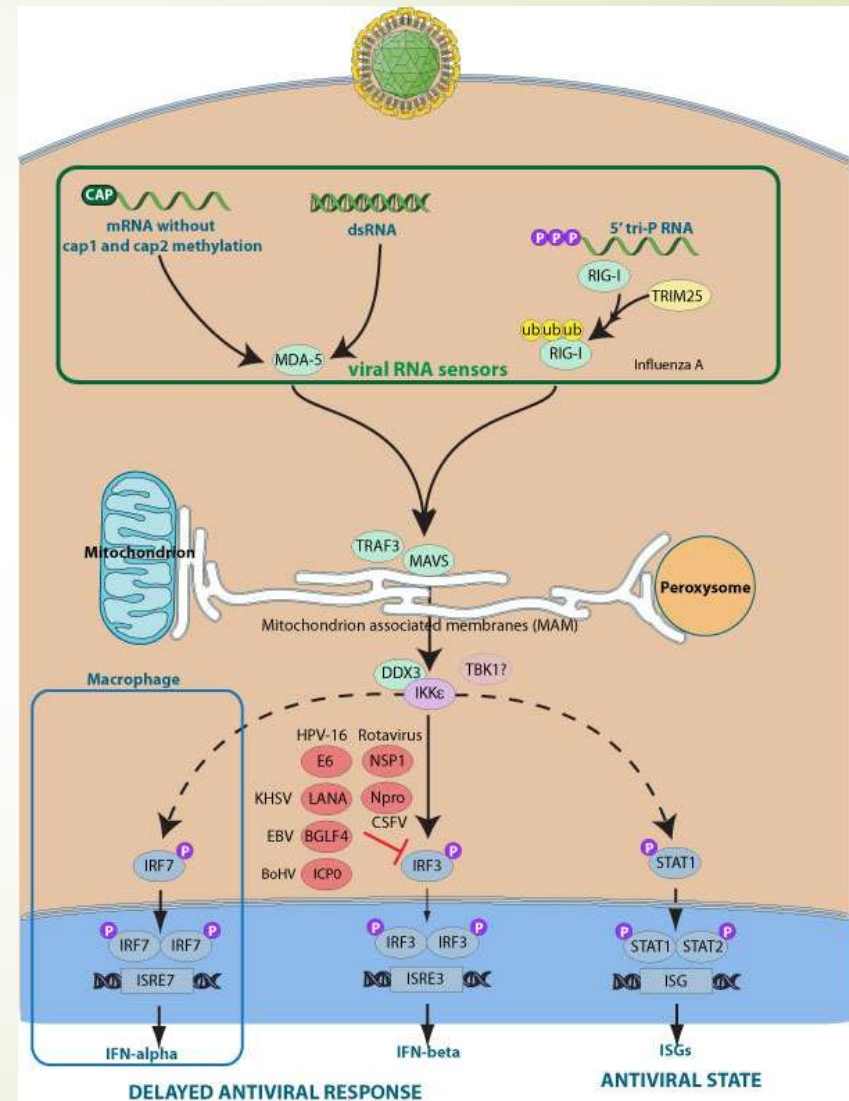
# Problemas reproductivos

Enferme dad	Aborto	Reptic. servicio	Momias	Reabsor. embrion.	Celos silentes	Neonatos débiles	Mortina tos	Retenc. placent.	Metritis
Brucelos.	X	X						X	X
Leptosp.	X	X	X			X	X	X	
Trichom.	X	X		X					X
Neospor.	X	X	X		X	X	X		
Campil.	X	X		X	X				X
RIB	X	X			X				
PI3	X	X		X?					
<b>BVD</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>		

Tomada de <http://www.prenareuogenetica.com/sindrome-reproductivo-infeccioso-bovino-srib/>

# Inmunodepresión

- Infecta a macrófagos y linfocitos
- Inhibe la síntesis de IFN beta degradando a IRF3
- Animales susceptibles a otras infecciones



# Complejo diarrea neonatal bovina

Diarrea neonatal en terneros menores a un mes.

Cuando fracasa la transferencia pasiva de anticuerpos, el virus participa en el complejo diarrea neonatal de los terneros. Infecciones concurrentes con enteropatógenos resultan en manifestaciones clínicas más severas, debido al efecto inmunodepresivo del vDVB o simplemente a una sumatoria de efectos.


TABLE 3. Age associated incidence of diarrhea infections in calves.

Pathogen	Age incidence			
	<7 days	7–14 days	15–21 days	>3 mo
<i>Escherichia coli</i>	+	–	–	–
Rotavirus	±	+	±	±
Coronavirus	±	+	+	+
Bovine viral diarrhea virus	+	+	+	+
Parvovirus		+		
Cryptosporidia	–	+	+	

Tomada de Saif y Smith, 1985



# BVDV también causa...



**DVB** Síntomas respiratorios  
Inmunosupresión  
Enfermedad de la mucosa  
Diarrea

Síntomas Respiratorios  
Disminución producción leche  
Infertilidad  
Aborto

**IBR**  
Síntomas respiratorios

Infertilidad  
Aborto  
Disminución Producción Leche  
Diarrea  
Parto de Animales PI  
Parto de animales débiles  
Inmunosupresión

Enfermedad Respiratoria  
Inmunosupresión

**PI-3**

Enfermedad Respiratoria  
Inmunosupresión

Disminución de leche.  
Síntomas respiratorios.

Síntomas Respiratorios

**BRSV**

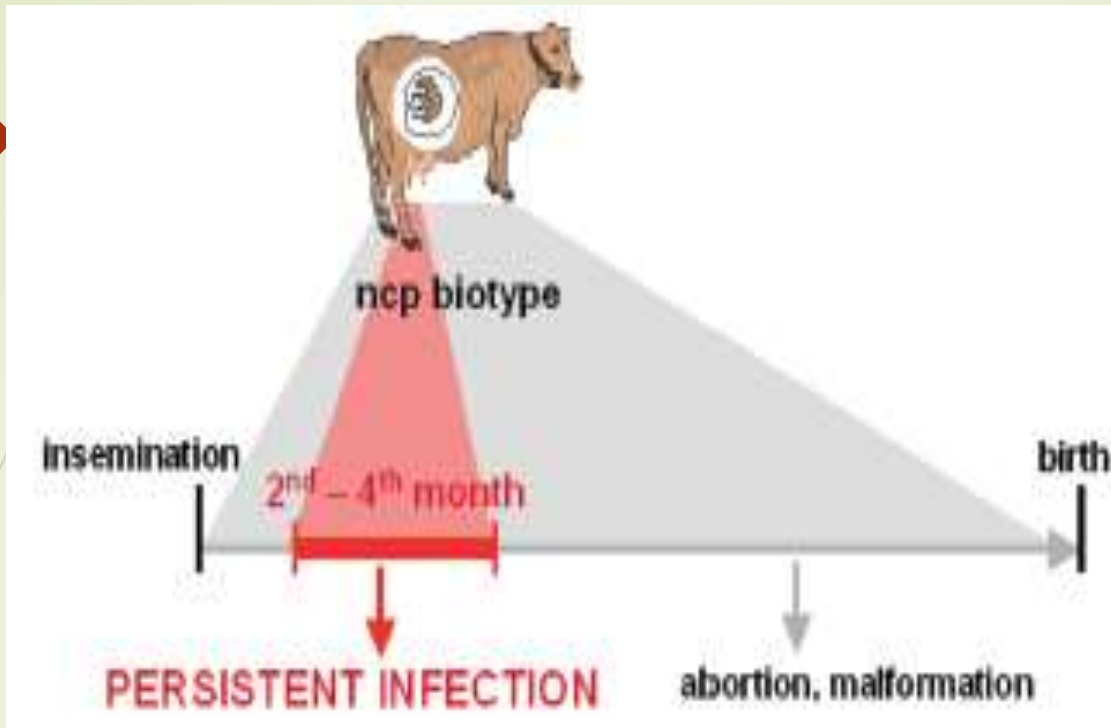
**Intervet**  
Solving Poultry Animal Health

11/23/11 | 42

# Transmisión vertical transplacentaria

- ▶ Por el uso de semen contaminado
- ▶ Transferencia de embriones
- ▶ El uso de vacunas a virus vivo atenuado en vacas preñadas





Tomada de Peterhans et al. 2010

- **Aborto**
- Malformaciones congénitas
- **Animales PI**

# Animales PI

- ➔ Se produce por la infección de una cepa ncp entre el 2do y 4to mes de gestación a la hembra preñada
- ➔ Son inmunotolerantes a la cepa con la cual están infectados
- ➔ Son animales aparentemente sanos
- ➔ Son excretores continuos del virus infectando a otros animales susceptibles del rodeo
- ➔ Desarrollan la forma clínica letal de la enfermedad “**Enfermedad de las mucosas**” por mutación y/ó recombinación de cepas ncp a cepas cp
- ➔ Estos animales generalmente no sobreviven a los 2 años

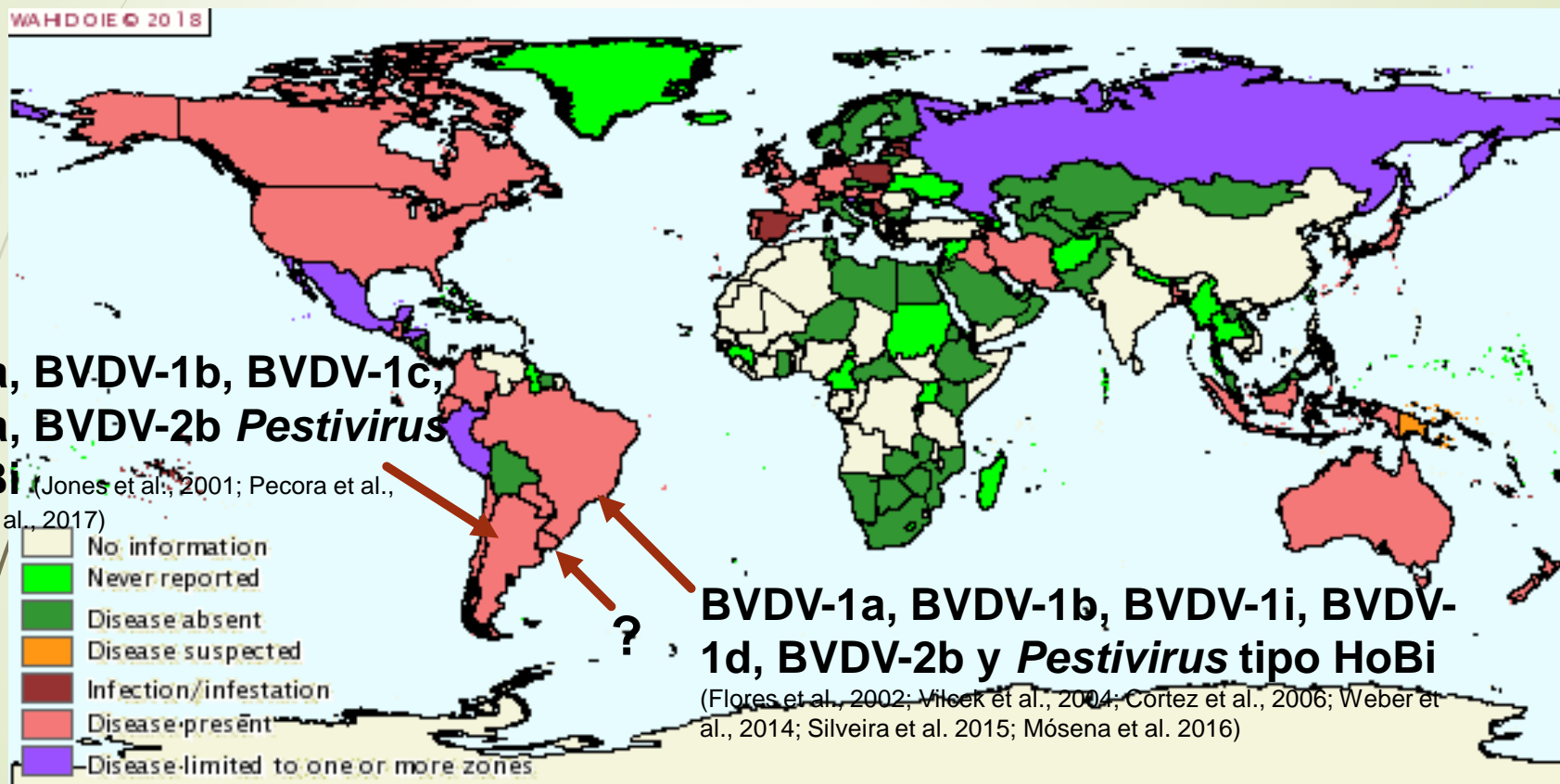
# Enfermedad de las mucosas

- ▶ se caracteriza por producir úlceras en la mucosa oral, esófago, rumen y abomaso
- ▶ No es transmisible entre animales



Tomada de [http://en.wikivet.net/Bovine\\_Viral\\_Diarrhoea\\_Virus](http://en.wikivet.net/Bovine_Viral_Diarrhoea_Virus)

# BVDV en la región



# Profilaxis y erradicación de BVDV

- La vacunación puede ser con vacunas a virus vivo modificado o a virus inactivado. Generalmente contienen los genotipos BVDV-1 y BVDV-2
- Hay países que poseen planes de contingencia y erradicación de este virus
- Los planes de erradicación de BVDV se basan en la eliminación de los rodeos de los animales PI y vacunación.
- **PREVENCIÓN**
- El virus de BVD puede transmitirse verticalmente a la próxima generación por el nacimiento de un animal PI. Esto significa que en grandes términos la prevención se basa en la protección del rodeo y en la prevención del nacimiento de nuevos animales PI.



CENUR  
Litoral Norte  
Salto



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



# Variabilidad genética del Virus de la Diarrea Viral Bovina en Uruguay

Tesis doctoral de Leticia Maya.

Tutor: Dr Rodney Colina

Co- Tutores: Dr Franklin Riet y Dr. Juan Cristina



# Antecedentes en Uruguay

- ▶ 12 millones de cabezas
- ▶ Exportaciones agroindustriales: 10% del PBI (DIEA 2017)
- ▶ El 3% de los productores vacuna
- ▶ No hay programa nacional de erradicación de BVDV
- ▶ Se presume que BVDV está presente desde 1980 y confirmado por inmunohistoquímica en 1996 (Saizar et al. 1998; Guarino et al. 2000)

- Un estudio realizado en el año 2000

**Cuadro II.** Seroprevalencia a nivel nacional de HVB-1 (IBR) y Diarrea viral Bovina (DVB), por establecimientos y animales

	<b>Prevalencia en Establecimientos</b>	<b>Prevalencia individual</b>
IBR	99,1	36.6 (95% IC: 33.4 – 38.8)
DVB	100,0	67.4 (95% IC: 63.8 – 71.0)

Tomada de Repiso et al., 2005

- Perdidas económicas estimadas para predios endémicos según Yarnall et al. (2017):
- 8 a 113 dólares/ vaca/ año

➤ **2008:** se comenzó a elaborar un "**Plan Nacional de Investigación en Salud Animal**" (PLANISA)

➤ Se reconoce que BVDV afecta la reproducción y se plantea:

- Desarrollar métodos de diagnóstico eficaces que permitan una precisa detección y clasificación del virus
- Conocer las distintas estirpes de BVDV que circulan en el país
- Aislamiento de estirpes locales, que puedan ser utilizadas como futuras cepas vacunales
- Generar herramientas potentes para la prevención y control de BVDV

En setiembre de 2014



Los proyectos de investigación que se priorizarán en la primera etapa abarcarán los siguientes temas:

- Enfermedades infecciosas de la reproducción en bovinos
- mortalidad de terneros
- resistencia parasitaria a los antihelmínticos.

# MUESTRAS A RECOLECTAR

Sangre de ternero 6 y 12 meses de edad.

Fetos abortados.

Tejidos infectados y fijados en formalina (cerebros).

Pool de muestras de sangre y leche de estanque.



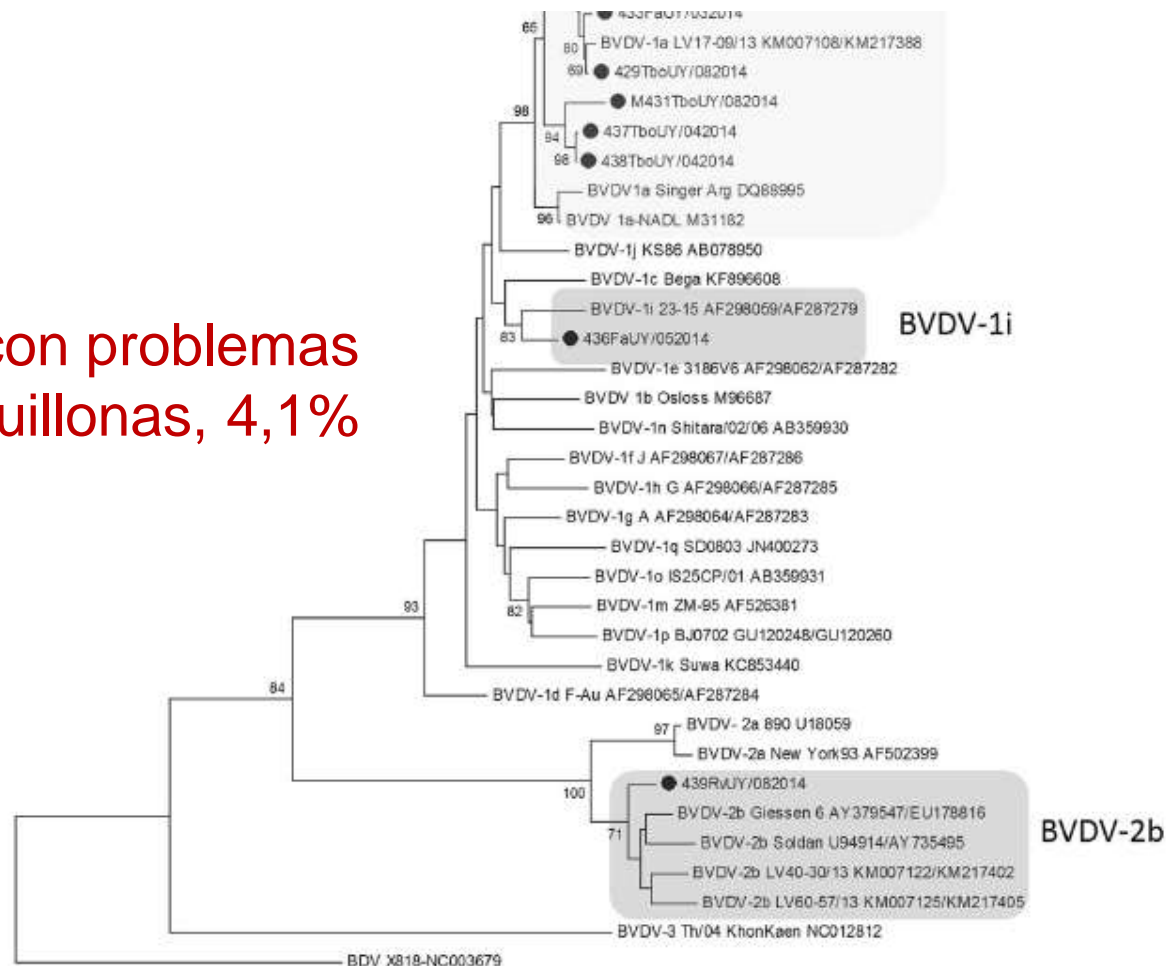
# Resultados y discusión

## Molecular diversity of bovine viral diarrhea virus in uruguay

L. Maya<sup>1</sup> · R. Puentes<sup>4</sup> · E. Reolón<sup>6</sup> · P. Acuña<sup>6</sup> · F. Riet<sup>3</sup> · R. Rivero<sup>5</sup> ·  
J. Cristina<sup>2</sup> · R. Colina<sup>1</sup>

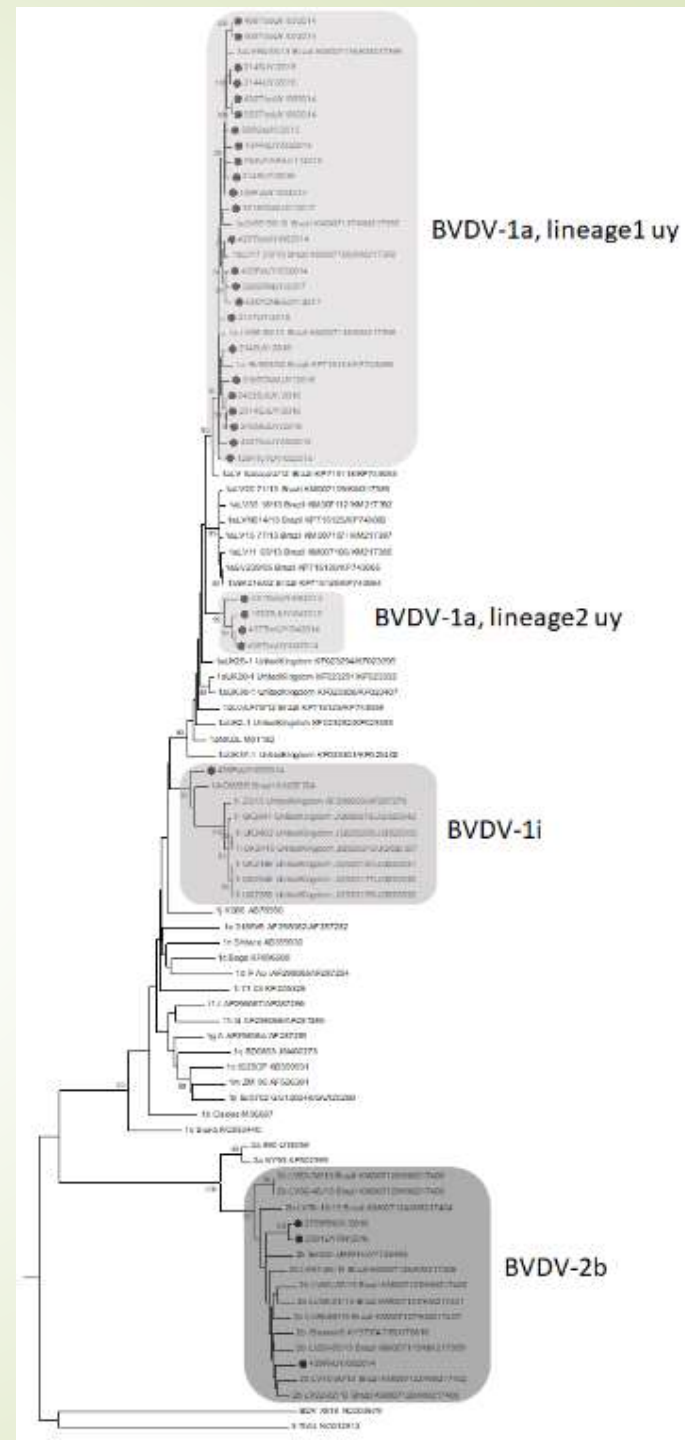
strains are highlighted by dots.  
Reference sequences of  
genotypes BVDV-1, BVDV-2  
and HoBi-like pestivirus were  
retrieved from Genbank for  
comparison purposes. BVD  
(Border disease virus) sequence  
was included in the analysis as  
an out-group

**Año 2014: 14 predios con problemas reproductivos, 390 vaquillonas, 4,1% positividad**

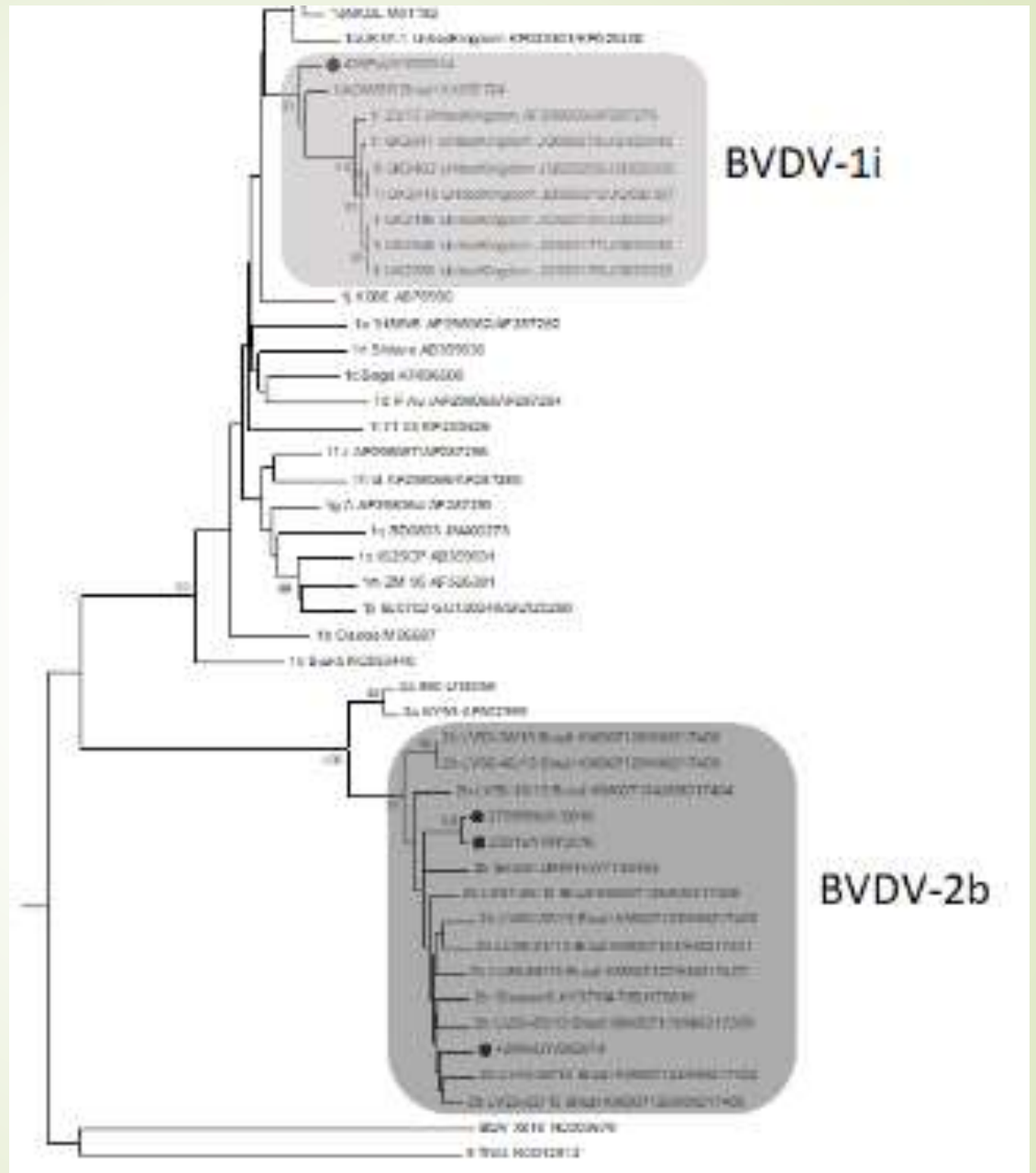
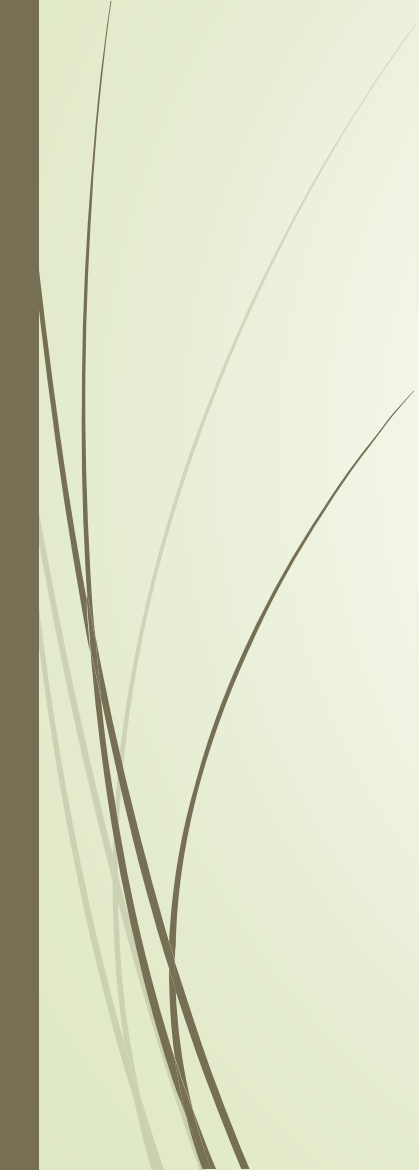


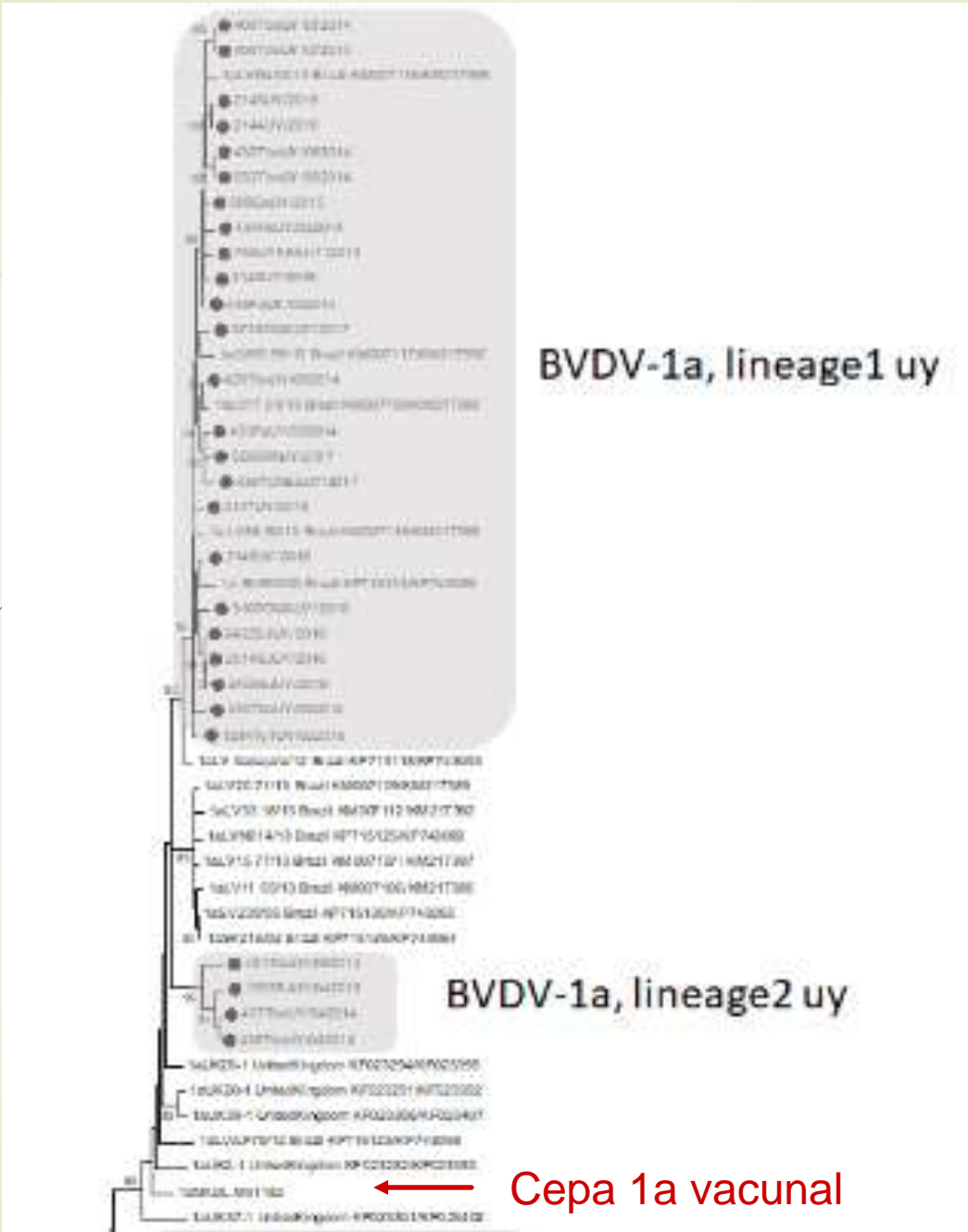
# 2546 muestras 2015-2017

- ➔ 40 muestras positivas
- ➔ 33 cepas BVDV-1a
- ➔ 1 cepa BVDV-1i
- ➔ 5 cepas BVDV-2b











# Análisis de BVDV-1a de Uruguay

# Análisis 5'UTR/ Npro BVDV-1a

	Value	95%HDP
<b>tMRCA</b>	<b>1990</b>	1968- 2007
<b>Substitution rate/ site/ year</b>	<b><math>3,48 \times 10^{-3}</math></b>	$9,98 \times 10^{-4} - 5,96 \times 10^{-3}$

# Análisis Npro y E2 BVDV-1a

Strain/residue N <sup>pro</sup>	30	39	75	110
BVDV-1a lineage1 UY	N/E	I	K	F
BVDV-1a lineage2 UY	N	I	K	F
<b>NADL</b>	<b>D</b>	<b>V</b>	<b>R</b>	<b>S</b>

Epitope inmunodominante  
en BVDV aa71-74

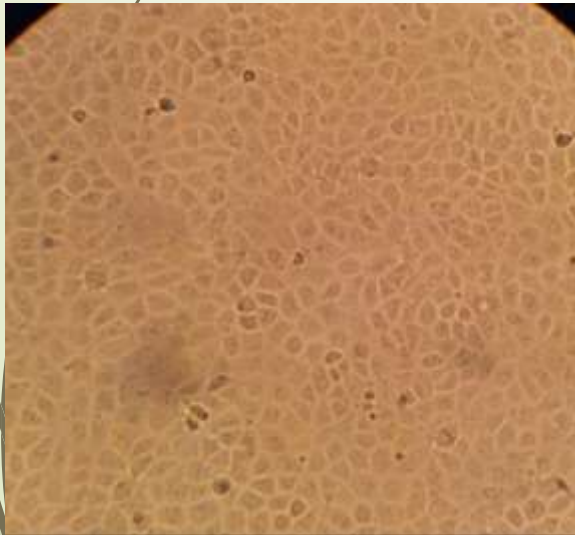
Strain/ residue E2	15	20	38	49	54	68	71	81	87	88	90
BVDV-1a lineage1 UY	S	P	<b>T</b>	K	<b>V</b>	<b>T</b>	S/T	<b>E</b>	L/Q/S	R	G
BVDV-1a lineage2 UY	D	P	M	K	M	I	S	K	Q	R	E
<b>NADL</b>	D	Q	K	E	M	I	T	K	R	K	E

Epitope aa83-90 en CSFV

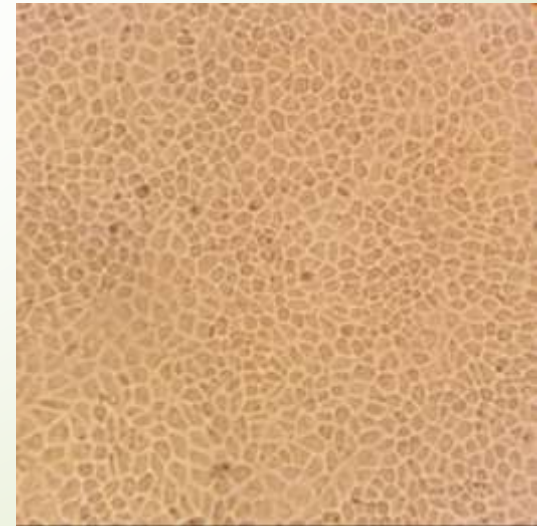
# Cultivo de cepas BVDV-1 a “candidatas”

- ▶ Pasantía en el Laboratorio de Virología de la Universidad Federal de Santa María-RS- Brasil, dirigido por el Dr. Eduardo Furtado Flores, referente en BVDV.
- ▶ Cultivo en células epiteliales de la línea MDBK (Madin-Darby Bovine Kidney).

- ▶ Se cultivaron exitosamente cepas uruguayas BVDV-1a en las células MDBK
- ▶ Se constato la positividad por ELISA de captura IDEXX



Sin infectar



Infectada



# PERSPECTIVAS

- ▶ GENERAR UN CEPARIO NACIONAL CON EL OBJETIVO DE CONTINUAR INVESTIGANDO LAS DISTINTAS ESTIRPES VIRALES Y POR OTRO LADO COMENZAR A TRABAJAR EN EL DESARROLLO DE ESTRATEGIAS VACUNALES DE ELEVADA EFICIENCIA.
- ▶ ESTUDIOS DE GENOMAS COMPLETOS: DIVERSIDAD ANTIGENICA.
- ▶ ESTUDIAR GANADO DE CARNE; REGIONES NORTE Y NORESTE.
- ▶ ESTUDIOS HACIA LA GENERACION DE VACUNAS
- ▶ INVESTIGACIÓN RESPUESTA INMUNE



# Equipo de trabajo



➤ Dres. Franklin Riet, Federico Giannitti y cols.



➤ Dr. Rodolfo Rivero y cols.



➤ Dr. Rodrigo Puentes y cols.



➤ PhD Rodney Colina

➤ Mag. Leticia Maya y Matias Castells



➤ Dr. Eduardo Flores y cols.



**➔ GRACIAS A**

**USTEDES:**

**➔ PRODUCTORES**



# Referencias

- .OIE: Organización mundial de salud animal  
([www.oie.int/es/](http://www.oie.int/es/))
- .ICTV: International Comitee on Taxonomy of Viruses  
([www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp](http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp))
- .Fields Virology 6th ed



Muchas gracias!!!