

In: **Equine Respiratory Diseases**, P. Lekeux (Ed.)

Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

## Adenovirus equino (15-Apr-2003)

**M. J. Studdert**

Centre for Equine Virology, School of Veterinary Science, The University of Melbourne, Victoria, Australia.

Traducido por: **N. Fonddevila y O. Zabal**, Catedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad del Salvador, Facultad de Ciencias Veterinarias, Buenos Aires, Argentina., (5-Apr-2004).

### Resumen

El Adenovirus equino 1 (AdVE1) es de ocurrencia mundial y causa enfermedad aguda del tracto respiratorio superior, conjuntivitis folicular, bronconeumonía e infección del tracto gastrointestinal que esta asociado con la producción de heces blandas. AdVE1 esta peculiarmente asociado como un patógeno dominante en la enfermedad fatal, heredada, denominada inmunodeficiencia primaria severa combinada (PSCID). Esta afecta a ciertos potros de raza árabe. En estos potros hay una bronconeumonía por AdVE1 inexorablemente progresiva AdVE1 así como una patología causada por AdVE1 en muchos otros órganos y tejidos. Un segundo serotipo, AdVE2 se ha aislado de materia fecal de potros con diarrea. Debido a que los adenovirus causan cuadros respiratorios y entéricos en los potros y son el mayor factor que contribuye a la muerte de potros de PSCID, el comentario se hace en vista que se ha diseñado genéticamente a los adenovirus como vectores para la entrega de genes extraños en el contexto de vacunas ó para la corrección de defectos genéticos.

### Lista de abreviaciones

**ADN-PKcs** - Subunidad catalítica de la proteína quinasa ADN dependiente

**AdVE1** - Adenovirus equino 1

**AdVE2** - Adenovirus equino 2

**RFE** - Riñón fetal equino

**IHA** - inhibición de la hemoaglutinación

**K** - kilodaltons

**LB** - Blastogénesis linfocitaria

**PSCID** - Inmunodeficiencia primaria combinada severa

**GAR** - gen recombinante-activador

**SN** - Seroneutralización

**TCR** - receptor de células T

### Introducción

Un sólo tipo antigénico de adenovirus equino (AdVE1) se ha aislado de los caballos con la enfermedad respiratoria [1,2]. El AdVE1 ocurre mundialmente y causa enfermedad aguda del tracto respiratoria superior (Fig. 1), conjuntivitis (Fig. 2) y bronconeumonía (Fig. 3) [2] e infección del tracto gastrointestinal (Fig. 4) llevando a la producción de heces blandas [3]. AdVE1 esta asociado peculiarmente como un patógeno dominante en el síndrome de la enfermedad heredada fatal, inmunodeficiencia severa primaria combinada (PSCID). Cuando PSCID se reconoció por primera vez en los 1970s se estimó que causó la muerte de aproximadamente 3% de todos los potros prepúberes de raza árabe. Los potros nacen con una ausencia total de linfocitos T y B. La enfermedad se hereda por un gen autosomal recesivo [4,5]. Un signo consistente y dominante PSCID es una bronconeumonía inexorablemente progresiva causada por el AdVE1 (Fig. 5); el virus también causa la patología en una amplia variedad de órganos y tejidos incluso el tracto gastrointestinal, hígado, páncreas y vejiga urinaria.



Figura 1. Descarga nasal en un potro libre de patógenos específicos, de 50 días de edad después de infección intranasal/intraocular experimental con EadV1 [58]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 2. Conjuntivitis en un potro libre de patógenos específicos, de 50 días de edad después de infección intranasal/intraocular experimental con EadV1. Mismo potro que en la Figura 1. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 3. Bronconeumonía adenoviral en un potro libre de patógenos específicos, de 50 días de edad después de infección intranasal/intraocular experimental con EadV1. Mismo potro que en la Figura 1. Diseminadas en todo el pulmón, hay áreas de consolidación morada que es más aparente como una área de consolidación grande en la parte anteroventral del pulmón. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 4. Atrofia duodenal en un potro libre de patógenos específicos, de 50 días de edad después de infección intranasal/intraocular experimental con EadV1. Observe la ausencia de vellosidades altas. Mismo potro que en la Figura 1 [17]. Tinción de H y E x57. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 5. Pulmón de un potro árabe purasangre de 63 días de edad que tenía la enfermedad de inmunodeficiencia severa primaria combinada (PSCID). Hay una bronconeumonía muy extensa. Los pulmones no se colapsaron. En superficie cortada del pulmón, esencialmente todos los bronquios están ocluidos con exudado espeso color crema. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

Un segundo serotipo, AdVE 2 se ha aislado de diarreas en potros [6].

### Propiedades biofísicas y genómicas de los Adenovirus equinos

Las propiedades biofísicas de AdVE son similares a aquéllas de adenovirus de otras especies. AdVE no son envueltos, tienen un diámetro de 70 - 80 nm y el cápside está compuesto de 252 capsómeros: 240 hexámeros ocupan las caras y bordes de las 20 facetas triangulares equiláteras de un icosaedro y 12 pentámeros ocupan las esquinas (Fig. 6a). De cada 1 pentámero se proyecta una fibra que para AdVE1 es 50 nm de la longitud con un bulto terminal (Fig. 6b); ésta es la fibra más larga observada para cualquier adenovirus [7]. Los viriones están compuestos de diez proteínas estructurales que van de 5 a 120 kilodaltons (K) algunas de las cuales están presentes en proporción baja y están asociadas con la cápside ó con el centro interno. El centro interno contiene el genoma de ADN de doble cadena que para AdVE1 es que pares de 34.4 kilobases de longitud. El genoma de los adenovirus presenta repeticiones terminales invertidas y una proteína de 55K covalentemente unida a cada segmento 5' terminal. Si el ADN se derrite, ambas cadenas forman cadenas circulares sencillas. El ADN adenoviral por si solo es infeccioso.

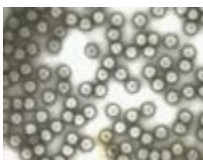


Figura 6a. Micrografía electrónica teñida por contraste de una colección purificada de viriones de EadV1. Los viriones miden  $\approx 70$  nm de diámetro excluyendo las fibras. Tomado de parte de un estudio publicado en [13]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

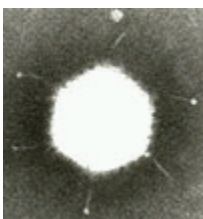


Figura 6b. Aumento de una partícula de adenovirus teñida por contraste mostrando las fibras que se proyectan de la base de cada pentámero que ocupan las 12 esquinas del virion icosaedro. Tomado de [59]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

La biología molecular de AdVE1 y AdVE2 se ha estudiado de una manera limitada. Algunos mapas de endonucleasa de restricción y datos de orientación genómica se han publicado para AdVE1 [8] y también se publicaron algunos datos de secuenciación genómica para ambos virus [9,10]. Se determinó la secuenciación nucleotídica completa del gen del hexón de AdVE1 y parcialmente para otros siete genes. La comparación de la secuencia de aminoácidos con las proteínas publicadas de adenovirus identificó a los genes para IIIa, pentón, pVII, pVI, endopeptidasa, proteína ligadora del ADN y proteínas de 100K. Los ocho genes identificados en AdVE1 parecían estar en el mismo orden relativo como los genes homólogos de otros adenovirus. La proteína del hexón del AdVE1 está codificada entre el gen pVI asociado al hexón en ascendente y el gen de la endopeptidasa en descendente y comprendió 2,742 nucleótidos que se tradujeron en 913 residuos de aminoácidos. De manera similar a otros miembros del género *Mastadenovirus*, el gen del hexón de AdVE1 contiene dos regiones altamente conservadas en la región N- y C-terminal, que flanquean regiones inmediatas e hipervariables. La mayoría de las diferencias de los residuos entre el AdVE1 y otros hexones de adenovirus ocurrieron en 2 lazos, L1 y L2 que son conocidos en otros adenovirus por destacarse en la superficie del cápside. Las comparaciones de aminoácidos con otros hexones de adenovirus revelaron una homología más alta con el hexón 12 del adenovirus humano con 72% de residuos idénticos y 83% de residuos funcionalmente similares, seguido por el hexón del adenovirus bovino 3 con 71% de residuos idénticos y 82% de residuos funcionalmente similares. El análisis filogenético indica que el AdVE1 evolucionó separadamente de otros adenovirus (Fig. 7).



Figura 7. Árbol filogenético sin raíces deducido de las secuencias del nucleótidos de los genes del hexón de EAdV1 y de EAdV2 y de otros 14 adenovirus del género Mastadenovirus. Los datos fueron procesados con el programa DNAML (paquete de PHYLIP). Las ramas eran altamente significativas ( $P < 0.01$ ) y sus longitudes son equivalentes a la distancia evolutiva entre los virus [9,10]. Abreviaciones:

AAdV, adenovirus aviar; BAdV, adenovirus de los bóvidos; EAdV, adenovirus equino; HAAdV, adenovirus humano. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org).

Los datos de secuencia de nucleótidos para el genoma de AdVE2 corroboraron a nivel molecular que AdVE2 es distinto de AdVE1 [9]. Se determinó la secuencia completa de los genes que codifican el hexón y la proteinasa de 23K y la secuencia parcial de genes que codifican E1B/19K, IVa2, la polimerasa de ADN, la proteína terminal, el pVI, ADN ligasa y proteínas de 100K fueron determinadas. Los nueve genes AdVE2 parecían estar en el mismo orden relativo como los genes homólogos de otro adenovirus. El hexón de AdVE2 se relacionó más estrechamente al del adenovirus humano hexón 48 con 71.6% de aminoácidos idénticos y 82.7% de aminoácidos funcionalmente similares, que con el gen del hexón del AdVE1 con que había 69.3% de residuos idénticos y 80.7% de residuos funcionalmente similares. La secuencia de aminoácidos deducida del gen de proteinasa de 23K del AdVE2 se relacionó más estrechamente con el gen de proteinasa de 3 23K del adenovirus bovino 3 con 59.7% de identidad y 75% de similitud. El análisis filogenético del hexón y genes de la proteinasa de 23K indicó que el AdVE2 evolucionó separadamente de AdVE1 y otros adenovirus (Fig. 7). Un virus asociado al adenovirus se aisló de un potro con enfermedad respiratoria después de la inoculación en cultivos celulares equinos [11].

### Cultivo y replicación

AdVE1 y AdVE2 son altamente específicos de la célula huésped y sólo han sido cultivados en células de origen equino. En cuanto a otros adenovirus el ciclo de la replicación de AdVE empieza con la unión del virus a los receptores celulares vía las fibras del pentón. La entrada en la célula ocurre vía invaginación de depresiones revestidas de clatrina. Los pentones se remueven en el citoplasma y el centro emigra al núcleo; el genoma se libera y entra en el núcleo. En el núcleo el genoma se transcribe según un programa complejo. En general los ARN de los adenovirus se transcriben a partir de cinco regiones separadas, situadas en ambas cadenas del ADN. Las transcripciones de ARN se empalman, y entonces codifican aproximadamente 12 proteínas tempranas, principalmente no estructurales. La replicación de ADN viral utiliza la proteína 55K ligada a la unidad '5 como el primer y actúa desde ambos extremos por un mecanismo de desplazamiento de cadena. En la replicación siguiente del ADN, se transcriben los mRNAs tardíos; éstos se traducen en proteínas estructurales del virus que son producidos en exceso considerable. Los viriones se agrupan en el núcleo donde forman agregados cristalinos (Fig. 8a, Fig. 8b, Fig. 8c y Fig. 8d). Los cuerpos de inclusión intranuclear son característicos en microscopía óptica de células infectadas por adenovirus (vea Fig. 10c). La síntesis macromolecular de la célula se cierra progresivamente durante la segunda mitad del ciclo de replicación. Los viriones son liberados por lisis celular.



Figura 8a. Sección delgada de una célula de riñón fetal equino (cRFE) no infectada en cultivo. NU = nucleolo. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org).

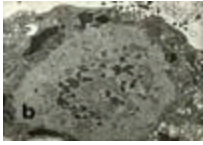


Figura 8b. Sección delgada de una célula RFE infectada con AdVE1. Observe la presencia de formaciones paracristalinas de partículas de adenovirus y otro material precursor que representa las proteínas virales y ácidos nucleicos recién sintetizados. La masa de ácidos nucleicos y proteínas sintetizados presentes en el núcleo de la célula infectada es también la masa que forma a los cuerpos de inclusión característicos de los eosinófilos/basófilos tal como se ve por microscopía, por ejemplo, vea la figura 10c. El "halo" que separa a la membrana nuclear y la cromatina marginal del cuerpo de inclusión visto al microscopio (Figura 10c) es un artefacto de encogimiento a la fijación y no es una característica de las secciones delgadas de las imágenes de microscopio electrónico mostradas en esta figura. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

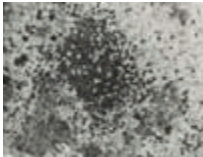


Figura 8c. Mayor aumento de una célula infectada por AdVE1 mostrando viriones maduros en una formación paracristalina (flecha roja) y material precursor viral (flecha azul). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

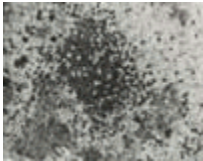


Figura 8d. Aumento de una formación paracristalina y material precursor viral. Estas imágenes de microscopio electrónico formaron parte de un informe de estudio en [1] mientras el autor se encontraba como visitante durante su año sabático en la Universidad de Cornell. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

### Propiedades antigénicas

Los determinantes antigénicos compartidos están asociados con la parte interna de los hexámeros y estos determinantes definen los dos géneros: *Mastadenovirus* (el mamífero) y *Aviadenovirus* (el aviar). Existen también determinantes específicos de género en el pentámero. Los Adenovirus se tipifican con base a ensayos de sero-neutralización (SN). Los determinantes del antígeno tipo específico que se definen por las técnicas de SN e inhibición de la hemoaglutinación (IHA), se localizan en la superficie exterior del hexámero. La fibra contiene determinantes tipo específicos que pueden ser detectados por ensayos de SN. Aunque la fibra se une a receptores celulares específicos durante la adsorción, el anticuerpo específico a la fibra ó al complejo del pentámero sólo lo neutraliza débilmente. La mayoría de los adenovirus hemoaglutinan glóbulos rojos propiamente seleccionados y la IHA es un ensayo utilizado para la detección de anticuerpos. La hemoaglutinación esta mediada por el abultamiento de la punta del pentón que se liga a los receptores en la superficie del glóbulo rojo.

AdVE1 posee el antígeno específico común al grupo *Mastadenovirus* [12]. Anticuerpos IHA para AdVE1, por definición, son tipo específicos [6,12]. El análisis extensivo de adenovirus recuperados de equinos con enfermedad respiratoria, incluyendo potros de raza árabe con PSCID, mediante SN e IHA demostraron que pertenecían a un solo tipo antigénico, designado AdVE1 [1,13]. Un segundo AdVE, designado AdVE2 no estaba relacionado por SN al AdVE1 [6]. AdVE2 no hemoaglutina glóbulos rojos ó humano, macaco *Rhesus* ó glóbulos rojos equinos por lo que, para estos virus no se han desarrollado técnicas de IHA [6].

### La enfermedad clínica

Muchos autores han descrito el aislamiento de AdVE1 de hisopados nasofaríngeos obtenidos de caballos con enfermedad respiratoria [11,14-22]. Los síntomas clínicos incluyen la descarga nasal (Fig. 1), tos después del ejercicio, el agrandamiento de los ganglios linfáticos submandibulares y la presencia de materia fecal blandas. Powell y col., [3] informaron en un estudio que 19 caballos que presentaban enfermedad respiratoria seroconvirtieron a AdVE1; 13 de los 19 caballos tenían 2 años. Powell y col., también informaron que el aislamiento de AdVE1 de 3 caballos se hizo en un establo de carreras dónde había una historia de pobre desempeño. Se ha registrado bronconeumonía severa ó fatal de vez en cuando en potros purasangre no inmunodeficientes [15,19].

Los signos de la enfermedad respiratoria en una infección experimental en un potro libre de patógenos específicos de 50 de edad, obtenido por cesárea, privado de calostro y artificialmente criado en un ambiente libre de AdVE fueron descritos [17]. El potro era saludable y a los 44 días de edad cuando se infectó ya había demostrado ser inmunocompetente

produciendo títulos altos neutralizantes contra bacteriófagos después de una inoculación experimental y producir una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardía en la piel después de la aplicación superficial de dinitroclorobenceno como correlación a una respuesta inmune mediada por células. Después la infección intranasal con AdVE1, los signos clínicos incluyeron una descarga nasal mucopurulenta (Fig. 1), conjuntivitis folicular severa, (Fig. 2), anorexia transitoria, pirexia y polipnea sostenida. No había ningún cambio en el recuento leucocitario en sangre. El virus AdVE1 se aisló de hisopados nasales, conjuntivales y rectales y también de homogenatos de muestras de pulmón, tráquea, ganglios linfáticos bronquiales e intestino delgado obtenidos por necropsia selectiva al día 6 pos-infección.

La respuesta clínica a la infección experimental en un potro de 4 días de edad que había recibido calostro, pero fue criado artificialmente desde 12 horas después del nacimiento en ambiente libre de AdVE1 y que tenía un título de anticuerpos SN 1:320 y títulos IHA de anticuerpos 1:40, fue similar al potrillo 1 sólo que la fiebre no fue tan marcada ni sostenida, la conjuntivitis menos severa y la descarga nasal era mínima [17]. AdVE1 se aisló de hisopados nasales y conjuntivales y de la tráquea y pulmón pero no de hisopados rectales, ganglios linfáticos intestinales ó ganglios bronquiales obtenidos por necropsia selectiva al día 6 pos-infección.

En caballos adultos, la producción de heces blandas, indicativo de infección gastrointestinal, se ha notificado como manifestación única de la infección de AdVE [3]. La replicación de AdVE1 en células del tracto gastrointestinal fue confirmado después de realizar una infección experimental por vía intranasal (Fig. 4) [17]. El AdVE1 se reportó como una causa potencial de aborto en las yeguas [23]. Esto se reprodujo experimentalmente por inoculación intrauterina del virus [23]. Pero los informes sobre la ocurrencia natural de aborto por AdVE1 aun no están justificados.

AdVE2 se aisló de potros con diarrea severa en que el rotavirus también estaba presente [24]. Algunos de estos potros murieron y en la necropsia se observó presencia de intususcepción.

### Patogénesis

AdVE1 particularmente se reconoce en los potros como una causa de enfermedad respiratoria y conjuntivitis y probablemente se adquiere frecuentemente por contacto con gotas ó contacto estrecho con animales con infección respiratoria u ocular. El virus se reproduce en las células del epitelio a lo largo del tracto respiratorio produciendo lisis y desprendimiento de estas células y una respuesta hiperplásica en las células subyacentes no infectadas (Fig. 9, Fig. 10a, Fig. 10b y Fig. 10c). La enfermedad respiratoria en los potros es más severa y probablemente este más asociada con neumonía dónde se presenta falla total ó parcial de transferencia de anticuerpos maternos (Crawford, TB., comunicación personal, 1992).



Figura 9. Epitelio nasal del potro mostrado en Fig. 1 y Fig. 2 después de la necropsia elegida 6 días después de la infección con AdVE1. Observe la proliferación y desorientación de las células en el epitelio nasal que normalmente es en columna y ciliado, y el exudado celular copioso (moco de la Figura 1) en el lumen de la cavidad nasal. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 10a. Imagen a baja magnificación de bronquiolitis del potro mostrado en la Fig. 1 y Fig. 2. Observe la proliferación y desorientación de las células epiteliales bronquiales y el exudado bronquial altamente celular. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

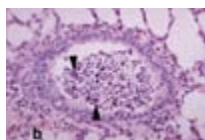


Figura 10b. Mayor magnificación de la bronquiolitis mostrando células epiteliales agrandadas, oscuras y desprendidas (flechas) que contienen cuerpos de inclusión de adenovirus. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

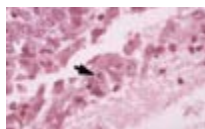


Figura 10c. Cuerpos de inclusión de adenovirus en células epiteliales bronquiales no desprendidas (flecha). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

La recuperación de la enfermedad por AdVE1 en caballos inmunocompetentes ocurre dentro de una semana ó 10 días, pero las infecciones mixtas con otros virus y bacterias pueden causar cuadros más severos y pueden prolongar la enfermedad [23,25]. Infecciones múltiples que involucran varias combinaciones de herpesvirus equino 4 y 1, el virus de rinitis equina A y B y AdVE fueron reconocidos en 15 de 69 brotes de enfermedad respiratoria de caballos en el Reino Unido entre 1972 y 1975 [18]. AdVE1 puede infectar células del tracto gastrointestinal y puede eliminarse en la materia fecal y presumiblemente también se puede transmitir por vía del ciclo fecal-oral. AdVE1 se aisló del neuritis de la cauda equina [26].

### **Patología**

Posteriormente a la infección experimental de un potro privado de calostro y libre de patógenos específicos se encontró evidencias macroscópica e histopatológica de rinitis (Fig. 1 y Fig. 9), conjuntivitis (Fig. 2), traqueítis y pulmonía (Fig. 3, Fig. 10a, Fig. 10b y Fig. 10c); la pulmonía se encontró como hallazgo de necropsia a los 6 días pos-infección. Se observó bronconeumonía y pulmonía intersticial en las áreas afectadas del pulmón. Atrofia de vellosidades duodenales (Fig. 4) y también se observó hiperplasia glomerular idiopática. El antígeno de AdVE se detectó por tinción de anticuerpo por inmunofluorescencia indirecta de tráquea y pulmón pero no en los cortes congelados de ganglios linfáticos bronquiales ó Intestino delgado. En un potro libre de patógenos específicos que recibió el calostro, los hallazgos macoscópicos e histológicos evidenciaron que la enfermedad era en general similar pero menos severa que la observada en un potros SPF privados de calostro [17].

### **Inmunidad**

Los potros inmunocompetentes desarrollan niveles significativos de anticuerpos contra AdVE1, se recuperan espontáneamente de la enfermedad y generalmente eliminan el virus, no pudiéndose detectar después del día 10 posinfección [23]. En infecciones experimentales de potros alimentados ó no con calostro se observó que los potros que recibieron calostro presentan cambios menos severos que los potros privados de calostro [17,23].

La evidencia hace pensar en una frecuencia alta de reinfección natural en caballos susceptibles, sobre todo en las poblaciones cerradas [21,25]. Se encontró que la reinfección por AdVE1 ocurría frecuentemente en un grupo de 16 yeguas y potros y se observó que estas infecciones (o reinfecciones) ocurrieron en presencia de altos niveles de anticuerpos circulantes [21,27]. Estos autores sugirieron que, similarmente a lo observado en los humanos donde la IgA en las secreciones nasales es responsable para la resistencia a la reinfección con adenovirus ó rinovirus (virus comunes del resfrío), en los equinos, la rápida caída de niveles de anticuerpos nasales después de la infección, aumentan su susceptibilidad a la reinfección no obstante su alto nivel de anticuerpos en suero.

Después de una inmunización intramuscular con AdVE1 y el desarrollo subsiguiente de altos niveles de anticuerpos en suero, un potro SPF demostró ser resistente al desafío intranasal con AdVE1. No se desarrolló enfermedad clínica, ni se aisló virus, aunque hubo un incremento >2 diluciones en los títulos de anticuerpos SN después del desafío [17]. La inmunidad estuvo correlacionada con la previa exposición al virus y altos niveles de anticuerpos SN circulantes.

Una vacuna inactivada del AdVE1 demostró producir altos niveles de anticuerpos en conejos, ratones y potros. Utilizando ratones “desnudos” como modelo de inmunodeficiencia de células T, fue demostrado que la producción de anticuerpos SN de AdVE1 y, en menor grado el anticuerpo IHA, eran linfocito T dependientes [28]. Para evaluar la respuesta inmune mediada por células se llevó a cabo blastogénesis de linfocitos (LB) *in vitro*, se usaron linfocitos de 4 caballos vacunados y 2 controles. Los caballos se vacunaron en los días 0 y 14, y los ensayos de LB se realizaron en los días -4, 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24 y 28. Los linfocitos de los caballos se incubaron durante 4 días con 2 concentraciones de antígeno AdVE1 inactivo, concentrado y purificado. Las respuestas de LB para los 2 caballos controles no mostraron ningún cambio significativo durante el período de estudio ( índices de estímulo máximo al antígeno AdVE1 para los caballos individuales son entre 2.8 y 3.6). Los 4 caballos vacunados mostraron marcados aumentos en los índices de estimulación en respuesta al antígeno AdVE1 (índices de estímulo máximo, entre 5.3 y 18.6). En los ensayos controles, las preparaciones idénticas de linfocitos de todos los caballos presentaron respuestas normales frente a la fitohemoaglutinina [27].

### **Diagnóstico**

El aislamiento del virus de hisopados nasofaríngeos y conjuntivales durante la fase aguda de infección es posible pero no se informa frecuentemente. AdVE1 también puede aislarse de hisopados rectales pero necesitaría ser diferenciado de AdVE2. La detección de adenovirus en las preparaciones fecales por la microscopía mediante tinción negativa logra resultados rápidos. Se han utilizado extensivamente en el diagnóstico y estudios seroepidemiológicos la inmunoprecipitación, fijación

del complemento, hemoaglutinación, IHA y la seroneutralización. AdVE1 hemoaglutina sangre humana tipo ó y eritrocitos equinos pero no aquellos de oveja ó pollo [12]. Basado en los datos de la secuencia de genes del hexón [9,10] se desarrollo una prueba diagnóstica por PCR capaz de diferenciar AdVE1 y AdVE2, método que ha sido validado [33]. AdVE2 no hemoaglutina glóbulos ó humanos, de macaco *Rhesus* ó eritrocitos equinos [6] y por tanto los ensayos IHA no se han desarrollado para este virus.

### **Epidemiología**

Basado en datos serológicos, la distribución de AdVE1 es mundial, con tasas de incidencia que varían desde menos de 2% hasta 100% dependiendo de la prueba serológica utilizada y/o edad, la raza, actividad y tamaño de la población muestreada [1,18,21,29-32,34,35]. En un estudio, la prevalencia de anticuerpos contra AdVE1 aumentó con la edad de tal forma que un 70% de potros de uno y dos años de edad, tenían anticuerpos contra AdVE1. Esta incidencia era similar a la de caballos más viejos.

Todas las infecciones por adenovirus parecen ser seguidas por un estado de portador latente y diseminación del virus. Los estudios en población de ponys de Pirbright indicaron que las infecciones por AdVE1 eran a menudo subclínicas y el virus podía persistir en los equinos por períodos prolongados; AdVE1 se recuperó de los hisopados nasofaríngeos hasta 68 días después de la exposición.

AdVE1 es presumiblemente endémico en la mayoría de las poblaciones equinas. El AdVE1 se aisló de un potro, sin signos clínicos en el momento del aislamiento, a los 3 días de edad [22]. Parece ser que los potros pueden adquirir la infección incluso de sus madres u otros caballos en su población durante el período de lactación, aun en la presencia de niveles detectables de anticuerpos maternos [1]. Así pues, si hay infección persistente ó repetida de AdVE, la inmunidad pasiva del potro se convertiría en una inmunidad activa, probablemente sin enfermedad clínica significativa. La enfermedad ocurriría si la infección primaria ocurrió después de que los anticuerpos maternos habían disminuido, ó si el potro fuera incapaz de producir una respuesta inmune activa. La evidencia serológica indica una proporción de infección alta en el primer año de vida, pero en algunas poblaciones 50% de caballos menores de un año no poseen anticuerpos contra AdVE y probablemente presentan un alto riesgo a la infección y enfermedad por AdVE [1].

AdVE2 se ha aislado en Australia y en Nueva Zelanda [6,36]. Se analizaron sueros de 327 caballos de edades y razas diferentes, obtenido de varias áreas geográficas de Australia para anticuerpos neutralizantes contra AdVE2; 77% de estos sueros eran positivos (título máximo 1:640). Nueve de 12 (75%) muestras de suero de caballos purasangre recientemente importados desde Inglaterra a Australia también fueron positivos a anticuerpos seroneutralizantes contra AdVE2. De los 339 sueros estudiados 86% contenían anticuerpos contra AdVE1. Setenta de 339 sueros contenían anticuerpo contra un tipo de AdVE pero no el otro y de estos 51 fueron positivos para AdVE1 y 19 fueron positivos para AdVE2 [6].

### **AdVE1 en los potros de raza árabe con PSCID**

En un artículo titulado "sospecha de bronquitis causada por adenovirus en potros árabes" [37] se menciona: "durante septiembre 1963, se observó un potro que parecía presentar un cuadro de infección del tracto respiratoria superior simple. No respondió al tratamiento, desarrolló una disnea insuperable y murió". Éste era uno de los 3 potros descritos por Johnston y Hutchins [37] que murieron en 1963, 1965 y 1966 respectivamente. Cada uno de los potros presentó bronconeumonía por adenovirus, uno tenía diarrea severa y uno presentó linfopenia (255 células/mm<sup>3</sup> - promedio de 3 hemogramas tomados 1, 2 y 4 días antes de su muerte). Los potros fueron engendrados por el mismo semental que posteriormente se demostró como portador del gen defectivo que interfiere con el desarrollo del sistema inmunológico y nacieron de 2 yeguas también conocidas por estar relacionadas con yeguas y sementales reconocidos portadores [5].

El mismo síndrome se reconoció posteriormente en los Estados Unidos [38,39] denominándose bronconeumonía adenoviral. McGuire y Poppie [4] describieron casos adicionales en los Estados Unidos y presentaron evidencia que la bronconeumonía adenoviral era incidental a una inmunodeficiencia combinada (que en este artículo se denominó PSCID). Thompson y col., [5] en un estudio retrospectivo, describieron 17 casos adicionales en Australia y presentaron evidencia que el defecto inmunológico se heredó por un gen simple, autosomal recesivo. Para otras revisiones de PSCID vea [2,40,41].

Los potros afectados parecen normales al nacimiento y amamantan normalmente. El ataque de enfermedad ocurre aproximadamente a los 25 días de edad (el rango es de 14 a 46 días) es marcado por una descarga nasal bilateral que es inicialmente clara pero posteriormente se pone amarilla y viscosa, pudiendo ocluir parcialmente los orificios nasales, haciendo difícil el amamantamiento. Hay pérdida de peso, períodos febriles intermitentes, tos y disnea. La capa de pelo se

vuelve seca y desaliñada y se presenta frecuentemente pérdida de pelo alrededor del hocico, ojos y base de las orejas. El *Dermatophilus congolensis* se identificó en algunos potros con alopecia y dermatitis. La edad variable del comienzo de la enfermedad clínica es considerada de importancia en relación a la cantidad de anticuerpos maternos específicos contra varias bacterias, protozoarios y agentes virales que sucesivamente infectan a estos potros. Un constante rasgo clínico predominante en la mayoría de los potros afectado es una bronconeumonía progresiva por AdVE1. La diarrea intermitente es común. Aunque fue el papel peculiar y dominante del AdVE1, particularmente al causar bronconeumonía lo que llamo la atención hacia el síndrome, muchos otros patógenos y microorganismos comensales se han identificado contribuyendo finalmente a la muerte de los potros con PSCID.

Los potros con PSCID muestran un desmejoramiento progresivo en la salud a pesar de recibir terapia intensiva. Antibióticos y terapia de mantenimiento, incluyendo la administración de fluidos y de suero, que se sabe que contiene altos niveles de inmunoglobulinas contra AdVE1, aparentemente hace que se prolongue el curso de la enfermedad, sin embargo, los potros afectados invariablemente mueren aproximadamente a los 49 días de edad (con un rango de 34 a 77 días).

### Patología y patogénesis en potros con PSCID

Las lesiones patológicas más consistentes y obvias incluyen rinitis extensa, traqueítis y bronconeumonía (Fig. 5 y Fig. 11). Aproximadamente el 25% del volumen pulmonar total se presenta consolidado y de color púrpura, particularmente en las porciones anteroventrales.



Figura 11. Pulmón de un potro Arabe de raza pura, de 63 días de edad, que tenía, inmunodeficiencia severa primaria combinada (PSCID). Hay bronconeumonía muy extensa. Los pulmones no pudieron colapsarse. En la superficie cortada del pulmón, esencialmente todos los bronquios están tapados con un exudado espeso de color crema. Cortesía de K.G Johnston, Universidad de Sydney. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

A través de los pulmones, sin embargo, hay zonas (lóbulos) de decoloración, que son más bajas que los lóbulos circundantes. El tejido pulmonar restante aunque de color normal, se presenta enfisematoso y distendido y no se colapsa. Muchos bronquios especialmente en las partes ventrales del pulmón, están tapados por un exudado cremoso y espeso. En Australia, en potros con PSCID es frecuente observar abscesos de unos milímetros a varios centímetros de diámetro, en los que se pueden aislar *Rhodococcus equi* en forma pura. McChesney y col., [38] registraron la ocurrencia en algunos potros de focos gris-blanquecinos, de 2 - 5 mm de diámetro, esparcidos al azar lo largo del parénquima hepático y otros focos similares más pequeños (0.1 mm de diámetro), debajo de la cápsula del páncreas.

El timo es pequeño y difícil de encontrar (Fig. 12a y Fig. 12b) Pueden verse los remanentes visibles del timo como islotes de tejido coloreado rosa-salmón esparcidos en el mediastino anterior que de otra manera es completamente libre y transparente. Los ganglios linfáticos a lo largo del cuerpo son pequeños.



Figura 12a. Aspecto del mediastino anterior de un potro normal de 50 días de edad, donde las costillas han sido quitadas, mostrando el timo que pesaba  $\approx 350$  g. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 12b. Misma preparación de un potro con PSCID mostrando la falta de desarrollo del timo. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

### Histopatología en los potros de PSCID

La conjuntivitis, rinitis (Fig. 13) y traqueítis están presentes y los cuerpos de inclusión adenovirales son fácilmente demostrables en las células epiteliales de estas superficies. Hay marcada proliferación de epitelio bronquiolar y en las células más periféricas se pueden demostrar fácilmente los cuerpos de inclusión adenovirales (Fig. 14).

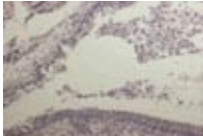


Figura 13. Epitelio de endocornetes de un potro con PSCID. Observe la proliferación y desorientación de las células que normalmente aparecen en epitelio en columna y ciliado (inferior), el infiltrado subepitelial celular inflamatorio y el exudado altamente celular en el lumen (superior). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

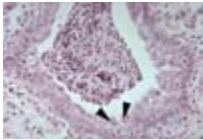


Figura 14. Bronquiolitis en un potro con PSCID mostrando una marcada proliferación y desorientación del epitelio bronquial. Las inclusiones de Adenoviral son fácilmente demostrables (flecha) en las más periféricas de las células proliferadas. El lumen bronquial esta lleno de exudado necrótico. H y E: x200 [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

Mediante inmunofluorescencia indirecta se puede demostrar la presencia del antígeno del adenovirus en las células del epitelio bronquial. Las áreas de pulmonía intersticial rodean el bronquio afectado. Las células inflamatorias que infiltran focos de abscesos por *R. equi* son casi exclusivamente leucocitos polimorfonucleares, ocasionalmente macrófagos, pero los linfocitos no están presentes. El *Pneumocystis carinii* (Fig. 15a y Fig. 15b), un protozooario que normalmente se encuentra en los pulmones de humanos con HIV/SIDA, se encuentra en los pulmones de aproximadamente la mitad de potros con PSCID [42]. La microflora invasiva perjudicial en los potros de PSCID es muy variable y compleja, de manera tal que, ningún caso será similar. Además de esos patógenos específicos mencionados, Mair y col., [43] identificaron coronavirus y *Cryptosporidium* en el tracto intestinal de un potro con PSCID.

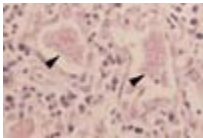


Figura 15a. *Pneumocystis carinii* en el pulmon de un animal con PSCID; H & E. Cortesía de C.S. Hosking. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

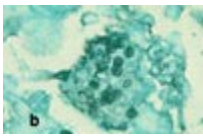


Figura 15b. *Pneumocystis carinii* en el pulmon de un animal con PSCID; coloración de GMS. Cortesía de C.S. Hosking. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

Una lesión histológica excepcional, que describieron por primera vez McChesney y col., [38], en uno de dos potros examinados, fue una severa y extensa pancreatitis adenoviral (Fig. 16a, Fig. 16b, Fig. 16c y Fig. 16d), y presente en 3 de 5 potros examinados por Studdert [41]. La lesión inicial aparece estar centrada en células que recubren los acines y en menor grado los conductos. Las células de los islotes parecían no estar afectadas inicialmente, aunque subsecuentemente, con la extensión de los sitios iniciales se involucran en la respuesta inflamatoria extendida. Las células inflamatorias presentes son casi exclusivamente los neutrófilos polimorfonucleares. Los septos interlobulares se presentan muy engrosados y fibróticos (Fig. 16b). En los acines y células de los conductos se demuestran fácilmente los cuerpos de inclusión por adenovirus (Fig. 16d), y se mostró por inmunofluorescencia indirecta que el antígeno adenoviral estaba distribuido a través de todo el páncreas. McChesney y col., [38] también reconocieron una sialoadenitis por adenovirus que involucra las glándulas labiales y salivales parótidas.



Figura 16a. Páncreas de un potro normal de 50 días de edad. La flecha indica los islotes de Langerhans (H y E: x32) - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 16b. Pancreatitis en un potro con PSCID. Obsérvese el engrosamiento fibroso extensivo de los septos interlobulares y la extensa destrucción acinar; las células de los islotes están relativamente no afectadas (x32). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figure 16c. Pancreatitis en un potro con PSCID (x80). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

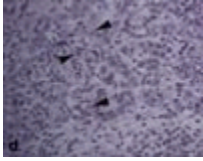


Figura 16d. Pancreatitis en un potro con PSCID mostrando la presencia de cuerpos de inclusión adenovirales en células acinares (flechas). El septo interlobular engrosado se encuentra a la izquierda. Un grupo de células de los islotes relativamente no afectadas se encuentra a la derecha inferior (x200) [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

Ninguno de los potros examinados por Studdert [41] tenía, a pesar de que McChesney y col., [38] reconocieron hepatitis en algunos potros con PSCID. McChesney y col., [38] describieron las lesiones como áreas focales de necrosis hepática; sin embargo, los cuerpos inclusión no estaban presentes en las lesiones.

La cistitis adenoviral e inflamación de la pelvis renal originalmente descritas por McChesney y col., [38] también eran comunes en potros examinados por Studdert [41] (Fig. 17a y Fig. 17b).

Los cambios en los tejidos linfoides fueron descritos en detalle [41,44]. Histológicamente la mayoría del timo está representado por tejido graso; hay una ausencia total de linfocitos corticales (Fig. 18a y Fig. 18b).

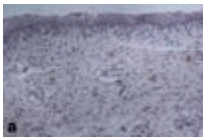


Figura 17a. Cistitis en un potro con PSCID. Obsérvese el epitelio desprendido y la presencia de cuerpos de inclusión adenovirales. H y E: x200 [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

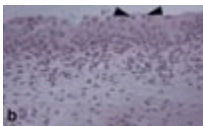


Figura 17b. Cistitis en un potro con PSCID. Obsérvese el epitelio desprendido y la presencia de cuerpos de inclusión adenovirales (flechas). H y E: x200 [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 18a. Timo de un potro normal de 50 días de edad. Obsérvese las áreas de la cápsula externa, cortical y medular. La corteza esta densamente poblada por linfocitos. La medula contiene algunos linfocitos pero el tipo predominante de células es el epitelial. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

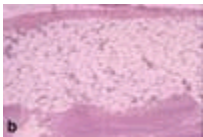


Figura 18b. Timo de un potro de 63 días de edad con PSCID. Obsérvese la completa ausencia de linfocitos. Las áreas corticales están representadas por tejido areolar [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

En algunas secciones están presentes islotes de células semejantes a la médula del timo y que incluyen los corpúsculos de Hassall. Se observa ausencia de folículos linfáticos del bazo (linfocitos B) y las vainas periarteriales (linfocitos T) (Fig. 19a y Fig. 19b). Los ganglios linfáticos son pequeños, los folículos (linfocitos B) están ausentes y, las áreas corticales profundas (linfocitos T) e interfoliculares están desprovistas de linfocitos (Fig. 20a y Fig. 20b).



Figura 19a. Bazo de un potro normal de 50 días de edad. Obsérvese los folículos (áreas de linfocitos B) y las vainas linfocíticas periarteriolares (áreas de linfocitos T); flecha. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 19b. Bazo de un potro con PSCID. Obsérvese la ausencia de folículos y de vainas linfocíticas. H y E, x32 [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 20a. Nódulos linfáticos de un potro normal de 50 días de edad. Obsérvense los folículos (áreas de linfocitos B) y las áreas interfollicular y cortical profunda (áreas de linfocitos T). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -



Figura 20b. Nódulo linfático de un potro con PSCID. Obsérvense la ausencia de folículos y la ausencia de linfocitos de las áreas interfollicular y cortical profunda. H y E: x32 [41]. - Para ver esta imagen en su tamaño completo, diríjase al sitio [www.ivis.org](http://www.ivis.org). -

### Patología clínica y diagnóstico en los potros con PSCID

Studdert [41] estudio potrillos mayores de 5 semanas con enfermedad severa. Ninguno sobrevivió más de 2 semanas después del diagnóstico. La clave para realizar el diagnóstico antemortem fue la linfopenia. Los potros tenían de 0 a aproximadamente 500 linfocitos/mm<sup>3</sup>. Se sugiere que los recuentos de menos de 1000 linfocitos/mm<sup>3</sup> sean considerados diagnósticos. Se esperaría que los potros afectados fueran linfopénicos al nacimiento.

Inmunoglobulina M se sintetiza por el feto equino [4] y la ausencia de IgM en sangre de animales previo a la primera lactación apoyaría un diagnóstico de PSCID. Después del amamantamiento la IgG, IgM e IgA son demostrables en el suero del potro. A medida que estas inmunoglobulinas desaparecen no son reemplazadas, por lo que potros con PSCID se vuelven hipogamaglobulinémicos y probablemente a los 25 días la IgM estará ausente de su suero.

Mediciones *in vitro* de la función de linfocitos, como el estímulo por fitohemoaglutinina que mide la actividad de linfocitos T y B, son muy bajas [45]. Los niveles de complemento y sus funciones son aparentemente normales [45] así como lo son los números y funciones de monocitos y células polimorfonucleares [46] aunque estos últimos tipos celulares se encuentran frecuentemente elevados debido a la infección, particularmente en las fases terminales de la enfermedad.

En ausencia de un diagnóstico específico se han realizado tratamientos sintomáticos de potros de PSCID, con antibióticos de amplio espectro y gran costo. Si bien, estos pueden producir remisiones temporales no está justificados y es en vano.

Se ha intentado en estudios experimentales la reconstitución del sistema inmunológico mediante el trasplante de médula ósea [47-50] y otros tejidos [51]. El fracaso del trasplante bien emparentado de médula ósea entre hermanos [49] se atribuyó a una falta de conocimiento de los efectos adversos de fármacos citotóxicos, sobre todo la ciclohexamida que produce toxicidad renal, y que se utiliza para contrarrestar las reacciones del huésped contra el injerto y el desequilibrio electrolítico sobre todo la hipocalcemia. Los protocolos para el uso de fármacos inmunosupresores citotóxicos estaban basado en protocolos humanos que eran claramente inaplicables, debido a la citotoxicidad grandemente aumentada en el caballo. La mayoría de los intentos de trasplante han sido infructuosos con la excepción de los casos informados por Perryman y col., [50]. Estos ensayos de reconstitución están éticamente completamente injustificados para otro fin que no sean estudios experimentales a menos que se acompañen por la castración, ya que ellos producirían la supervivencia de un portador homocigote. El control de PSCID en los potros de raza árabe puede lograrse evitando cría de yeguas portadoras heterocigotas y sementales y esto se facilita ahora grandemente por la disponibilidad de una prueba para detectar portadores (VetGen [www.vetgen.com/scidref1.html](http://www.vetgen.com/scidref1.html)).

### Herencia de PSCID

Los potros con PSCID se han reconocido solamente en potros de raza pura ó parte árabes. El defecto se hereda por un gen simple autosomal recesivo [5,52]. El defecto genético en los potros con PSCID se ha identificado [53-56]. El desarrollo de los receptores específicos para el antígeno (epitope) en la superficie de linfocitos B y T, inmunoglobulina de superficie (sIg) y los receptores de células T (TCR) respectivamente, requiere la reestructuración por la recombinación somática de los genes V, D, J de las cadenas pesadas de inmunoglobulina, los genes V y J de las cadenas livianas y los genes  $\alpha/\beta$ ,  $\gamma/\delta$  de los TCRs. La enzima requerida para éstos eventos de recombinación, generalmente es denominada como complejo recombinasa, y consiste en varios componentes que incluyen dos endonucleasas, RAG1 y RAG2 (activación del gen por recombinación) que corta el ADN que entonces se repara por varios otros componentes que incluyen una subunidad catalítica de una proteína quinasa dependiente del ADN (ADN-PKcs). Este es el gen que es defectuoso en un cromosoma de yeguas y sementales portadores y en ambos cromosomas de potros con PSCID. Existe una mutación con cambio de marco

asociada con una supresión de cinco nucleótidos común a todos los caballos afectados y portadores. Los caballos con una copia del gen aparecen normales, mientras que los caballos con dos copias del gen manifiestan PSCID. Sondas de oligonucleótidos contra las formas normales y defectuosas de ADN-PKcs están disponible y se utilizan para el diagnóstico (genotipificación) de caballos normales, heterocigotas (portadores) y enfermos de PSCID.

Se estimó que aproximadamente el 2 al 3% de todos los potros purasangre de raza árabe en los Estados Unidos [52] y Australia [41] nacieron con PSCID, lo que corresponde a una proporción de portadores de  $\approx 30\%$ . Ésta es una proporción notablemente elevada para un defecto uniformemente letal. Hay evidencia clara de que la alta prevalencia es debida a un efecto de fundador cuyo origen data de  $\approx 1880$ s, probablemente también para ventaja del heterocigota y otras influencias. Datos más recientes de muestreos de 250 caballos de raza árabe, seleccionados al azar en los Estados Unidos, indicaron que la frecuencia del gen portador PSCID era 8.4% (21/250), lo que coincidiría con 0.18% (1/ 567) observado en potros de raza árabe con PSCID donde hay cría aleatoria de la población [57]. Con el análisis apropiado, esta tendencia descendente en la incidencia de PSCID debe continuar.

### **Conclusión**

En un sentido general los adenovirus son considerados como patógenos leves ó relativamente inconsecuentes. Tanto así que, tanto en medicina humana como en veterinaria, estos han sido muy favorecidos y promovidos como vectores para la transferencia de genes extraños en el contexto de vacunas genéticamente producidas y para la corrección en humanos de genes defectuosos. Algunos de estos esfuerzos han producido resultados inesperados y adversos [60]. En poblaciones normales de animales el cuadro respiratorio y la enfermedad gastrointestinal causada por adenovirus, probablemente puedan ocurrir sin que se le preste mucha atención ó se realice un diagnóstico etiológico preciso. Los estudios de adenovirus equino descritos aquí, particularmente aquellos estudios experimentales en potros SPF, nos recuerdan de manera pura y sin complicaciones que los adenovirus son realmente patógenos significativos. En los potros convencionales, aunque el virus se elimina dentro de una semana de infección más ó menos, la infección bacteriana secundaria oportunista, complicaría y prolongaría los cuadros respiratorios y entéricos iniciados por el adenovirus. AdVE1 juega un papel notable y dominante, contribuyendo a la muerte en los potros inmunodeficientes (PSCID). Estas observaciones sugieren la necesidad de ser cautelosos al promover los adenovirus como virus de patogenicidad generalmente insignificante y de ahí su utilización como vectores genéticamente diseñados para ser usados como portadores de genes extraños.

### **Agradecimientos**

El autor reconoce las contribuciones principales y esenciales de estudiantes de posgrado en muchos de los estudios de adenovirus equinos y de PSCID descritos en esta revisión. Estos estudiantes eran: Colin R. Wilks, Laurence J. Gleeson, Andrew M. Lew, Therese M. Campbell, Gerhard H. Reubel. Estamos agradecidos por la ayuda técnica proporcionada por Margaret H. Blackney, Anni Worl, Cynthia I. Brown y Nino P. Ficorilli. La ayuda financiera fue recibida del Fondo para la Investigación sobre el Equino del Club de Carreras Victoria, Racing Victoria, el Fondo Especial de Virología y La Sociedad Australiana de Caballos Arabes.

### **Bibliografía**

1. Studdert MJ, Wilks CR, Coggins L. Antigenic comparisons and serologic survey of equine adenoviruses. *Am J Vet Res* 1974; 35:693-699.
2. Studdert MJ. Equine Adenoviruses In: MJ Studdert, ed. *Virus Infections of Equines*. Amsterdam: Elsevier, 1996; 67-80.
3. Powell DG, Burrows R, Goodridge D. Respiratory viral infections among Thoroughbred horses in training during 1972. *Equine Vet J* 1974; 6:19-24.
4. McGuire TC, Poppie MJ. Hypogammaglobulinemia and thymic hypoplasia in horses: a primary combined immunodeficiency disorder. *Infect Immun* 1973; 8:272-277.
5. Thompson DB, Studdert MJ, Beilharz RG, et al. Inheritance of a lethal immunodeficiency disease of Arabian foals. *Aust Vet J* 1975; 51:109-113.
6. Studdert MJ, Blackney MH. Isolation of an adenovirus antigenically distinct from equine adenovirus type 1 from diarrheic foal feces. *Am J Vet Res* 1982; 43:543-544.
7. Fatemie NS, Marusyk R. Biophysical and serologic comparison of four equine adenovirus isolates. *Am J Vet Res* 1979; 40:521-528.
8. Sheppard M, Drysdale SM, Studdert MJ. Restriction enzyme maps for equine adenovirus 1 genome. *Vet Microbiol* 1992; 31:343-349.
9. Reubel GH, Studdert MJ. Sequence analysis of equine adenovirus 2 hexon and 23K proteinase genes indicates a

- phylogenetic origin distinct from equine adenovirus 1. *Virus Res* 1997; 50:41-56.
10. Reubel GH, Studdert MJ. Identification, cloning and sequence analysis of the equine adenovirus 1 hexon gene. *Arch Virol* 1997; 142:1193-1212.
  11. Dutta SK. Isolation and characterization of an adenovirus and isolation of its adenovirus-associated virus in cell culture from foals with respiratory tract disease. *Am J Vet Res* 1975; 36:247-250.
  12. Wilks CR, Studdert MJ. The characterisation of an equine adenovirus. *Aust Vet J* 1973; 49:456-459.
  13. Studdert MJ. Antigenic homogeneity of equine adenoviruses. *Aust Vet J* 1978; 54:263-264.
  14. McChesney AE, England JJ, Whiteman CE, et al. Experimental transmission of equine adenovirus in Arabian and non-Arabian foals. *Am J Vet Res* 1974; 35:1015-1023.
  15. Konishi SI, Harasawa R, Mochizuki M, et al. Studies on equine adenovirus. I. Characteristics of an adenovirus isolated from a Thoroughbred colt with pneumonia. *Jap J Vet Sci* 1977; 39:117-125.
  16. Moorthy ARS, Spradbrow PB. Adenoviral infection of Arab foals with respiratory tract disease. *Zentralbl Veterinarmed* 1978; 25:469-477.
  17. Gleeson LJ, Studdert MJ, Sullivan ND. Pathogenicity and immunologic studies of equine adenovirus in specific-pathogen-free foals. *Am J Vet Res* 1978; 39:1636-1642.
  18. Powell DG, Burrows R, Spooner PR, et al. A study of infectious respiratory disease among horses in Great Britain, 1971-1976. In: Bryans JT and Gerber H, ed. *Equine Infectious Diseases*. Princeton, New Jersey: Vet Publications Inc., 1978; 451-459.
  19. Webb RF, Knight PR, Walker KH. Involvement of adenovirus in pneumonia in a Thoroughbred foal. *Aust Vet J* 1981; 57:142-143.
  20. Petzoldt K, Schmidt R. Nachweis von Adenoviruspripartikeln beim Pferd. *Arch Ges Virusforsch* 1971; 35:392-394.
  21. Harden TJ, Pascoe RR, Spradbrow PB, et al. The prevalence of antibodies to adenoviruses in horses from Queensland and New South Wales. *Aust Vet J* 1974; 50:477-482.
  22. Wilks CR, Studdert MJ. Isolation of an equine adenovirus. *Aust Vet J* 1972; 48:580-581.
  23. McChesney AE, England JJ. Equine adenoviral infection: pathogenesis of experimentally and naturally transmitted infection In: Bryans JT and Gerber H, ed. *Equine Infectious Diseases*. Princeton, New Jersey: Vet Publications Inc., 1978; 144-145.
  24. Studdert MJ, Mason RW, Patten BE. Rotavirus diarrhoea of foals. *Aust Vet J* 1978; 54:363-364.
  25. Burrows R, Goodridge D. Observations of picornavirus, adenovirus, and equine herpesvirus infections in the Pirbright pony herd In: Bryans JT and Gerber H, ed. *Equine Infectious Diseases*. Princeton, New Jersey: Vet Publications Inc., 1978; 155-164.
  26. Edington N, Wright JA, Patel JR, et al. Equine adenovirus 1 isolated from cauda equina neuritis. *Res Vet Sci* 1984; 37:252-254.
  27. Campbell TM, Studdert MJ. In vitro blastogenesis of equine lymphocytes by inactivated equine adenovirus type 1 antigen. *Am J Vet Res* 1982;43: 1922-1925.
  28. Lew AM, Smith HV, Studdert MJ. Development and preliminary testing of an inactivated equine adenovirus vaccine. *Am J Vet Res* 1979;40: 1707-1712.
  29. Darbyshire JH, Pereira HG. An adenovirus precipitating antibody present in some sera of different animal species and its association with bovine respiratory disease. *Nature* 1964; 201:895-897.
  30. Afshar M. The occurrence of precipitating antibodies to bovine adenovirus in sera of farm animals and man in Iran. *Vet Rec* 1969; 84:571-572.
  31. Todd JD. Comments on rhinoviruses and parainfluenza viruses of horses. *J Am Vet Med Assoc* 1969; 155:387-390.
  32. Timoney PJ. Adenovirus precipitating antibodies in the serums of some domestic animal species in Ireland. *Brit Vet J* 1971; 127:567-571.
  33. Dynon K, Varrasso A, Ficorilli N, et al. Identification of equine herpesvirus 3 (equine coital exanthema virus), equine gammaherpesviruses 2 and 5, equine adenoviruses 1 and 2, equine arteritis virus and equine rhinitis A virus by polymerase chain reaction. *Aust Vet J* 2001; 79:695-702.
  34. Farina R, Ceccarelli A, Mani P. A serological survey of equine adenovirus in Italy In: Bryans JT and Gerber H, ed. *Equine Infectious Diseases*. Princeton, New Jersey: Vet Publications Inc., 1978; 151-154.
  35. Kamada M. Comparison of the four serological tests for detecting antibodies against equine adenovirus. *Exp Rep Equine Health Lab* 1978; 15:91-96.
  36. Horner GW, Hunter R. Isolation of two serotypes of equine adenovirus from horses in New Zealand. *NZ Vet J* 1982; 30:62-64.
  37. Johnston KG, Hutchins DR. Suspected adenovirus bronchitis in Arab foals. *Aust Vet J* 1967; 43:600.
  38. McChesney AE, England JJ, Adcock JL, et al. Adenoviral infection in suckling Arabian foals. *Vet Path* 1970; 7:547-565.

39. McChesney AE, England JJ. Adenoviral infection in foals. *J Am Vet Med Assoc* 1973; 162:545-549.
40. Perryman LE. Primary immunodeficiencies of horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2000; 16:105-116, vii.
41. Studdert MJ. Primary, severe, combined immunodeficiency disease of Arabian foals. *Aust Vet J* 1978; 54:411-417.
42. Poppie MJ, McGuire TC. Combined immunodeficiency with failure of colostral immunoglobulins transfer in foals. *Vet Rec* 1976; 99:44-46.
43. Mair TS, Taylor FGR, Harbour DA, et al. Concurrent cryptosporidium and coronavirus infection in an Arabian foal with combined immunodeficiency syndrome. *Vet Rec* 1990; 126:127-130.
44. McGuire TC, Banks KL, Davis WC. Alterations of the thymus and other lymphoid tissue in young horses with combined immunodeficiency. *Am J Pathol* 1976; 84:39-54.
45. McGuire TC, Banks KL, Poppie MJ. Combined immunodeficiency in horses: characterization of the lymphocyte defect. *Clin Immunol Immunopathol* 1975; 3:555-566.
46. Banks KL, McGuire TC. Surface receptors on neutrophils and monocytes from immunodeficient and normal horses. *Immunology* 1975; 28:581-588.
47. Ardans AA, Trommershausen-Smith A, Osburn BI, et al. Immunotherapy in two foals with combined immunodeficiency, resulting in graft versus host reaction. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 170:167-175.
48. Campbell TM, Studdert MJ. Reconstitution of primary, severe, combined immunodeficiency in man and horse. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1983; 6:101-114.
49. Campbell TM, Studdert MJ, Ellis WM, et al. Attempted reconstitution of a foal with primary severe combined immunodeficiency. *Equine Vet J* 1983; 15:233-237.
50. Perryman LE, Bue CM, Magnuson NS, et al. Immunologic reconstitution of foals with combined immunodeficiency. *Vet Immunol Immunopathol* 1987; 17:495-508.
51. Perryman LE, Buening GM, McGuire TC, et al. Fetal tissue transplantation for immunotherapy of combined immunodeficiency in horses. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 12:238-251.
52. Poppie MJ, McGuire TC. Combined immunodeficiency in foals in Arabian breeding: evaluation of mode of inheritance and estimation of prevalence of affected foals and carrier mares and stallions. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 170:31-33.
53. Wiler R, Leber R, Moore BB, et al. Equine severe combined immunodeficiency: a defect in V(D)J recombination and DNA-dependent protein kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:11485-11489.
54. Shin EK, Perryman LE, Meek K. A kinase-negative mutation of DNA-PK(CS) in equine SCID results in defective coding and signal joint formation. *J Immunol* 1997; 158:3565-3569.
55. Shin EK, Perryman LE, Meek K. Evaluation of a test for identification of Arabian horses heterozygous for the severe combined immunodeficiency trait. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211:1268-1270.
56. Shin EK, Rijkers T, Pastink A, et al. Analyses of TCRB rearrangements substantiate a profound deficit in recombination signal sequence joining in SCID foals: implications for the role of DNA-dependent protein kinase in V(D)J recombination. *J Immunol* 2000; 164:1416-1424.
57. Bernoco D, Bailey E. Frequency of the SCID gene among Arabian horses in the USA. *Anim Genet* 1998; 29:41-42.
58. Gleeson LJ. In vivo and in vitro studies on equine adenovirus. MVSc Thesis, School of Veterinary Science, The University of Melbourne, 1976.
59. Valentine RC, Pereira HG. Antigens and structure of the adenovirus. *J Mol Biol* 1965; 13:13-20.
60. Studdert MJ. Veterinary perspective on gene therapy with adenoviruses. *Science* 2000;287:973-974

Derechos Reservados. Este documento está disponible en [www.avis.org](http://www.avis.org). Documento No. B0325.0303.ES.

