



El Virus del Distemper Canino, ¿Podría ser una zoonosis?

Canine Distemper Virus, Could It Be a Zoonosis?

•••••
✉ Noemí B. Rodas¹, Gisselle Barra², Abel E. Vasquez^{2,3}

✉ 1 Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de recursos naturales, Universidad Santo Tomás, Santiago; 2 Sección de Biotecnología, Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos, Innovación y Desarrollo, Instituto de Salud Pública de Chile; 3 Departamento de Investigación, Postgrado y Educación Continua (DIPEC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Alba, Santiago, Chile.

✉ **Autor para correspondencia:** Abel Vasquez Email: avasquez@ispch.cl

RESUMEN

El Virus del Distemper Canino es una enfermedad de distribución mundial que afecta principalmente a perros y una amplia variedad de animales. Existen vacunas en base a virus vivos, que se han desarrollado con variantes del virus que se han aislados en países desarrollados, lo cual no siempre confiere la protección inmunológica necesaria para proteger frente a las variantes locales del virus. El desarrollo de vacunas de subunidades en base a proteínas conservadas del virus es un área en desarrollo y una vacuna mucosal sería una excelente alternativa a las vacunas disponibles en la actualidad.

El virus infecta a las células del sistema inmune y se replica en los ganglios linfáticos, donde interacciona con el receptor CD150, conocido por la sigla en inglés de SLAM, que es exclusivo de células del sistema inmune, pero también infecta otras células y órganos, lo que indica que es ligando de otros receptores celulares. Se ha descrito mutaciones del virus que son más agresivas y evaden de mejor forma el sistema inmune, pero además, se ha descrito nuevas variantes del virus que podrían tener afinidad a otros receptores celulares y se ha observado la capacidad de infectar a células humanas en cultivos y podrían ser potencialmente zoonóticos para el humano, por lo que es recomendable hacer una vigilancia de los virus que circulan en las diferentes regiones del mundo y estar atentos a las diferentes mutaciones que se puedan generar.

Palabras Claves:

Virus del moquillo canino; perro; zoonosis.

Keywords:

Canine Distemper Virus; dog; zoonotic.

ABSTRACT

Canine Distemper Virus is a worldwide disease that mainly affects dogs and a wide variety of animals. There are vaccines based on live viruses, which have been developed with variants of the virus that have been isolated in developed countries, which does not always confer the necessary immunological protection to protect against local variants of the virus. The development of subunit vaccines based on conserved virus proteins is a developing area and a mucosal vaccine would be an excellent alternative to currently available vaccines.

The virus infects cells of the immune system and replicates in the lymph nodes, where it interacts with the CD150 receptor, known by the acronym of SLAM, which is exclusive to cells of the immune system, but also infects other cells and organs, which indicates that it is a ligand for other cell receptors. Mutations of the virus have been described that are more aggressive and evade the immune system in a better way, but in addition, new variants of the virus that could have affinity to other cell receptors have been described and the ability to infect human cells in cultures has been observed and they could potentially be zoonotic for humans, so it is advisable to



•••••
Copyright © 2020. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

•••••
Conflicto de Interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés

•••••
Financiamiento. Los autores declaran ser funcionarios del Instituto de Salud Pública, no habiendo obtenido remuneración ni compensación económica alguna por la elaboración de este artículo.

VIRUS DISTEMPER CANINO

El virus del distemper canino (VDC), también conocido como “moquillo canino” o Enfermedad de Carré, es una enfermedad de distribución mundial (1), siendo la más contagiosa y letal que se presenta en perros (2), canidos salvajes (3,4) y una amplia variedad de animales como mapaches (5), pandas rojos, osos negros, pandas gigantes (6) y grandes felinos como leones, tigres y otras especies carnívoras.(7). Además, se han descrito infecciones letales en especies no carnívoras como las pecaríes (8) y los primates no humanos (9), lo que demuestra la notable capacidad del patógeno para cruzar las barreras de las especies. La amplia y creciente gama de hospedadores de VDC y su mantenimiento dentro del reservorio de vida silvestre dificulta considerablemente la erradicación de enfermedades (10).

Los perros se infectan por vía inhalatoria por el VDC y desarrollan la enfermedad dependiendo la edad, estado inmunológico y virulencia de la cepa (11).

El VDC se replica en el tejido linfóide del tracto respiratorio superior, infectando a monocitos y macrófagos, quienes propagan el virus. El periodo de incubación dependiendo de las variables descritas anteriormente, se ha descrito entre una a cuatro semanas, donde se manifiesta una fiebre bifásica característica y una infección generalizada de los tejidos linfoides con depleción linfóide, linfopenia y fiebre transitoria. Posteriormente y como una consecuencia de la inmunosupresión profunda se observa necrosis, apoptosis y disfunción de los leucocitos, que se manifiesta con fiebre alta e infección de tejidos parenquimatosos como el tracto respiratorio, el tracto digestivo, la piel y el sistema nervioso central (SNC) (12,13). Los signos neurológicos dependen de la distribución viral en el SNC e incluyen hiperestesia, rigidez cervical, convulsiones, signos cerebelosos y vestibulares, así como paraparesia o tetraparesia con ataxia sensorial. La muerte se asocia principalmente a signos neurológicos e inmunosupresión profunda y muerte (14).

La recuperación depende de la respuesta inmune del huésped, que dependerá principalmente de la vacunación y del bienestar animal. Una estimulación del sistema inmune que induzca una respuesta humoral y celular débil, se asocia a la muerte y conducen a la propagación y persistencia del virus (15).

El VDC Pertenece a la familia *Paramixoviridae* y al género *Morbillivirus*, es pleomorfo, su genoma viral está compuesto por ARN lineal, monocatenario de sentido negativo, no segmentado y envuelto. Contiene Dentro de su composición contiene 6 proteínas estructurales, denominadas nucleocápside (N), fosfo (P), grande (L), matriz (M), hemaglutinina (H) y proteína de fusión (F), y dos proteínas accesorias no estructurales. (C y V) que se encontraron como unidades extratranscripcionales dentro del gen P (16).

La proteína H es objeto de estudio para conocer la variabilidad y evolución del Virus del Distemper Canino, ya que se considera que es el gen mas variable genéticamente

con una diferencia de hasta el 11% de nucleótidos entre cepas de este virus. Es por esto que se han realizado estudios filogenéticos en base a la secuencia completa de la proteína H de varias cepas detectadas en distintas ubicaciones geográficas y se han encontrado 17 genotipos distintos: America-1, America-2 a 5, Artico, *Rockborn-like*, Asia-1 a 4, África-1 y 2, Fauna europea, Europa / Sudamérica-1, Sudamérica-2 y 3. (17). En Chile se han realizado estudios que evidencian al año 2013 existirían al menos dos linajes de los antes mencionados que son: Europa y America-1 (18).

VACUNAS

En Chile las vacunas se utilizan vacunas vivas y en base a un calendario de vacunación que contempla regularmente las vacunas Séxtuple (NOBIVAC® DAPPvL2) y Óctuple (NOBIVAC® DAPPvL2+ Cv) que ambas utilizan la cepa Distemperoide, se administran 3 dosis y luego una revacunación anual, en ocasiones igual se puede utilizar la vacuna Puppy (NOBIVAC® PUPPY DP) que contiene la cepa Onderstepoort, esta se suele utilizar en animales que han estado mas expuestos al virus, se administra a las 4–6 semanas y luego se continua con el calendario regular con séxtuple u óctuple. (19).

Aun así con este plan de vacunación, se han reportado varios casos de animales contagiados con Virus del Distemper Canino, ya teniendo administrada la vacuna, como por ejemplo en Dichato el año 2010 se encontró una positividad del 48.1% de los perros que tenían antecedentes de al menos tener una dosis de la vacuna (20).

Uno de los principales problemas de las vacunas polivalentes es que si bien estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes, la distribución es buena a nivel sérico pero su difusión a superficies mucosas es limitada, debido a la variabilidad genética, es decir, polimorfismo del virus lo que hace que hayan diferencias genéticas en las cepas que forma parte de la vacuna y las cepas que han causado brotes epidémicos tanto en caninos domésticos como silvestres (21). Lo que hace necesario el desarrollo y aplicación de vacunas con cepas que realmente estén circulando según el polimorfismo propio del territorio geográfico.

NUEVAS VACUNAS EN DESARROLLO

El virus del Distemper Canino se compone por 6 proteínas, entre ellas nos encontramos con la proteína H también llamada Hemaglutinina que promueve la fusión virus-célula y la proteína de fusión o proteína F que está encargada de la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula del hospedero (22). Estas proteínas han sido objeto de investigación por sus características, pero se ha demostrado que el gen de la proteína H es el mas variable entre las cepas del Virus del Distemper Canino, lo que se asocia con mayores variaciones genético-antigenéticas en comparación con otros



genes del Distemper Canino (23) por lo que no es la proteína de primera elección para el desarrollo de nuevas vacunas.

El VDC es un virus de RNA monocatenario con un genoma pequeño que presenta recombinaciones en altas tasas, lo que sumado a la falta de autocorrección de la polimerasa viral de los virus de ARN, da como resultado un virus con rápida evolución, sin embargo, al comparar las tasas evolutivas de la proteína H y F se ha descrito que la proteína F presenta una menor frecuencia de sustituciones genómicas (24).

La proteína de Fusión (F) se ubica en la cara externa del virus junto con la proteína H, es una glicoproteína tipo 1 que es sintetizada como pre-proteína de 662 aminoácidos, esta constituida por dos subunidades originadas a partir de un precursor llamado proteína pre-Fo. La traducción de esta proteína puede comenzar en el codón de inicio AUG1 o en el segundo codón AUG61, se trasladan al retículo endoplasmático y se dividen en los aminoácidos 135 y 136 por una peptidasa de señal celular, produciendo el segundo precursor Fo inmaduro y un péptido señal de 75 o 135 aminoácidos dependiendo del codón de iniciación, posteriormente el Fo se glicosila y se divide en 3 subunidades mediante furina y Serina-proteasa celular que actúa en Golgi, generando complejos activos que contienen las subunidades F1 y F2 unidas por un enlace disulfuro. Cuando la proteína F ya está plegada y procesada a la membrana plasmática representa la estructura potencialmente activa. La fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula huésped ocurre a través de complejos de pre-fusión F activado, los que se repliegan a un estado intermedio llamado estructura intermedia pre-horquilla (PHI), esta va a impulsar el péptido señal hacia la célula diana, luego PHI sufre reordenamientos estructurales logrando un estado estable y de baja energía que se asocia con la fusión de membranas. (25).

Existen estudios en los que se ha demostrado que la inmunidad bloquea la replicación del virus y previene la aparición de síntomas después de la replicación del virus, lo que sugiere que el antígeno F sí podría ser suficiente para actuar como inmunógeno para la protección contra el virus del Distemper Canino. (26).

El desarrollo de una vacuna mucosal sería interesante de evaluar y como probiótico es una buena alternativa, estimulan una buena respuesta inmune celular y su producción es de baja complejidad. (27-30).

EL VDC Y ZOONOSIS

El VDC infecta inicialmente a las células linfoides y se replica de manera eficiente en los ganglios linfáticos, donde interactúa con el receptor CD150, conocido por la sigla en inglés de SLAM, que es exclusivo de células del sistema inmune. Pero en una segunda etapa de la infección, se disemina a pulmones, riñones, tracto gastrointestinal, endotelio vascular y el cerebro, por lo que podrían existir otros receptores para el VDC además de SLAM (CD150) (31).

En el año 2019 se describió un brote de VDC en China, la cepa aislada se denominó HN19 y se observó una menor respuesta de anticuerpos neutralizantes. El análisis filogenético de la hemaglutinina viral (H) y el genoma completo mostró altas identidades con cepas similares a una cepa que mató a los pandas menores en China en 1997, pero bajas identidades con Cepas America-1 (cepas vacunales). Lo más importante es que se observó en HN19 un intercambio de aminoácidos distinto en la proteína H en la posición 540 Asp → Gly (D540G), que confiere al VDC una capacidad mejorada para adaptarse y utilizar el receptor humano. Este estudio representa el primer brote informado de una infección por cepa de VDC que puede conferir un mayor potencial zoonótico (32).

Dentro de la vigilancia de enfermedades zoonóticas, los murciélagos son estudiados por ser importantes reservorios de muchos virus con potencial zoonótico, ejemplo de esto son el SARS-CoV-2, el virus del Ébola y el virus Nipah que han causado epidemias y pandemias mortales cuando se propagan de los murciélagos a las poblaciones de humanos y animales. El 2021 se describió en Brasil un nuevo morbilivirus de una especie de murciélago vespertilionido (*Myotis riparius*), que se denominó *myotis bat morbillivirus* (MBaMV). Este virus se replicó de manera eficiente en células mieloides humanas primarias, pero no en células linfoides. Además, MBaMV se replicó en células epiteliales humanas y utilizó NECTIN4 humana. La capacidad inusual de MBaMV para infectar y replicarse en algunas células humanas que son críticas para la patogénesis y transmisión de MeV. Esto plantea el espectro de la transmisión zoonótica de un morbilivirus de murciélago (33).

En Chile no existe un Sistema de vigilancia del VDC aislados clínicos desde perros y mucho menos desde murciélagos, lo cual debería ser considerado para reaccionar a tiempo en materia de salud pública ante la eventual emergencia de una nueva variante del VDC que pueda infectar a humanos y tener un potencial zoonótico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lempp C., Spitzbarth I., Puff C., Cana A., Kegler K., Techangamsuwan S., Baumgärtner W., Seehusen F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*. 2014;6:2571–2601
2. Beineke A., Puff C., Seehusen F., Baumgärtner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2009;127:1–18
3. Müller A., Silva E., Santos N., Thompson G. Domestic dog origin of canine distemper virus in free-ranging wolves in Portugal as revealed by hemagglutinin gene characterization. *J. Wildl. Dis.* 2011;47:725–729
4. Di Sabatino D., Lorusso A., Di Francesco C.E., Gentile L., Di Pirro V.,

- Bellacicco A.L., Giovannini A., Di Francesco G., Marruchella G., Marsilio F., Savini G. Arctic lineage-canine distemper virus as a cause of death in Apennine wolves (*Canis lupus*) in Italy. *PLoS One*. 2014;9
5. Rentería-Solís Z., Förster C., Aue A., Wittstatt U., Wibbelt G., König M. Canine distemper outbreak in raccoons suggests pathogen interspecies transmission amongst alien and native carnivores in urban areas from Germany. *Vet. Microbiol*. 2014;174:50–99
6. Stephenson N., Higley J.M., Sajecki J.L., Chomel B.B., Brown R.N. Foley JE demographic characteristics and infectious diseases of a population of American black bears in Humboldt County, California. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15:116–123
7. Terio K.A., Craft M.E. Canine distemper virus (CDV) in another big cat: should CDV be renamed carnivore distemper virus? *mBio*. 2013;4:e00702–e00713
8. Appel M.J., Reggiardo C., Summers B.A., Pearce-Kelling S., Maré C.J., Noon T.H., Reed R.E., Shively J.N., Orvell C. Canine distemper virus infection and encephalitis in javelinas (Collared peccaries) *Arch. Virol*. 1991;119:147–152
9. Qiu W., Zheng Y., Zhang S., Fan Q., Liu H., Zhang F., Wang W., Liao G., Hu R. Canine distemper outbreak in rhesus monkeys, China. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1541–1543
10. Beineke A, Baumgärtner W, Wohlsein P. Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One Health*. 2015 Sep 13;1:49-59. doi: 10.1016/j.onehlt.2015.09.002
11. Lempp C., Spitzbarth I., Puff C., Cana A., Kegler K., Techangamsuwan S., Baumgärtner W., Seehusen F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*. 2014;6:2571–2601
12. Krakowka S., Higgins R.J., Koestner A. Canine distemper virus: review of structural and functional modulations in lymphoid tissues. *Am. J. Vet. Res*. 1980;41:284–292
13. Qeska V., Barthel Y., Herder V., Stein V.M., Tipold A., Urhausen C., Günzel-Apel A.R., Rohn K., Baumgärtner W., Beineke A. Canine distemper virus infection leads to an inhibitory phenotype of monocyte-derived dendritic cells in vitro with reduced expression of co-stimulatory molecules and increased interleukin-10 transcription. *PLoS One*. 2014;9
14. von Rügen E.L., Avemary J., Zellinger C., Algermissen D., Bock P., Beineke A., Baumgärtner W., Stein V.M., Tipold A., Potschka H. Distemper virus encephalitis exerts detrimental effects on hippocampal neurogenesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2012;38:426–442).
15. Lempp C., Spitzbarth I., Puff C., Cana A., Kegler K., Techangamsuwan S., Baumgärtner W., Seehusen F. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*. 2014;6:2571–2601
16. C. Orvell, Structural polypeptides of canine distemper virus, *Arch. Virol*. 66 (1980) 193–206
17. Rendon-Marín, S., Da Fontoura, R., Wageck, C., & Ruiz-Saenz, J. (2019). Tropismo y patogenia molecular del virus del moquillo canino. *Virology Journal*, 1-27.
18. Salas, V. (2013). Analisis filogenetico del gen de la hemaglutinina del Virus Distemper Canino en perros infectados naturalmente en Chile. Tesis para a profesional medico veterinario. Universidad de Chile., Santiago
19. Subsecretaría de Desarrollo Regional y administrativo. (2018). Guía de Protocolos Médicos. Santiago: [s.n.].
20. Garde, E., Peréz, G., Acosta, G., & Bronsvort, B. (2013). Characteristics of a Canine Distemper Virus Outbreak in Dichato, Chile following the February 2010 Earthquake. *Journal animals*, 3, 843 – 854
21. Céspedes, P., & Navarro, O. (2010). Modulación de la respuesta inmune durante la infección por Virus Distemper Canino: implicancias terapéuticas y en el desarrollo de vacunas. *Arch. Med. Vet.*, 42, 15 – 28
22. von Messling, V., Cattaneo, R., 2003. N-linked glycans with similar location in the fusion protein head modulate paramyxovirus fusion. *J. Virol*. 77, 10202–10212. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.19.10202-10212.2003>),
23. Rendon-Marín, S., Da Fontoura, R., Wageck, C., & Ruiz-Saenz, J. (2019). Tropismo y patogenia molecular del virus del moquillo canino. *Virology Journal*, 1-27).
24. Duque-Valencia J, Diaz FJ, Ruiz-Saenz J. Phylogenomic Analysis of Two Co-Circulating Canine Distemper Virus Lineages in Colombia. *Pathogens*. 2019 Dec 27;9(1):26. doi: 10.3390/pathogens9010026
25. Kalbermatter D, Shrestha N, Gall FM, Wyss M, Riedl R, Plattet P, Fotiadis D. Cryo-EM structure of the prefusion state of canine distemper virus fusion protein ectodomain. *J Struct Biol X*. 2020 Feb 29;4:100021. doi: 10.1016/j.jysbx.2020.100021
26. Tizzano MA, Sguazza GH, Picotto LD, Echeverría MG, Pecoraro MR, The cloning of the virus envelope glycoprotein F of canine distemper virus expressed in *Pichia pastoris*, *Microbial Pathogenesis* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104094>
27. Moradi-Kalbolandi, S., Majidzadeh-A, K., Abdolvahab, M. H., Jalili, N., & Farahmand, L. (2021). The Role of Mucosal Immunity and Recombinant Probiotics in SARS-CoV2 Vaccine Development. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 1–15. 39
28. Taghinezhad-S, S.; Mohseni, A.H.; Bermúdez-Humarán, L.G.; Casolaro, V.; Cortes-Perez, N.G.; Keyvani, H.; Simal-Gandara, J. Probiotic-Based Vaccines May Provide Effective Protection against COVID-19 Acute Respiratory Disease. *Vaccines* 2021, 9, 466. 40
29. Engchanil, C. Construction of the Recombinant Probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus fermentum* Expressing the Codon-Optimized M2e: HBc Fusion Gene. *J. Med. Assoc. Thai*. 2016, 99, S9–S18. 41
30. DA Diaz-Dinamarca, CF Hernandez, DF Escobar, GA Muñoz, JF Badilla, DA Soto, RA Manzo, F Carrión, AM. Kalergis, AE Vasquez*. Mucosal vaccination with *Lactococcus lactis* secreting Surface Immunological Protein induces a humoral and cellular immune protection against *Streptococcus agalactiae* in a murine model. 2020 Mar 26;8(2). pii: E146. doi: 10.3390/vaccines8020146
31. Sato H, Yoneda M, Honda T and Kai C (2012) Morbillivirus recep- tors



and tropism: multiple pathways for infection. *Front. Microbio.* 3:75. doi: 10.3389/fmicb.2012.00075

32. Shi N, Zhang L, Yu X, Zhu X, Zhang S, Zhang D and Duan M (2021) Insight Into an Outbreak of Canine Distemper Virus Infection in Masked Palm Civets in China. *Front. Vet. Sci.* 8:728238. doi: 10.3389/fvets.2021.728238

33. Lee B, Ikegame S, Carmichael J, Wells H, Furler R, Acklin J, Chiu HP, Oguntuyo K, Cox R, Patel A, Kowdle S, Stevens C, Eckley M, Zhan S, Lim J, Hashiguchi T, Durigon EL, Schountz T, Epstein J, Plemper R, Daszak P, Anthony S. Zoonotic potential of a novel bat morbillivirus. *Res Sq [Preprint]*. 2021 Sep 29:rs.3.rs-926789. doi: 10.21203/rs.3.rs-926789/v1.