

# ACTUALIZACIÓN DE LA PATOGÉNESIS VIRAL EN LA ERB

John A. Ellis DVM, PhD, Dipl ACVP, Dipl ACVM\*. 2013. Engormix.com.

\*Department of Veterinary Microbiology, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Enf. infecciosas del bovino en general](#)

## INTRODUCCIÓN

Varios virus, incluyendo el herpesvirus bovino-1 (BHV-1), el virus respiratorio sincitial bovino (BRSV), el parainfluenzavirus-3 (PI3), el coronavirus bovino, el virus de la diarrea viral bovina, y el reovirus bovino, se han asociado etiológicamente a las enfermedades respiratorias en el ganado. Esta actualización se va a centrar en dos agentes muy diferentes, el BHV-1 y el BRSV, que causan enfermedades principalmente en el tracto respiratorio superior e inferior, respectivamente.

### BHV-1: ¿CUÁLES SON SUS CARACTERÍSTICAS?

El herpesvirus bovino-1 es miembro de los Alphaherpesvirinae, que como grupo, causan enfermedades en la parte alta del tracto respiratorio similares en una amplia variedad de especies huéspedes. La primera vez que se aisló el BHV-1 fue en 1956 (Madin et. al., 1956), y continúa siendo un problema en la producción ganadera a día de hoy. Este virus y otros miembros de esta familia son virus grandes (135 kB), con doble hélice de ADN, compuestos de una nucleocápsida icosaédrica y una cubierta que están conectados por un “tegumento”. Más de 70 proteínas están codificadas por conjuntos de genes regulados temporalmente, inmediatamente tempranos (IE), tempranos (E) y tardíos (L), con alguna variación entre los miembros del grupo. Los alfa herpesvirus replican en el núcleo de la célula huésped, y están sujetos a los mecanismos de corrección de esta célula. El esquema de replicación relativamente conservador de los alfa herpesvirus da lugar a bastante estabilidad genética y antigénica en los aislados de BHV-1 a lo largo del tiempo. Los cambios encontrados no se han asociado con las alteraciones antigénicas biológicamente significativas que podrían ser consistentes con una mutación de escape de los anticuerpos (Kaashoek, et. al., 1996), por lo que las vacunas que contengan aislados “viejos” deberían seguir protegiendo frente a aislados “nuevos”. Se han descrito las diferencias en virulencia entre los distintos aislados de BHV-1, pero la base subyacente no se entiende (Kaashoek, et. al., 1996).

Un rasgo característico de los alfa herpesvirus (Jones and Chowdhury, 2008; Muylkens, et. al., 2007) es la latencia o la capacidad de persistir durante largos periodos sin la detección inmunológica en el animal infectado. Esto ocurre principalmente en las neuronas de los ganglios sensoriales de la cabeza, en particular en el ganglio trigémino, pero probablemente también en otros tejidos, como las amígdalas. No se entienden completamente los mecanismos de mantenimiento de la latencia, pero se asocian con niveles altos de transcripción de los genes LR y ORF-E. Por el contrario, la reactivación del BHV-1 latente y la replicación resultante en el epitelio de la parte superior del tracto respiratorio está asociado con una expresión reducida de los genes LR y ORF-E junto al aumento en la expresión de otros genes virales (Jones and Chowdhury, 2008; Muylkens, et. al., 2007). Se piensa que esta reactivación del virus latente es un evento crítico en la transmisión del virus y el mantenimiento del virus en las poblaciones de ganado. Este fenómeno explica los brotes de BHV-1 en ausencia de una infección aguda, es decir, en un “rebaño cerrado” o en un cebadero derivado del mismo rancho.

### BHV-1: ¿QUÉ CÉLULAS INFECTA; CUÁL ES EL RESULTADO DE LA INFECCIÓN?

El BHV-1 normalmente se transmite por el contacto directo entre nariz y nariz, pero también puede transmitirse por aerosol en distancias cortas. El virus entra en las células epiteliales (y finalmente en los nervios) en las vías respiratorias superiores. La entrada del virus en las células es un proceso de tres etapas que implica una interacción entre las glicoproteínas estructurales en la cubierta del virus y los receptores celulares; en primer lugar, una vinculación de baja afinidad entre la gC y/o la gB y receptores de heparina en la superficie de la célula; después, una vinculación de alta afinidad / unión estable entre la gD y el receptor celular nectina-1; y finalmente, la fusión de la cubierta con la membrana celular implicando la gB, la gD, la gH y la gL (Jones and Chowdhury, 2008; Muylkens, et. al., 2007). Aparentemente no hay un tropismo hacia la célula huésped determinado por la expresión de receptores específicos para las glicoproteínas virales; es decir, el BHV-1 puede infectar varios tipos de células, en el tracto respiratorio y sistémicamente. Una vez dentro del citosol, las partículas de BHV-1 se transportan al núcleo a través de un proceso poco entendido, que probablemente implique una interacción del tegumento viral y

las proteínas de la cápsida con los elementos del citoesqueleto celular. Una vez en el núcleo, la replicación del ADN, la síntesis de proteínas estructurales y la morfogénesis de la cápsida se producen bajo procesos regulados estrictamente (Muylkens, et. al., 2007). Actualmente, se piensa que las cápsidas maduras salen del núcleo y maduran siguiendo un proceso de tres etapas: primero, las cápsidas desnudas que contienen ADN adquieren una cubierta primaria por gemación a través de la membrana nuclear interna; después, entran en el citoplasma por fusión con la membrana nuclear externa; y finalmente, adquieren su tegumento maduro y su cubierta secundaria por gemación en el aparato de Golgi (Muylkens, et. al., 2007). Las partículas virales nacientes se pueden transmitir de célula a célula directamente, implicando las glicoproteínas gB, gD, y gH/gL de la cubierta, evitando así a los anticuerpos neutralizantes en el medio extracelular.

Los distintivos patológicos de la IBR, rinitis infecciosa bovina, son erosiones y úlceras en la parte superior del tracto respiratorio, en particular en la tráquea. ¿Cómo se producen estas lesiones? Una de las características de las infecciones por BHV-1, in vivo, e in vitro, es la lisis de las células infectadas, un suceso que implica la muerte de la célula por necrosis y apoptosis, o muerte celular programada (Muylkens, et. al., 2007). La necrosis probablemente resulta principalmente del corte de la síntesis de proteínas celulares, en particular de la actividad de una proteína del tegumento, la proteína ‘virion host shutoff’ (vhs) (proteína viral de apagado del huésped), codificada por el gen UL41. La pérdida eventual de la integridad de la membrana, el influjo del Ca<sup>+</sup>, y la lisis dan como resultado la liberación de partículas virales. La apoptosis, o muerte celular programada, inducida por la infección por BHV-1, o simplemente la unión de la gD, está bien documentada para las células T CD4<sup>+</sup> (Winkler, et. al., 1999), pero no de forma convincente para las células epiteliales (Geiser, et. al., 2008), la célula objetivo principal en las vías respiratorias infectadas. No obstante, desde la perspectiva del virus, sería ventajoso inhibir la apoptosis, prolongando de este modo la vida y la capacidad de producción del virus en las células portadoras infectadas o jugando un papel en la latencia (Jones and Chowdhury, 2008). Se ha sugerido recientemente que la expresión activada de la bICP0 de los genes virales codificantes anti-apoptóticos, sí que interfiere con la apoptosis en curso (Geiser, et. al., 2008) posiblemente estimulando la escisión de la caspasa-3, una enzima de la ruta apoptótica (Muylkens, et. al., 2007).

### **BHV-1: ¿CÓMO AFECTAN LAS INTERACCIONES CON LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED A LA PATOGENESIS DE LA ERB?**

El ganado con infecciones de BHV-1 no complicadas, tiene enfermedades respiratorias en el tracto superior de severidad variable que pueden resolverse a los 7-10 días (Kiorpes, et. al., 1978). Sin embargo, en muchos, por no decir todos los casos de ERB asociadas al BHV-1, hay una infección mixta con bacterias, en particular con la *M. hemolytica* y/o *P. multocida*, que da lugar a enfermedades en el tracto respiratorio inferior graves. Aparte del papel fundamental de los co-factores ambientales en la progresión de las enfermedades, ¿qué cuenta para esta sinergia fatal tan frecuente? Desde un punto de vista anatómico simple, la lisis generalizada del epitelio ciliado en la tráquea interrumpe las funciones de mantenimiento de la mecánica mucociliar, y ocasiona un fracaso a la hora de eliminar las bacterias de las vías respiratorias superiores, que da lugar a la deposición de bacterias en los alveolos (Allan and Msolla, 1980). Más allá de eso, el BHV-1 tiene varios efectos “inmunosupresores”, incluyendo la regulación “a la baja” del IFN tipo 1 por un producto del gen BICP0 (Henderson, et. al., 2005), la apoptosis de leucocitos, en particular de las células T CD4<sup>+</sup> (Winkler, et. al., 1999), y la expresión reducida de las moléculas MHC I (complejo mayor de histocompatibilidad) por un producto del gen UL49.5, gN, (Koppers-Lalic, et. al., 2005) y las moléculas MHC II por vhs (Hinkley, et. al., 2000), lo que resulta en una destrucción reducida de las células infectadas por el virus y una presentación de antígenos reducida, respectivamente. Además, por lo menos in vitro, las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleuquina-1  $\beta$ , y el interferón  $\gamma$  que se segregan como respuesta a la infección por BHV-1 (y bacteriana) aumentan la expresión de la integrina  $\beta_2$  CD11a/CD18 (LFA-1) en los leucocitos bovinos, incluyendo los macrófagos alveolares y los neutrófilos (Czuprynski, et. al., 2004). Esta molécula es el receptor de leucotoxina de la *M. haemolytica*. La unión mejorada de esta toxina y los leucocitos en el pulmón lleva a la muerte de estas células por apoptosis y a un círculo vicioso de función inmunológica comprometida e inflamación. Estos sucesos se correlacionan con el aumento de la susceptibilidad de los infectados con BHV-1 para el desarrollo de bronconeumonía consistentemente observado; es decir, la manifestación clásica de la ERB en el ganado de cebo.

### **BRSV: ¿CUÁLES SON SUS CARACTERÍSTICAS?**

Aislado por primera vez en 1970 (Paccaud and Jacquier, 1970), el BRSV es un miembro de los Pneumovirinae (Paramyxoviridae), que como grupo, causan enfermedades en el tracto respiratorio inferior similares en una amplia variedad de especies huéspedes. Estos virus, relativamente pequeños (15 kB), de cadena simple, de ARN de sentido negativo, compuestos por una nucleocápsida icosaédrica, que comprende las proteínas N, P y L, y una cubierta que contiene 3 proteínas virales, G, F (ambas glicosiladas) y SH, que están asociadas con una proteína matriz o M. El ARN genómico es una plantilla para la replicación y las transcripción, dándose la transcripción

secuencialmente 3' a 5'. En el caso del BRSV, 10 mRNA se transcriben y se traducen en 11 proteínas (Valarcher J-F and Taylor, 2007). En contraste con el BHV-1, el BRSV replica en el citoplasma de la célula portadora. La polimerasa viral es propensa a errores (polimerasa del ARN dependiente del ARN; producto del gen L) lo que, junto a la falta de correcciones por la exonucleasa, conduce a numerosos cambios genéticos y antigénicos, que constituyen la naturaleza cuasi-específica del BRSV y otros neumovirus. Se ha reportado una variación de hasta el 11%, la mayor parte en la proteína G, en los aislados secuenciales de los brotes en el mismo rebaño (Larsen, et. al., 2000). Se está debatiendo la importancia biológica de la variación inter-aislamientos en relación con la propensión para la re-infección, la virulencia diferencial y la mutación de escape de los anticuerpos (Larsen, et. al., 2000; Deplanche, et. al., 2007; Valarcher and Taylor, 2007).

En contraste con la latencia del BHV-1, éste no es un elemento de las infecciones por BRSV, aunque hay evidencia de persistencia, o transporte del virus a largo plazo en algunos animales (De Jong, et. al., 1996). No se comprende del todo el mecanismo(s) de persistencia, pero no se puede explicar por la re-infección secuencial del ganado con inmunidad menguante, y puede deberse a la supervivencia a largo plazo del virus en los tejidos linfoides, u otros tejidos, en algunos animales "portadores". Sea cual sea el mecanismo, esta propiedad puede explicar los brotes en ausencia de infecciones agudas o de la introducción de animales nuevos; por ejemplo, "neumonía de verano" en un grupo de terneros pasteros.

### **BRSV: ¿QUÉ CÉLULAS INFECTA; CUÁL ES EL RESULTADO DE LA INFECCIÓN?**

Después de su transmisión, a través del contacto con secreciones nasales o aerosoles en distancias cortas, el BRSV se puede encontrar en las células epiteliales ciliadas y no-ciliadas en el tracto respiratorio, incluyendo las vías respiratorias y el parénquima pulmonar (Castleman, et. al., 1985; Viuff et. al., 1996; Viuff, et. al., 2002). La fijación y la entrada del virus en las células se inician por la unión débil de la proteína G y el glucosamin glicano (GAG) de la membrana, en particular receptores de heparina, seguida de la escisión de la proteína F en dos subunidades, F1 y F2. La unión de alta afinidad y específica de especie de la subunidad F2 con un receptor no identificado permite la entrada del virus en el citoplasma (Schlender et. al., 2003). En contraste con el BHV-1, hay muy poca evidencia de infecciones significativas de células más allá del epitelio respiratorio por BRSV in vivo (Viuff, et. al., 2002). Estudios recientes in vitro (Goris, et. al., 2009) han fallado a la hora de demostrar infecciones por BRSV en los cultivos de células de las vías respiratorias bovinas ciliadas diferenciadas, en contraste con la parainfluenza-3, y sugieren que los estímulos ambientales o fisiológicos in vivo, tal vez el surfactante (Harris and Werling, 2003), hacen a las células diana susceptibles a las infecciones por BRSV.

Después de la replicación del ARN en el citoplasma y la transcripción y la traducción del mRNA viral, se forman las nucleocápsidas en el citoplasma y migran con la proteína M a la membrana celular en la que están incrustadas las glicoproteínas virales F y G. Las partículas virales entonces geman directamente a través de la membrana apical. En las células humanas polarizadas infectadas con el RSV humano (HRSV) y probablemente en las células bovinas infectadas con BRSV (Valarcher and Taylor, 2007), esta gemación se produce sin una citopatología obvia; así que, ¿cómo se producen las lesiones características y extensas asociadas con la infección por BRSV? Estudios in vivo (Viuff et. al., 2002) e in vitro (Michel et. al., 2008) indican el papel principal de la muerte de las células infectadas por los mecanismos apoptóticos, con la pérdida progresiva de células de las vías respiratorias superiores a las vías respiratorias inferiores y luego en el parénquima pulmonar (neumocitos de tipo I y tipo II). Y, como en los casos con BHV-1, hay un conflicto entre causar la muerte de la célula huésped y prolongar su supervivencia como lugar de producción de virus. Como ocurre con el BHV-1, estudios con HRSV documentan el desencadenamiento mediado por virus de las rutas apoptóticas en la infección temprana (Groskreutz, et. al., 2007), que también es probable que se produzca en el ganado infectado con BRSV. Además de participar en la entrada del virus, la subunidad F2 de la proteína de fusión media la formación de sincitios, que son un elemento característico de la citopatología mediada por el BRSV, in vivo e in vitro (Valarcher and Taylor, 2007). El resultado de otra modificación postraduccional de la proteína de fusión es la generación de viroquinina (Zimmer, et. al., 2003), que induce a una contracción de los músculos lisos y puede contribuir a la broncoconstricción y a enfermedades respiratorias clínicas en el ganado infectado con BRSV. Se ha demostrado experimentalmente una sinergia entre los efectos citopatológicos de la infección por BRSV y los neumotóxicos del 3 metilindol producido en el rumen (Bingham, et. al., 1999). Falta por determinar la importancia de esta interacción en el contexto de los cambios nutricionales y el metabolismo del rumen alterado en el ganado en cebaderos y su mayor susceptibilidad a la ERB.

### **BRSV: ¿CÓMO AFECTAN LAS INTERACCIONES CON LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED A LA PATOGENESIS DE LA ERB?**

Como con el BHV-1, la pérdida de células ciliadas en las vías respiratorias infectadas con BRSV puede explicar la alteración de los mecanismos de defensa no específicos normales de la función mecánica mucociliar, y

dar como resultado la deposición de bacterias en el tracto respiratorio inferior. Esto, por sí sólo, podría contribuir de forma significativa a una bronconeumonía bacteriana secundaria, una típica ERB.

El papel que desempeña la respuesta inmunológica del huésped en la enfermedad es uno de los asuntos más controvertidos y no resueltos en la patobiología de los RSV. Amplios estudios sobre ratones infectados con HRSV, y recientemente con BRSV (Spilki, et. al., 2006) que tratan sobre los mecanismos inmunopatológicos de la enfermedad ignoran constantemente las deficiencias obvias de estos modelos; poca o ninguna enfermedad clínica, el fracaso para documentar replicaciones virales significativas tras la inoculación de grandes cantidades de cultivos de HRSV, y la ausencia de lesiones macroscópicas e histológicas que sean parecidas a las encontradas en el ganado infectado por BRSV (Viuff et. al., 2002), o en las personas infectadas por HRSV (Johnson et. al., 2007). Aunque los hallazgos en los modelos con ratones se hayan extrapolado al ganado (Gershwin, 2012; Valarcher and Taylor, 2007), estos estudios no se abordarán más aquí.

Aunque el BRSV es relativamente resistente al interferón, el BRSV, al igual que el BHV-1, inhibe la producción de interferón a/b (tipo 1).

Esta actividad de las proteínas no estructurales, NS1 y NS2 (Schlender, et. al., 2000), puede afectar negativamente a las respuestas antivirales y a la actividad de los fagocitos en los pulmones infectados por BRSV, contribuyendo así a la patogénesis de la ERB. Los leucocitos circulantes de los terneros infectados experimentalmente con BRSV aumentan la secreción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo, IL-6, IFN $\gamma$ , FNT $\alpha$  (Grell, et. al., 2005 a, b). Este efecto depende de la edad, los terneros más jóvenes tienen respuestas innatas (de citoquinas) más pronunciadas, lo que puede ser la causa de que las enfermedades asociadas al BRSV sean más graves en estos terneros (Grell, et. al., 2005a; Antonis, et al., 2010; Raaperi, et al., 2012). Existen pruebas de que las infecciones por BRSV pueden predisponer a enfermedades pulmonares alérgicas como respuesta a algunos antígenos (Gershwin, et. al., 2012). La prevalencia de este fenómeno inmunopatológico y su contribución a la ERB en las poblaciones de ganado no está clara. Aunque no se ha examinado formalmente, es probable que las citoquinas proinflamatorias segregadas como respuesta a la infección por BRSV contribuyan a una mayor susceptibilidad para los efectos patológicos de la leucotoxina de la *M. haemolytica*, como en el caso del BHV-1.

## RESUMEN / CONCLUSIONES

El BHV-1 y el BRSV son virus muy diferentes con estilos de vida distintos dentro de las células infectadas. Aun así, los dos virus causan necrosis y/o la muerte programada de las células infectadas, estimulan el sistema inmunológico innato para que segregue citoquinas proinflamatorias, y median potencialmente los efectos inmunosupresivos. Esta combinación de factores da lugar a enfermedades respiratorias de distinta consideración en infecciones sin complicaciones y, si no se controla la replicación viral, puede predisponer el pulmón a infecciones bacterianas secundarias típicas de la ERB.

## REFERENCIAS

- Allan EM and Msolla PM (1980). Scanning electron microscopy of the tracheal epithelium of calves inoculated with bovine herpesvirus 1. *Research in Veterinary Science* 29:325-327.
- Antonis AF, de Jong MC, van der Poel WH, van der Most RG, Stockhofe-Zurwieden N, Kimman T, Schrijver RS. (2010) Agedependent differences in the pathogenesis of bovine respiratory syncytial virus infections related to the development of natural immunocompetence. *Journal of General Virology*. 91(Pt 10):2497-2506.
- Bingham HR, Morley PS, Wittum TE, Bray TM, West KH, Slemmons RD, Ellis JA, Haines DM, Levy MA, Sarver CF, Saville WJA, Cortese VS. (1999). Synergistic effects of concurrent challenge with bovine respiratory syncytial virus and 3-methylindole. *American Journal of Veterinary Research*, 60:563-570.
- Castleman WL, Chandler SK and Slauson DO (1985). Experimental bovine respiratory syncytial virus infection in conventional calves: Ultrastructural respiratory lesions. *American Journal of Veterinary Research* 46:554-560.
- Czuprynski CJ, Leite F, Sylte M, Kuckleburg C, Schultz R, Inzana T, Behling-Kelly, and Corbeil L (2004). Complexities of the pathogenesis of Mannheimia haemolytica and Haemophilus somnus infections: challenges and potential opportunities for prevention?
- Animal Health Research Reviews* 5:277-282.
- De Jong MCM, Van der Poel WHM, Kramps JA, Brand A, and Van Oirschot (1996). Quantitative investigation of population persistence and recurrent outbreaks of bovine respiratory syncytial virus on dairy farms. *American Journal of Veterinary Research* 57:628-633.
- Deplanche M, Lemaire M, Mirandette, C, Bonnet, Schelcher F and Meyer G (2007). In vivo evidence for quasispecies distributions in the bovine respiratory syncytial virus genome. *Journal of General Virology* 88:1260-1265.
- Geiser V, Rose S and Jones C (2008). Bovine herpesvirus type 1 cell death by a cell type-dependent fashion. *Microbial Pathogenesis* 44:459-466.
- Gershwin LJ (2012). Immunology of bovine respiratory syncytial virus infection of cattle. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*. 35(3):253-257.
- Grell SN, Riber U, Tjornehoj K, Larsen LE and Heegaard PMH (2005a). Age-dependent differences in cytokine and antibody responses after experimental RSV infection in a bovine model. *Vaccine* 23:3412-3423.

12. Grell SN, Tjørnehoj K, Larsen LE and Heegaard PMH (2005b). Marked induction of IL-6, haptoglobin and INF  $\gamma$  following experimental BRSV infection in young calves. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 103:235-245.
13. Groskreutz DJ, Monick MM, Yarovinsky TO, Powers LS, Quelle DE, Varga SM, Look DC and Hunninghake GW (2007). Respiratory syncytial virus decreases p53 to prolong survival of airway epithelial cells. *Journal of Immunology* 179:2741-2747.
14. Goris K, Uhlenbeck S, Schwegmann-Wessels C, Kohl W, Niedorf F, Stern M, Henwicker-Trautwein M, Bals R, Taylor G, Braun A, Bicker G, Kietzmann M and Herrler G (2009) Differential sensitivity of differentiated epithelial cells to respiratory viruses reveals different viral strategies of host infection. *Journal of Virology* 83:1962-1968.
15. Harris J and Werling D (2003) Binding and entry of respiratory syncytial virus into host cells and initiation of the innate immune response. *Cellular Microbiology* 5:671-680.
16. Henderson G, Zhang Y, and Jones C (2005). The bovine herpesvirus 1 gene encoding infected cell protein 0 (bICp0) can inhibit interferon-dependent transcription in the absence of other genes. *Journal of General Virology* 86:2697-2702.
17. Hinkley S, Ambagala AP, Jones CJ, Srikumaran S (2000). A vhs-like activity of bovine herpesvirus-1. *Archives of Virology* 145:2027-2046.
18. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF and Graham BS (2007). The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology* 20:108-119.
19. Jones C and Chowdhury S. Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex (2010). *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. 26(2):303-321.
20. Kaashoek MJ, Staver PH, Van Rooij EMA, Quak J and van Oirschot JT (1996). Virulence, immunogenicity and reactivation of seven bovine herpesvirus 1.1 strains: clinical and virological aspects. *Veterinary Record* 139:416-421.
21. Kiorpes AL, Bisgard GE, Manohar M And Hernandez A (1978). Pathophysiologic studies of infectious bovine rhinotracheitis in the Holstein-Friesian calf.
22. *American Journal of Veterinary Research*. 39:779-83.
23. Koppers-Lalic D, Reits EA, Rensing ME, Lipinsia AD, Abele R, Koch J, Leeuwen D, Bienkowska-Szewczyk K, Mettenleiter TC, Rijsewijk FA, Tampe R, Neeffjes, J, and Wiertz EJ (2005). Varicelloviruses avoid T cell recognition by UL49.5-mediated inactivation of the transporter associated antigen processing. *Proceedings National Academy of Sciences (USA)* 102:5144-5149.
24. Larsen LE, Tjørnehoj K and Viuff B (2000). Extensive sequence divergence among bovine respiratory syncytial viruses isolated during recurrent outbreaks in closed herds. *Journal of Clinical Microbiology* 38:4222-4277.
25. Madin SH, York CJ and McKercher DG (1956). Isolation of IBR virus. *Science* 124:721-722.
26. Michel J-E, Lorek M, Baxmann D, Grunwald T, Keil and Zimmer G (2008). The fusion protein of respiratory syncytial virus triggers p53-dependent apoptosis. *Journal of Virology* 82:3236-3249.
27. Muylkens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F and Thiry E (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary Research* 38:181-209.
28. Paccaud MF and Jacquier CI (1970). A respiratory syncytial virus of bovine origin. *Archives Gesamte Virusforsch* 30:327-342.
29. Raaperi K, Bougeard S, Alekseev A, Orro T, Viltrop A (2012). Association of herd BRSV and BHV-1 seroprevalence with respiratory disease and reproductive performance in adult dairy cattle. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 54:4.
30. Schlender J, Bossert B, Buchholz U and Conzelmann K-K (2000). Bovine respiratory syncytial virus non-structural proteins NS1 and NS2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced response. *Journal of Virology* 74:8234-8242.
31. Schlender J, Zimmer G, Herrler G and Conzelmann K-K (2003). Respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein subunit F2, not attachment protein G, determines specificity of RSV infection. *Journal of Virology* 77:4609-4616.
32. Spilki FS, Almeida RS, Ferreira HL, Gameiro J, Verinaud L, Arns CW (2006). Effects of experimental inoculation of bovine respiratory syncytial virus in different inbred mice lineages: establishment of a murine model for BRSV infection. *Veterinary Microbiology* 118:161-168.
33. Valarcher J-F and Taylor (2007). Bovine respiratory syncytial virus infection. *Veterinary Research* 39:153-180.
34. Viuff B, Tjørnehoj K, Larsen L, Rontved CM, Uttenthal A, Ronsholt L and Alexandersen S (2002). Replication and clearance of respiratory syncytial virus: Apoptosis is an important pathway of virus clearance after experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *American Journal of Pathology* 161:2195-2207
35. Viuff B, Uttenthal A, Tegtmeyer C and Alexandersen S (1996). Sites of replication of bovine respiratory syncytial virus in naturally infected calves as determined by in situ hybridisation. *Veterinary Pathology* 33:383-390.
36. Winkler MT, Doster A and Jones C (1999). Bovine herpesvirus 1 can infect CD4+ T lymphocytes and induce programmed cell death during acute infection of cattle. *Journal of Virology* 73:8675-8668.
37. Zimmer G, Rohn M, McGregor GP, Schemann M, Conzelmann K-K, and Herrler G. (2003). Virokinin, a bioactive peptide of the tachykinin family is released from fusion of protein of bovine respiratory syncytial virus. *Journal Biological Chemistry* 278:46854- 46861.

Volver a: [Enf. infecciosas del bovino en general](#)