

Toyocerin® (*Bacillus cereus* var. *toyoi*): efecto adyuvante a vacunas frente a la gripe porcina y a *Mycoplasma* *hyopneumoniae* en lechones

Mireia Higuera¹, Marisol Castillo² y Alfred Blanch^{1,2}

¹Andersen S.A.,

²Rubinum S.A., Av. De la Llana 123, 08191 Rubí (Barcelona)





Introducción

La flora bacteriana comensal no sólo juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud intestinal y en el desarrollo del sistema inmune asociado al intestino sino que, además, se ha demostrado que la colonización bacteriana del intestino también puede influir sobre las respuestas inmunes sistémicas (McGhee *et al.*, 1992; Tanaka y Ishikawa, 2004). Este fenómeno abre una puerta a la administración conjunta de probióticos y vacunas, con el fin de potenciar la eficacia de las últimas. En estudios clínicos con animales de experimentación y con humanos se ha demostrado que la ingesta de probióticos, paralela a la administración de ciertas vacunas, deriva en un efecto adyuvante del probiótico a la vacuna (Olivares *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2008).

Aunque el uso de probióticos como aditivos zootécnicos en alimentación animal se ha generalizado en los últimos años, la novedosa estrategia terapéutica introducida en medicina humana de administrar probióticos vía oral como tratamiento coadyuvante a ciertas vacunaciones, todavía no es común en veterinaria.

En el presente artículo se revisan resultados pioneros en este campo, recientemente publicados por veterinarios alemanes en "Veterinary Immunology and Immunopathology", sobre el uso del probiótico Toyocerin® (*Bacillus cereus var. toyoi*) en alimentación de lechones como tratamiento coadyuvante a la vacuna frente a gripe porcina y *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Antecedentes

El uso de Toyocerin® como aditivo zootécnico estabilizador de la flora intestinal en dietas para porcino, y en particular para lechones, ha sido ampliamente estudiado en las dos últimas décadas, habiéndose demostrado sobradamente que la acción probiótica de este aditivo contribuye a aumentar la ganancia de peso diaria, a mejorar el índice de conversión, a reducir de la incidencia de heces líquidas y diarreas post-destete y a reducir la mortalidad (Gedek *et al.*, 1993; Kirchgessner *et al.*, 1993; Alexopoulos *et al.*, 2001;



Imagen: Berta García

Baum *et al.*, 2002; Taras *et al.*, 2005; Morales *et al.*, 2005; Aratzamendi *et al.*, 2006).

En esta década, una serie de trabajos en el campo de inmunología veterinaria (Taras *et al.*, 2005; Schareck, *et al.*, 2006, 2007) han demostrado que Toyocerin® potencia una aceleración del desarrollo del sistema inmune asociado al epitelio intestinal en lechones provenientes de madres alimentadas con dietas suplementadas con este probiótico, presentando dichos lechones una alta proporción de linfocitos T CD8+ a nivel de la mucosa yeyunal y placas de Peyer, ya antes del destete. Esta observación fue de especial importancia ya que concentraciones elevadas de este tipo de linfocitos no es normal encontrarlas a nivel de la mucosa intestinal antes de los dos meses de vida.

Se ha demostrado que la acción del Toyocerin contribuye, entre otras, a aumentar la ganancia de peso diaria, a frenar las diarreas y a reducir la mortalidad.



Imagen: Berta Garcia

En estos mismos estudios, la suplementación de la dieta con Toyocerin® también aumentó la concentración de linfocitos CD25* y células T $\gamma\delta$ a nivel de la lámina propia de los lechones, efecto igualmente indicativo de un temprano desarrollo del sistema inmune asociado al intestino. El efecto inmuno estimulador de Toyocerin® a nivel intestinal también se reflejó en la inmunidad adquirida, presentando los animales que ingirieron este probiótico, una mayor proporción de IgA a nivel intestinal (Scharek et al., 2007). Una de las conclusiones de mayor relevancia en estos estudios inmunológicos fue que, a pesar de que Toyocerin® actúe como acelerador del desarrollo del sistema inmune en lechones, la acción de este probiótico no llega a generar inflamación en la mucosa intestinal. La alta eficacia de la acción probiótica e inmuno-estimuladora de Toyocerin® no deriva en reacciones de tipo inflamatorio, hecho que hace de este producto un estabilizador de elección.

Efecto adyuvante a vacunas

La immunoestimulación a nivel local observada en los estudios de Taras et al. (2005) y Schareck et al. (2006, 2007) fue la base para

la hipótesis planteada por el Dr. Schierack de la Universidad Libre de Berlín: "Si este probiótico puede modular la respuesta inmune en el intestino, modulando la concentración y perfil de las células inmunitarias en la mucosa, ello se debería reflejar también a nivel sistémico y, en concreto, en situaciones donde se espera una respuesta de este sistema, como es el caso de las vacunaciones".

En base a esta hipótesis, el equipo de Berlín inició un proyecto de investigación con el objetivo de estudiar el posible efecto adyuvante de la ingesta de Toyocerin® a las vacunaciones frente la gripe porcina y frente a *Mycoplasma*. A continuación pasamos a revisar los novedosos resultados derivados de tal proyecto (Schierack et al., 2007).

Tanto para el estudio del efecto del probiótico sobre la respuesta a la vacuna de la gripe como para el estudio del efecto sobre la vacuna del *Mycoplasma*, se utilizaron animales que, además de recibir 1×10^6 esporas de *B. cereus* var. *toyoi* (Toyocerin®) en su dieta, venían de camadas cuyas madres también habían ingerido este probiótico durante la gestación y la lactación de los animales en estudio. Es importante señalar que el proyecto, si bien fue realizado y monitorizado con





el mayor rigor científico, se realizó en condiciones comerciales para así poder otorgar un valor práctico a los resultados.

En el caso de la gripe porcina se administró vía intramuscular una vacuna inactivada (H1N1 y H3N2) a 21 lechones a los 63 y a los 84 días de vida (11 lechones comían dieta sin probiótico y 10 lechones comían dieta con probiótico). Como controles negativos (no vacunados), se consideraron otros 18 lechones: 8 sin probiótico en la dieta y 10 con probiótico en la dieta. Así pues, en este estudio se utilizaron 39 lechones en total.

Con respecto al *Mycoplasma*, 9 animales control (sin probiótico en la dieta) y 10 animales con probiótico en la dieta recibieron una vacuna inactivada intramuscularmente a los 28 días de vida. Como controles negativos (no vacunados) se consideraron otros 12 animales: 8 sin probiótico en la dieta y 4 con probiótico en la dieta. En este segundo estudio se utilizaron un total de 40 animales.

En ambos estudios, se estudiaron las poblaciones de células inmunológicas en sangre (citometría) para evaluar el efecto de la ingestión oral del probiótico a nivel sistémico. En el estudio con la vacuna frente a la gripe se

El efecto inmuno-estimulador de Toyocerin a nivel intestinal se reflejó en la inmunidad adquirida, presentando los animales una mayor proporción de IgA a nivel intestinal.

analizaron los títulos de anticuerpos frente a la gripe porcina los 96 días de vida, mientras que en el estudio con la vacuna frente a *Mycoplasma* se estudiaron los títulos de anticuerpos también a los 108 días de vida.

En los animales que recibieron las dietas con probiótico, tanto la composición como la actividad de la población de células inmunitarias, se vieron modificadas. En este sentido, de especial interés es el hecho de que los animales que habían recibido la dieta suplementada con Toyocerin® mostraron en suero un ratio CD4+:CD8+ más elevado (**Figura 1**). El ratio CD4+:CD8+ es indicativo de la efectividad de la respuesta inmune secundaria (Appleyard et al., 2002). Según estos autores, ratios CD4+:CD8+ elevados se correlacionan con una clara reducción en la sintomatología clínica en caso de infección.



Los autores hallaron un claro efecto positivo de Toyocerin® sobre el la respuesta inmunitaria a nivel sistémico en los animales vacunados, confirmándose su hipótesis inicial. De este modo, la suplementación de la dieta con Toyocerin® indujo una mayor respuesta en el nivel de anticuerpos frente a los antígenos vacunales tanto en los animales vacunados frente a la gripe porcina como en aquellos vacunados frente a *Mycoplasma*.

En el caso del antígeno H1N1 de la vacuna de la gripe, el 90% de los animales vacunados que habían recibido probiótico en su dieta mostraron títulos de anticuerpos superiores a 160 (HAI, hemaglutination inhibition test), mientras que sólo el 55% de los animales vacunados sin probiótico en la dieta presentaron valores superiores a 160. Con respecto a la respuesta al antígeno H3N2, los animales vacunados cuya dieta estaba suplementada con Toyocerin® mostraron, como media, títulos de anticuerpos frente a este antígeno superiores a los mostrados por los animales vacunados pero alimentados con la dieta control (sin probiótico), tal como se presenta en la **Figura 2**.

De forma similar, en el estudio con la vacuna frente a *Mycoplasma*, los animales alimentados con la dieta suplementada con Toyocerin® presentaron títulos superiores de anticuerpos frente al antígeno vacunal superiores a los de los animales vacunados que no habían recibido probiótico en su dieta (**Figura 3**).

En conclusión, la importancia de estos resultados observados a nivel sistémico radica en que, por primera vez, se ha demostrado que el uso de probióticos en la alimentación de lechones puede tener un efecto adyuvante a ciertas vacunaciones. En concreto, de los resultados de este interesante trabajo se desprende que la suplementación de dietas para porcino con Toyocerin® puede mejorar la respuesta de los animales a la vacunación frente a la gripe porcina y a la vacunación frente a *Mycoplasma*.

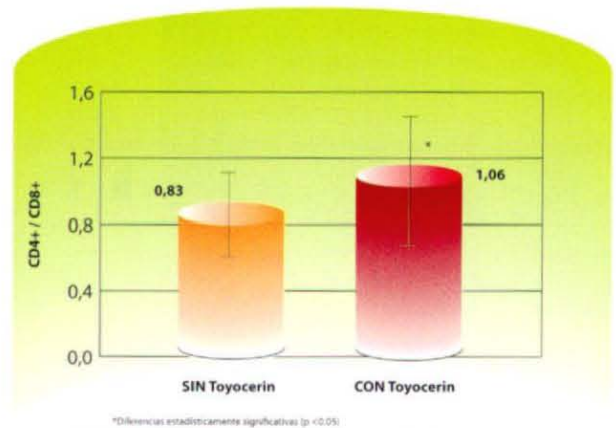


Figura 1. Relación linfocitos CD4+ :CD8+ en sangre en lechones alimentados con dietas suplementadas con/sin Toyocerin®

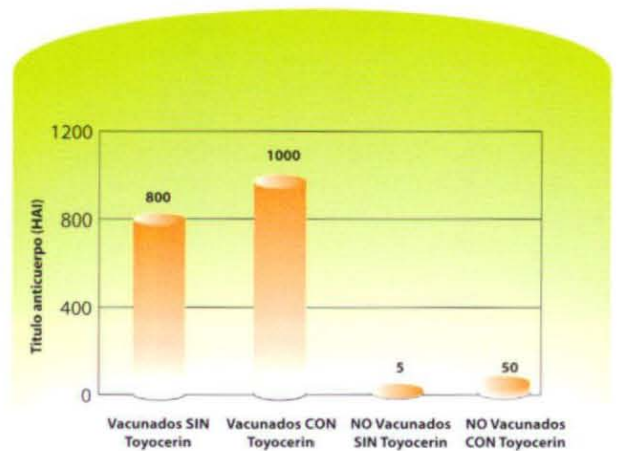


Figura 2. Títulos de anticuerpos en suero frente a la gripe porcina (H3N2) en lechones vacunados y no vacunados, con y sin Toyocerin® en la dieta

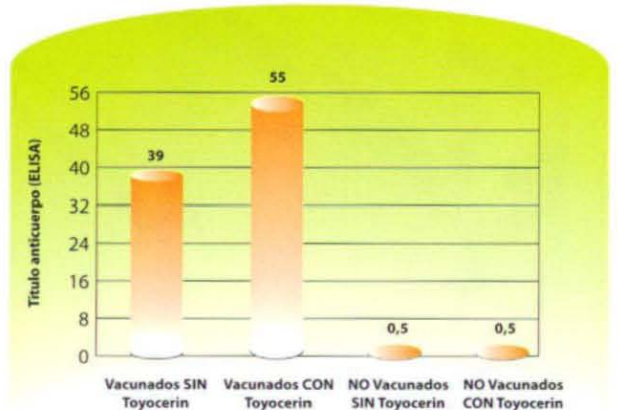


Figura 3. Títulos de anticuerpos en suero frente a *Mycoplasma* en lechones vacunados y no vacunados, con y sin Toyocerin® en la dieta