

Biología estructural, evolución y epidemiología del virus de la panleucopenia felina: el papel clave de las proteínas VP1 y VP2

Structural Biology, Evolution, and Epidemiology of the Feline Panleukopenia Virus: The Key Role of VP1 and VP2 Proteins

Haydi Daniela Pérez Patiño^{ab}, Freddy Rodríguez-Saza^{ac}

^a Grupo de Investigación MATTOPO, Programa Académico de Biología, Facultad de Ciencias Matemáticas y Naturales, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia.

^b hdperezp@udistrital.edu.co | <https://orcid.org/0009-0008-6105-5386>

^c frodriguez@udistrital.edu.co | <https://orcid.org/0000-0001-9709-4258>

Citacion: Pérez Patiño, H. D., Rodríguez-Saza, F. (2025). Biología estructural, evolución y epidemiología del virus de la panleucopenia felina: el papel clave de las proteínas VP1 y VP2 *Mutis*, 15(2). 1- 25.
<https://doi.org/10.21789/22561498.2187>

Recibido: 23 de mayo de 2025

Aceptado: 23 de julio de 2025

Copyright: © 2025 por los autores. Licenciado para *Mutis*. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

RESUMEN

El virus de la panleucopenia felina (FPLV) es un agente infeccioso perteneciente al género *Protoparvovirus*, que afecta principalmente a felinos domésticos y silvestres, así como a otras especies de carnívoros. Se caracteriza por su alta estabilidad ambiental, siendo resistente a pH ácido y temperaturas elevadas, lo que favorece la transmisión por vía oro-fecal y mediante fómites contaminados. La enfermedad produce síntomas como leucopenia, vómitos, diarrea y depresión, especialmente en gatos jóvenes no vacunados, en quienes la mortalidad puede alcanzar hasta el 90%. Su genoma codifica las proteínas estructurales VP1 y VP2, fundamentales para la formación de la cápside, la infección viral y la respuesta inmune. El objetivo de este artículo fue compilar la información actualizada sobre la biología estructural, evolución y epidemiología del FPLV, con énfasis en VP1 y VP2. Para ello se revisaron 53 artículos de los últimos 20 años indexados en Scopus, PubMed y Google Scholar, así como estudios sobre parvovirus estrechamente relacionados, en especial el parvovirus canino (CPV), cuyas similitudes permitieron extrapolaciones relevantes. Además de la revisión, se construyó un árbol filogenético a partir de secuencias representativas de VP2 utilizando el método Neighbor-joining (NJ), el cual confirmó que FPLV forma un clado monofilético estrechamente relacionado con las variantes CPV-2 y sus derivados, lo cual respalda su origen evolutivo común y ayuda a explicar la compartición de características estructurales y funcionales. Se destaca el papel de VP1 y VP2 en el reconocimiento del receptor de transferrina (TfR), la importancia de mutaciones en los loops de VP2 y en la evasión inmune. Asimismo, se resalta la importancia de herramientas *in silico* en la comprensión de la biología viral y en el desarrollo de vacunas. Estos enfoques sientan las bases para el estudio funcional de las proteínas de la cápside y una comprensión más profunda dirigida a terapias, prevención y conservación de especies domésticas y silvestres.

Palabras clave: panleucopenia felina (FPLV); proteínas VP1 y VP2; cápside viral; receptor de transferrina (TfR); evasión inmune; ciencias naturales.

ABSTRACT

Feline panleukopenia virus (FPLV) is an infectious agent member of the *Protoparvovirus* genus that primarily infects domestic and wild felids, as well as other

carnivorous species. The virus is notable for its high environmental stability, as it is resistant to acidic pH and elevated temperatures. Such resilience facilitates transmission through the fecal-oral route and via contaminated fomites. FPLV disease produces symptoms such as leukopenia, vomiting, diarrhea, and lethargy, particularly in young, unvaccinated cats, in which mortality rates can reach up to 90%. Its viral genome encodes the structural proteins VP1 and VP2, which play central roles in capsid assembly, viral infection, and host immune responses. The aim of this article is to synthesize current knowledge on the structural biology, evolution, and epidemiology of FPLV, with a particular emphasis on VP1 and VP2. To achieve this, 53 articles published in the last 20 years and indexed in Scopus, PubMed, and Google Scholar were reviewed, along with research on closely related parvoviruses— notably canine parvovirus (CPV)—whose similarities with FPLV allowed for useful points of comparison. In addition to the literature review, a phylogenetic tree was constructed based on representative VP2 sequences using the Neighbor-joining (NJ) method. The analysis confirmed that FPLV forms a monophyletic clade closely related to CPV-2 variants and their derivatives, supporting their common evolutionary origin and helping to account for their structural and functional parallel features. This review highlights the role of VP1 and VP2 in recognizing the transferrin receptor (TfR), the significance of mutations within VP2 loops regions, and the mechanisms of immune evasion. It also underscores the value of *in silico* tools for advancing our understanding of viral biology and informing vaccine development. Together, these approaches provide a foundation for functional studies of capsid proteins and contribute to deeper insights that support therapeutic strategies, preventive measures, and the conservation of both domestic and wild species.

Keywords: Feline panleukopenia (FPLV); VP1 and VP2 proteins; Viral capsid; Transferrin receptor (TfR); Immune evasion; Natural sciences.

INTRODUCCIÓN

El virus de la panleucopenia felina (FPLV) es un protoparvovirus altamente contagioso capaz de infectar a gatos domésticos y a una variedad de especies silvestres, como mapaches, zorros, visones, tigres y leones (Kim *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2015). Este agente viral corresponde a una variante del *Protoparvovirus carnivorum 1*, perteneciente al género *Protoparvovirus* dentro de la familia Parvoviridae (Liu *et al.*, 2015). Se caracteriza por ser un virus de ADN monocatenario (ADNmc) con simetría icosaédrica y no envuelto. Dicho genoma, de alrededor de 5kb, se encuentra encerrado en una cápside de aproximadamente 260 Å de diámetro (Hafenstein *et al.*, 2007).

Desde el punto de vista genómico, el FPLV contiene dos marcos de lectura abiertos (ORF): uno codifica las proteínas no estructurales (NS1 y NS2), mientras que el otro codifica las proteínas estructurales (VP1 y VP2) (Li *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2021). La replicación ocurre de manera preferencial en células que se encuentran activamente en la fase S del ciclo celular, ya que depende de los factores de proliferación expresados durante esta etapa (Halder & Agbandje, 2012). Además, es capaz de replicarse en múltiples tejidos, incluyendo ganglios linfáticos, timo, bazo y epitelio intestinal, lo que contribuye a su diseminación sistémica y alta concentración en heces (Truyen y Parrish, 1992; Miranda *et al.*, 2016).

En el aspecto clínico, el FPLV provoca una enfermedad grave y, a menudo letal: la panleucopenia felina (FPL). Esta se manifiesta principalmente con enteritis

hemorrágica, vómitos, diarrea, deshidratación y linfopenia aguda, síntomas que afectan de forma especial a los animales jóvenes (Liu *et al.*, 2015). Históricamente, la FPL figura entre las enfermedades virales más antiguas conocidas en gatos, con registros de varios brotes en el siglo XIX (Barrs, 2019). En la actualidad, la reemergencia del FPLV se ha visto favorecida por factores epidemiológicos, como fallos en los esquemas de vacunación rutinaria en refugios, la amplia distribución de gatos sin hogar, deficiencias en la implementación de protocolos de control de infecciones y falta de capacitación del personal (Barrs, 2019). Además, se ha documentado la infección por FPLV con tasas de mortalidad cercanas al 50% en gatos adultos (Porporato *et al.*, 2018).

En este contexto, diversos estudios estructurales han facilitado la comprensión de la organización y función de la cápside de los parvovirus, así como su interacción con receptores celulares y su antigenicidad. Esto se ha logrado mediante modelado por homología y técnicas de resolución estructural, que han permitido caracterizar la cápside de variantes como el parvovirus canino (CPV) y el virus diminuto de ratones (MVM), identificando determinantes clave en su estabilidad y tropismo (Mietzsch, Péntzes & Agbandje-McKenna, 2019). Cabe destacar que la interacción de la cápside con el receptor de transferrina (TfR) define la especificidad del huésped y la entrada viral. En este sentido, se ha identificado que la región del loop 300 en VP2 es donde ocurre esta unión, y que cambios en esta zona pueden alterar la afinidad del virus por el receptor, su rango de huéspedes y la evasión inmunitaria, lo cual ha sido evidenciado mediante estudios mutacionales y computacionales (Callaway *et al.*, 2018; Callaway *et al.*, 2016; Allison *et al.*, 2016). En Colombia, se han realizado análisis filogenéticos y estructurales que resaltan el papel de estas mutaciones en la adaptación viral de CPV, destacando la importancia de los análisis computacionales en su caracterización (Giraldo-Ramírez, 2020).

De manera complementaria, debido a la alta similitud estructural entre FPLV y CPV, ha sido posible realizar extrapolaciones útiles para comprender mecanismos compartidos de infección. Aunque el número de estructuras de complejos cápside-receptor aún es limitado y la resolución de las estructuras de las proteínas VP sigue siendo baja (Mietzsch, Péntzes & Agbandje-McKenna, 2019), la combinación de estudios estructurales y enfoques computacionales resultan fundamentales para comprender cómo la cápside se comporta a nivel estructural y en su interacción con receptores celulares, lo cual es esencial para ampliar el conocimiento sobre su biología y evolución.

A partir de lo anterior, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué evidencia científica publicada en los últimos 20 años describe las características estructurales, evolutivas y epidemiológicas del virus de la panleucopenia felina (FPLV), y cómo los estudios en virus estrechamente relacionados, como el CPV-2 y el MEV, contribuyen a comprender su interacción con receptores celulares y su impacto en la enfermedad en gatos domésticos?

En este sentido, el objetivo de este artículo es adelantar una revisión sistemática sobre la información disponible sobre la biología estructural, evolución y epidemiología del FPLV, con especial énfasis en sus proteínas de la cápside. Para ello, se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Scopus, PubMed y Google Scholar. Inicialmente, se identificaron 212 artículos relevantes, y tras un proceso de selección y exclusión basado en criterios como antigüedad menor a 20 años,

pertinencia temática y redundancia en la información, se seleccionaron 52 artículos que contribuyen a la comprensión de la biología molecular del virus.

Con el objetivo de complementar y fortalecer los hallazgos evolutivos, se llevó a cabo un análisis filogenético de la proteína VP2 de FPLV, MEV y CPV-2, utilizando secuencias de aminoácidos obtenidas de la base de datos GenBank. Las secuencias fueron alineadas y analizadas bajo el modelo de sustitución de aminoácidos JTT (Jones–Taylor–Thornton), un modelo empírico ampliamente empleado en filogenia molecular para estimar tasas de reemplazo entre residuos de proteínas. El árbol filogenético se construyó mediante el método de inferencia evolutiva Neighbor-Joining (NJ) implementado en MEGA versión 12, y su robustez estadística fue evaluada mediante 1 000 réplicas de bootstrap.

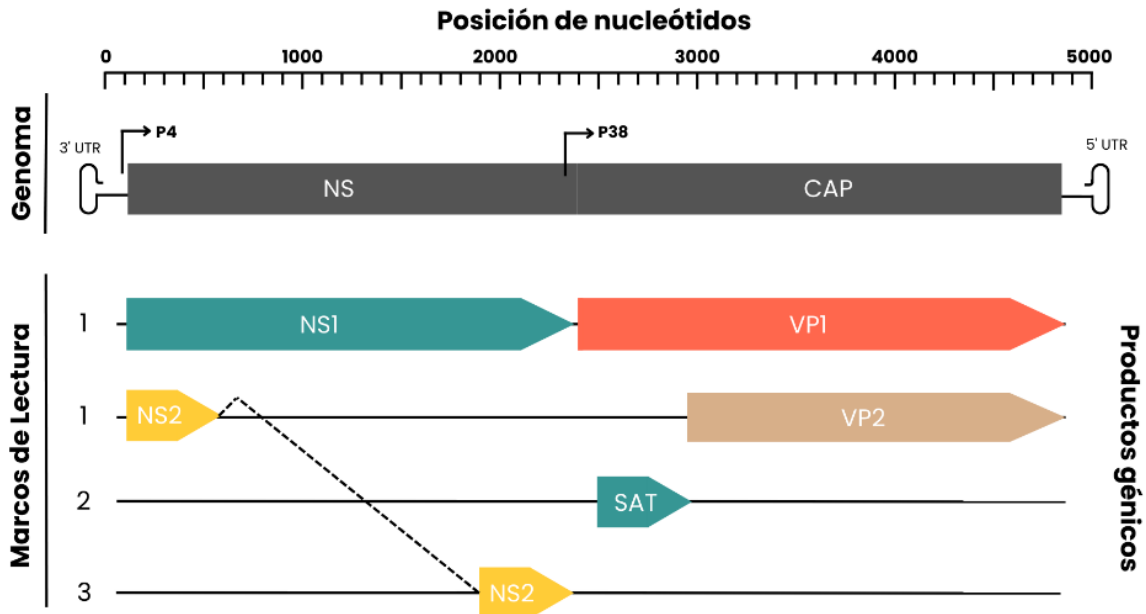
Dada la limitada disponibilidad de estudios estructurales y funcionales específicos de FPLV, se ampliaron los taxones incluidos incorporando secuencias homólogas de virus estrechamente relacionados, en particular CPV-2, con el objetivo de estabilizar la inferencia filogenética y aportar contraste comparativo. Estas secuencias se usaron únicamente como referencia (*outgroup*) y se seleccionaron tras verificar la ortología (VP2), la calidad de anotación y la ausencia de redundancias, considerando exclusivamente regiones alineables y comparables.

GENOMA Y ESTRUCTURA

El FPLV posee un genoma de ADNmc lineal, de aproximadamente 5 kilobases (kb) de longitud (Chung *et al.*, 2020). Una característica distintiva es que está flaqueado por secuencias repetitivas invertidas (ITRs) en el extremo 3', las cuales adoptan estructuras tipo horquilla que determinan la eficiencia en el empaquetamiento viral. Además, actúan como cebador-molde para la ADN polimerasa, facilitando la replicación del genoma viral (López-Astacio, 2023). El genoma contiene dos ORFs, flanqueados por secuencias palindrómicas de entre 120 y 550 nucleótidos. Estas se pliegan en estructuras tipo horquilla, que presentan diferencias en secuencia y estructura (Halder & Agbandje, 2012). El ORF1 (*gen ns*) codifica las proteínas no estructurales (NS1 y NS2). NS1 se traduce a partir del segmento comprendido entre las posiciones 292 al 2298 pb, mientras que NS2 se origina por empalme alternativo que une las regiones 292-551 pb y 2024-2261 pb. Por otro lado, el ORF2 (*gen cap*) codifica las proteínas estructurales (VP1 y VP2), responsables de ensamblar la cápside, y comprende dos regiones codificantes: VP1 es producto de la unión de los segmentos 2,305–2,335 pb y 2,408–4,560 pb, mientras que VP2 se transcribe desde la región 2,806–4,560 pb (Akter *et al.*, 2024; López-Astacio, 2023; Yang *et al.*, 2022; Halder & Agbandje; 2012) (Figura 1).

Adicionalmente, se ha identificado un ORF alternativo que contiene un codón de inicio localizado cuatro o siete nucleótidos río arriba del codón de inicio de VP2. Este codón codifica para una proteína llamada SAT (*small alternative translation product*). Aunque esta proteína se ha descrito en el contexto genómico del virus, su función biológica no ha sido determinada para FPLV (López-Astacio, 2023).

Figura 1. ADNmc de FPLV y sus productos génicos. Representación del genoma de FPLV (en gris) y los productos génicos codificados (ns1 y SAT: azul, vp1: naranja, vp2: beige, y ns2: amarillo). Los productos génicos se alinean en el número del ORF correspondiente. También se observa el codón que da origen a SAT.



Fuente: Elaboración propia. Adaptada de López-Astacio (2023).

NS1 contiene un dominio de unión al origen de replicación (OBD) en su extremo N-terminal, que reconoce motivos ACA en el promotor P38 (Niskanen *et al.*, 2023). Su región central cuenta con un dominio helicasa con un sitio de unión a nucleótidos trifosfato (NTP), mientras que su extremo C-terminal presenta un centro catalítico de coordinación de iones metálicos que actúa como dominio transactivador del promotor P38 (Niskanen *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2023). Por su parte, ns2, la segunda proteína no estructural, interactúa con proteínas reguladoras de la cromatina en la célula huésped (López-Astacio, 2023). Esta proteína asiste en el ensamblaje de la cápside, facilitando la incorporación del genoma viral en cápsides vacías preensambladas a través de su acción coordinada con NS1 (Mietzsch, Péntzes & Abandje, 2019).

La cápside es un determinante del rango de hospedadores y un objetivo clave para los anticuerpos neutralizantes. VP2 es su proteína principal, representando aproximadamente el 90% de la estructura viral, mientras que vp1 corresponde al 10% restante (Barrs, 2019; Chung *et al.*, 2020; Halder & Agbandje., 2012). Ambas proteínas son variantes de empalme y son idénticas en secuencia, excepto por una región N-terminal de 143 aminoácidos única en VP1 (VP1u), que contiene un dominio estructural con una enzima fosfolipasa A2 (PLA2) y una secuencia de transporte nuclear (NLS) (Barrs, 2019; López-Astacio *et al.*, 2023).

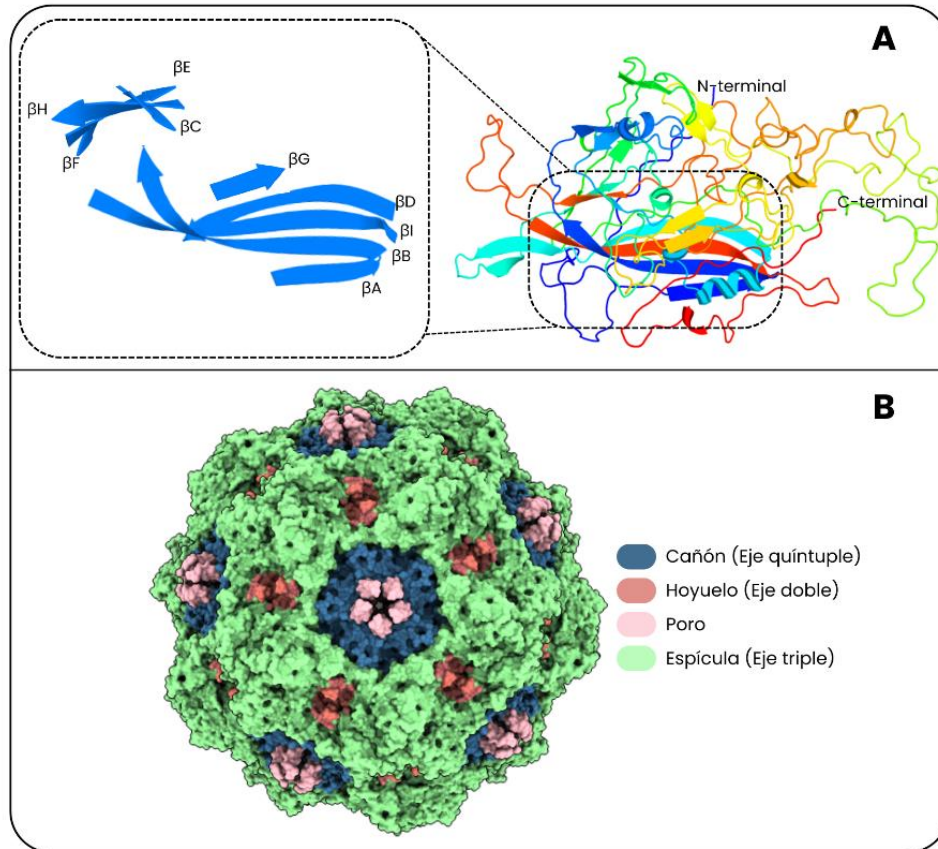
A nivel estructural, la cápside presenta una conformación tridimensional icosaédrica, compuesta por 60 subunidades proteicas ensambladas principalmente por vp2. Durante el ensamblaje, estas proteínas se organizan en una proporción 1:10 (vp1:

VP2) (Mietzsch, Péntzes & Abandje, 2019). Ambas proteínas están formadas por un motivo estructural barril β antiparalelo, compuesto por ocho cadenas ($\beta\beta$ - $\beta\beta$), acompañadas por una hélice α (αA) y una cadena β adicional (βA), la cual se posiciona antiparalela a βB . Además, la estructura incluye loops de inserción entre las hebras β , los cuales forman elementos superficiales distintivos: picos de 22 Å en los ejes de simetría triple (denominado espícula trifold), depresiones tipo cañón de 15 Å en los ejes de simetría quintuple y hoyuelos en los ejes de simetría doble (Halder & Agbandje., 2012; Hafenstein *et al.*, 2007) (Figura 2). La depresión tipo cañón rodea un poro que sirve como entrada a través de la cual NS1 empaqueta el genoma viral dentro de la cápside preensamblada (López-Astacio, 2023).

La lámina β BIDG forma la superficie interna de la cápside, mientras que los loops insertados generan características distintivas en los ejes de simetría dobles, triples y quintuples. El eje de simetría doble se forma mediante la interacción del loop posterior a βI de dos monómeros de VP. En el eje de simetría triple, se configura un pico creado por la disposición de seis loops GH (dos por cada monómero de VP). Mientras que, en el eje de simetría quintuple se observa una estructura cilíndrica β compuesta por cinco loops DE, la cual está rodeada por una depresión generada por el loop HI (Halder & Agbandje., 2012; López-Astacio *et al.*, 2023). Estas estructuras son las principales responsables del tropismo viral, la respuesta antigénica, la patogenicidad y la eficiencia de transducción en vectores virales (Halder & Agbandje, 2012). La secuencia y estructura compartidas en el extremo C-terminal sugieren que VP1 y VP2 se ensamblan con interacciones equivalentes para formar la cápside viral. En la mayoría de los parvovirus, los extremos N-terminales de VP1 permanecen en el interior de la cápside, mientras que, en viriones maduros, aproximadamente 20 residuos de las secuencias N-terminales de VP2 están expuestos en el exterior (López-Astacio *et al.*, 2023). Las regiones N-terminales de estas proteínas no han sido resueltas estructuralmente, probablemente debido a su flexibilidad intrínseca y a su bajo número de copias. Esta flexibilidad se relaciona con una región rica en glicina, que puede ser funcionalmente relevante, ya que se ha propuesto que facilita la externalización de VP1u, necesaria para la actividad PLA2 (Mietzsch, Péntzes & Abandje, 2019).

Diversos estudios también han demostrado la presencia de iones metálicos, incluidos Ca^{2+} y Mg^{2+} en la cápside de parvovirus. A pH neutro, los sitios de Ca^{2+} en las cápsides del FPLV contienen hasta 3 o 4 iones por subunidad (López-Astacio, 2023). Por otro lado, los iones Mg^{2+} podrían contribuir a la estabilidad de la estructura del ADN dentro de la cápside. No obstante, aún se desconocen los roles exactos de estos iones durante la infección (López-Astacio, 2023). Finalmente, estudios estructurales han demostrado que, bajo condiciones de pH ácido, la cápside del FPLV experimenta cambios conformacionales en los residuos y loops superficiales, aunque no se ha descrito una alteración en el canal de cinco pliegues (Mietzsch, Péntzes & Abandje, 2019).

Figura 2. Representación estructural VP2 del FPLV y de la cápside del *Protoparvovirus carnivoru 1*. A. Estructuras secundarias de la proteína de la cápside, donde se indican los extremos N-terminal y C-terminal, así como la hebra βA y el núcleo del barril β ($\beta B I D G - \beta C H E F$) en la parte superior izquierda la hebra. B. Imagen reconstruida con alta resolución de una cápside vacía de *Protoparvovirus carnivoru 1* (Lee *et al.*, 2019; ID de PDB: 6OAS, en la que la superficie se presenta coloreada para resaltar las regiones estructurales relevantes.



Fuente: Elaboración propia. Adaptada de Halder & Agbandje (2012) y López-Astacio *et al.* (2023).

INTERACCIÓN CON RECEPTORES

La interacción del FPLV con su receptor en la célula huésped es un paso crítico en el proceso de infección y constituye un determinante clave en la especificidad. El virus reconoce y se une al receptor de transferrina felino tipo 1 (TfR1f), pero es incapaz de infectar a perros debido a su incapacidad para reconocer el receptor canino (Halder & Agbandje, 2012). Esto se debe a que el TfR1 canino presenta una glicosilación en los residuos 384-386, lo que impide la unión del FPLV al receptor (Allison *et al.*, 2018).

Estudios con CPV han demostrado que la unión con el receptor ocurre entre los ejes de simetría triple y quintuple. En el caso de FPLV, la unión al TfRf ocurre de manera asimétrica, aunque existen 60 sitios teóricos de unión por partícula y solo unos pocos sitios (de 1 a 5) se unen al receptor efectivamente (Hafenstein *et al.*, 2007). También se ha identificado al ácido siálico (SA) como factor de adhesión durante la hemaglutinación (Halder & Agbandje, 2012). Esta molécula podría funcionar como un anclaje transitorio en la superficie celular o, alternativamente, como un receptor de baja afinidad, aunque esto no ha sido investigado a profundidad (López-Astacio, 2023). Se ha reportado que FPLV muestra afinidad selectiva al ácido

N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), una interacción que depende de la temperatura y pH, y está regulada por residuos específicos en el hoyuelo de la cápside (Löfling *et al.*, 2013; López-Astacio, 2023). Además, se ha observado que la cápside puede unir entre 180 y 240 iones Ca^{2+} . Aunque el significado funcional de esta interacción aún no se comprende completamente, su presencia podría influir en etapas importantes del ciclo viral (López-Astacio *et al.*, 2023). De igual forma, el ion Mg^{2+} podría contribuir a la estabilidad del genoma dentro de la cápside, aunque aún se desconoce si la presencia o eliminación de Mg^{2+} actúa como señalización durante la infección (López-Astacio *et al.*, 2023).

La proteína VP2 presenta la mayoría de las variaciones relacionadas con la especificidad del huésped, especialmente en la región de unión al receptor (Miranda & Thompson, 2016). Se han identificado varios residuos clave para la replicación eficiente en células felinas, entre ellos K80, N564 y A568 (Xue *et al.*, 2023). Uno de los determinantes más estudiados es el residuo 101. La sustitución I101T produce un contacto polar con D99, lo que modifica la superficie de la región de unión al receptor y altera su potencial electrostático. Esta región forma una estructura tipo cañón delimitada por los residuos N85, M87, Y233 y T301, cuya configuración influye en la interacción con el receptor celular (Hoang *et al.*, 2020).

Otras mutaciones asociadas con la especificidad del huésped incluyen M7L, A300G, D305Y y V555I (Miranda & Thompson, 2016). Asimismo, la mutación A91S, localizada en el loop 1 de VP2, podría modificar la capacidad de unión al receptor, ya que modelos computacionales han sugerido que extiende la hélice aleatoria de los residuos 92-95 para incluir el residuo 91 (Li *et al.*, 2022). Además, la interacción entre FPLV y el TFR1F parece ser controlada por L221, el cual es conservado y se encuentra expuesto en la superficie del receptor (Goodman *et al.*, 2010). Más recientemente se ha identificado la sustitución A300P en VP2, que altera la conformación local de la cápside, ya que la prolina introduce un giro rígido que altera la estructura de los picos en el eje de simetría triple. Esto implica posibles cambios en la afinidad por receptores celulares de otras especies (Li *et al.*, 2024).

CICLO VIRAL

El requisito previo para una infección exitosa es la unión a los receptores de superficie celular. Como se ha mencionado anteriormente, el FPLV se une tanto a SA como a TFRF (Chen *et al.*, 2024). Se ha propuesto que, 15 segundos después de la unión inicial con el receptor, la cápside es internalizada a través de vesículas recubiertas de clatrina y transportada al interior celular por endocitosis (Halder & Agbandje, 2012; López-Astacio, 2023). Una vez en el citoplasma, los endosomas se desplazan mediante un transporte dependiente de actina, dineína y microtúbulos (Halder & Agbandje, 2012; López-Astacio, 2023). Durante la maduración endosomal el pH disminuye, lo cual induce cambios conformacionales en la estructura de la cápside, aparentemente debido a los extremos terminales de VP2, que agrandan el diámetro funcional del poro. Esto permite la externalización de la región VP1u, necesaria para la activación de PLA2. Esta enzima parece modificar los fosfolípidos de la membrana endosomal lo que permite el escape endosomal hacia el citoplasma y, posteriormente, hacia el núcleo (López-Astacio, 2023; Ros *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2024).

Una vez en el núcleo, la cápside se desensambla parcialmente para exponer el extremo 3' del ADN. Aunque este proceso no se entiende del todo, algunos estudios

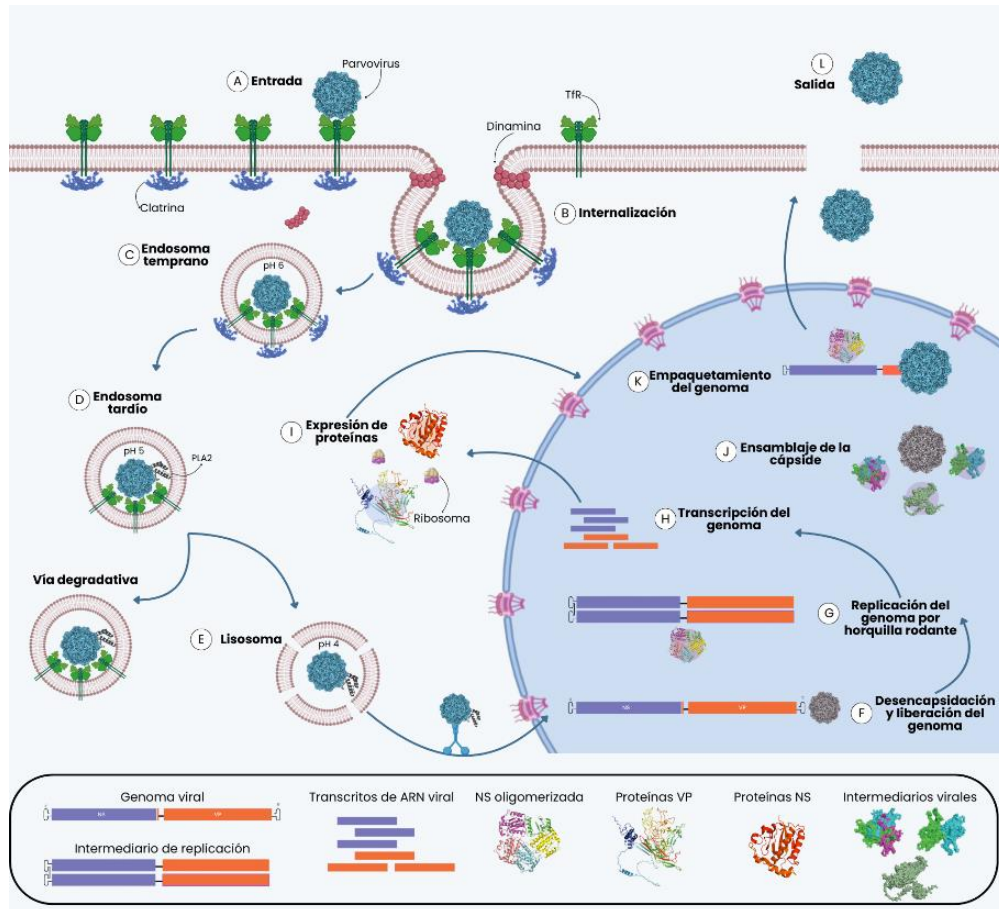
han sugerido que la eliminación de iones metálicos puede inducir la exposición parcial o la liberación del genoma viral in vitro (López-Astacio, 2023). Actualmente, se plantean dos posibilidades de cómo y dónde se produce la desencapsidación: una es que la cápside podría prepararse para esto antes de entrar al núcleo; la otra es que depende de la acidificación del endosoma, lo que conduce a la liberación de Ca^{2+} y la disrupción de la envoltura nuclear (Chen *et al.*, 2024).

Tras la liberación del genoma, inicia la replicación, donde el virus utiliza la maquinaria de replicación del ADN de la célula huésped. Los parvovirus se replican mediante un mecanismo de “horquilla rodante”, y este proceso ocurre típicamente al final de la fase S y al inicio de la fase G2 del ciclo celular (Chen *et al.*, 2024). NS1 desempeña un papel clave en este proceso, al iniciar la replicación por medio de las horquillas en los extremos del genoma, generando cebadores necesarios para su replicación en el extremo 3'OH del ITR izquierdo (Halder & Agbandje, 2012). A partir de este punto, se sintetiza la cadena complementaria del ADN, convirtiendo el genoma monocatenario en una forma bicatenaria replicativa, que será usada como molde (Chen *et al.*, 2024).

A partir del genoma replicado, se generan distintos transcritos de ARN mensajero (ARNm) mediante eventos de corte y empalme. En total se producen tres tipos de ARNm: dos de ellos codifican NS1 y NS2 y están regulados por el promotor P4; el tercero codifica las proteínas estructurales VP1 y VP2, y está regulado por el promotor P38 (Halder & Agbandje, 2012; López-Astacio, 2023; Chen *et al.*, 2024). Las proteínas VP1 y VP2 se sintetizan en el citoplasma y pueden comenzar a ensamblarse en trímeros transitorios antes de su transporte al núcleo. Tanto estas subunidades individuales como los trímeros actúan como precursores intermediarios para el ensamblaje de cápsides icosaédricas completas (Halder & Agbandje, 2012; López-Astacio). Posteriormente, el genoma se empaqueta dentro de una cápside vacía en dirección 3' a 5', utilizando la energía proporcionada por NS1, empaquetando únicamente la hebra negativa del genoma (Chen *et al.*, 2024; Halder & Agbandje, 2012).

Finalmente, el virus es liberado de la célula infectada. Aún se desconocen varios de los mecanismos involucrados en la salida de la progenie viral; sin embargo, se sugiere que tanto el transporte activo como la lisis celular están involucrados en distintos grados (Bär, Rommelaere & Nüesch., 2013). En el mecanismo de salida, los extremos N-terminales de VP2 permanecen internos en cápsides vacías, pero antes o al mismo tiempo que comienza el empaquetamiento del ADN, ocurre un cambio estructural que parece estar favorecido por una secuencia poli-Gly, la cual expone este extremo. Parece que dicha región posee una señal de exportación nuclear rica en fosfoserina que influye en el transporte de viriones empaquetados fuera del núcleo (Halder & Agbandje, 2012; Ros *et al.*, 2017).

Figura 3. Esquema del ciclo de vida de los parvovirus. A. Reconocimiento del Tfr. B. Endocitosis mediada por clatrina. C–E. vía endocítica y exposición de PLA2. (F) Desencapsidación y liberación del genoma tras la entrada nuclear. G. Replicación del genoma. H. Transcripción del genoma. I. Expresión de proteínas en el citoplasma. J. Ensamblaje de cápsides vacías por intermediarios virales y reentrada al núcleo. K. Empaquetamiento del genoma. L. Salida de viriones progenie.



Fuente: Elaboración propia

RESPUESTA INMUNE

Como se ha mencionado antes, los loops insertados entre las hebras β de las proteínas VP son los principales determinantes de la respuesta antigénica. El sistema inmune innato representa la primera línea de defensa contra virus, siendo la inducción de interferones tipo I (IFN- α/β) un mecanismo crucial para limitar la replicación viral y promover la respuesta inmune adaptativa (Kang *et al.*, 2017). La expresión de estos IFN inicia a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) virales por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) del huésped, lo cual activa cascadas de señalización mediadas por factores como MAVS, TRIF o MyD88. Estas rutas conllevan a la fosforilación de factores como IRFs, NF- κ B y AP-1, que inducen la transcripción del gen IFN- β (Kang *et al.*, 2017).

La cápside del virus actúa como un potente inmunógeno, y sus estructuras contienen sitios de unión para anticuerpos. Se han descrito dos epítopos principales (A y B), localizados cerca de los ejes de simetría triple y doble, respectivamente, y se

superponen con el sitio de unión al Tfr (López-Astacio, 2023; Adu *et al.*, 2023). De igual forma, se han descrito al menos ocho anticuerpos monoclonales (mAbs) diferentes, capaces de unirse a aproximadamente el 70% de la superficie viral (Truyen & Parrish, 2013). Asimismo, estudios con el MVM demostraron que la presión ejercida por los anticuerpos neutralizantes puede conducir a la aparición de mutantes de escape inmunológico. Estas se ubican en epítomos conformacionales en las regiones variables VR2 y VR4, las cuales están localizadas sobre los picos del eje de simetría triple de VP2 (Halder & Agbandje, 2012).

Paralelamente, el virus emplea mecanismos para evadir la respuesta inmune. El gen ns2 suprime la inducción de IFN- β al interferir con la interacción TBK1–STING. Además, el virus es capaz de manipular la expresión de microARNa (miRNA) del huésped. Se ha observado que el *miR-1343-5p* promueve la replicación viral al dirigirse contra el gen IRAK1, inhibiendo la producción de IFN-I. La infección viral induce la sobreexpresión de este miARN en células felinas (F81 y CRFK), lo cual interfiere específicamente con la vía IRF3/7, bloqueando la transcripción de IFN-I (Zhang *et al.*, 2020; Liang *et al.*, 2022).

De forma similar, el *miR-92a-1-5p*, cuya expresión también aumenta durante la infección, favorece la expresión del factor de transcripción SP1. Asimismo, regula la vía de señalización de NF- κ B al dirigirse al gen SOCS5, lo que induce la expresión de IFN- α/β y suprime la replicación viral (Liang *et al.*, 2022). Adicionalmente, mAbs generados contra las cápsides de FPLV, derivados de ratones o ratas inmunizadas, han demostrado que las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las cadenas pesada y ligera interactúan con varios bucles de superficie de VP1 y VP2 (López-Astacio, 2023). En el caso específico de CPV-2, se ha observado que un mAb se une de manera parcial al sitio de unión del TFR, lo que podría bloquear tanto la unión al receptor primario como al SA (Adu *et al.*, 2023). Asimismo, el fragmento de unión al antígeno 14 (Fab 14), proveniente del mAb 13, estabiliza el loop 228 del mismo sitio de unión, sugiriendo un cambio conformacional o una competencia estérica con el receptor. Esto parece ser controlado por el residuo 93, por lo que podría ser un blanco clave de la respuesta inmune en FPLV (Goetschius *et al.*, 2021).

En conjunto, estos hallazgos resaltan la complejidad de la interacción entre el FPLV y la respuesta inmune del huésped, proponiendo nuevos objetivos potenciales para el tratamiento de la infección por el virus. Pero, a pesar de los avances, persisten interrogantes sobre las estructuras antigénicas, la evolución genética de las respuestas de anticuerpos y cómo las mutaciones de escape afectan funciones virales esenciales, como la unión al receptor (López-Astacio, 2023).

VARIABILIDAD GENÉTICA Y EVOLUCIÓN

Aunque se cree que el FPLV ha circulado durante más de 80 años en poblaciones felinas domésticas y silvestres, su vía evolutiva no ha sido completamente elucidada (Ohshima & Mochizuki, 2009). La enfermedad fue identificada por primera vez por Verge en 1928 (Zhang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2024), y se asume que CPV-2 surgió a partir del FPLV, tras adaptarse al huésped canino a través de intermedios salvajes a inicios de la década de 1970 (Franzo *et al.*, 2017). Se plantea que CPV-2 evolucionó rápidamente en diversas variantes antigénicas, designadas como CPV-2A, CPV-2B y CPV-2C, las cuales se diseminaron con el tiempo.

Adicionalmente, se han encontrado virus similares a FPLV en mapaches y otros animales salvajes, sugiriendo una red ecológica compleja con potencial para la evolución viral y eventos spillover (Franzo *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2024). Hasta la fecha, los casos de infección por FPLV en perros son esporádicos. Se han documentado episodios de transmisión interespecie de gatos a perros en clínicas veterinarias en Pakistán en 2018 y en Tailandia en 2019. Sin embargo, estos eventos han sido escasos, con solo unos pocos casos confirmados en las últimas dos décadas (Hoang *et al.*, 2020).

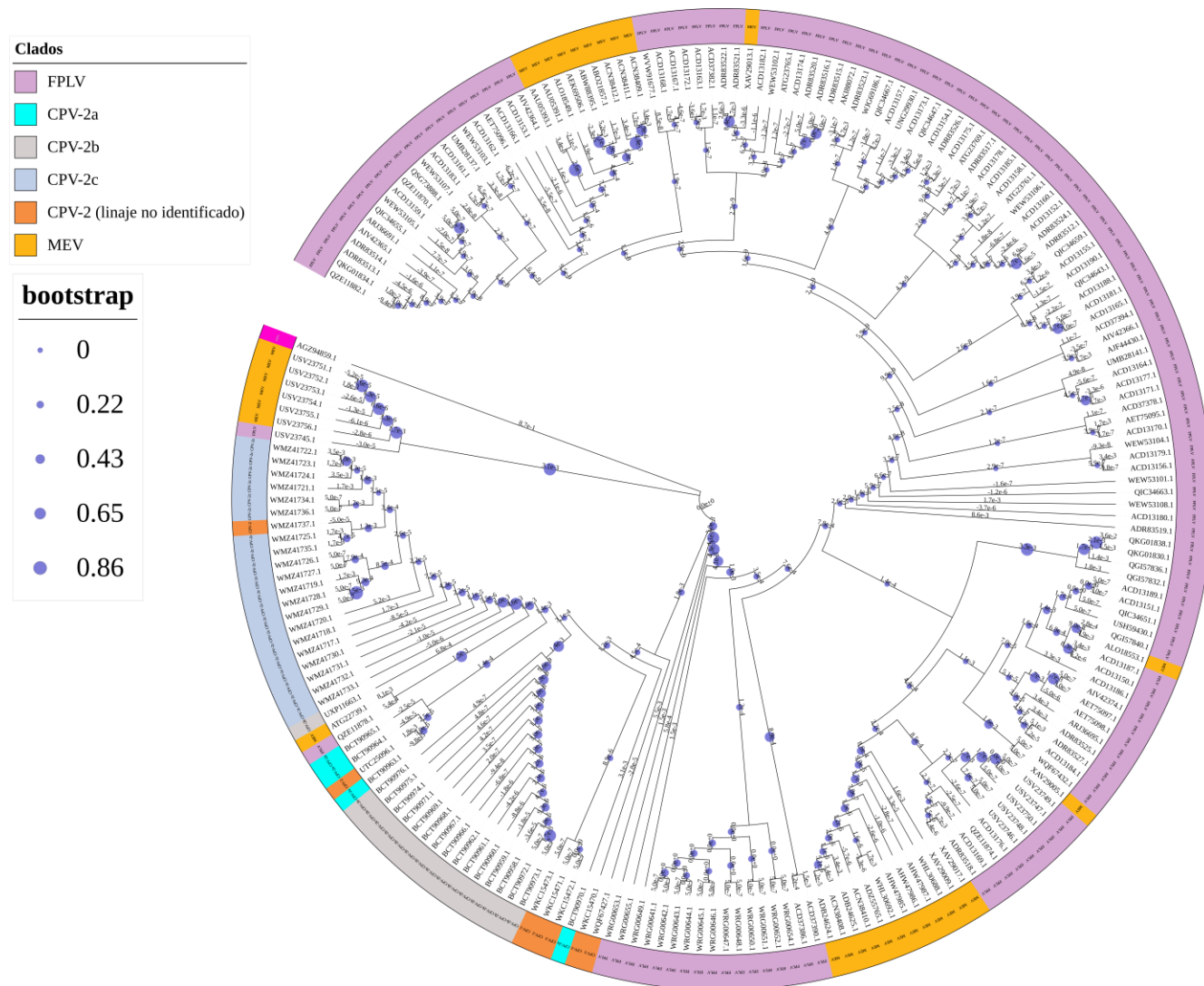
Las tasas evolutivas de los genes de FPLV han sido inferidas mediante análisis de relojes moleculares, revelando una tasa de sustitución nucleotídica relativamente alta en comparación con otros virus ADN. En general, los genes NS1, VP1 y VP2 presentan tasas de evolución en el orden de 10^{-4} sustituciones de nucleótidos por sitio por año (Chung *et al.*, 2020). Mientras que, el gen NS2 ha mostrado la mayor variabilidad, con tasas de mutación entre 2.50×10^{-4} y 5.44×10^{-4} , sugiriendo un posible mecanismo que favorece la continua aparición de variantes (Chung *et al.*, 2020). No obstante, en contraste con CPV, las cepas de FPLV muestran patrones evolutivos más estables y una alta identidad en el gen VP2, lo que implica una baja tasa de mutación y una alta especificidad de huésped (Hoelzer *et al.*, 2008; Ohshima & Mochizuki, 2009). A pesar de ello, mutaciones puntuales en el gen VP2 pueden tener un impacto significativo en la evolución molecular del virus, afectando el rango de huéspedes y la antigenicidad (Zhang *et al.*, 2024).

Las principales diferencias entre las cápsides de FPLV y CPV se encuentran a nivel de aminoácidos dentro de la proteína VP2. Entre las mutaciones más relevantes identificadas en CPV se encuentran N80R, K93N, T101I, V103A, V232I, Y303F, D323N, D375N, N564S y A568G (López-Astacio., 2023). Una de las sustituciones más relevantes es A300G, localizada en un bucle expuesto en la superficie de la cápside, que interactúa directamente con el TfR. En el caso del CPV, esta mutación permite la unión eficiente al TfR canino, a diferencia del FPLV, cuya variante A300 no puede interactuar con el receptor canino debido a su glicosilación (Allison *et al.*, 2018).

Desde una perspectiva filogenética, se ha observado una clara separación evolutiva entre las líneas del CPV-2 y del FPLV, lo que indica una divergencia evolutiva entre ambas variantes. Por otro lado, el virus del visón (MEV) tiende a agruparse con el FPLV, lo cual sugiere una relación filogenética más estrecha entre estos dos virus (Li *et al.*, 2024). Asimismo, análisis filogenéticos han mostrado que las cepas circulantes de FPLV en diferentes áreas geográficas presentan divergencia genética, aunque permanecen antigenéticamente similares, indicando patrones de evolución localizada (Zhang *et al.*, 2024).

En términos generales, la estabilidad genética del FPLV ha favorecido la eficacia de las vacunas disponibles, que sigue ofreciendo protección contra la mayoría de las cepas en circulación. Sin embargo, a pesar del uso generalizado de vacunas, se han reportado brotes de FPLV en gatos previamente inmunizados, generando preocupación sobre una posible disminución en la efectividad de las vacunas actuales (Awad *et al.*, 2018). Llama la atención que algunas cepas de FPLV han sido relacionadas con cepas vacunales, lo que plantea interrogantes sobre la evolución de las variantes vacunales o incluso de una reversión a la virulencia (Decaro *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2024).

Figura 4. Árbol filogenético de la proteína vp2 de FPLV, MEV y CPV-2 construido mediante el método de Neighbor-Joining (NJ) en MEGA 12, con 1000 réplicas de bootstrap. El árbol fue visualizado en iTOL (v7). El tamaño de los círculos indica el valor de soporte Bootstrap y en las ramas se encuentran sus respectivos valores de longitud. Los clados están coloreados según el virus: FPLV en morado, MEV en amarillo, CPV-2, CPV-2a, -2b, -2c en diferentes tonos (naranja, turquesa, gris y celeste, respectivamente) y Porcine Parvovirus (PPV), utilizado como outgroup, en fucsia. Se observa como las diferentes variantes de cpv-2 forman un clado independiente de FPLV. Además, los aislados de MEV no forman un clado monofilético, ya que algunos se agrupan dentro de clados de FPLV, sugiriendo una cercanía evolutiva mayor que con CPV-2 similar a lo reportado por Li *et al* (2024). A pesar de ello, se observa un clado de MEV altamente divergente, que se posiciona más distante que los clados de cpv-2, sugiriendo la existencia de una gran diversidad filogenética en las secuencias de MEV.



Fuente: Elaboración propia

EPIDEMIOLOGÍA

Distribución

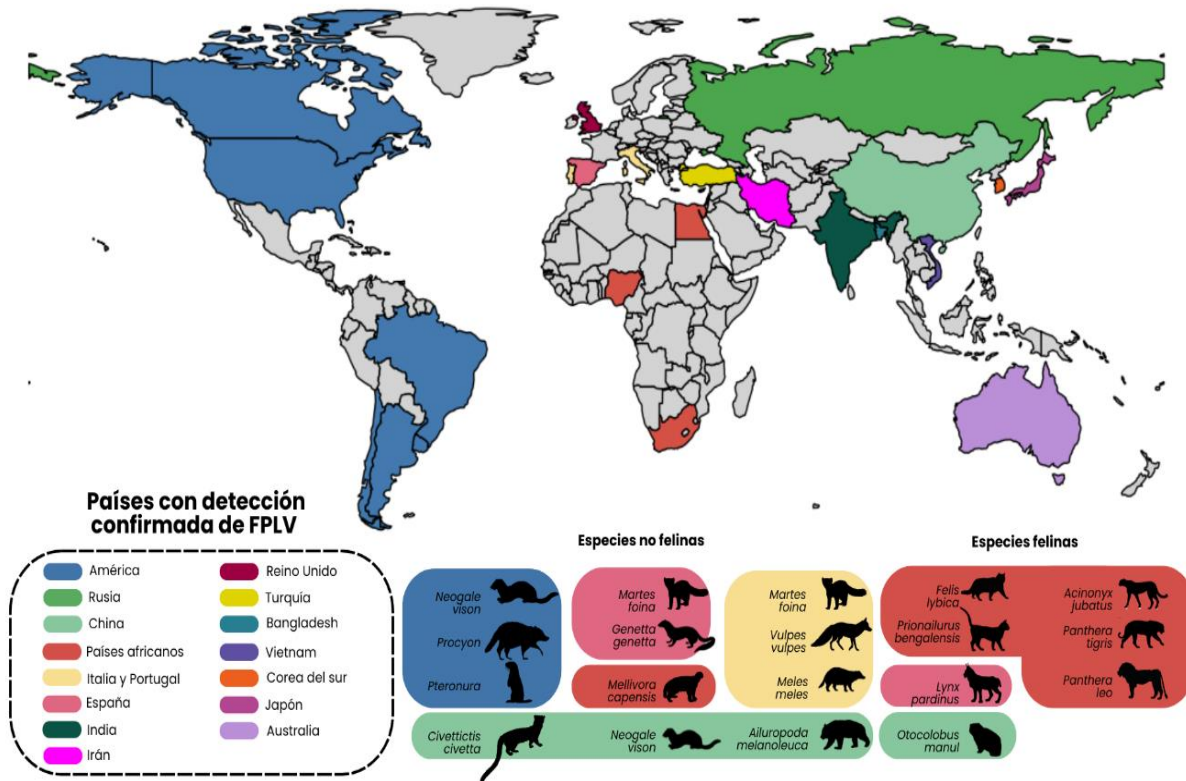
Históricamente, el FPLV se ha identificado como un patógeno exclusivo de los felinos. Aun así, múltiples estudios han reportado su detección en diversas especies de carnívoros. Se han encontrado secuencias del virus en especies felinas

silvestres como el gato salvaje africano (*Felis lybica*), guepardos (*Acinonyx jubatus*), leopardos gatos (*Prionailurus bengalensis*), leones (*Panthera leo*) y tigres (*Panthera tigris*); así como en especies no felinas como el tejón melero (*Mellivora capensis*) (Miranda *et al.*, 2016; Inthong *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2021).

En Europa se ha identificado en zorros rojos (*Vulpes vulpes*), martas (*Martes foina*), mangostas egipcias (*Herpestes ichneumon*) y tejones euroasiáticos (*Meles meles*) particularmente en Italia y Portugal (Duarte *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2016; Inthong *et al.*, 2019). En España se reportó su presencia en ginetas (*Genetta genetta*), martas, y en el lince ibérico (*Lynx pardinus*). A nivel global, en América y Asia se han identificado infecciones en mapaches, nutrias, visones, pandas gigantes y civetas, entre otros carnívoros salvajes (Yang *et al.*, 2023; Kolangath *et al.*, 2023; Fonseca *et al.*, 2024). Un caso particularmente relevante fue la detección del primer caso mundial de infección por FPLV en cachorros del gato de Pallas (*Otocolobus manul*), ocurrido en China (Wei *et al.*, 2024). Por su parte, en Corea del Sur se ha confirmado la circulación del virus tanto en gatos domésticos como en especies salvajes, como el tigre siberiano en cautiverio (Yeo *et al.*, 2023; Yan *et al.*, 2022). Cabe señalar que el virus ha sido detectado en gatos con diarrea en Reino Unido, Italia, Rusia, Portugal, Japón, China, Corea, Bangladesh y, recientemente, en Vietnam, en donde se reportó por primera vez su caracterización molecular en gatos domésticos (Dang *et al.*, 2024). En Turquía, se identificó en regiones con alto riesgo por su densidad poblacional felina y actividad turística (Karapinar & Mehmet Özkan, 2024).

A pesar de su estabilidad relativa, algunos estudios han sugerido la existencia de linajes geográficamente diferenciados. Este fenómeno se documentó en aislados de China, donde se identificaron tres clados principales, con la mayoría de las cepas recientes agrupadas en un único linaje (Xue *et al.*, 2023). Además, la transmisión intercontinental ha sido observada en análisis filogeográficos, con cepas procedentes de América y Europa que parecen haber influido en la diversidad genética del virus en Asia (Zhang *et al.*, 2024). Entre 2014 y 2018, se reportaron múltiples brotes epizooticos de FPLV en Australia, afectando principalmente a gatos sin vacunar, mientras que en Corea del Sur se detectó infección por FPLV en aproximadamente 2% de los gatos en Seúl, identificándose la circulación de cepas pertenecientes a los grupos filogenéticos G1 y G2 (Kim *et al.*, 2021). Esto demuestra que la circulación de FPLV y su evolución continua es global y activa en diversas poblaciones felinas.

Figura 5. Distribución geográfica y diversidad de huéspedes salvajes del FPLV. El color en el mapa indica países con detección confirmada de FPLV en carnívoros salvajes según reportes moleculares o serológicos.



Fuente: Elaboración propia

Transmisión

El FPLV es altamente contagioso y resistente al ambiente. Debido a su naturaleza no envuelta, es estable frente a múltiples factores físicos y químicos, lo que le permite persistir en ambientes contaminados por al menos un año. Asimismo, es capaz de resistir temperaturas elevadas (80°C durante 30 minutos) y a pH bajos (3.0) (Barrs, 2019; Kongalath *et al.*, 2023). El virus causa una infección sistémica y la principal vía de transmisión es fecal-oral, aunque puede transmitirse por vía oronasal (Truyen *et al.*, 2009). Durante la fase aguda de la infección, los gatos eliminan el virus en grandes cantidades (hasta 10⁹ TCID₅₀/gramo de heces) a través de excreciones como saliva, orina, vómito y, especialmente, heces. Esta carga viral elevada, junto con su resistencia ambiental, facilita la transmisión indirecta mediante fómites contaminados (Greene & Addie, 2006; Barrs, 2019; Kolangath *et al.*, 2023).

Signos clínicos

En felinos, el virus se caracteriza por su tropismo hacia el epitelio de las criptas intestinales, la médula ósea y los tejidos linfoides (Truyen *et al.*, 2009). Esto se refleja en un cuadro clínico con síntomas como letargo, fiebre, anorexia, vómitos, diarrea, deshidratación, fallos reproductivos en gatas y leucopenia. La diarrea hemorrágica es infrecuente, y la mortalidad suele asociarse a complicaciones como septicemia, deshidratación grave o coagulación intravascular diseminada (CID) (Porporato *et al.*, 2018; De Medeiros *et al.*, 2018 Barrs, 2019). La gravedad de los

síntomas depende de factores como la edad, el estado inmunológico y la presencia de coinfecciones con parásitos intestinales, virus como el coronavirus felino y bacterias (Barrs, 2019; Truyen *et al.*, 2009). De igual forma, existen casos documentados de transmisión prenatal, en los que el virus puede causar ataxia felina. Por otro lado, aunque la replicación de FPLV en perros es limitada y no se ha observado excreción fecal, sí se ha detectado su presencia en tejidos como el timo y la médula ósea (Tuzio, 2021; Hoang *et al.*, 2024).

Recientemente, se han observado brotes que sugieren un patrón de diseminación comunitaria activa. Por ejemplo, en China se reportó la transmisión del virus desde gatos callejeros a gatos de Pallas en cautiverio. Posteriormente, se confirmó un caso positivo en un gato callejero cercano. La seroprevalencia elevada de anticuerpos anti-FPLV en gatos del parque y de zonas residenciales aledañas respalda esta hipótesis (Wei *et al.*, 2024). Por otra parte, factores globales favorecen la diseminación internacional del virus, incluyendo el comercio de mascotas, la movilidad humana, la importación de alimentos para animales y el comercio internacional. Adicionalmente, las moscas y las pulgas pueden actuar como vectores mecánicos (Tuzio, 2021; Dang *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024). Igualmente, se ha sugerido el movimiento transfronterizo de cepas, contribuyendo a la expansión geográfica del virus (Dang *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024).

Prevalencia y susceptibilidad

Las poblaciones felinas sin vacunar presentan una alta tasa de infección por FPLV. Estudios han encontrado una asociación significativa entre la infección y factores como sexo, raza o edad, observando una mayor incidencia en gatos jóvenes (1-7 meses de edad), con una prevalencia del 62% en este grupo etario (Awad *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2023; Wei *et al.*, 2024). Esto sugiere una decreciente inmunidad materna y la falta de vacunación adecuada, lo que favorece cuadros clínicos más graves (Awad *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2023; Wei *et al.*, 2024). Se han propuesto otros factores de riesgo significativos como: compartir cajas de arena y utensilios de comida, visitas a hospitales veterinarios y la temporada de invierno (Kabir *et al.*, 2023). Por último, todos los gatos pueden infectarse con FPLV, pero los gatos jóvenes al ser más susceptibles cuentan con tasas de morbilidad y mortalidad cercanas al 90% (Dang *et al.*, 2024; Kolangath *et al.*, 2023).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en la detección de síntomas clínicos como fiebre, vómito, diarrea, letargo y leucopenia (Wei *et al.*, 2024). De igual forma, se utilizan técnicas como el análisis hematológico y bioquímico, detección viral mediante hallazgos *postmortem* en casos fatales y microscopía electrónica (Awad *et al.*, 2018; Tuzio, 2021). Esta última ha perdido relevancia debido a su baja especificidad (Truyen *et al.*, 2009). Entre las pruebas diagnósticas más utilizadas se encuentran la prueba ELISA y la PCR. La prueba ELISA detecta antígenos virales en heces, con una sensibilidad del 88%, mientras que la PCR ofrece una mayor sensibilidad, confirmando casos que pueden no ser detectados mediante ELISA (Awad *et al.*, 2018).

Los perfiles hematológicos y bioquímicos suelen ofrecer información sobre una posible leucopenia en el diagnóstico. Entre estas, se han documentado hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocloremia e incremento de enzimas hepáticas como el aspartato aminotransferasa (AST). En casos fatales, suelen realizarse análisis patológicos como la inmunohistoquímica, que revela presencia del virus en linfocitos

y macrófagos intestinales (Barrs, 2019; Wei *et al.*, 2024). Mientras que, en necropsias, se pueden observar lesiones intestinales severas, con atrofia de microvellosidades, necrosis del epitelio de las criptas y depleción linfocítica en ganglios mesentéricos (Barrs, 2019). En el contexto clínico, las pruebas serológicas no se emplean para diagnóstico, pero pueden ser útiles para evaluar la respuesta inmune y la eficacia de la vacunación. Kits como ImmunoComb Feline VacCheck han sido optimizados para aumentar su sensibilidad y permitir el análisis simultáneo de múltiples muestras con pequeñas cantidades de sangre (Barrs, 2019).

Control, prevención y tratamiento

El control del FPLV requiere una estrategia integral, que incluye la vacunación sistemática, el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de gatos infectados. A pesar de la eficacia de las vacunas, el FPLV tiene una alta prevalencia en poblaciones no inmunizadas y una alta susceptibilidad en gatos jóvenes, resaltando la necesidad de reforzar las medidas de control para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad (Awad *et al.*, 2018). La vacunación es la principal estrategia preventiva, y las pautas vacunales recomiendan iniciar la inmunización entre las 6 y 8 semanas de edad, con dosis de refuerzo hasta las 16 semanas, y una dosis adicional a los 6 meses (Barrs, 2019). Sin embargo, la eficacia de las vacunas comerciales puede ser menor si existen mutaciones en el virus que afectan el reconocimiento por anticuerpos neutralizantes de VP2 (Wei *et al.*, 2024). Otras medidas preventivas incluyen: esterilización y control de gatos callejeros para evitar su contacto con felinos silvestres, el monitoreo continuo del virus en el ambiente, y la desinfección regular del entorno (Tuzio, 2021; Wei *et al.*, 2024).

El tratamiento de la FPL se enfoca en la reposición de fluidos, electrolitos y glucosa, debido a que la deshidratación severa presenta una de las principales causas de muerte. Además, debido a la inmunosupresión y la traslocación bacteriana desde el intestino, es esencial la terapia con antibióticos de amplio espectro, como la amoxicilina (Barrs, 2019; Truyen *et al.*, 2009). Del mismo modo, se debe administrar tratamiento antiparasitario, evitando formulaciones orales en gatos con vómito y se debe incluir nutrición enteral (Barrs, 2019; Kolangath *et al.*, 2023; Truyen *et al.*, 2009). De forma complementaria, se ha evaluado el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (rHG-CSF) para contrarrestar la leucopenia. No obstante, los tratamientos específicos en felinos salvajes son escasos y deben desarrollarse protocolos adecuados (Kolangath *et al.*, 2023).

En los últimos años, se han utilizado aproximaciones *in silico* para el desarrollo de vacunas y tratamientos contra los parvovirus. Entre los avances más prometedores se encuentra la ingeniería de anticuerpos mediante modelado molecular y tecnologías recombinantes. Ge *et al.* (2010) desarrollaron fragmentos de anticuerpo monocatenarios (scFv) derivados de IgY de gallina, utilizando tecnologías que les permitió identificar residuos clave en la unión antígeno-anticuerpo de CPV. Este scFv redujo de manera significativa la replicación viral. Por su parte, Paul *et al.* (2023) han diseñado una vacuna multiepitopos contra CPV-2 por medio de métodos computacionales. Esta vacuna demostró ser estructuralmente estable, aunque aún se requieren estudios *in vitro* e *in vivo* para confirmar su eficacia.

CONCLUSIONES

Se integró información actualizada sobre la biología estructural, evolución, patogenicidad y epidemiología del FPLV, destacando la importancia de las proteínas VP1 y VP2 en la determinación del tropismo, la evasión inmune y la especificidad del huésped. Si bien, los análisis filogenéticos demuestran que algunas cepas de MEV se agrupan dentro de los clados de FPLV, CPV-2 es el modelo más adecuado para extrapolación estructural y funcional. Esto se debe a que es el parvovirus carnívoro con mayor número de estudios validados por experimentos, además de ser ampliamente estudiado debido a su impacto clínico en poblaciones caninas domésticas.

Es así, a pesar de la limitada disponibilidad de estudios estructurales específicos sobre FPLV, la alta homología con CPV-2 ha permitido extrapolar varios de estos conocimientos. Se demostró que las variaciones en loops superficiales de VP2, tienen implicaciones funcionales importantes en la biología del virus. Además, regiones como VP1u, cuya estructura tridimensional aún no ha sido completamente caracterizada, podrían desempeñar funciones importantes durante la infección. Asimismo, persisten vacíos importantes en el conocimiento de la biología del FPLV. Por ejemplo, aún no se ha establecido claramente el papel del SA como receptor funcional o como cofactor. También, el proceso de desencapsidación no se comprende del todo, al igual que los mecanismos implicados en la salida de la progenie viral. Desde un punto de vista inmunológico, todavía existen preguntas sobre la naturaleza tridimensional de las estructuras antigénicas y la evolución de las respuestas de anticuerpos. Esto respalda la relevancia de estudios *in silico* como herramientas complementarias en la comprensión de la infectividad viral y el desarrollo de estrategias antivirales.

En este sentido, se hace evidente la necesidad de continuar con estudios integrativos que profundicen en la biología y estructura del FPLV. Por consiguiente, esta revisión sienta las bases conceptuales para el modelado estructural de las proteínas VP1 y VP2, las cuales se usarán en análisis de dinámica molecular con el fin de esclarecer la interacción específica de la cápside con el TfRf en células del epitelio gastrointestinal. Así, este campo emergente se posiciona como una herramienta importante para la comprensión de los mecanismos de infección desde una perspectiva computacional, que aporte al conocimiento básico del virus y contribuya a enfrentar los desafíos asociados a enfermedades virales emergentes y reemergentes en felinos domésticos, así como en la conservación de especies silvestres en diversas partes del mundo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Distrital Francisco José de Caldas, a la Facultad de Ciencias Matemáticas y Naturales, al Programa Académico de Biología y al Semillero de Investigación, Creación e Innovación -*PhyloGenomicsUD*-.

REFERENCIAS

Adu, O. F., Lee, H., Früh, S. P., Schoenle, M. V., Weichert, W. S., Flyak, A. I., Hafenstein, S. L., & Parrish, C. R. (2025). Structures and functions of the limited natural polyclonal antibody response to parvovirus infection. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 122(8). <https://doi.org/10.1073/pnas.2423460122>

Akter, J., Nath, C., Hossain, M. S., & Ahaduzzaman, M. (2024). The coding complete genomic sequence of a feline panleukopenia virus detected from a domestic cat (*Felis catus*) in Chattogram, Bangladesh. *Microbiology Resource Announcements*, 13(8). <https://doi.org/10.1128/mra.00209-24>

Allison, A. B., Organtini, L. J., Zhang, S., Hafenstein, S. L., Holmes, E. C., & Parrish, C. R. (2015). Single Mutations in the VP2 300 Loop Region of the Three-Fold Spike of the Carnivore Parvovirus Capsid Can Determine Host Range. *Journal Of Virology*, 90(2), 753-767. <https://doi.org/10.1128/jvi.02636-15>

Awad, R. A., Khalil, W. K. B., & Attallah, A. G. (2018). Epidemiology and diagnosis of feline panleukopenia virus in Egypt: Clinical and molecular diagnosis in cats. *Veterinary world*, 11(5), 578–584. <https://doi.org/10.14202/vet-world.2018.578-584>

Bär, S., Rommelaere, J., & Nüesch, J. (2013). Vesicular Transport of Progeny Parvovirus Particles through ER and Golgi Regulates Maturation and Cytolysis. *PLoS Pathogens*, 9(9), e1003605. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003605>

Barrs, V. R. (2019). Feline Panleukopenia. *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice*, 49(4), 651-670. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.02.006>

Battilani, M., Bassani, M., Forti, D., & Morganti, L. (2006). Analysis of the Evolution of Feline Parvovirus (FPLV). *Veterinary Research Communications*, 30(S1), 223-226. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-0046-4>

Callaway, H. M., Feng, K. H., Lee, D. W., Allison, A. B., Pinard, M., McKenna, R., Agbandje-McKenna, M., Hafenstein, S., & Parrish, C. R. (2016). Parvovirus Capsid Structures Required for Infection: Mutations Controlling Receptor Recognition and Protease Cleavages. *Journal Of Virology*, 91(2). <https://doi.org/10.1128/jvi.01871-16>

Callaway, H. M., Welsch, K., Weichert, W., Allison, A. B., Hafenstein, S. L., Huang, K., Iketani, S., & Parrish, C. R. (2018). Complex and Dynamic Interactions between Parvovirus Capsids, Transferrin Receptors, and Antibodies Control Cell Infection and Host Range. *Journal Of Virology*, 92(13). <https://doi.org/10.1128/jvi.00460-18>

Chen, S., Liu, F., Yang, A., & Shang, K. (2024). For better or worse: crosstalk of parvovirus and host DNA damage response. *Frontiers In Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1324531>

Chung, H. C., Kim S. J., Nguyen V.G., Shin S, Kim J. Y., Lim S. K, Park, Y. H., Park, B. (2020). New genotype classification and molecular characterization of canine and feline parvoviruses. *J Vet Sci*, 21(3): e43. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e43>

Dang, T. T. M., Tran, T. T., Van, T. M., Le, Q. T., & Ngoc, B. T. (2023). First molecular report of Feline panleukopenia virus infection in diarrheic cats at Can Tho City, Vietnam. *Veterinary Integrative Sciences*, 22(2), 631-643. <https://doi.org/10.12982/vis.2024.043>

Decaro, N., Desario, C., Miccolupo, A., Campolo, M., Parisi, A., Martella, V., Amorisco, F., Lucente, M. S., Lavazza, A., & Buonavoglia, C. (2008). Genetic analysis of feline panleukopenia viruses from cats with gastroenteritis. *Journal Of General Virology*, 89(9), 2290-2298. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/001503-0>

De Medeiros Oliveira, I. V. P., De Carvalho Freire, D. A., Ferreira, H. I. P., Moura, G. H. F., Da Rocha, C. S., Calabuig, C. I. P., Kurissio, J. K., Araújo, J. P., Junior, & De Paula Antunes, J. M. A. (2018). Research on viral agents associated with feline reproductive problems reveals a high association with feline panleukopenia virus. *Veterinary And Animal Science*, 6, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2018.06.004>

Duarte, M. D., Henriques, A. M., Barros, S. C., Fagulha, T., Mendonça, P., Carvalho, P., Monteiro, M., Fevereiro, M., Basto, M. P., Rosalino, L. M., Barros, T., Bandeira, V., Fonseca, C., & Cunha, M. V. (2013). Snapshot of viral infections in wild carnivores reveals ubiquity of parvovirus and susceptibility of Egyptian mongoose to feline panleukopenia virus. *PLoS one*, 8(3), e59399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059399>

Ge, S., Xu, L., Li, B., Zhong, F., Liu, X., & Zhang, X. (2020). Canine Parvovirus is diagnosed and neutralized by chicken IgY-scFv generated against the virus capsid protein. *Veterinary Research*, 51(1). <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00832-7>

Giraldo-Ramirez, S., Rendon-Marin, S., & Ruiz-Saenz, J. (2020). Phylogenetic, Evolutionary and Structural Analysis of Canine Parvovirus (CPV-2) Antigenic Variants Circulating in Colombia. *Viruses*, 12(5), 500. <https://doi.org/10.3390/v12050500>

Goetschius, D. J., Hartmann, S. R., Organtini, L. J., Callaway, H., Huang, K., Bator, C. M., Ashley, R. E., Makhov, A. M., Conway, J. F., Parrish, C. R., & Hafenstein, S. L. (2021). High-resolution asymmetric structure of a Fab–virus complex reveals overlap with the receptor binding site. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 118(23). <https://doi.org/10.1073/pnas.2025452118>

Goodman, L. B., Lyi, S. M., Johnson, N. C., Cifuentes, J. O., Hafenstein, S. L., & Parrish, C. R. (2010). Binding Site on the Transferrin Receptor for the Parvovirus Capsid and Effects of Altered Affinity on Cell Uptake and Infection. *Journal Of Virology*, 84(10), 4969-4978. <https://doi.org/10.1128/jvi.02623-09>

Greene, C. E., & Addie, D. D. (2006): Feline Parvovirus Infections. In: Greene, C. E. (ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 3rd edn, pp. 78–88. Elsevier, St. Louis

Hafenstein, S., Palermo, L. M., Kostyuchenko, V. A., Xiao, C., Morais, M. C., Nelson, C. D., Bowman, V. D., Battisti, A. J., Chipman, P. R., Parrish, C. R., & Rossmann, M. G. (2007). Asymmetric binding of transferrin receptor to parvovirus capsids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(16), 6585–6589. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701574104>

Halder, S., Ng, R., & Agbandje-McKenna, M. (2012). Parvoviruses: Structure and Infection. *Future Virology*, 7(3), 253-278. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.12>

Hoang, M., Wu, C., Lin, C., Nguyen, H. T. T., Le, V. P., Chiou, M., & Lin, C. (2020). Genetic characterization of feline panleukopenia virus from dogs in Vietnam reveals a unique Thr101 mutation in VP2. *PeerJ*, 8, e9752. <https://doi.org/10.7717/peerj.9752>

Inthong, N., Sutacha, K., Kaewmongkol, S., Sinsiri, R., Sribuarod, K., Sirinarumitr, K., & Sirinarumitr, T. (2019). Feline panleukopenia virus as the cause of diarrhea in a banded linsang (*Prionodon linsang*) in Thailand. *Journal Of Veterinary Medical Science*, 81(12), 1763-1768. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0238>

Kabir, A., Habib, T., Chouhan, C. S., Hassan, J., Rahman, A. K. M. A., & Nazir, K. H. M. N. H. (2023). Epidemiology and molecular characterization of Feline panleukopenia virus from suspected domestic cats in selected Bangladesh regions. *PLoS ONE*, 18(10), e0282559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282559>

Kim, Y. J., Yoon, S., Jang, J. H., Jeong, D. G., Lee, B. J., & Kim, H. K. (2021). Genetic Characterization of Feline Parvovirus Isolate Fe-P2 in Korean Cat and Serological Evidence on Its Infection in Wild Leopard Cat and Asian Badger. *Frontiers In Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.650866>

Kolangath, S. M., Upadhye, S. V., Dhoot, V. M., Pawshe, M. D., Bhadane, B. K., Gawande, A. P., & Kolangath, R. M. (2023). Molecular investigation of Feline Panleukopenia in an endangered leopard (*Panthera pardus*) – a case report. *BMC Veterinary Research*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03612-5>

Lee, H., Callaway, H. M., Cifuentes, J. O., Bator, C. M., Parrish, C. R., & Hafenstein, S. L. (2019). Transferrin receptor binds virus capsid with dynamic motion. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 116(41), 20462-20471. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904918116>

Li, S., Chen, X., Hao, Y., Zhang, G., Lyu, Y., Wang, J., Liu, W., & Qin, T. (2022). Characterization of the VP2 and NS1 genes from canine parvovirus type 2 (CPV-2) and feline panleukopenia virus (FPLV) in Northern China. *Frontiers In Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.934849>

Li, J., Peng, J., Zeng, Y., Wang, Y., Li, L., Cao, Y., Cao, L., Chen, Q., Ye, Z., Zhou, D., Cao, S., & Li, Q. (2024). Isolation of a feline-derived feline panleukopenia virus with an A300P substitution in the VP2 protein and confirmation of its pathogenicity in dogs. *Animal Diseases*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s44149-023-00108-5>

Liang, R., Liang, L., Zhao, J., Liu, W., Cui, S., Zhang, X., & Zhang, L. (2022). SP1/miR-92a-1-5p/SOCS5: A novel regulatory axis in feline panleukopenia virus replication. *Veterinary Microbiology*, 273, 109549. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2022.109549>

Liu, C., Liu, Y., Liu, D., Qiu, Z., Tian, J., Guo, D., Li, Z., Liu, M., Li, Y., & Qu, L. (2015). Complete Genome Sequence of Feline Panleukopenia Virus Strain HRB-CS1, Isolated from a Domestic Cat in Northeastern China. *Genome announcements*, 3(2), e01556-14. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01556-14>

Löffling, J., Lyi, S. M., Parrish, C. R., & Varki, A. (2013). Canine and feline parvoviruses preferentially recognize the non-human cell surface sialic acid N-glycolylneuraminic acid. *Virology*, 440(1), 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.02.009>

López-Astacio, R. A., Adu, O. F., Lee, H., Hafenstein, S. L., & Parrish, C. R. (2023). The Structures and Functions of Parvovirus Capsids and Missing Pieces: the Viral DNA and Its Packaging, Asymmetrical Features, Nonprotein Components, and Receptor or Antibody Binding and Interactions. *Journal Of Virology*, 97(7). <https://doi.org/10.1128/jvi.00161-23>

Mende, K., Stuetzer, B., Sauter-Louis, C., Homeier, T., Truyen, U., & Hartmann, K. (2014). Prevalence of antibodies against feline panleukopenia virus in client-owned cats in Southern Germany. *The Veterinary Journal*, 199(3), 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.12.023>

Mietzsch, M., Péntzes, J. J., & Agbandje-McKenna, M. (2019). Twenty-Five Years of Structural Parvovirology. *Viruses*, 11(4), 362. <https://doi.org/10.3390/v11040362>

Miranda, C., Vieira, M. J., Silva, E., Carvalheira, J., Parrish, C. R., & Thompson, G. (2016). Genetic Analysis of Feline Panleukopenia Virus Full-length VP2 Gene in Domestic Cats Between 2006-2008 and 2012-2014, Portugal. *Transboundary And Emerging Diseases*, 64(4), 1178-1183. <https://doi.org/10.1111/tbed.12483>

Niskanen EA, Kalliolinna O, Ihalainen TO, Hakkinen M, Vihinen-Ranta M (2013). Mutations in DNA binding and transactivation domains affect the dynamics of parvovirus NS1 protein. *J Virol*, 87:11762–11774. <https://doi.org/10.1128/JVI.01678-13>

Ohshima, T., & Mochizuki, M. (2009). Evidence for Recombination Between Feline Panleukopenia Virus and Canine Parvovirus Type 2. *Journal Of Veterinary Medical Science*, 71(4), 403-408. <https://doi.org/10.1292/jvms.71.403>

Paul, B., Alam, J., Hossain, M. M. K., Hoque, S. F., Bappy, M. N. I., Akter, H., Ahmed, N., Akter, M., Zinnah, M. A., Das, S., Mia, M. M., Parvej, M. S., Sarkar, S., Ghosh, H., Hasan, M., Ashour, H. M., & Rahman, M. M. (2023). Immunoinformatics for Novel Multi-Epitope Vaccine Development in Canine Parvovirus Infections. *Biomedicines*, 11(8), 2180. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082180>

Porporato, F., Horzinek, M. C., Hofmann-Lehmann, R., Ferri, F., Gerardi, G., Contiero, B., Vezzosi, T., Rocchi, P., Auriemma, E., Lutz, H., & Zini, E. (2018). Survival estimates and outcome predictors for shelter cats with feline panleukopenia virus infection. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(2), 188–195. <https://doi.org/10.2460/javma.253.2.188>

Ros, C., Bayat, N., Wolfisberg, R., & Almendral, J. (2017). Protoparvovirus cell entry. *Viruses*, 9(11), 313. <https://doi.org/10.3390/v9110313>

Truyen, U., & Parrish, C. R. (1992). Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus: distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo. *Journal Of Virology*, 66(9), 5399-5408. <https://doi.org/10.1128/jvi.66.9.5399-5408.1992>

Truyen, U., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., & Horzinek, M. C. (2009). Feline Panleukopenia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 11(7), 538-546. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.002>

Truyen, U., & Parrish, C. R. (2013). Feline panleukopenia virus: Its interesting evolution and current problems in immunoprophylaxis against a serious pathogen. *Veterinary Microbiology*, 165(1–2), 29–32. <https://doi.org/10.1016/J.VETMIC.2013.02.005>

Tuzio, H. (2021). Feline Panleukopenia. In *Infectious Disease Management in Animal Shelters, Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9781119294382.ch15>

Wei, J., Shi, Y., Wang, X., He, S., Qi, X., Lu, R., Gao, Y., Liu, Z., Wang, Y., Wu, Y., & Jin, Y. (2024). The first outbreak of feline panleukopenia virus infection in captive Pallas's cats in Xining Wildlife Park. *Frontiers In Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1418553>

Xie, Q., Wang, J., Gu, C., Wu, J., & Liu, W. (2023). Structure and function of the parvoviral NS1 protein: a review. *Virus Genes*, 59(2), 195-203. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01944-2>

Xue, H., Hu, C., Ma, H., Song, Y., Zhu, K., Fu, J., Mu, B., & Gao, X. (2023). Isolation of feline panleukopenia virus from Yanji of China and molecular epidemiology from 2021 to 2022. *Journal Of Veterinary Science*, 24(2). <https://doi.org/10.4142/jvs.22197>

Yang, D., Park, Y., Park, Y., An, S., Choi, S., Park, J., & Hyun, B. (2022). Isolation and molecular characterization of feline panleukopenia viruses from Korean cats. *Korean Journal Of Veterinary Research*, 62(1), e10. <https://doi.org/10.14405/kjvr.20210050>

Yeo, Y., Kim, H., Park, J., Kim, J., Shin, Y., Lee, K., Kwon, O., Jeoung, H., Kang, H., Ku, B., Park, S., Kwon, O., & Park, C. (2023). Epidemiological and Molecular Approaches for a Fatal Feline Panleukopenia Virus Infection of Captive Siberian Tigers (*Panthera tigris altaica*) in the Republic of Korea. *Animals*, 13(18), 2991. <https://doi.org/10.3390/ani13182991>

Zhang, L., Zhao, J., Zhai, Z., Liang, L., Liang, R., & Cui, S. (2020). Cellular microRNA, miR-1343-5p, modulates IFN-I responses to facilitate feline panleukopenia virus replication by directly targeting IRAK1 gene. *Veterinary Microbiology*, 245, 108691. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108691>

Zhang, H., Zhang, W., Pan, Y., Li, H., He, T., Dong, Q., Song, W., Zhang, W., Zhang, L., Kareem, K., Jiang, S., & Sheng, J. (2024). Evolutionary Dynamics and Pathogenicity Analysis of Feline Panleukopenia Virus in Xinjiang, China. *Microorganisms*, 12(11), 2205. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112205>