

REVISIÓN DE LA INMUNIDAD A LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS CON BHV-1 Y BRSV

John A. Ellis DVM, PhD, Dipl ACVP, Dipl ACVM*. 2013. Engormix.com.

*Department of Veterinary Microbiology, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Enf. infecciosas de los bovinos en general](#)

INTRODUCCIÓN

El herpesvirus bovino-1 (BHV-1) y el virus respiratorio sincitial bovino (BRSV), son patógenos virales importantes de la enfermedad respiratoria bovina (ERB). Esta presentación revisará la inmunidad a la infección y la vacunación, centrándose en la información de los últimos 5-10 años, y las vacunas disponibles en Norte América.

BHV-1: ¿CÓMO AFECTAN LAS CARACTERÍSTICAS VIRALES A LOS REQUISITOS PARA LA INMUNIDAD?

El BHV-1 emerge de las células infectadas como resultado de la muerte celular y por gemación en las superficies basal y lateral de las células, escapando de este modo a los anticuerpos. El virus liberado es susceptible a los anticuerpos neutralizantes, pero por su forma de transmitirse, la inmunidad mediada por células (IMC) es importante para eliminar las células infectadas (Muylkens, et. al., 2007). Puesto que el BHV-1 tiene un esquema de replicación del ADN que permite la corrección de errores, se producen relativamente pocos cambios genéticos y antigénicos en los aislados de BHV-1 con el tiempo. Las diferencias en virulencia entre los distintos aislados de BHV-1 no se han asociado con los cambios antigénicos que podrían ser reconocidos por la respuesta inmunológica (Kaashoek, et. al., 1996). La latencia es un elemento característico y único de las infecciones con herpesvirus. Se piensa que, basándonos principalmente en estudios sobre el virus del herpes simple (HSV-1), el congénere humano del BHV-1, una respuesta de IMC prolongada se produce en los ganglios infectados latentemente y que esta respuesta tiene un efecto protector frente a la enfermedad (Jones and Chowdhury, 2010). Hay evidencia de este efecto en el ganado basada en el examen de los infiltrados celulares en los ganglios del ganado infectado latentemente (Perez, et al., 2006).

BHV-1: ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA INMUNIDAD PASIVA?

Aunque normalmente no se asocia el BHV-1 con la neumonía en los terneros mamones, aislados del BHV-1 de campo y vacunas pueden causar enfermedades sistémicas fatales en terneros muy jóvenes (Muylkens, et. al., 2007). Los anticuerpos del calostro pueden tener un efecto significativo de protección frente a la enfermedad; un efecto que puede mejorarse por la inmunización de las vacas (Mechor, et al., 1987); sin embargo, los anticuerpos maternos pueden tener un efecto inhibitorio de la inmunidad adquirida inducida por la vacuna en los terneros inmunizados de forma pasiva (Patel and Shilleto, 2005).

BHV-1: ¿CUÁL ES LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA PARA LAS INFECCIONES NATURALES Y EXPERIMENTALES?

Hace mucho que se ha reconocido que el BHV-1 es un inductor potente de la inmunidad innata, porque estimula la producción del interferón de tipo I (a y b) (Straub and Ahl, 1976). Además de sus efectos directos sobre el virus (y otros microbios), se ha demostrado que el interferón de tipo I inducido activa otros actores en la respuesta inmunológica innata, incluyendo macrófagos, células NK y neutrófilos que pueden eliminar potencialmente las células infectadas con BHV-1 (Babiuk, et. al., 1985). Cómo contribuye la inmunidad innata sobreestimulada (resultante, en parte, de la replicación viral descontrolada), a los efectos sistémicos pulmonares y potenciales de la ERB es un área intrigante, pero poco estudiada. El ganado infectado con BHV-1 desarrolla anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la cubierta de las glicoproteínas gB, gC, gD y gH aproximadamente 8-12 días después de la infección (Van Drunen Little-van den Hurk and Babiuk, 1986). También, los anticuerpos no-neutralizantes desarrollados simultáneamente pueden modular la citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos (ADCC antibody dependent cell-mediated cytotoxicity), comprendiendo la lisis mediada por el Complemento y la fagocitosis facilitada por la unión de virus recubiertos de anticuerpos a los receptores Fc de los macrófagos (Rouse and Babiuk, 1978).

Dada la propensión de difundirse a través de puentes/gemación intercelular del BHV-1, se cree que la IMC, la lisis por linfocitos citolíticos (CTL) CD8+ limitados por el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad), es importante en la recuperación de la infección por BHV-1 (Drunen Little-van den Hurk, 2007). Aunque demost

ble in vitro utilizando células de ganado hiperinmune (Campos and Rossi, 1986; Splitter, et al., 1988; Slaoui et al., 1993,) prácticamente no hay estudios que documenten inequívocamente este mecanismo efector inmune utilizando linfocitos del ganado infectados con el BHV-1, lo que puede ser reflejo de la complejidad del sistema celular autólogo/histocompatible que se requiere.

Los linfocitos T CD4+, con especificidad demostrada para las proteínas del BHV-1, gB-, gC-, gD- y VP8 (Hutchings et al., 1990), también desempeñan un papel en la IMC segregando citoquinas, en particular interferón g, e interleuquinas involucradas como factoresauxiliares en la producción de anticuerpos y la memoria CTL (Drunen Little-van den Hurk, 2007).

BHV-1: ¿QUÉ REVELAN LOS ESTUDIOS DE LA EFICACIA DE LAS VACUNAS SOBRE LOS MECANISMOS DE PROTECCIÓN Y LA DURACIÓN DE LA INMUNIDAD?

Los estudios de la eficacia de las vacunas en el ganado infectado experimentalmente son, por definición, “artificiales” y no pueden abarcar la plétora de cofactores ambientales y de alojamiento que están involucrados en la enfermedad clínica en el campo. A pesar de esta limitación, brindan la oportunidad de evaluar la cinética de las respuestas inmunológicas y asociarla con las respuestas clínicas en una situación controlada y podrían, por tanto, elucidar mejor los mecanismos de protección.

Estudios recientes sobre las vacunas intranasales para el BHV-1 demostraron que la administración intranasal (y parenteral) de vacunas con virus BHV-1 vivo modificado (VVM) estimula la producción local de interferón, asociado con la protección frente a la enfermedad (Gerber et al., 1978). Hay alguna evidencia acerca del efecto protector frente a la enfermedad por la estimulación de la inmunidad innata con administraciones locales de moduladores de respuesta biológicos (Castrucci et al., 2000).

Históricamente, las vacunas para el BHV-1 disponibles en el mercado se han evaluado principalmente midiendo los anticuerpos neutralizantes y el nivel y la duración de la descarga nasal de virus después del desafío experimental. En el caso de las vacunas VVM, los anticuerpos neutralizantes en el momento del desafío o aumentados después del desafío, se han asociado generalmente con la protección frente a la enfermedad (van Drunen Littell-van den Hurk, et al., 2001; Ellis, et al., 2005, Ellis, et al., 2009). La inducción de anticuerpos neutralizantes como respuesta a las vacunas inactivadas ha sido menos consistente y probablemente dependiente de las diferencias en la formulación de la vacuna, incluyendo los métodos de inactivación y adyuvantes (DesCoteaux, et al., 2003; Patel, 2005).

En comparación con la evaluación de las respuestas de los anticuerpos, los estudios detallados de IMC han sido difíciles de llevar a cabo en el ganado. Más allá de la evaluación de la blastogénesis de los linfocitos antígeno-específicos, la medición del interferón g con ELISA de captura o ensayos Elispot se han utilizado como indicador de la IMC en el ganado vacunado con BHV-1 y se han asociado con respuestas de protección (van Drunen Little-van den Hurk, 2007), incluyendo un inicio temprano de la inmunidad clínica de protección después de la vacunación parenteral (Woolums, et al., 2003). La disponibilidad de anticuerpos monoclonales para las moléculas CD bovinas, incluyendo moléculas de subconjuntos específicos T y CD25 (el receptor de la interleuquina 2), ha proporcionado la oportunidad de asociar la presencia de linfocitos T circulantes CD4+, CD8+ y (CD25+) activados gd específicos para BHV-1 con la inmunidad clínica como añadido a las respuestas de los anticuerpos neutralizantes específicos del virus y el interferón g (Endsley, et al., 2002; Platt, et al., 2006). Aunque se asume que sólo las vacunas VVM pueden presentar antígenos a través del camino endógeno (limitado por el MHC-1) y estimular las respuestas clásicas (mediadas por linfocitos T CD8+), se han publicado algunos estudios que han examinado la capacidad de las vacunas inactivadas disponibles actualmente empleando métodos de inactivación modernos y adyuvantes más nuevos para estimular la IMC, ya sean las funciones citolíticas o las respuestas de las citoquinas.

Dadas las dificultades logísticas para mantener el ganado aislado durante periodos extensos después de la vacunación y antes de la infección experimental, ha habido relativamente pocos estudios que hayan examinado la duración de la inmunidad para las vacunas de BHV-1. Los datos disponibles indican que la duración de la inmunidad de las vacunas parenterales convencionales del BHV-1 es de al menos 4-6 meses (Endsley, et al., 2002; Ellis, et al., 2005; Platt, et al., 2006; Ellis, et al., 2009).

En los últimos años, ha habido preocupación por aparentes brotes de IBR en ganado vacunado, los llamados “vaccine breaks”, que aparentemente no son específicos de una vacuna, lo que sugiere a algunos que han emergido mutantes de escape del BHV-1. Los estudios que en la última década han examinado los aislados de BHV-1 de los vaccine breaks documentan cambios genéticos menores entre los aislados de BHV-1, parecidos a aquéllos reportados históricamente (van Drunen Little-van den Hurk, et al., 2001; Ellis, et al., 2009). El ganado que fue vacunado con las vacunas de BHV-1 disponibles en el mercado y fue infectado experimentalmente con aislados de BHV-1 obtenidos de los vaccine breaks tuvieron una protección significativa de la enfermedad clínica que estaba asociada con una respuesta cruzada de anticuerpos neutralizantes. Por lo tanto, los datos disponibles no apoyan el argumento de que los vaccine breaks puedan ser atribuidos a cambios antigénicos significativos en los

aislados de BHV-1 circulantes actualmente, pero no excluyen la posibilidad de que mutaciones “antigénicamente silenciosas” lleven a la aparición de aislados de BHV-1 más virulentos clínicamente.

BRSV: ¿CÓMO AFECTA EL IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS VIRALES EN LOS REQUISITOS PARA LA INMUNIDAD?

En contraste con el BHV-1, el BRSV emerge de las células infectadas por gemación no-citopática en la superficie apical de las células, permitiendo la exposición de los viriones nacientes a los anticuerpos, pero esto no excluye el papel de la IMC en la protección. El BRSV tiene un esquema de replicación citoplasmática propenso a la mutación típico de los mononegavirales que conduce a cambios genéticos y antigénicos (Valarcher and Taylor, 2007). Una variación de hasta el 11%, la mayor parte en la proteína G, se ha reportado en aislados secuenciales de brotes del mismo rebaño (Larsen, et. al., 2000). Se ha propuesto que estas propiedades cuasi-específicas del virus son las responsables de la re-infección, virulencia diferencial y mutación de escape de los anticuerpos, pero estos temas están sin resolver (Larsen, et. al., 2000; Deplanche, et. al., 2007; Valarcher and Taylor, 2007). Un argumento en contra de que el cambio antigénico juegue un papel reduciendo la eficacia de la vacunación está en que, generalmente, se obtiene una protección clínica consistente cuando el ganado se vacuna con un aislado de BRSV y se infecta con virus genéticamente distintos (J. Ellis, *pte publicación*). Esta “protección cruzada” aparente podría deberse a que la proteína F (fusión), muy estable, contiene la mayor parte de los epítomos inmunodominantes e inductores de protección.

BRSV: ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA INMUNIDAD PASIVA?

El BRSV es una causa importante de neumonía en terneros mamones (Baker, et al., 1997). Aunque los anticuerpos del calostro, que se dirigen principalmente contra las proteínas F y N (nuclear) del virus, no previenen la infección, sí pueden tener un efecto protector significativo frente a la enfermedad (Belknap, et al., 1991). Los datos disponibles indican que las concentraciones altas de anticuerpos maternos, en consonancia con una buena transmisión pasiva, pueden inhibir el cebado de la inmunidad específica frente al BRSV por las vacunas administradas parenteralmente (Fulton, et al., 2006) o intranasalmente (Ellis, et al., 2010), aunque hay datos contradictorios (Ellis, et al., 2010).

BRSV: ¿CUÁL ES LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LAS INFECCIONES NATURALES Y EXPERIMENTALES?

Aunque la respuesta inmunológica innata puede jugar un papel en la respuesta inflamatoria patológica que forma parte de la patogénesis de las infecciones por BRSV, el virus es un inductor pobre de interferones de tipo I (a/b) y es resistente a los efectos antivirales de estas citoquinas (Schlender, et al., 2000).

Dado el estado endémico del BRSV en las poblaciones de ganado, estudios recientes han documentado respuestas de anticuerpos frente a varias proteínas del BRSV (Baker, et al., 1997). Se asociaba la recuperación de la infección por BRSV con las respuestas de los anticuerpos dirigidas principalmente contra las proteínas F y N (Kimman et al., 1989). En estudios prospectivos (infección experimental) sobre terneros seronegativos de 4-3 semanas de edad, se encontró que las IgM e IgA virus-específicas aparecieron simultáneamente en suero, secreciones y heces entre 8 y 10 días después de la infección. La IgG-1 específica del BRSV se detectó primero en suero a los 13-17 días después de la infección; la IgG-2 apareció entre 1 y 3 meses después de la infección (Kimman, et al., 1989). Se encontraron respuestas similares en terneros de 5 y 6 meses de edad, lo que indica que aparentemente la edad no afecta en las respuestas de los anticuerpos frente al BRSV (Kimman et al., 1989). Posteriormente se ha documentado que las infecciones experimentales del ganado indujeron títulos de anticuerpos más bajos que los de las infecciones naturales. Después de la infección primaria natural, los anticuerpos específicos antipéptido G (receptor) disminuyeron más rápidamente y hasta niveles más bajos que los anticuerpos específicos frente a la proteína F. Como consecuencia, el ELISA de péptido G detectó más re-infecciones que el ELISA-F (Schrijver, et al., 1996). La reducción de la descarga nasal de BRSV y la recuperación del ganado infectado experimentalmente estuvieron más estrechamente correlacionadas con una respuesta anamnésica IgA de la mucosa que con la cantidad de IgA en la mucosa en el momento del desafío. El cebado de la mucosa puede darse en ausencia de una respuesta de IgA primaria detectable (Kimman, et al., 1989).

Los estudios sobre las respuestas de las células T en el ganado infectado con BRSV son menos extensos. Investigaciones recientes demostraron la aparición de células T citotóxicas CD8+ específicas para BRSV en la sangre 7-10 días después de la infección con BRSV, y en el pulmón 10 días después de la infección (Baker, et al., 1997). La depleción de las células CD8+ de la circulación de los terneros infectados experimentalmente prolongó una excreción nasofaríngea del virus y aumentó la severidad de las lesiones neumónicas, demostrando el papel protector frente a la enfermedad de esta respuesta IMC (Baker, et al., 1997). Es interesante, y como contraste, que los estudios *in vivo* del ganado infectado con BRSV no revelaron la presencia de las células CD8+ en la mucosa del tracto respiratorio, cuestionando su papel en la eliminación de virus (Viuff, et al., 2002).

BRSV: ¿QUÉ REVELAN LOS ESTUDIOS SOBRE LA EFICACIA DE LAS VACUNAS ACERCA DE LOS MECANISMOS DE PROTECCIÓN Y LA DURACIÓN DE LA INMUNIDAD?

Estudios recientes revelan diferencias en las respuestas a las vacunas VVM comerciales y las vacunas de BRSV inactivadas en el ganado, en particular una predominancia de anticuerpos no-neutralizantes (e incapaces de inhibir la fusión) específicos para la proteína F en el ganado que recibió vacunas inactivadas (Baker, et al., 1997). Este fenómeno se ha asociado con el reconocimiento de distintos epítomos en la proteína F; respuestas que pueden diferir en ganado genéticamente distinto (Schrijver et al., 1997).

En la última década, la disponibilidad de un modelo experimental que replica los elementos clínicos y patológicos de las infecciones con BRSV adquiridas de forma natural ha aumentado el conocimiento de los mecanismos de protección (Bennett, et al., 2007). Utilizando este modelo, se ha demostrado la eficacia de varias vacunas VVM combinadas parenterales y se la ha asociado con la aparición simultánea de anticuerpos de mucosa (IgA), células citotóxicas en el pulmón y respuestas de anticuerpos IgG y células T secretoras e interferón g en la circulación (West, et al., 1999). La eficacia de varias vacunas combinadas inactivadas se ha demostrado y asociado de forma parecida con anticuerpos neutralizantes y no-neutralizantes y células T secretoras e interferón g en la circulación (Bennett, et al., 2007). Todavía se tiene que demostrar la estimulación de las células T citolíticas CD8+ (CTL) después de la administración de vacunas inactivadas comerciales empleando procesos de inactivación modernos (sin formaldehído) y adyuvantes más novedosos.

Recientemente, este modelo de enfermedad respiratoria grave inducida por el BRSV se ha utilizado para abordar la eficacia de la administración en la mucosa de vacunas combinadas en los terneros (Ellis, et al., 2007; Ellis, et al., 2010). La eficacia de este enfoque se ha demostrado y asociado con una respuesta de anticuerpos IgA de la mucosa incrementada después de la infección, sin apenas evidencia de respuestas sistémicas (IgG). Hay datos contradictorios sobre los efectos inhibidores de los anticuerpos maternos en el desarrollo de las respuestas protectoras (Ellis, et al., 2010) y lagunas en el conocimiento sobre los mecanismos de protección aparte de la IgA, que puede estimularse por inmunización de la mucosa.

La duración de la inmunidad de las vacunas de BRSV está muy poco explorada. Pero, dada la propensión a la re-infección por BRSV del ganado (y personas con HRSV), la duración de la inmunidad clínica probablemente sea corta; posiblemente cuestión de meses (Baker, et al., 1997).

BRSV: ¿LAS VACUNAS DE BRSV INMUNOPOTENCIAN LA ENFERMEDAD EN EL GANADO?

Una de las áreas más confusas en la biología de las infecciones de BRSV es el tema de la inmuoexacerbación de la enfermedad por las vacunas de BRSV. Mucha de esta confusión parte de la extrapolación histórica y actual de los estudios de ratones infectados con HRSV a los de ganado infectado con BRSV (Valarcher and Taylor, 2007; Gershwin, 2012). Por una serie de razones, este autor considera que estos estudios en ratones “xenoinfectados” son casi completamente irrelevantes para el ganado.

Algunos han demostrado la inmunopotenciación de la enfermedad en el ganado después de la administración de vacunas de BRSV inactivadas con formaldehído que estaban preparadas de forma similar a vacunas de HRSV que agravaron la enfermedad en los niños infectados con HRSV en los años 60 (Antonis, et al., 2006; Gershwin, 2012). Por supuesto, es muy improbable que el formaldehído se utilice como agente inactivador en la producción de vacunas virales en la veterinaria moderna, lo que también cuestiona la relevancia de estas investigaciones. A pesar de estas advertencias, se han documentado aparentes exacerbaciones inmunológicas de enfermedades asociadas al BRSV en alguna ocasión después de la administración de vacunas VVM o inactivadas comerciales (Bennett, et al., 2007). Se entiende poco sobre el mecanismo de inmunopotenciación, pero esto puede deberse a la predominancia de isotipos de inmunoglobina en el momento de exposición al BRSV en el ganado vacunado. No obstante, estos accidentes sirven como advertencia para mantener una continua vigilancia en relación a las cuestiones de seguridad en la formulación de vacunas de BRSV.

RESUMEN / CONCLUSIONES

El BHV-1 y el BRSV son patógenos virales bien adaptados que probablemente requieren una respuesta inmunológica equilibrada para la protección del portador. La preponderancia de los datos disponibles indica que la vacunación oportuna con las vacunas virales combinadas disponibles actualmente en el mercado puede conferir una protección significativa frente a la enfermedad en el ganado infectado con BHV-1 y BRSV, es decir, una inmunidad clínica razonable. Además, los datos disponibles indican que, en especial, las vacunas VVM confieren respuestas inmunológicas equilibradas incluyendo las respuestas Th1 y Th2. No obstante, actualmente existe un desarrollo continuo de nuevas vacunas que utilizan enfoques técnicos más recientes, incluyendo vacunas de ADN, vacunas vectorizadas y vacunas subunidad de varios tipos. Si este tipo de vacunas salen próximamente al mercado en Norte América o no, probablemente dependerá de la demostración de una mejor eficiencia demostrada y un coste equivalente o reducido.

REFERENCIAS

1. Antonis AF, Claassen EA, Hensen EJ, de Groot RJ, de Groot-Mijnes JD, Schrijver RS. and van der Most RG (2006). Kinetics of antiviral CD8 T cell responses during primary and post-vaccination secondary bovine respiratory syncytial virus infection.
2. *Vaccine* 24:1551-1561.
3. Babiuk LA, Bielefeldt Ohmann H, Gifford G, Czarniecki CW, Scualli VT and Hamilton ED (1985). Effect of bovine alpha 1 interferon on bovine herpesvirus 1 induced respiratory disease. *Journal of General Virology* 66:2383-2394.
4. Baker JC, Ellis JA and Clark EG (1997). The role of passive immunity in bovine respiratory syncytial virus-infected calves. *Veterinary Clinics of North America* 163:470-476.
5. Belknap ED, Baker JC, Patterson JS (1991). The role of passive immunity in bovine respiratory syncytial virus-infected calves. *Journal of Infectious Diseases* 163:470-476.
6. Bennett N, Ellis J, Bonville C, Rosenberg H and Domachowske J (2007). Immunization strategies for the prevention of pneumovirus infections. *Expert Review of Vaccines* 6:169-182.
7. Campos M, Bielefeldt Ohmann H, Hutchings D, Rapin N and Babiuk LA (1989). Role of interferon gamma in inducing cytotoxicity of peripheral blood mononuclear leukocytes to bovine herpesvirus-1 (BHV-1) infected cells. *Cellular Immunology* 120:259-269.
8. Campos M and Rossi CR (1986). In vitro induction of cytotoxic lymphocytes from infectious bovine rhinotracheitis virus hyperimmune cattle. *American Journal of Veterinary Research* 47(11):2411-2414.
9. Castrucci G, Osburn BI, Frigeri F, Ferreri M, Salvatori D, Lo Dico M and Barreca F (2000). The use of immunomodulators in the control of infectious bovine rhinotracheitis.
10. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 23:163-173.
11. Denis M, Slaoui M, Keil G, Babiuk LA, Ernst E, Pastoret PP and Thiry E (1993).
12. Identification of different target glycoproteins for bovine herpes virus type 1-specific cytotoxic T lymphocytes depending on the method of in vitro stimulation.
13. *Immunology* 78:7-13.
14. DesCoteaux L, Cecyre D, Elsener J, Beauchamp G (2003). Comparison of humoral immune responses in dairy heifers vaccinated with 3 different commercial vaccines against bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus-1. *Canadian Veterinary Journal* . 44:816-821.
15. Ellis J, Gow S, Goji N, Jones C, Workman A, Henderson G, Rhodes C, Alaniz G, Meinert T, and Tucker C (2009). Efficacy of a combination viral vaccine for protection of cattle against experimental infection with field isolates of bovine herpesviruses-1. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235:563-572.
16. Ellis J, Gow S, and Goji N (2010). Response to experimental infection with bovine respiratory syncytial virus following intranasal vaccination of seropositive and seronegative calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:991-999.
17. Ellis J, Gow S, West K, Waldner C, Rhodes C, Mutwiri G and Rosenberg H (2007).
18. Response of calves to challenge exposure with virulent bovine respiratory syncytial virus following intranasal administration of vaccines formulated for parenteral administration.
19. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230:233-243.
20. Ellis J, Waldner C, Rhodes C and Ricketts V (2005). Longevity of protective immunity to experimental bovine herpesvirus-1 infection following inoculation with a combination modified-live virus vaccine in beef calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227:123-128.
21. Endsley JJ, Quade MJ, Terhaar B, Roth JA (2002). BHV-1-Specific CD4+, CD8+, and gammadelta T cells in calves vaccinated with one dose of a modified live BHV-1 vaccine. *Viral Immunology*. 15:385-393.
22. Fulton RW, Briggs RE, Payton ME, Confer AW, Saliki JT, Ridpath JF, Burge LJ, Duff GC. (2004). Maternally derived humoral immunity to bovine viral diarrhoea virus (BVDV) 1a, BVDV1b, BVDV2, bovine herpesvirus-1, parainfluenza-3 virus bovine respiratory syncytial virus, Mannheimia haemolytica and Pasteurella multocida in beef calves, antibody decline by half-life studies and effect on response to vaccination.
23. *Vaccine* 22:643-649.
24. Gerber JD, Marron AE, Kucera CJ (1978). Local and systemic cellular and antibody responses of immune cattle to infectious bovine rhinotracheitis virus vaccines administered intranasally or intramuscularly. *American Journal of Veterinary Research*, 39:753-760.
25. Gershwin LJ (2012). Immunology of bovine respiratory syncytial virus infection of cattle. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. 35(3):253-257.
26. Jones C and Chowdhury S. Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex (2010). *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. 26(2):303-321.
27. Kaashoek MJ, Staver PH, Van Rooij EMA, Quak J and van Oirschot JT (1996). Virulence, immunogenicity and reactivation of seven bovine herpesvirus 1.1 strains: clinical and virological aspects. *Veterinary Record*, 139:416-421.
28. Kimman TG, Straver PJ and Zimmer GM (1989). Pathogenesis of naturally acquired bovine respiratory syncytial virus infection in calves: morphologic and serologic findings. *American Journal of Veterinary Research* 50:684-693.
29. Larsen LE, Tjornehoj K and Viuff B (2000). Extensive sequence divergence among bovine respiratory syncytial viruses isolated during recurrent outbreaks in closed herds. *Journal of Clinical Microbiology* 8:4222-4277.
30. Mechor GD, Rousseaux CG, Radostits OM, Babiuk LA and Petrie L (1987). Protection of newborn calves against fatal multisystemic infectious bovine rhinotracheitis by feeding colostrum from vaccinated cows. *Canadian Journal of Veterinary Research* 51:452- 459.

31. Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F and Thiry E (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research* 38:181-209.
32. Patel JR (2005). Relative efficacy of inactivated bovine herpesvirus-1 (BHV-1) vaccines. *Vaccine* 23:4054-4061.
33. Patel JR, Shilleto RW (2005). Modification of active immunization with live bovine herpesvirus 1 vaccine by passive viral antibody. *Vaccine* 23:4023-4038.
34. Perez S, Lovato L, Zhou J, Doster A and Jones C (2006). Comparison of inflammatory infiltrate in trigeminal ganglia of cattle infected with wild type BHV-1 versus a virus strain containing a mutation in the LR (latency related) gene. *Journal of Neurovirology* 12:392-397.
35. Platt R, Burdett W, Roth JA (2006). Induction of antigen-specific T-cell subset activation to bovine respiratory disease viruses by a modified-live virus vaccine.
36. *American Journal of Veterinary Research* 67:1179-1184.
37. Schlender J, Bossert B, Buchholz U and Conzelmann K-K (2000). Bovine respiratory syncytial virus non-structural proteins NS1 and NS2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced response. *Journal of Virology* 74:8234-8242.
38. Schrijver RS, Langedijk JP, van der Poel WH, Middel WG, Kramps JA and van Oirschot.
39. JT (1996). Antibody responses against the G and F proteins of bovine respiratory syncytial virus after experimental and natural infections. *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology* 3:500-506.
40. Schrijver RS, Hensen EJ, Langedijk JP, Daus F, Middel WG, Kramps JA and van Oirschot JT (1997). Antibody responses against epitopes on the F protein of bovine respiratory syncytial virus differ in infected or vaccinated cattle. *Archives of Virology* 142:2195- 2210.
41. Splitter GA, Eskra L, Abruzzini AF (2008). Cloned bovine cytolytic T cells recognize bovine herpes virus-1 in a genetically restricted, antigen-specific manner. *Immunology* 63(1):145-150.
42. Straub OC and Ahl R (1976). Lokale interferonbildung beim rind nach intranasaler infection mit avirulentem IBR-IPV-virus und deren wirkung auf eine anshliebende infection mit maul and klauenseuche-virus. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin B* 23:470-482.
43. Valarcher J-F and Taylor (2007). Bovine respiratory syncytial virus infection. *Veterinary Research* 39:153-180.
44. van Drunen Littel-van den Hurk S. (2007) Cell-mediated immune responses induced by BHV-1: rational vaccine design. *Expert Review of Vaccines* 6(3):369-380.
45. van Drunen Little-van den Hurk S and Babiuk LA (1986). Polypeptide specificity of the antibody response after primary and recurrent infection with bovine herpesvirus 1 induced respiratory disease. *Journal of Clinical Microbiology* , 23:274-282.
46. van Drunen Littel-van den Hurk S, Myers D, Doig PA, Karvonen B, Habermehl M, Babiuk LA, Jelinski M, Van Donkersgoed J, Schlesinger K, Rinehart C (2001).
47. Identification of a mutant bovine herpesvirus-1 (BHV-1) in post-arrival outbreaks of IBR in feedlot calves and protection with conventional vaccination. *Canadian Journal of Veterinary Research* 65(2):81-88.
48. Viuff B, Tjornehoj K, Larsen L, Rontved CM, Uttenthal A, Ronsholt L and Alexandersen S (2002). Replication and clearance of respiratory syncytial virus: Apoptosis is an important pathway of virus clearance after experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *American Journal of Pathology* 161:2195-2207.
49. West K., Petrie L, Konoby C, Haines DM, Cortese Vand Ellis JA. (1999) The efficacy of modified-live bovine respiratory syncytial virus vaccines in experimentally infected calves. *Vaccine* 18:907-919.
50. Woolums AR, Siger L, Johnson S, Gallo G and Conlon J (2003). Rapid onset of protection following vaccination of calves with multivalent vaccines containing modified-live or modified-live and killed BHV-1 is associated with virus-specific interferon gamma production. *Vaccine* 21:1158-1164.

Volver a: [Enf. infecciosas de los bovinos en general](#)