

EL VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE NEWCASTLE:

II. VARIACIÓN ANTIGÉNICA Y SUS IMPLICACIONES EN LA VACUNACIÓN.

MVZ, MC, Dr. Rubén Merino Guzmán



Juntos, más allá de la Salud Animal



EL VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE NEWCASTLE: II. VARIACIÓN ANTIGÉNICA Y SUS IMPLICACIONES EN LA VACUNACIÓN.

MVZ, MC, Dr. Rubén Merino Guzmán

PROFESOR

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y ZOOTECNIA DE AVES

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

La variación antigénica en el virus de la **enfermedad de Newcastle** se reporta en algunos estudios que encontraron mutaciones específicas que alteran epítomos clave, principalmente en la proteína HN (Choi et al., 2013, Hu et al., 2010), las cuales se asocian con reducción de la reactividad de los anticuerpos monoclonales, o con la modificación de la antigenicidad (Wang et al., 2015; Mayahi – Esmaelizad, 2017). Estudios con el subgenotipo VIId y variantes del genotipo VII, reportan reducción de la reactividad cruzada y disminución de la neutralización por los anticuerpos inducidos por la vacuna (Shahar et al., 2018). Sin embargo, la diversidad del tipo de estudio, las cepas virales y los métodos utilizados indican un enfoque muy variado para investigar las mutaciones y las posibles variaciones antigénicas del vEN de campo.

La investigación sobre las vacunas contra el vEN muestra resultados mixtos en cuanto a la protección contra un genotipo heterólogo y su supuesta variación antigénica. De acuerdo con algunos estudios, las vacunas que coinciden con el genotipo del vEN de campo reducen la excreción del virus de desafío. Miller et al. (2009a) y Sedeik et al. (2019) encontraron que las aves que recibieron vacunas homólogas excretaron menos virus, medido en hisopos orofaríngeos, traqueales y cloacales, que las que recibieron vacunas de genotipo heterólogo. Además, Miller et al. (2013) y Ferreira et al. (2021) asociaron títulos de anticuerpos más altos estimulados por vacunas homólogas con la disminución de la replicación y la excreción viral.

En experimentos con el genotipo V, las diferencias genotípicas entre las vacunas y los virus de desafío no disminuyeron la capacidad de las vacunas para proteger contra la enfermedad (Miller et al., 2009). Lozano et al. (2010) inmunizaron aves SPF a los 14 días de edad con vacuna bivalente Newcastle-Influenza (H5N2) o vacuna recombinante LaSota-H5 y usaron la cepa Chimalhuacán para desafiar a las aves 3 semanas después, las aves estuvieron protegidas al 100% contra los signos clínicos severos y la mortalidad. Rauw y col, (2010) usaron la cepa PHY.LMV.42 del genotipo I y una vacuna recombinante rHVT-ND en aves Isa Brown al día de edad en la planta de incubación, solas o en combinación, y usaron la cepa Chimalhuacán del vEN para desafiar a las aves a las 3 (combinación rHVT-ND – virus activo) o las 5 semanas de edad (solas y en combinación).



La protección a las 3 semanas fue de 100% en la combinación de vacunas, y de 90, 70 y 100% con las vacunas activas, rHVT-ND y combinación vacuna activa-rHVT-ND, respectivamente, en el desafío de las 5 semanas de edad. El estudio de Palya et al., (2012) demostró que una vacuna recombinante de HVT que expresa la proteína F de la cepa D26/76 del genotipo I, administrada *in ovo* o por vía *sc*, protege contra la mortalidad ocasionada por el virus genotipo V (APMV1/chicken/Mexico/D516/1/2008; acceso GenBank JQ002630) entre 95 y 100% después del desafío a los 27 o 40 días de edad. Miller et al. (2013) usaron la cepa LaSota inactivada para vacunar aves SPF y desafiarlas posteriormente con virus virulentos de Perú (genotipo XII), Malasia (genotipo VIIId), California -EU- (genotipo V), y Chiapas -México- (genotipo V); el 100% de las aves sobrevivió al desafío. En el trabajo de Taylor et al. (2017) se usaron aves SPF que fueron vacunadas al día de edad con la cepa B1 activa y revacunadas al día 14 con el virus activo o inactivado cepa LaSota; a partir de los 27 días de edad las aves se desafiaron por 10 días consecutivos con la cepa Chicken/USA(CA)/2002, genotipo V, las aves vacunadas no mostraron signos clínicos ni mortalidad después del desafío.

De acuerdo con estos resultados, la cantidad y especificidad de los anticuerpos humorales inducidos por vacunas inactivadas afectan la replicación viral y la protección clínica.

Cuando los niveles de anticuerpos son suficientemente altos es posible prevenir la transmisión; conforme aumentan los anticuerpos humorales en las aves vacunadas, disminuye el número de aves infectadas y la cantidad de vEN excretado (Miller et al., 2009). Por lo tanto, los títulos efectivos de anticuerpos humorales podrían incrementarse aumentando la homología de la vacuna con el virus de desafío, o permitiendo el tiempo adecuado para el desarrollo de la respuesta inmune.

Otros estudios sugieren que la diferencia de genotipos no es la causa principal de la falla de la vacunación en aves inmunocompetentes. Unas investigaciones indican que se requieren títulos de anticuerpos más altos para inhibir la excreción del virus de cepa heteróloga (Liu et al., 2023). Los pollos de engorda vacunados en las granjas frecuentemente muestran una inmunidad subóptima contra genotipo homólogo y heterólogo, lo que sugiere que las malas prácticas de vacunación son un factor principal (Dortmans et al., 2014). Las vacunas clásicas de genotipo I y II pueden prevenir la enfermedad clínica, pero es posible que no inhiban por completo la diseminación del virus de las cepas heterólogas a menos que se logren títulos de anticuerpos muy altos (Liu et al., 2023). Estos hallazgos enfatizan la importancia de técnicas de vacunación adecuadas y medidas estrictas de bioseguridad, además de la selección de vacunas.

RESPUESTA VACUNAL Y PROTECCIÓN CONTRA EL DESAFÍO DE CAMPO.

La efectividad de la protección conferida por los programas de vacunación depende de 3 factores principales:

A) LA DOSIS VACUNAL.

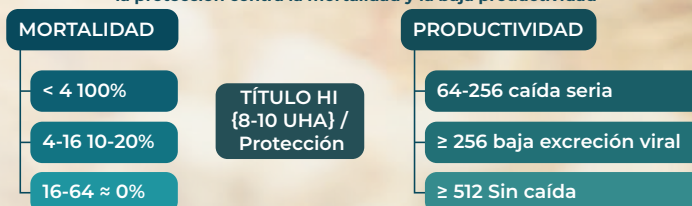
A mayor concentración del antígeno vacunal, más altos los títulos de anticuerpos. Las vacunas de virus activo deben contener por lo menos 10^7 DIEP₅₀/mL. Las vacunas de virus inactivado deben presentar de 400 a 600 unidades hemaglutinantes (UHA) por dosis para lograr protección efectiva (Liljebjelke et al., 2008).

B) EL TÍTULO DE ANTICUERPOS ALCANZADO CON EL PROGRAMA DE VACUNACIÓN.

Los anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (8 UHA) de 25 protegieron por lo

menos al 85% de las aves contra la mortalidad cuando se usó un virus del genotipo VII para el desafío a los 10, 15 o 20 días de edad; la supervivencia fue al menos de 98% con título de 2^8 o superior (Liu et al., 2023). La figura 1 muestra la correlación entre los títulos de anticuerpos y la protección contra la enfermedad de Newcastle.

Figura 1. Relación de los títulos de anticuerpos con la protección contra la mortalidad y la baja productividad



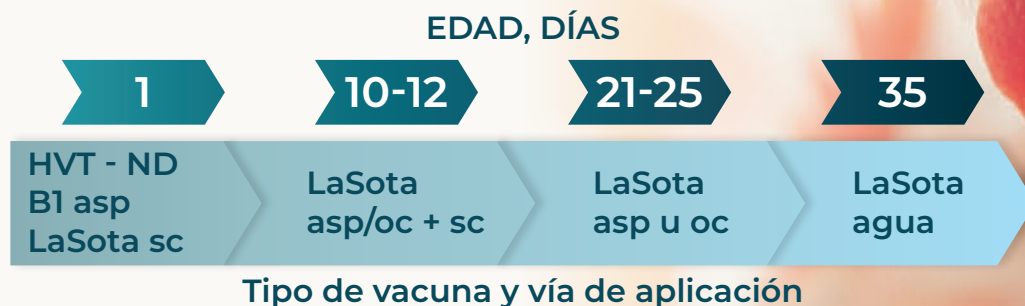
Basado en Survashe y Desmukh, (1998).

El porcentaje de cobertura de vacunación y la uniformidad de los títulos de anticuerpos están relacionados con la aparición de algunas aves que muestran signología clínica y alteraciones de la productividad, las que tienen los títulos de anticuerpos más bajos son las propensas a esta situación.

C) LOS INTERVALOS DE VACUNACIÓN:

Los anticuerpos estimulados por la vacunación pueden persistir por 8-10 semanas, pero no necesariamente en niveles “protectores”, por lo que se requiere el refuerzo de la vacunación. El tipo de vacuna, la conformación del calendario de vacunación e intervalos de revacunación dependen de cada empresa. Absalón y col. (2019) presentaron un calendario de vacunación consenso para pollo productor de carne y gallinas de postura empleados en México, Figuras 2 y 3.

Figura 2. Programa de vacunación para pollo productor de carne.



Basado en Absalón y col. (2019).

Figura 3. Programa de vacunación para gallinas de postura.



Basado en Absalón y col. (2019).

CONCLUSIONES.

- Existe un solo serotipo del virus de la enfermedad de Newcastle.

- Aunque se han reportado algunas diferencias antigénicas entre los genotipos, las vacunas clásicas de cepas de baja virulencia, como LaSota, B1 y entéricas, así como las vacunas recombinantes, son capaces de proteger contra el desafío con cepas virulentas de diferentes genotipos.

- Las vacunas para el control de Newcastle (de virus activo, inactivado y recombinantes), poseen características que las hacen útiles en diferentes programas de vacunación.

- La efectividad de los programas de vacunación depende de la concentración antigénica en la vacuna, los títulos y uniformidad de los anticuerpos alcanzados, y los intervalos de vacunación que permitan la persistencia de esos títulos de anticuerpos.

- El seguimiento de la respuesta inmune posterior a la vacunación se puede realizar con la prueba de Inhibición de la Hemaglutinación (HI) y con la prueba ELISA, que puede cuantificar anticuerpos totales o específicos contra la proteína F.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Absalón, A. E., Cortés-Espinosa, D. V., Lucio, E., Miller, P. J., & Afonso, C. L. (2019). Epidemiology, control, and prevention of Newcastle disease in endemic regions: Latin America. *Tropical animal health and production*, 51, 1033-1048.
- Choi, K. S., Kye, S. J., Kim, J. Y., & Lee, H. S. (2013). Genetic and antigenic variation of shedding viruses from vaccinated chickens after challenge with virulent Newcastle disease virus. *Avian Diseases*, 57(2), 303-306.
- Collins, M. S., Franklin, S., Strong, I., Meulemans, G., & Alexander, D. J. (1998). Antigenic and phylogenetic studies on a variant Newcastle disease virus using anti-fusion protein monoclonal antibodies and partial sequencing of the fusion protein gene. *Avian Pathology*, 27(1), 90-96.
- Dortmans, J. C. F. M., Venema-Kemper, S., Peeters, B. P. H., & Koch, G. (2014). Field vaccinated chickens with low antibody titres show equally insufficient protection against matching and non-matching genotypes of virulent Newcastle disease virus. *Veterinary microbiology*, 172(1-2), 100-107.
- Hu, S., Wang, T., Liu, Y., Meng, C., Wang, X., Wu, Y., & Liu, X. (2010). Identification of a variable epitope on the Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase protein. *Veterinary microbiology*, 140(1-2), 92-97.
- Liljebjelke, K. A., King, D. J., & Kapczynski, D. R. (2008). Determination of minimum hemagglutinin units in an inactivated Newcastle disease virus vaccine for clinical protection of chickens from exotic Newcastle disease virus challenge. *Avian diseases*, 52(2), 260-268.
- Liu, M., Shen, X., Yu, Y., Li, J., Fan, J., Jia, X., & Dai, Y. (2023). Effect of Different Levels of Maternally Derived Genotype VII Newcastle Disease Virus-Specific Hemagglutination Inhibition Antibodies on Protection against Virulent Challenge in Chicks. *Viruses*, 15(9), 1840. <https://doi.org/10.3390/v15091840>
- Lozano-Dubernard, B., Soto-Priante, E., Sarfati-Mizrahi, D., Castro-Peralta, F., Flores-Castro, R., Loza-Rubio, E., & Gay-Gutiérrez, M. (2010). Protection and differentiation of infected from vaccinated animals by an inactivated recombinant Newcastle disease virus/avian influenza H5 vaccine. *Avian diseases*, 54(s1), 242-245.
- Mayahi, V., & Esmaeliazad, M. (2017). Identification of novel E347Q and G362K amino acid substitutions in HN neutralization epitope and major antigenic difference in novel sub-genotype VIIj isolates. *Acta Virol*, 61(4), 438-444.
- Miller PJ, Estevez C, Yu Q, Suarez DL, King DJ. Comparison of viral shedding following vaccination with inactivated and live Newcastle disease vaccines formulated with wild-type and recombinant viruses. *Avian Dis*. 2009 53(1):39-49. doi: 10.1637/8407-071208-Reg.1
- Miller, P. J., Afonso, C. L., El Attrache, J., Dorsey, K. M., Courtney, S. C., Guo, Z., & Kapczynski, D. R. (2013). Effects of Newcastle disease virus vaccine antibodies on the shedding and transmission of challenge viruses. *Developmental & Comparative Immunology*, 41(4), 505-513.
- Palya V, Kiss I, Tatár-Kis T, Mató T, Felföldi B, Gardin Y. Advancement in vaccination against Newcastle disease: recombinant HVT NDV provides high clinical protection and reduces challenge virus shedding with the absence of vaccine reactions. *Avian Dis*. 2012 56(2):282-7. doi: 10.1637/9935-091511-Reg.1.
- Rauw, F., Gardin, Y., Palya, V., Anbari, S., Lemaire, S., Boschmans, M., ... & Lambrecht, B. (2010). Improved vaccination against Newcastle disease by an in ovo recombinant HVT-ND combined with an adjuvanted live vaccine at day-old. *Vaccine*, 28(3), 823-833.
- Shahar, E., Haddas, R., Goldenberg, D., Lublin, A., Bloch, I., Bachner Hinenzon, N., & Pitcovski, J. (2018). Newcastle disease virus: is an updated attenuated vaccine needed?. *Avian Pathology*, 47(5), 467-478.
- Survashe, B. D., & Desmukh, S. G. (1998). Newcastle Disease Prevention & Control. *Poultry international*, 37(2), 26-30.
- Taylor, T. L., Miller, P. J., Olivier, T. L., Montiel, E., Cardenas Garcia, S., Dimitrov, K. M., ... & Afonso, C. L. (2017). Repeated challenge with virulent Newcastle disease virus does not decrease the efficacy of vaccines. *Avian Diseases*, 61(2), 245-249.
- Wang, J. Y., Liu, W. H., Ren, J. J., Tang, P., Wu, N., Wu, H. Y., ... & Liu, H. J. (2015). Characterization of emerging Newcastle disease virus isolates in China. *Virology Journal*, 12, 1-21.
- Yang, H. M., Zhao, J., Xue, J., Yang, Y. L., & Zhang, G. Z. (2017). Antigenic variation of LaSota and genotype VII Newcastle disease virus (NDV) and their efficacy against challenge with velogenic NDV. *Vaccine*, 35(1), 27-32.





Juntos, más allá de la Salud Animal

