

DETECCIÓN DE VIRUS MURINOS EN RATONES DE LABORATORIO

Murine Viruses Detection in Laboratory Mice

Magaly de Garmendia¹, Ernesto Candela² y Mayra Hidalgo¹

¹Instituto de Investigaciones Veterinarias, CENIAP-INIA, Apartado 70. Maracay 300, Venezuela.

²Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Apartado 1827. Caracas 101, Venezuela.

RESUMEN

Se determinó la presencia de anticuerpos específicos a los virus murinos: Neumonía murina (VNM), Sendai, Coriomeningitis Linfocítica (CML), Hepatitis murina (VHM), Mínimo del ratón (VMR) y Reovirus-3 (Reo3) de muestras de sueros de los ratones del Bioterio del IIV CENIAP-INIA, Maracay. Edo Aragua, Venezuela. Mediante el uso de la prueba de Elisa, se estudiaron un total 168 animales, 84 eran del destete y 84 adultos, provenientes de cepas CIV, NMRI Y CF1. Los resultados de la prevalencia viral fueron: VHM 97,96%, VMR 66,7%, Sendai 8,9%, VNM 6,5%, Reo3 4,2% y CML 2,4%. Estos valores indican que los virus de mayor incidencia en los ratones son el VHM seguido por el VMR ($P < 0,05$), siendo la afección de ambos virus mayor que el Sendai ($P < 0,05$); éste a su vez es igual al VNM. El virus de la neumonía es similar al Reo3, pero superior al CML ($P < 0,05$). Se presentó una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre animales de diferentes edades únicamente en el VMR con valores de 78,6% para adultos y 54,8% para el destete. No se encontraron diferencias significativas entre destete y adultos a los virus VHM (95,2 y 100%); Sendai (8,3 y 9,5%); VNM (4,8 y 8,3%); Reo3 (1,2 y 7,1%) y el CML (4,8 y 0%). Los resultados indicaron diferencias significativas ($P < 0,05$) para la prevalencia del VNM entre las Cepas CIV, NMRI y CF1 con valores de 12,5, 1,7 y 5,4%. No se encontraron diferencias significativas entre virus y cepas de ratones al estudiarse los otros virus. La prevalencia de estos virus en la población venezolana estudiada mostró las mismas características presentes en bioterios de Brasil, Europa y Estados Unidos. Se concluye indicando la presencia de los anticuerpos específicos a los virus: VNM, Sendai, CML, VHM, VMR y REO3. Sólo se presentaron diferencias entre edades en el VMR y diferencias entre cepas en el VNM.

Palabras clave: Ratón, ELISA, virus murinos, prevalencia.

ABSTRACT

It was determined presence of specific antibodies against murine viruses: Pneumonia (PVM), Sendai, Lymphocytic choriomeningitis (LCM), Hepatitis (MHV), Minute (MVM) and Reovirus-3 (Reo3). Serum samples were taken from mice at the Bioterio of the Instituto de Investigaciones Veterinarias, CENIAP-INIA, Maracay, Aragua state, Venezuela, using ELISA test. One hundred and sixty eight mice were sampled, 84 weaned and 84 adults, from CIV, NMRI and CF1 mice strains. Prevalence values were: MHV, 97.96%; MVM, 66.7%; Sendai, 8.9%; PVM, 6.5%; Reo3, 4.2% and LCM, 2.4%. Incidence of MHV was different and higher than MVM ($P < 0.05$). Both were different ($P < 0.05$) than Sendai. Sendai was similar to PVM and Reo3, but higher than LCM. There was only a significant difference ($P < 0.05$) between animals of different age for MVM viruses with values of 78.6% in adults and 54.8% for weaned animals. There was no differences between weaned and adult animals to the viruses MHV (95.2 and 100%); Sendai (8.3 and 9.5%); PVM (4.8 and 8.3%); Reo3 (1.2 and 7.1%) and LCM (4.8 and 0%). These results indicated significant differences ($P < 0.05$) in viral prevalence among strains CIV, NMRI and CF1, with values of 12.5, 1.7 and 5.4%. There was no significant differences between mice viruses and strains when other viruses were studied. Prevalence of these viruses in the Venezuelan population studied showed the same characteristics in Brazil, Europe and USA. It is concluded that there is a presence of specific antibodies to PVM, Sendai, LCM, MHV, MVM and Reo3 viruses. There were different prevalence in age for MVM and strain for PVM.

Key words: Mouse, ELISA, murine viruses, prevalence.

INTRODUCCIÓN

La calidad microbiológica de los ratones utilizados en los proyectos de investigación debe ser certificada, como condición fundamental para la validación y confiabilidad de los re-

sultados finales de las investigaciones biomédicas. La identificación serológica de los virus murinos presentes en las colonias de ratones de laboratorio es una parte integrante de los programas de investigación en biomedicina. La detección de los anticuerpos específicos para esos virus proporcionaría una valiosa información, tanto a investigadores como a usuarios, permitiéndoles obtener una interpretación más precisa de sus resultados, especialmente desde el punto de vista inmunológico. Por otro lado, constituye una información indispensable para la selección de estos animales en los trabajos de investigación, en los controles de inmunobiológicos y en el diagnóstico de las enfermedades infecto-contagiosas.

En Venezuela no se dispone de información sobre índices de prevalencia de enfermedades virales que afectan a los ratones de laboratorio utilizados en la diversidad de estudios de investigación, de control de calidad o en la producción de material biológico.

Los virus murinos de ADN o ARN son agentes infectantes cuyo tamaño varía entre 15 y 300 nm. No se encuentran libres sino, en íntima asociación con la materia orgánica. Las partículas virales son parásitos obligados de las células que tienden a ser inestables fuera del hospedador. Una revisión de la literatura estudiada muestra que los virus de mayor prevalencia y patogenicidad en los animales de laboratorio son: virus de la Neumonía del ratón, virus de Sendai, virus de la Coriomeningitis linfocítica, virus de la Hepatitis del ratón, virus Mímino del ratón y el Reovirus-3.

El objetivo de este estudio es determinar la presencia de anticuerpos a los virus murinos en las colonias de ratones del Bioterio del Instituto de Investigaciones Veterinarias (IIV), Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias (CENIAP), Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA), Maracay, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

El monitoreo de los virus de Sendai, Coriomeningitis linfocítica, Reovirus-3, Hepatitis murina, Neumonía murina y el Mímino del ratón, se realizó en tres cepas de ratones de laboratorio (*Mus musculus*) procedentes del Bioterio del IIV, CENIAP-INIA.

La detección de anticuerpos específicos a estos virus se llevó a cabo a través de la determinación porcentual de la positividad encontrada en las cepas CIV (Centro de Investigaciones Veterinarias), NMRI Y CF1 presentes en los ratones del bioterio.

La detección de los anticuerpos específicos se realizó usando la técnica indirecta de ELISA. Los kits de ELISA fueron producidos por la Corporación Organon Técnica, EE.UU.

Colección y preparación de las muestras

Las muestras de sangre fueron tomadas a través de la sección de la vena yugular en animales seleccionados al azar entre tres diferentes cepas de animales de diferentes edades. La sangre se recolectó sin anticoagulante sobre placas de Petri. Esta se dejaba coagular durante cuatro a seis horas a temperatura de refrigeración. Los materiales insolubles fueron removidos por centrifugación. El suero correspondiente se recolectó, asépticamente, en tubos de ensayo para luego ser centrifugados a baja temperatura en tubos individuales. Las muestras de suero fueron etiquetadas y congeladas inmediatamente después de la recolección e identificados.

Tamaño de la muestra

La población de ratones en el bioterio se caracteriza por estar compuesta de tres cepas (CIV, NMRI Y CF1) y, dentro de cada cepa se seleccionaron dos grupos de edades: destete, desde 21 días hasta dos meses y medio y adultos, desde dos meses y medio hasta seis meses. Esta selección se hizo basándose en las recomendaciones de la Federación Europea de las Asociaciones de la Ciencia de Animales de Laboratorio [8].

Se utilizaron cuatro platos de ELISA por virus y se realizaron un total de 168 pruebas serológicas para cada virus, para un total de 1008 muestras. Se procedió a la detección de seis virus murinos: Coriomeningitis linfocítica (CML), Hepatitis murina (VHM), Mímino del ratón (VMR), Sendai, Neumonía murina (VNM) y Reovirus-3 (Reo3).

El suero control negativo debía producir y produjo una absorbancia en el antígeno viral positivo menor a 0,200 a 405 nm. El suero control positivo debía producir y produjo una absorbancia en el antígeno viral positivo mayor a 0,600 a 405 nm. Tanto el suero control positivo y negativo debían producir y produjeron una absorbancia en el antígeno control negativo menor a 0,200 a 405 nm.

Una muestra se consideró positiva cuando las diferencias (Δ) entre la absorbancia de la muestra a 405 nm en el orificio del antígeno viral positivo y la absorbancia de la muestra a 405 nm en el antígeno viral negativo era mayor o igual a 0,300 ($\geq 0,300$)

Tomando en cuenta que la distribución de la variable en la población viral es binomial el conjunto de los seis virus constituye una variable multinomial, la cual tiene distribución X². Por la distribución de los datos, las pruebas estadísticas apropiadas para los análisis respectivos fueron pruebas no paramétricas. Para determinar independencia entre dos variables o concordancia con proporciones preestablecidas, la prueba apropiada fue una prueba de X². Cuando se realizaron las pruebas de comparaciones de proporciones se utilizó la prueba de Z.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la TABLA I se presentan los resultados de prevalencia de infecciones para cada uno de los virus murinos en las 1008 muestras analizadas.

Estos muestran positividad a todos los virus murinos, especialmente a los virus Hepatitis murina y Mínimo del ratón, con valores de prevalencia muy altas y superiores al 50%, por otro lado, los virus Sendai, Neumonía murina, Reo3 y Coriomeningitis linfocítica resultaron de baja prevalencia con cifras inferiores al 10%, FIG. 1. Los resultados obtenidos permiten indicar que la mayoría de los animales mostraron señales de niveles o concentraciones de anticuerpos contra algunos de los virus detectados, determinando una seroprevalencia de 100%, como consecuencia de la exposición animal frente a la presencia del virus. Al comparar éstos resultados con los controles negativos estándar se pueden establecer diferencias apreciables, indicativo de la presencia de anticuerpos.

En la TABLA II se presenta la prueba estadística para detectar la preferencia de ataque de los virus sobre los ratones. El virus de mayor afección en los ratones es el de Hepatitis murina (VHM) con valores superiores al virus Mínimo de ratón (VMR), ($P < 0,05$). La afección de ambos virus es mayor que el Sendai ($P < 0,05$). Este a su vez es igual al virus VNM. El virus VNM es similar al virus Reo3, pero ambos superior al CML ($P < 0,05$)

En la FIG. 2 observamos que el índice de prevalencia del VHM encontrado en nuestro estudio fue de 97,96%, similar a los valores de 94,40% [12] en Brasil y de 70% observado por Cook-Mills y col.[6] en Estados Unidos y Canadá.

Este virus se encuentra presente en la población de ratones de laboratorio así como en animales silvestres en todo el mundo [2, 5]. Esto es una consecuencia de la alta contagiosidad y capacidad contaminante del virus. En las colonias convencionales y en los ratones inmunocompetentes criados en diferentes sistemas de producción la infección se presenta sin signos clínicos [12].

TABLA I
PREVALENCIA DE LOS VIRUS MURINOS EN EL BIOTERIO DEL IIV-CENIAP

	Virus Murinos					
	CML	VHM	VMR	SENDAI	VNM	Reo3
+/Muestras	4/168	164/168	112/168	15/168	11/168	7/168
% Prevalencia	2,4	98,0	66,7	8,9	6,5	4,2

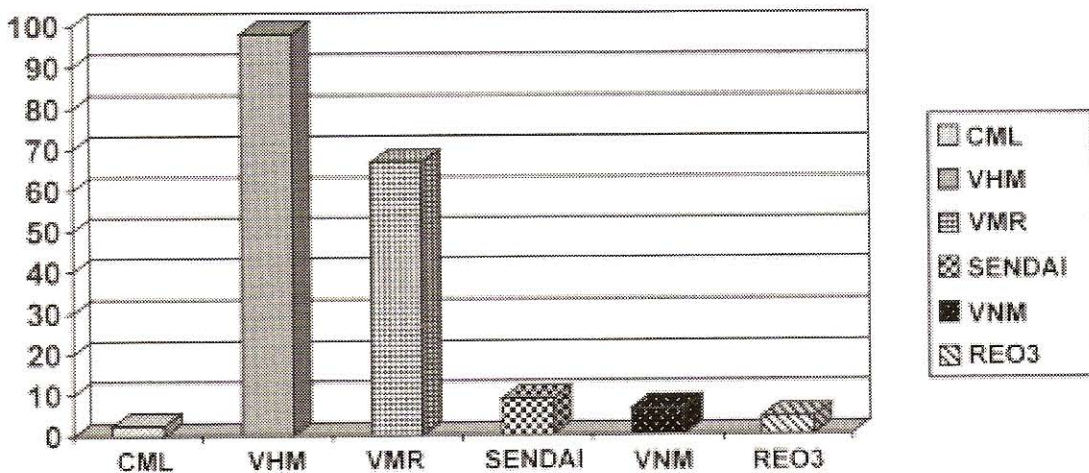


FIGURA 1. PREVALENCIA (%) DE LOS VIRUS MURINOS EN EL IIV - CENIAP-INIA.

TABLA II
PRUEBA DE Z PARA DETECTAR LA DIFERENCIA ENTRE VIRUS EN LA POBLACIÓN DE RATONES

Virus	CML	REO3	VNM	SENDAI	VMR	VHM
Valores	0,024	0,042	0,065	0,090	0,667	0,976

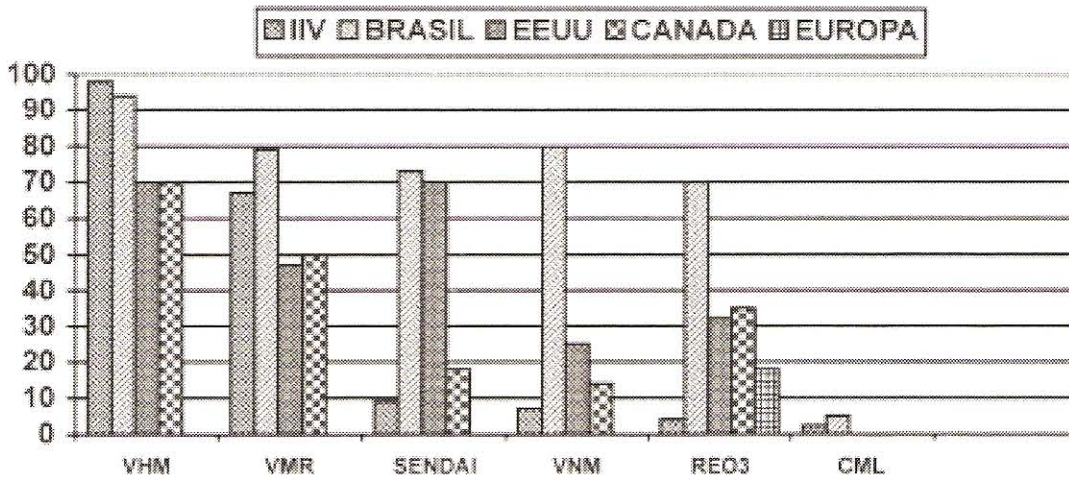


FIGURA 2. PREVALENCIA (%) DE LOS VIRUS MURINOS EN DIFERENTES LABORATORIOS.

En la presente investigación se obtuvo una prevalencia relativamente alta del VMR de 66,7%, comparable al valor de 79% reportado por Jacoby y col. [16] en Europa, al de 47% de Gilioli y col. [12] en Brasil y, al 50% de Descoteaux y col. [7] en Canadá. Además, otros resultados similares fueron observados en el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio de Cuba [4]. Estos resultados nos indican que el VMR es el agente infeccioso más persistente y ampliamente distribuido como una infección subclínica en los ratones [21].

La prevalencia del virus Sendai fue de 8,9%. Este valor es bajo, si se compara con los resultados de 17,6% obtenidos por Gilioli y col. [12] en Brasil, de 44 al 70% obtenidos en Estados Unidos por Parker y col.[25], mientras que en Canadá fue del 50 al 73% [7]. El virus Sendai es común en las colonias de ratones convencionales en todo el mundo, particularmente en Japón, China, Rusia y Estados Unidos [22]. Esta infección ha sido reportada como latente. Es el virus que ocasiona más problemas infecciosos cuando los animales son expuestos a estrés o a condiciones experimentales [24].

El resultado de prevalencia del VNM en el IIV fue bajo (6,5%), pero valores inferiores (3%) fueron reportados por CENPALAB en 1993 [4]. Sin embargo, en los trabajos de Kraft y Meyer [19] y de Smith y col. [29] se señalan prevalencias del 14 y 25%, respectivamente. Por el contrario, Descoteaux y col. [7] señalan una prevalencia de un 80%, Este valor puede aumentar a un 90% en colonias altamente infectadas. Homberger y Thomann [14] señalan que el VNM puede tener una epidemiología similar a la del VHM pero es menos contagioso y se disemina mas lentamente. El VNM se ha encontrado en un alto porcentaje en colonias convencionales. Dentro de éstas, el número de ratones afectados raramente excede el 50% aunque se ha reportado que hasta el 90% de la población de una colonia puede estar naturalmente infectada y presentar títulos positivos de anticuerpos.

La baja prevalencia del Reo3 (4,2%) obtenida en el IIV es inferior a los valores de 40-100% obtenidos en Canadá por

Descoteaux y col. [7], a 32% reportado en Europa por Kraft y Meyer [19], a los valores de 28-43% obtenidos en el Reino Unido [3] y al 17,6 observado en Brasil por Gilioli y col. [12]. El Reo3 es uno de los virus más comúnmente observados en colonias convencionales de ratones. Es también frecuente en colonias libres de gérmenes patógenos o en colonias obtenidas por cesáreas [28]. También está presente en las colonias de ratones de los Estados Unidos [23] y en el Reino Unido [10]. Smith [28] señala la naturaleza omnipresente del Reo-3 en las colonias de ratones de todo el mundo.

Este estudio mostró unas prevalencias de 2,4% del virus CML. En la literatura revisada no se encontró información sobre cifras de prevalencia. Sin embargo, se indica que las prevalencias son bajas en las colonias de laboratorio. Usualmente, menos del 10% de las colonias están infectadas y menos del 5% tienen anticuerpos detectables, indicando un grado bajo de diseminación. Sin embargo, las madres transmiten el virus a sus hijos con una eficiencia del 100%. Percy y Barthold [26] señalan, que la distribución del virus CML es rara en la colonia de ratones de laboratorio mientras que ocurre esporádicamente en la población de ratones silvestres. Homberger y col.[15] indican que este virus no se ha reportado mundialmente; aunque, es notable en Australia y África. En las colonias de ratones de Europa y América del Norte es raramente encontrado [15].

Se realizaron tanto estudios de prevalencia de la infección de los virus murinos como comparaciones individuales para cada virus en los dos grupos etáreos, estas últimas mediante la prueba de comparaciones individuales de Fisher, TABLA III, FIG. 3. Se observa una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre grupos etáreos para el virus VMR con valores de 54,8% en animales destetados y de 78,6% en los adultos. Descoteaux y col. [7], señalan una prevalencia del VMR por encima de 50% en animales adultos de 6 a 9 meses de edad. El VMR es altamente contagioso y prevalente en las colonias de ratones reproductores. Los anticuerpos maternos persisten por largos periodos de tiempo [21]. Por otro lado, se observó una

TABLA III
PREVALENCIA Y COMPARACIONES INDIVIDUALES DE LOS VIRUS MURINOS POR GRUPOS ETÁREOS EN EL BIOTERIO DEL IIV-CENIAP

	Virus Murinos					
	CML	VHM	VMR	SENDAI	VNM	Reo3
Destete	4/84	80/84	46/84	7/84	4/84	1/84
% Prevalencia	4,8	95,2	54,8	8,3	4,8	1,2
Adultos	0/84	84/84	66/84	8/84	7/84	6/84
% Prevalencia	0	100	78,6	9,5	8,3	7,1
Fisher	0,06	0,06	0,001	0,205	0,162	0,052
	NS	NS	S	NS	NS	NS

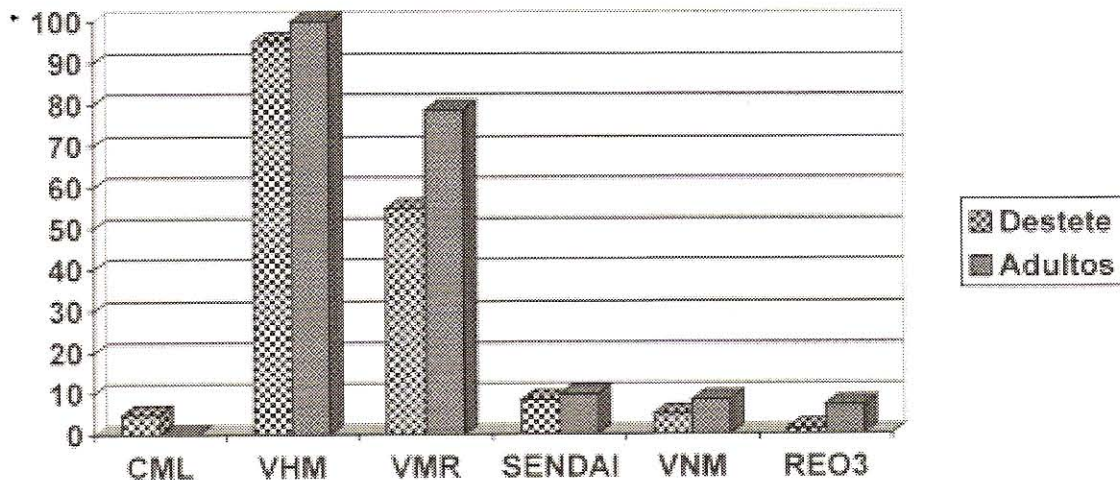


FIGURA 3. PREVALENCIA (%) DE LOS VIRUS POR GRUPOS ETÁREOS EN EL IIV.

tendencia de diferencia etárea para el virus Reo3. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos etáreos con relación a los valores de prevalencia de la infección a los otros virus (CML, VHM, Sendai y VNM). Esto sugiere que estos últimos virus probablemente se encuentran distribuidos de una manera uniforme en los animales de diferentes edades en la colonia de ratones del IIV. La continua presencia del VMR en ratones es atribuible a su infectividad, persistencia en animales infectados, su resistencia a la inactivación ambiental y a la contaminación de biológicos usados para la inoculación de animales [16].

En relación con el VHM se detectaron valores de prevalencia muy altos tanto en el destete (95,2%) como en adultos (100%), similares a los reportados por San-Chi Lian y col. [27]. Esto es debido a que el VHM es altamente contagioso y prevalente en los ratones de laboratorio [20]. El virus VHM es un contaminante común en la población murina [3] y ratones de todas las edades son susceptibles a la infección, desarrollando altos títulos de anticuerpos [26].

En nuestro estudio obtuvimos unas prevalencias bajas al Reo3 en el destete (1,2%) y adultos (7,1%). Los ratones de laboratorio son comúnmente seropositivos al Reo3 y la enfermedad ocurre naturalmente en ratones infantiles [1]. Se requieren ratones de menos de 3 días de edad para inducir la enferme-

dad, aunque ratones de todas las edades son susceptibles a la infección clínicamente silente [18].

Similarmente los resultados de prevalencia encontrados en el VNM fueron bajos en el destete (4,8%) y adultos (8,3%). Sin embargo, Descoteaux y col. [7] señalan una prevalencia en ratones reproductores del 75%. El mayor número de animales positivos al VNM se encuentra comprendido entre los 6 a 7 meses de edad. A partir de esa edad se observa una disminución de anticuerpos circulantes.

Se detectaron bajas prevalencias en nuestros valores del virus Sendai en el destete (8,3%) y adultos (9,5%) al compararse con los valores de 64 y 100%, en ratones de 6 y 8 semanas de edad y de 76 y 2% en ratones de 3 y 4 semanas de edad [9]. Bhatt y Jonas [2] describieron una infección con el virus Sendai con características de epizootia y con una alta mortalidad en ratones de 10 a 14 días de edad. El virus Sendai se disemina y persiste en los animales de 4 a 6 semanas [7]. Al contrario, en pequeñas colonias, el virus puede desaparecer después que todos los individuos han sido infectados. Una infección típica en colonia de reproductores se encontró en más del 70% de los ratones adultos con anticuerpos al virus Sendai. La infección aguda en destetados es la responsable por la diseminación del virus [22].

TABLA IV
PREVALENCIA DE LOS VIRUS MURINOS POR CEPAS EN EL BIOTERIO DEL IIV-CENIAP

Cepas/ Ratones	Virus Murinos					
	CML	VHM	VMR	SENDAI	VNM	Reo3
NMRI	4/56	56/56	34/56	7/56	1/56	0/56
% Prevalencia	7,1	100	60,7	12,5	1,7	0
CIV	0/56	54/56	39/56	5/56	7/56	4/56
% Prevalencia	0	96,4	69,6	8,9	12,5	7,1
CF1	0/56	54/56	39/56	3/56	3/56	3/56
% Prevalencia	0	96,4	69,6	5,4	5,4	5,4

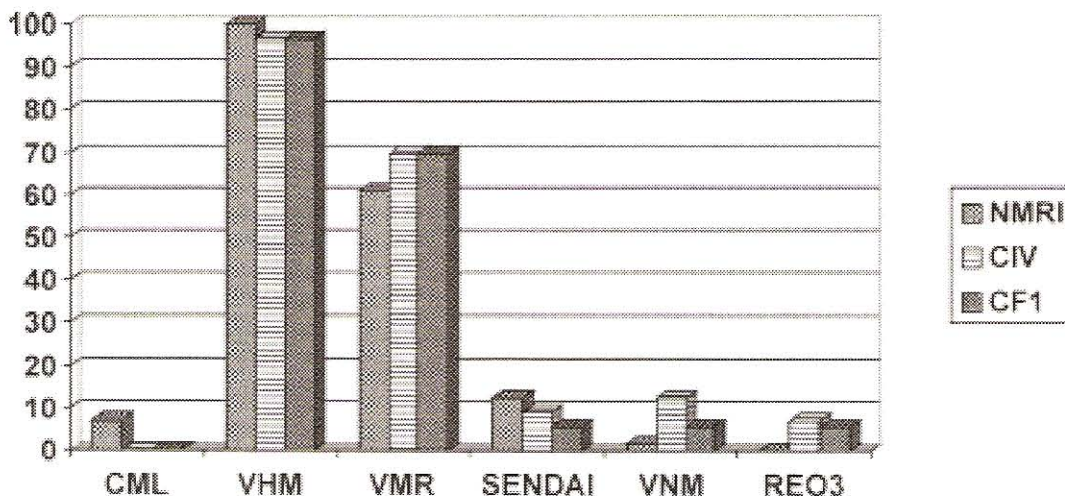


FIGURA 4. PREVALENCIA (%) DE LOS VIRUS POR CEPAS EN EL IIV.

TABLA V
PRUEBA DE COMPARACIONES DE FISHER PARA DETECTAR DIFERENCIA ENTRE VIRUS EN LAS CEPAS DE RATONES

Cepas/Ratones		Virus Murinos					
		CML	VHM	VMR	SENDAI	VNM	Reo3
NMRI	CIV	NS	NS	NS	NS	0,02	NS
NMRI	CFI	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CIV	CFI	NS	NS	NS	NS	NS*	NS

En la TABLA IV y FIG. 4, se presentan las prevalencias de las infecciones de los virus murinos por cepas. En las muestras procesadas para cada cepa se detectó la presencia de anticuerpos a los virus estudiados, en todas las cepas murinas.

Fue detectada baja prevalencia para el virus Sendai (12,5; 8,9 y 5,4% para las cepas NMRI, CIV y CF1, respectivamente). Jakab y Green [17], Percy y Barthold [26] señalan infecciones por el virus Sendai con alta mortalidad en cepas altamente susceptibles como la DBA/25 y 129J. Muchas cepas tienen infecciones clínicamente inaparentes y la ocurrencia de la enfermedad y mortalidad en ratones depende de la cepa del animal infectado. Homberger y Thomann [14] indican que el virus puede tener una epizootiología similar a la del VHM, pero éste es menos contagioso y se disemina mas lentamente.

El virus CML se presenta con una prevalencia única de 7,1% en la cepa NMRI. Sin embargo la presencia de ésta prevalencia encontrada nos indica la positividad de toda la colonia de ratones. Gilden y col. [11] y, Percy y Barthold [26] refieren que la Coriomeningitis está influenciada por la interacción de una serie de variables, incluyendo el genotipo del ratón.

Fue aplicada la prueba de Probabilidades de Fisher, TABLA V, con comparaciones de dos en dos entre las cepas de ratones para cada virus murino. La única diferencia significativa fue la cepa CIV vs NMRI con el virus Neumonía que fue significativo ($P < 0,05$) mostrando mayor predisposición la cepa CIV para el virus VNM.

Percy y Barthold [26], indican, diferencias con el VNM en la cepa de ratones atímicos desnudos y SCID, presentando los ratones una severa neumonía.

La infección del VHM en los ratones inmunocompetentes y los C3H muestran pocos signos de enfermedad clínica [13]. Como se señala en nuestro estudio existe una alta prevalencia viral en las cepas NMRI, CIV y CF1 (100; 96,4 y 96,4%, respectivamente). Sin embargo, Toshio y col. [30] al comparar diferentes cepas de ratones con el VHM señalan como cepas altamente susceptibles a las cepas DBA/2, C57BI/6N, BALB/C y C57BNL, las cuales presentan una alta morbilidad y mortalidad en las colonias en producción.

CONCLUSIONES

Se determinó la presencia de los anticuerpos específicos a los virus Sendai, Coriomeningitis linfocítica, Reovirus-3, Hepatitis murina, Neumonía murina y Mínimo del ratón en los ratones del Bioterio del Instituto de Investigaciones Veterinarias CENIAP-INIA.

Los índices de prevalencia fueron mayores de 60% para los virus de la Hepatitis murina y el Mínimo del ratón, mientras que valores menores de 10% se encontraron en el virus de la Coriomeningitis linfocítica, Sendai, Neumonía murina y Reovirus-3.

Se presentó una diferencia significativa entre animales de diferentes edades únicamente en el virus Mínimo del ratón.

Las cepas CIV y NMRI mostraron diferencias ante el virus de la Neumonía murina. El mismo virus mostró una mayor preferencia para la cepa CIV.

La prevalencia de los virus murinos en la población estudiada mostró las mismas características presentes con relación a otros estudios hechos en todo el mundo.

RECOMENDACIONES

- Implementar el monitoreo serológico virológico que alerta al investigador o al productor cuando existe una filtración del sistema de barreras.
- Realizar la certificación sanitaria de las colonias de ratones para garantizar la calidad animal.
- Continuar los estudios de monitoreo virológico con otros virus murinos para saber su prevalencia en el país,
- Desarrollar investigaciones interinstitucionales para definir planes de control y erradicación de los virus murinos en la población de ratones de laboratorio en Venezuela.
- Desarrollar técnicas para producir antígenos de los virus existentes en el país para facilitar el monitoreo viral.
- No introducir animales en los bioterios sin previo análisis serológico que determine la presencia o ausencia de anticuerpos contra estos virus.

- Efectuar adecuados manejos sanitarios para controlar mejor la incidencia de las enfermedades.
- Implementar las medidas de cuarentena a todos los animales a ser incorporados al bioterio.
- Realizar el parto por cesárea para la eliminación de la infección viral de transmisión horizontal.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento, por el apoyo financiero y colaboración recibida durante la realización de este trabajo a la Fundación para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología (FUNDACITE) en el estado Aragua, Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA) y, a la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BARTHOLD, S.W.; SMITH, A.L.; BHATT, P.N. Infectivity, disease patterns and serologic profiles of reovirus serotypes 1, 2 and 3 in infant and weanling mice. **Lab. Anim. Sci.** 43(5): 425-430. 1993.
- [2] BHATT, P.N.; JONAS, A.M. An epizootic of sendai infection with mortality in a barrier-maintained mouse colony. **Am. J. Epidem.** 100(3): 222-229. 1974.
- [3] CARTHEW, P.; VERSTRAETE, A. A serological survey of accredited breeding colonies in the United Kingdom of common rodent viruses **Laboratory Animals.** 12: 29-32.1978.
- [4] CENPALAB. **Manual de información sobre los virus murinos.** Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio. La Habana, Cuba. Mimeo. 59 pp. 1993.
- [5] COMPTON, SR.; BARTHOLD, S.W.; SMITH, A.L. The cellular and molecular pathogenesis of coronaviruses. **Lab. Anim. Sci.** 43(1):15-28. 1993.
- [6] COOK-MILLS, J.M.; MUNSHI, H.G.; PERLMAN, R.L.; CHAMBERS, D.A. Mouse hepatitis virus infection suppresses modulation of mouse spleen T-cell activation. **Immunology.** 75: 542-545. 1992.
- [7] DESCOTEAUX, J.; GRIGNON-ARCHAMBAULT, D.; LUSSIER, G. Serologic study on the prevalence of murine viruses in five Canadian mouse colonies. **Lab. Anim. Sci.** 27(5): 621-626. 1977.
- [8] FEDERATION OF EUROPEAN LABORATORY ANIMAL SCIENCE ASSOCIATIONS (FELASA). Recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guineapig and rabbit breeding colonies. **Laboratory Animals.** 28:3-4. 1994.

- [9] FUJIWARA, K.; TAKENAKA, S.; SHUMIYA, S. Carrier state of antibody and viruses in a mouse breeding colony persistently infected with sendai and mouse hepatitis virus. **Lab. Anim. Sci.** 26(2): 153-159. 1976.
- [10] GANNON, J. y CARTHEW, P. Prevalence of indigenous virus in laboratory animal colonies in the United Kingdom 1978-1979 **Laboratory Animals**. 14: 309-311. 1980.
- [11] GILDEN, D.H.; COLE, G.A.; MONJAN, A.A.; NATHANSON, N. Immunopathogenesis of acute central nervous system. disease produced by lymphocytic choriomeningitis virus. I. Cyclophosphamide-mediated induction of the virus-carrier state in adult mice. **J. Exp. Med.** 135: 860-873. 1972.
- [12] GILIOLI, R.; SAKURADA, J.K.; ANDRADE, L.A.; KRAFT, V.; MEYER, B.; RANGEL, H.A. virus infection in rat and mouse colonies reared in Brazilian Animal Facilities. **Lab. Anim. Sci.** 46 (5): 582-584.1996.
- [13] HOMBERGER, F.R.; BARTHOLD, S.W.; SMITH, A.L. Duration and strain-specificity of immunity to enterotropic mouse hepatitis virus. **Lab. Anim. Sci.** 42 (4): 347-351.1992.
- [14] HOMBERGER, F.; THOMANN, P. Transmission of murine viruses ad mycoplasma in laboratory mouse colonies with respect to housing conditions. **Laboratory Animals**. 28:113-120. 1994.
- [15] HOMBERGER, F.; ROMANO, T.; SEILER, P.; HANSEN, G.M.; SMITH, A.L. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Antibody to Lymphocytic Choriomeningitis Virus in Mouse Sera, with Recombinant Nucleoprotein as Antigen. **Lab. Anim. Sci.** 45 (5): 493-496. 1995.
- [16] JACOBY, R.O.; BALL-GOODRICH, L.J.; BESSELSSEN, D.G.; McKISIC, M.D.; RILEY, L.K.; SMITH, A.L. Rodent parvovirus infections. **Lab. Anim. Sci.** 46 (4): 370-380. 1996.
- [17] JAKAB, G.J.; GREEN, G.M. The effect of sendai virus infection on bactericidal and transport mechanism of the murine lung. **J. Clin. Inv.** 51:1989-1998. 1972.
- [18] KRAFT, L.M. Viral diseases of the digestive system in: **The Mouse in Biomedical Research**, Vol. II. Eds. Foster. H.L, Small J.D. Y Fox, J.G. Academic Press, Inc., New York. 159-191. 1982.
- [19] KRAFT, V.; MEYER, B. Diagnosis of murine infections in relation to test methods employed. **Lab. Anim. Sci.** 36 (3): 271-276. 1986.
- [20] LAMONTAGNE, L.; JOLICOEUR, P. Low-virulent mouse hepatitis viruses exhibiting various tropisms in macrophages, T and B cell subpopulations, and thymic stromal cells. **Lab. Anim. Sci.** 44 (1): 17-24. 1994.
- [21] PARKER, J.C.; COLLINS, M.J.; CROSS, S.S.; ROWE, W.P. Minute virus of mice. II. Prevalence. Epidemiology, and Occurrence as a Contaminant of Transplanted Tumors. **J. Nat. Cancer. Inst.** 45: 305-310. 1970.
- [22] PARKER, J.C.; REYNOLDS, R.R. Natural history of Sendai Virus infection in mice. **Ame. J. Epid.** 88 (1): 112-125. 1968.
- [23] PARKER, J.C.; TENNANT, R.W.; WARD, T.G. Prevalence of virus in mouse colonies. **National Cancer Institute Monograph** 20: 25-36. 1966.
- [24] PARKER, J.C.; O'BEIRNE, A.J.; COLLINS, M.J. Sensitivity of enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation, and hemagglutination inhibition serological tests for detection of sendai virus antibody in laboratory mice. **J. Clin. Microb.** 9 (3): 444-447. 1979.
- [25] PARKER, J.C.; WHITEMAN, M.D.; RICHTER, C.B. Susceptibility of inbred and outbred mouse strains to Sendai virus and prevalence of infection in laboratory rodents. **Infection and Immunity**. 19: 123-130. 1978.
- [26] PERCY, D.H.; BARTHOLD, S.W. **Pathology of laboratory rodents and rabbits**. Iowa State University Press/Ames :20-23. 1993.
- [27] SAN-CHI, L.; WEI-CHANG, L.; FUR-JIANG, L.; PI-JEN, L.; AN-JI, CH.; CHOU-C, H.; WEI-FU, CH. Epizootic of low-virulence hepatotropic murine hepatitis virus in a nude mice breeding colony in Taiwan. **Lab. Anim. Sci.** 45 (5): 519-522. 1995.
- [28] SMITH, A.W. **Temas seleccionados sobre medicina de animales de laboratorio. El ratón**. Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Serie de Monografías Científicas y Técnicas :60-62. 1974.
- [29] SMITH, A.; CARRANO, V.; BROWNSTEIN, D. Response of weanling random-bred mice to infection with Pneumonia virus of mice (PVM). **Lab. Ani. Sci.** 34 (1): 35-37. 1984.
- [30] THOSHIO, W.; HISAO, T.; SUMIO, H.; FUMIHIRO, T.; KASUE, N; KOSAKU, F. Seromonitoring for mouse hepatitis virus in a mouse breeding colony with special reference to higher response of C57 BL/6N mice. **Japan J. Exp. Med.** 51 (4): 247-249. 1981.