



# Virus de la leucemia bovina: entre la producción animal y la salud humana

Daniela Paternina B<sup>1</sup> ; Marco González T<sup>1</sup> ; Salim Mattar V<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>Universidad de Córdoba. Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico (IIBT). Montería, Colombia.

\*Correspondence: [dpaterninaberrio@correo.unicordoba.edu.co](mailto:dpaterninaberrio@correo.unicordoba.edu.co)

Recibido: Enero 2023; Aceptado: Enero 2023; Publicado: Enero 2023.

El virus de la leucemia bovina (BLV) es un retrovirus del género *deltaretrovirus*, el cual infecta los linfocitos B y genera una expansión policlonal. En los rumiantes se integra como provirus al genoma del huésped y genera una infección de por vida. Según la Organización Mundial de Sanidad Animal (WOAH), es una enfermedad de importancia internacional para el comercio de animales (1). Es conocida como la mayor enfermedad neoplásica del ganado bovino y hace parte de los cinco agentes virales más importantes en la producción pecuaria (2,3).

El BLV afecta la salud de los animales y produce pérdidas económicas en la industria ganadera (4). El BLV está genéticamente relacionado con el virus de la leucemia de células T humanas tipos 1 y 2 (HTLV-1 y -2) y con los virus de la leucemia de células T de los simios (STLV) (2). Aproximadamente el 70% de los bovinos infectados son asintomáticos durante su vida. El 30% de bovinos presenta una proliferación anormal de linfocitos B conocida como Linfocitosis Persistente (PL). En las fases más avanzadas de la infección entre el 1%-5% desarrolla linfosarcoma de células B en ganglios linfáticos y otros órganos. Por tanto, la enfermedad se caracteriza por ser una patología crónica denominada Leucosis Bovina Enzootica (EBL) (5,6).

La EBL es endémica en el mundo y los programas para erradicar la infección se consideran un desafío. La mayoría de los países de la Unión Europea han erradicado con éxito la EBL mediante la utilización de pruebas diagnósticas de laboratorio y la identificación de los individuos infectados para su eliminación del hato (7).

En las Américas existen las prevalencias más altas del mundo (Figura 1). Las prevalencias mundiales están entre el 5-90%, en Turquía 2.3%, 3.9% en Mongolia, 9.7% en Filipinas, 12.6% en Sudáfrica, 21.5% en Egipto, 41.3% en Irán y 68.1% en Japón (4,6).

El BLV está presente en los linfocitos circulantes de la sangre periférica de los animales infectados y la transmisión se produce principalmente por la transferencia de células infectadas a través de la sangre y fluidos a otro huésped (1). La transmisión horizontal generalmente ocurre de forma iatrogénica por el contacto directo a través de transfusión de sangre, agujas compartidas, palpación transrectal; también se ha reportado la transmisión por insectos. La transmisión vertical es posible de forma prenatal en el útero y en la lactancia a través del calostro o leche infectada (1,8).

#### Como citar (Vancouver).

Paternina BD, González TM, Mattar S. Virus de la leucemia bovina: entre la producción animal y la salud humana. Rev MVZ Córdoba. 2023; 28(1):e3411. <https://doi.org/10.21897/rmvz.3411>



©El (los) autor (es) 2023. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.



**Figura 1.** Prevalencias en el mundo.

La infección natural del BLV no se limita al ganado bovino. BLV es capaz de infectar otras especies, aunque con periodos de latencia más cortos; son susceptibles los búfalos, ovejas, cabras, yacks y alpacas (9). En estas especies se han reportado tanto *in vitro* como *in vivo*, la capacidad del BLV de inducir linfoma (7). La presencia del virus en diferentes especies dificulta la implementación de estrategias de prevención y control en la ganadería (6).

El ARN viral del BLV se transcribe de manera inversa en el ADN de doble cadena y se sintetizan las moléculas de ADN proviral. Las proteínas reguladoras comandan la transcripción viral y la exportación nuclear del provirus al citoplasma. El material genético se integra al genoma a través de su inserción a sitios aleatorios en el mismo núcleo de las células infectadas del huésped. El virus logra establecer una infección de por vida, incluso con ausencia de anticuerpos de BLV detectables (10).

Respecto a la patogénesis, cuando la célula infectada integrada con el provirus BLV se transmite a un nuevo huésped, el provirus se expresa como partículas virales que infectan células del sistema inmune. El BLV tiene especial afinidad por los linfocitos B circulantes en la sangre periférica del ganado infectado y en menor medida en las células T. Durante la infección, el virus interfiere con la expresión génica y la cascada de señalización celular, alterando las respuestas proliferativas y apoptóticas. En el periodo de latencia la transcripción viral se bloquea. Los bovinos que presentan PL

desencadenan una proliferación masiva de los linfocitos B que expresan antígenos Ig y CD5+ en su superficie por medio del bloqueo de su apoptosis en lugar de desencadenar su proliferación (2). No están claros los mecanismos de patogénesis de BLV que cambian el periodo de latencia y generan la aparición de EBL. Sin embargo, se cree que ocurre a través de una desregulación de varias vías de señalización y a la expresión de genes que codifican a las proteínas Tax, ARNm de BLV, ARN antisentido y microARN (4).

La falta de información sobre el impacto del BLV en el ganado, probablemente se deba al bajo porcentaje de animales que desarrollan linfoma (11). Sin embargo, los estudios muestran que los animales infectados mantienen un aumento de las células B CD5+ y IgM+ que circulan en la sangre (10). Esto desencadena una función inmune anormal provocando efectos negativos en la respuesta inmunitaria ante vacunas e infecciones. Estas alteraciones disminuyen la producción de leche y favorecen un aumento de enfermedades infecciosas del ganado (11) y genera disminución en el tiempo de vida de los animales infectados, disminución del peso en canal, y restricciones sanitarias para su comercialización (12).

Al rededor del mundo, los programas para controlar y erradicar la infección por BLV se consideran un desafío económico y sanitario (2). Para reducir las pérdidas económicas y alimentarias, es importante identificar el ganado con alta viremia (12). Según WOA, el diagnóstico se basa en pruebas de detección de anticuerpos como inmunodifusión en gel agar y ELISA. Son técnicas también de diagnóstico, el cultivo del virus y la detección del provirus BLV por secuenciación (13).

Con respecto a la inmuno-prevención, se han realizado trabajos para desarrollar una vacuna que estimule de forma permanente los factores virales para conseguir una adecuada respuesta inmune del huésped. Existe una vacuna recombinante usando dos cepas fenotípicamente atenuadas, pero con capacidad de mantener los genes estructurales para la replicación. Los resultados mostraron replications bajas en comparación con la cepa natural de BLV y una respuesta persistente frente los anticuerpos Anti-BLV. Actualmente, los retos consisten en seguir aumentando la prevención y disponer de la vacuna para los ganaderos (14).

Por otra parte, la transmisión del BLV a humanos se ha extendido durante los años. Se han encontrado fragmentos de DNA proviral de BLV en tejidos mamarios, muestras de sangre y sueros humanos en Estados Unidos, Brasil, Australia e Irán (15). En Colombia, se analizó la secuencia del virus obtenido de tejidos mamarios de mujeres, y de la carne y leche del ganado de una región del país (6). Se identificó la circulación de haplotipos en las mujeres y en la carne y leche bovina. Se identificaron las secuencias compartidas de los haplotipos 1 y 4 lo que sugiere la cocirculación entre el ganado y los humanos (6). En las secuencias se determinó el 95% de identidad, con mayor evidencia de haplotipos en las muestras de mujeres (6).

La circulación de los haplotipos entre la interfase animal-humano, apoya también la hipótesis de rutas de transmisión en el mismo nicho ecológico, a través de los alimentos como medio de diseminación a los humanos (3). También, se ha determinado la implicación del BLV en la formación de tumores. El virus se correlacionó con el cáncer de mama, con una prevalencia del 26.8% en mujeres de Pakistán, con una asociación estadísticamente positiva (odds ratio=0.3889; intervalo de confianza=1.18; p=0.0029) (16). En contraste, en Japón no se hallaron evidencias de DNA proviral ni anticuerpos en especímenes humanos. Es curioso este hallazgo, ya que Japón tiene una alta prevalencia en sus hatos del 68.1% (16). Sin embargo, es posible asociarlo al bajo promedio de consumo de carne y leche bovina, en contraste con Pakistán que tienen un alto consumo de leche cruda. Es importante continuar la investigación sobre variabilidad en el desarrollo de respuestas inmunes en diferentes poblaciones humanas, teniendo en cuenta factores sociales y culturales que influyen en la trasmisión (15,16).

En conclusión, ha aumentado la prevalencia del virus y la presentación subclínica del BLV en países endémicos principalmente de Latinoamérica. Los retos actuales consisten en la priorización de los sistemas sanitarios veterinarios con énfasis en un buen diagnóstico para llevar a cabo una eficaz prevención y control precoz del BLV. Finalmente, hay que continuar investigando el posible potencial zoonótico del BLV, las rutas de transmisión a los humanos y su asociación con el cáncer de mama. Tal vez en el futuro el BLV sea considerado una zoonosis.

## REFERENCIAS

1. Ruiz V, Porta NG, Lomónaco M, Trono K, Alvarez I. Bovine Leukemia Virus Infection in Neonatal Calves. Risk Factors and Control Measures. *Front Vet Sci.* 2018; 5:267. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00267>
2. Marawan MA, Alouffi A, El Tokhy S, Badawy S, Shirani I, Dawood A, et al. Bovine Leukaemia Virus: Current Epidemiological Circumstance and Future Prospective. *Viruses.* 2021; 13(11):2167. <https://doi.org/10.3390/v13112167>
3. Corredor-Figueroa AP, Salas S, Olaya-Galán NN, Quintero JS, Fajardo Á, Soñora M, et al. Prevalence and molecular epidemiology of bovine leukemia virus in Colombian cattle. *Infect Genet Evol.* 2020; 80:104171. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104171>
4. Ochiai C, Miyauchi S, Kudo Y, Naruke Y, Yoneyama S, Tomita K, et al. Characterization of microRNA expression in B cells derived from Japanese black cattle naturally infected with bovine leukemia virus by deep sequencing. *PLoS One* 2021; 16(9):e0256588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256588>
5. Tomohiro O, Honami S, Satoru K, Masumichi S, Takahiro M, Naganori N, et al. Diagnosis and Early Prediction of Lymphoma Using High-Throughput Clonality Analysis of Bovine Leukemia Virus-Infected Cells. *Microbiol Spectr.* 2022; 10(6):2595. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02595-22>
6. Corredor-Figueroa AP, Olaya-Galán NN, Velandia-Álvarez S, Muñoz M, Salas-Cárdenas SP, Ibáñez-Pinilla M, et al. Co-Circulation of Bovine Leukemia Virus Haplotypes among Humans, Animals, and Food Products: New Insights of Its Zoonotic Potential. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(9):4883. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijerph18094883>
7. Tomiyasu T, Mori H, Okazaki K. Epidemiological evidence for early-onset of enzootic bovine leukosis by L233-Tax-carrying bovine leukemia virus in Japanese Black cattle. *J Vet Med Sci.* 2022; 84(9):1216-1220. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0169>
8. Kuczewski Alessa, Orsel Karin, Barkema Herman W, Mason Steve, Erskine Ron, Meer Frank. Invited review: Bovine leukemia virus—Transmission, control, and eradication. *J Dairy Sci.* 2021; 104(6):6358–6375. <https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2020-18925>
9. Olaya-Galán NN, Corredor-Figueroa AP, Velandia-Álvarez S, Vargas-Bermudez DS, Fonseca-Ahumada N, Nuñez K, et al. Evidence of bovine leukemia virus circulating in sheep and buffaloes in Colombia: insights into multispecies infection. *Arch Virol.* 2022; 167(3):807-817. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05285-7>
10. Polat M, Takeshima S, Aida Y. Epidemiology and genetic diversity of bovine leukemia virus. *Virology.* 2017; 14(1):209. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0876-4>
11. Frie MC, Coussens PM. Bovine leukemia virus: A major silent threat to proper immune responses in cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 2015; 163(3-4):103-114. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.11.014>
12. Nakada S, Fujimoto Y, Kohara J, Adachi Y, Makita K. Estimation of economic loss by carcass weight reduction of Japanese dairy cows due to infection with bovine leukemia virus. *Prev Vet Med.* 2022; 198:105528. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105528>
13. WOAH. Terrestrial manual. chapter 3.4.9 enzootic bovine leukosis. World Organisation for Animal Health; 2018.
14. Suárez Archilla G, Gutiérrez G, Camussone C, Calvino L, Abdala A, Alvarez I, et al. A safe and effective vaccine against bovine leukemia virus. *Front Immunol.* 2022; 13:980514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980514>
15. Yamanaka MP, Saito S, Hara Y, Matsuura R, Takeshima S, Hosomichi K, et al. No evidence of bovine leukemia virus proviral DNA and antibodies in human specimens from Japan. *Retrovirology.* 2022; 19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12977-022-00592-6>
16. Khan Z, Abubakar M, Arshed MJ, Aslam R, Sattar S, Shah NA, et al. Molecular investigation of possible relationships concerning bovine leukemia virus and breast cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):4161. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08181-5>