



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PRODUCCIÓN DE
OVINOS Y CAPRINOS

“EVOLUCIÓN DE INMUNÓGENOS UTILIZADOS PARA LA
PREVENCIÓN DE LENTIVIRUS EN PEQUEÑOS RUMIANTES”

(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PRODUCCIÓN DE OVINOS Y CAPRINOS

PRESENTA

MARÍA DEL CARMEN AGUILAR TAPIA

ASESORES

DR. HUGO RAMÍREZ ÁLVAREZ

DR. HUMBERTO ALEJANDRO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ



CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

TITULO PRIMERO. INTRODUCCIÓN.	3
CAPITULO I. ANTECEDENTES	3
CAPITULO II. Etiología	6
CAPITULO III. Patogenia	6
CAPITULO IV. Vías de infección	8
CAPITULO V. Tropismo	9
CAPITULO VI. Respuesta inmune	12
CAPITULO VII. Diagnóstico	13
❖ Consideraciones generales para el diagnóstico de Lentivirus	13
❖ Métodos de diagnóstico serológico	14
❖ Métodos para detección de proteínas y ácidos nucleicos víricos	15
CAPITULO VIII. Prevención y control	17
CAPITULO IX. Vacunación	17
TITULO SEGUNDO. PROPOSITO.	19
TITULO TERCERO. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN.	20
TITULO CUARTO. ESTRATEGIAS UTILIZADAS PARA LA INMUNIZACIÓN EN PEQUEÑOS RUMIANTES.	21
CAPITULO X. Virus inactivados o subunidades	22
CAPITULO XI. Virus atenuados y delecionados	23

CAPITULO XII. Vectores plasmídicos y virales	25
CAPITULO XIII. Vacunas con adyuvantes inmunológicos	27
CAPITULO XIV. Vacunas basadas en péptidos sintéticos	29
TITULO QUINTO. CONSECUCIONES.	31
TITULO SEXTO. BIBLIOGRAFÍA.	35
TITULO SEPTIMO. GLOSARIO.	42
TITULO OCTAVO. BIBLIOGRAFÍA DEL GLOSARIO.	45

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1. Componentes virales	6
FIGURA 2. Patogenia	8
FIGURA 3. Sitios de inserción viral	11
TABLA 1. Estudios realizados en México en Ovejas.	4
TABLA 2. Estudios realizados en México en Cabras.	5
TABLA 3. Signos clínicos	7
TABLA 4. Células permisivas a LVPR	10
TABLA 5. Inmunógenos a lentivirus evaluados en pequeños rumiantes	31

TITULO PRIMERO. INTRODUCCIÓN.

Los pequeños rumiantes ovinos y caprinos son susceptibles a infecciones ocasionadas por diverso agentes etiológicos con distintos grados de patogenicidad; entre estos agentes se encuentran los retrovirus del género lentivirus que incluyen al virus de Maedi-Visna (MV) y al virus de Artritis Encefalitis Caprina (AEC). Actualmente estos virus se han agrupado en los denominados Lentivirus de Pequeños Rumiantes (LVPR)¹; la infección descrita se ha detectado en la mayoría de los países donde se crían ovinos² y caprinos³, lo cual representa pérdidas económicas en el sector ganadero. Dichos virus frecuentemente cruzan la barrera interespecies (caprinos – ovinos y viceversa)^{4,5,6}, además AEC y MV reaccionan de manera similar a las mismas pruebas serológicas^{5, 7, 8}. Estos virus provocan infecciones que perduran durante toda la vida de los animales.

CAPITULO I. ANTECEDENTES.

Reportados Russo, y cols. en 1993⁹ los cuales utilizaron 8 cabras de la raza alpina de entre 6 y 8 meses de edad divididas en 3 grupos, el primer grupo de 3 animales fue inoculado con una vacuna la cual se elaboró con el virus de Artritis Encefalitis Caprina (AEC) inactivado a partir de una cepa viral obtenida de células de membrana sinovial caprina infectadas; de las cuales se recolectó, purificó e inactivó el virión con formol y se le agrego el adyuvante (antígeno completo de Freund); al segundo grupo de 3 animales se le inoculó el virión inactivo más el adyuvante (antígeno completo) y al tercer grupo (control) de 2 animales se le inoculó medio de cultivo celular, todos los animales fueron inoculados por vía ID en la escapula y sometidos a un desafío viral. Doce meses después del inicio del experimento los animales fueron sacrificados de manera secuencial, se les realizaron diferentes exámenes histopatológicos y radiológicos; demostrándose la presencia de artritis en todos los grupos; pero de manera exacerbada en el grupo 1. Por lo que concluyeron que la inoculación del virus interfiere la respuesta inmune local, el grupo vacunado con el antígeno completo y

adyuvante presento la respuesta más atenuada; el grupo 3 (control) mostro una evidente mastitis sub-aguda severa en una de las cabras. Por lo que se afirmó que esta vacuna no protegió contra el virus. En continuidad con este estudio, Vitu y cols. 1993¹⁰; realizaron un estudio similar con el fin de confirmar los resultados obtenidos por Russo; en el estudio de Vitu la respuesta inmune humoral fue analizada por Western blot, para determinar el tipo de anticuerpos presentes en el líquido sinovial y la respuesta ante las glicoproteínas de envoltura y su influencia en la expresión viral. Se realizaron pruebas de inmunodifusión y ELISA para determinar si el antígeno estaba presente en suero; se encontró que el primer grupo monto una fuerte respuesta humoral contra los antígenos vacunales. Los grupos dos y tres no dieron una respuesta como la del grupo 1; solo hasta la semana 20. Al análisis de Western blot se detectó una fuerte presencia de anticuerpos anti gp130 en los tres grupos, anticuerpos anti p28 se detectaron en los grupos 1 y 2.

Estos trabajos marcan el inicio de una búsqueda constante de encontrar una estrategia que pueda prevenir la infección por lentivirus en pequeños rumiantes.

En México también se han realizado estudios referentes a LVPR Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla N° 1. Estudios realizados en México.

FUENTE	AUTOR	ESTUDIO
Vet Rec	Adams <i>et al.</i> , 1984 ¹¹	Serología
Vet Mex.	Nazara <i>et al.</i> , 1985 ¹²	Serología, patología
Reunión de Investigación Pecuaria en México	Gay <i>et al.</i> , 1986 ¹³	Aislamiento diagnóstico
Rev. Lat. Amer .Micro	Leyva <i>et al.</i> , 1998 ¹⁴	Serología, IHQ,ME
Can Vet Journal	Daltabuit <i>et al.</i> , 1999 ¹⁵	Cultivo , PCR
Vet Mex.	Tesoro <i>et al.</i> , 2003 ¹⁶	Serología WB
Small Ruminant Research	Torres <i>et al.</i> , 2003 ¹⁷	Serología
Vet. Méx	Martínez <i>et al.</i> , 2005 ¹⁸	Serología ,IHP IHQ,WB. PCR
Vet Journal	Ramírez <i>et al.</i> , 2010 ¹⁹	ELISAS ,PCR Filogenia

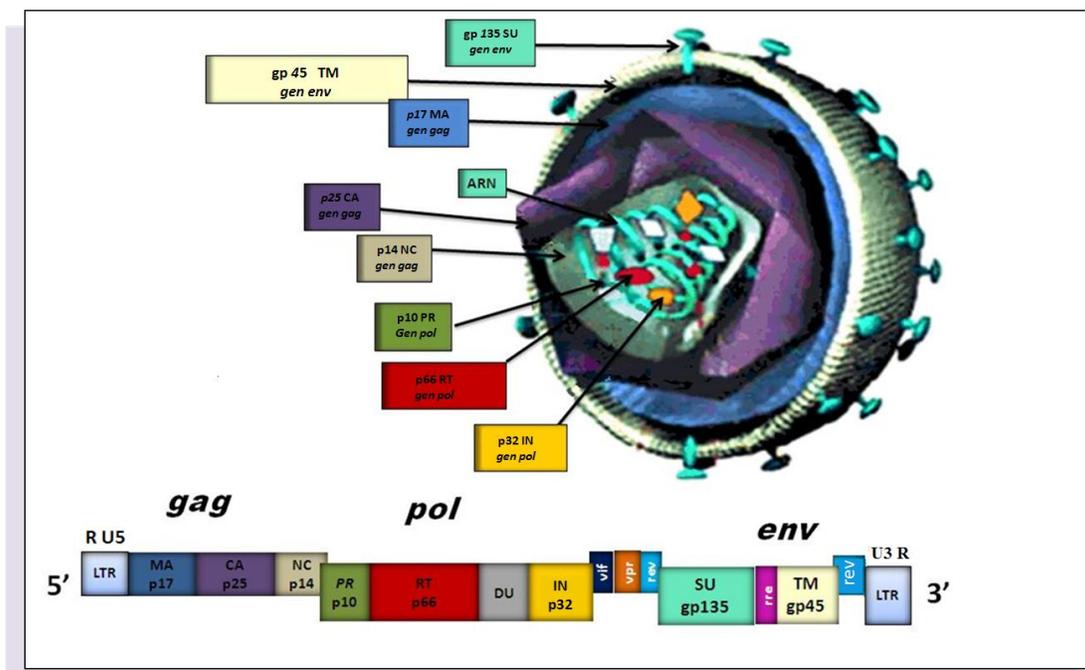
TABLA 2. Estudios realizados en México en Cabras.

FUENTE	AUTOR	ESTUDIO
Reunión de Investigación Pecuaria en México 1983	Ramírez y Trigo 1983 ²⁰	Informe preliminar sobre la seroprevalencia de la neumonía progresiva en México
XII Congreso Nacional de Producción Ovina (Tulancingo Hgo)	Pérez et al., 2003 ²¹	Identificación de Ac. Contra Proteínas de Lentivirus en machos ovinos por ELISA indirecta y WB
XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura	Ortiz et al., 2011 ²²	Detección de Ac. a lentivirus de pequeños rumiantes (LVPR) en líquido seminal
XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura	Martínez et al., 2011 ²³	Detección de Ac en machos a lentivirus de pequeños rumiantes (estudio preliminar)
XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura	Ramírez et al., 2011 ²⁴	Estudio de lentivirus de pequeños rumiantes en un rebaño mixto de ovinos y caprinos.
Vet. Journal	Ramírez et al., 2011 ²⁵	ELISAS ,PCR Filogenia

CAPITULO II. Etiología.

Los LVPR pertenecen a la Familia: *Retroviridae*; subfamilia: *Orthoretrovirinae*; género: *lentivirus* ²⁶. Son virus envueltos y presentan pequeñas proyecciones de superficie denominadas spikes ²⁷, con un ARN en dos segmentos y con proteínas que conforman una cápside icosaédrica, de tipo pleomórfica ^{28,29}. (Figura 1).

Figura 1.- **Componentes virales.** Estructura y genoma de los Lentivirus de Pequeños Rumiantes.



Ramírez 2010³⁰

CAPITULO III. Patogenia.

Los LVPR provocan enfermedades de por vida, sistémicas, degenerativas y progresivas, que finalmente puede provocar la muerte. La patología más frecuentemente descrita por la infección de este virus en cabras son del tipo articular, seguidas de cuadros neumónicos,

mastitis y en menor proporción los del tipo neurológico en crías menores a 2 meses. Sin embargo, en ovinos el problema respiratorio es más frecuente (Tabla 3).

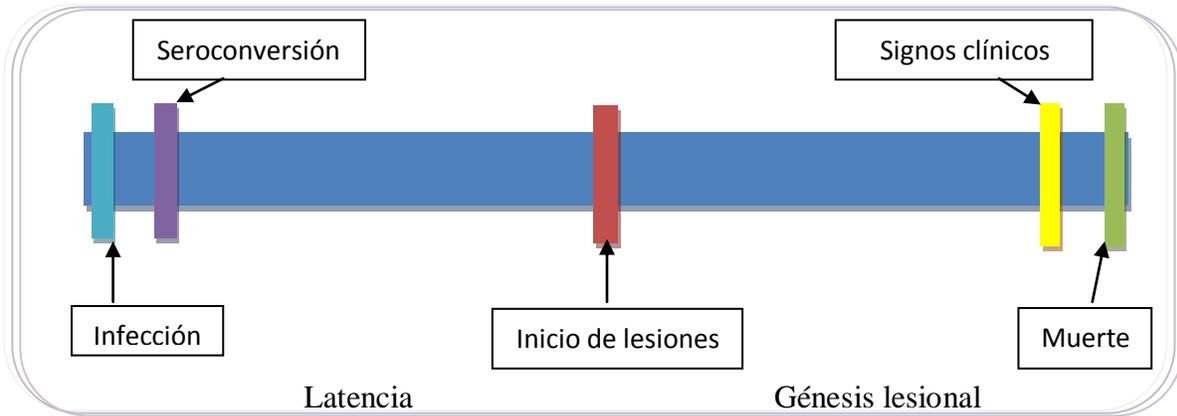
En el animal infectado se observa una breve viremia inicial en la que el antígeno vírico se expone al sistema inmune ^{31, 32}, dando lugar a la síntesis de anticuerpos en el hospedador produciéndose la seroconversión (Figura 2). Tras la viremia inicial, la infección entra en un periodo de latencia que puede durar semanas ³³ o meses ^{34, 35}. En esta fase de latencia el virus se puede replicar continuamente, pero en una tasa baja, sobre todo en ganglios linfáticos ³⁶. Debido a multitud de posibles factores, el virus retoma el ciclo replicativo y se multiplica, el cual es captado por células presentadoras de antígeno. Éstas se rodean de linfocitos a los que le presentan los epítomos virales, dando lugar a focos de inflamación con los infiltrados linfocitarios típicos de las lesiones (hiperplasia folicular, neumonía intersticial, etc.) que se observan en los tejidos diana y que conducen a la aparición de signos ³⁷ (Tabla 3).

Tabla 3. **Signos clínicos.** Comparación de signos clínicos entre los dos principales procesos infecciosos provocados por LVPR.

Virus de Artritis Encefalitis Caprina	Virus Maedi-Visna
Proceso clínico: Más dependiente de la edad	Proceso clínico: Menos dependiente de la edad
Principal signo clínico en adultos: Artritis	Principal signo clínico en adultos: Procesos neumónicos
Forma pulmonar: Menos frecuente	Forma artrítica: Menos frecuente
Forma clínica nerviosa: Esporádica	Forma clínica nerviosa: Esporádica
Forma clínica mamaria: Mastitis indurativa bilateral, poco frecuente	Forma clínica mamaria: Frecuente
Forma clínica respiratoria: Poco frecuente	Forma clínica articular: Menos frecuente

Martínez, 2010³⁸.

Figura 2. **Patogenia.** Esquema que representa la forma de patogenia típica de los lentivirus, donde se distinguen varias fases cronológicas; entre las cuales puede pasar un período de tiempo largo (años).



Daltabuit³⁹.

CAPITULO IV. Vías de infección.

Una de las principales vía de infección es la vertical (madre - cría), seguida de la transmisión horizontal (a través de aerosoles o por contacto directo), la iatrogénica, mal manejo e instrumental quirúrgico contaminado con sangre. La presencia de LVPR ha sido detectada en el aparato reproductor tanto de hembras como de machos, por lo que, no se puede descartar la transmisión sexual^{40, 18, 41, 42}. En otros estudios se han detectado la presencia de virus en cotiledones y cordón umbilical, por lo que la vía transplacentaria no debe ser descartada^{43, 44}.

CAPITULO V. Tropismo.

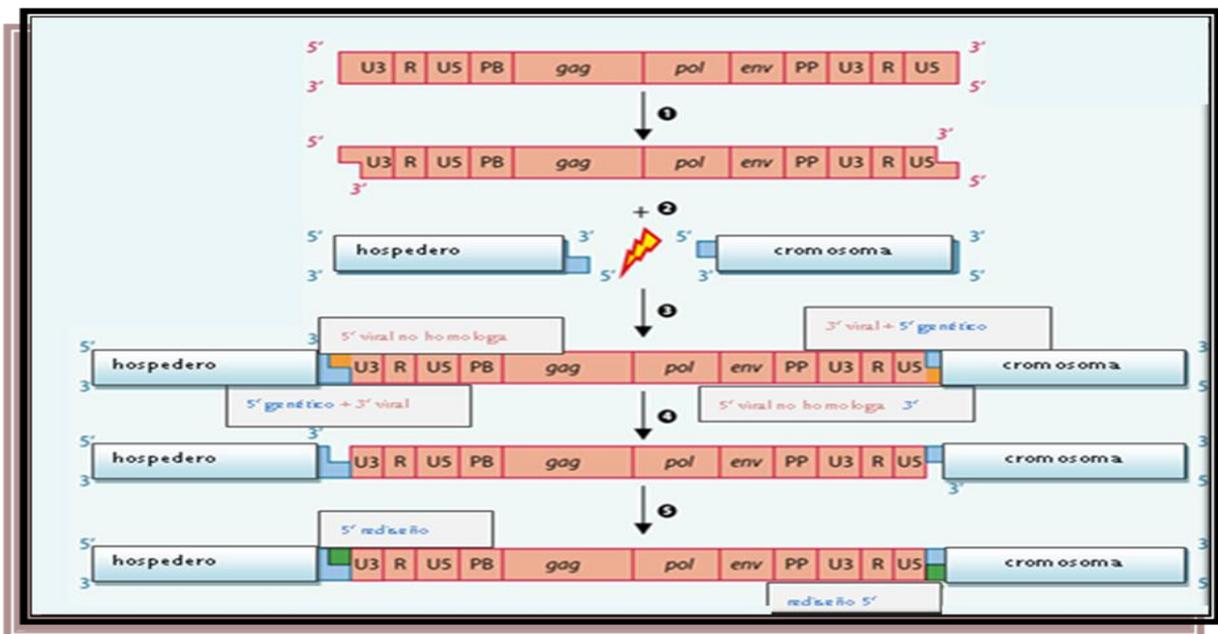
Los lentivirus presentan una alta afinidad por células indiferenciadas como Monocitos (células blanco) y permanecen indefinidamente en el individuo que infectan; en el caso de los pequeños rumiantes los LVPR tienen como célula blanco principal monocito-macrófago. El virus permanece en el monocito de forma latente eludiendo con esto la respuesta inmune y viaja por todo el sistema vía sanguínea; expresándose el virus cuando madura a macrófago en los diferentes tejidos del organismo ³⁹. Algunos lentivirus tienen la capacidad de replicarse en células epiteliales de diferentes órganos, como las del tracto reproductor; sin provocar lesiones aparentes, por lo que un animal sin manifestación clínica puede diseminar la enfermedad sin ser detectado. El virus también tiene un alto tropismo por células del tejido sinovial, bronquiales, tejido óseo, células de la glía y glandulares (glándula mamaria), (Tabla 3)³⁹. Además el antígeno viral se ha identificado en vesícula seminal, ámpula y glándula bulbo uretral¹⁸, aunado a que puede ser eliminado por semen de forma intermitente⁴⁵, este comportamiento viral sugiere efectos estacionales.

Tabla 4. **Células permisivas a LVPR.** Tipos de tejidos y células permisibles a lentivirus *In vitro*.

Células permisivas descritas para LVPR	
Membrana sinovial de feto caprino	Crawford et al, 1980 ⁴
Testículo caprino	Dahlberg et al, 1981 ⁴⁶
Plexo coroideo, riñón y pulmón	Anderson et al, 1981 ⁴⁷
Células de bazo fetal de cordero	Belov y Walley, 1988 ⁴⁸
Cultivo de células corneales	Brodie et al, 1992 ³³
Células epiteliales de glándula mamaria caprina	Lerondelle et al, 1999 ⁴⁹ ; Mselli-Lakhal et al, 1999 ⁵⁰
Macrófagos	Lejan et al, 2000 ⁵¹
Cultivo primario de células de la granulosa	Lamara et al, 2001 ⁵²
Cultivo primario de células epiteliales de oviducto caprino	Lamara et al, 2002 ⁵³
Fibroblastos de células endoteliales	Fieni, 2002 ⁵⁴
Células endoteliales	Lechat et al, 2005 ⁵⁵
Estroma de medula ósea	Grossi et al, 2005 ⁵⁶
Células epiteliales de prepucio	Rodríguez, 2008 ⁴¹
Fibroblastos de células epiteliales de Epidermis	Ryan et al, 2000 ⁵⁷
Endotelio caprino	Millhau et al, 2003 ⁵⁸
Líneas celulares epiteliales de glándula mamaria	Mselli-Lakhal et al, 2001 ⁵⁹
Células de la microglía	Blazer et al, 1994 ⁶⁰
Células epiteliales del tercer parpado	Capucchio, 2003 ⁶¹

Los LVPR poseen una envoltura lipídica, con ARN de cadena sencilla segmentada en dos bandas y genes estructurales que desde el extremo 5' a 3' se ordenan en *gag*, *pol* y *env*, los cuales están acoplados en las LTR (Terminales Largas Repetidas) el virus se inserta en la membrana celular para la internalización y liberación del ácido nucleico (denudación)⁶², el ADN complementario viral se fusiona al ADN celular por medio de enzimas víricas TR (Trascriptasa Reversa), el provirus permanece en periodo de latencia que en algunas especies puede durar de 7 a 10 años en reactivarse, generalmente por algún estímulo externo⁶³, activando todo el proceso de expresión, replicación, transcripción, traducción y gemación viral (Figura 3).

Figura 3. **Sitio de inserción viral.** Se muestra el sitio donde se ubican los retrovirus en el ADN de las células huésped



(Modificado de Modrow⁶⁴).

CAPITULO VI. Respuesta inmune.

En los rumiantes no existe una transferencia de anticuerpos a través de la placenta, por lo que el recién nacido se encuentra desprovisto de una protección inmunológica, lo que hace indispensable la ingesta de calostro, ya que contiene toda una gama de inmunoglobulinas que reconocen de forma específica a diferentes agentes infecciosos externos y pueden prevenir su colonización. La infección por retrovirus produce tanto respuesta humoral como celular. La respuesta humoral en LVPR induce la producción de anticuerpos específicos, como anti p25 y anti gp44, pero son de baja afinidad y de respuesta tardía⁶⁵. En animales infectados con LVPR y con signos de la enfermedad, presentan anticuerpos de tipo IgG1 (relacionados a una respuesta inmune Th2) predominantemente como respuesta a los antígenos virales de superficie, mientras que los animales asintomáticos presentan una respuesta de tipo IgG2^{28,66}. Los anticuerpos IgG1 actúan durante la fase preclínica, donde se da la fase inflamatoria involucrando la producción de citocinas, sin embargo, las infecciones retrovirales producen una alteración y/o desregulación en la producción de citocinas, las cuales están involucradas en la generación, diferenciación y activación de linfocitos T y B que incrementan la producción de inmunoglobulinas anti-glicoproteínas de superficie²⁸, esto puede suprimir la respuesta de los anticuerpos IgG2, lo que sugieren algunos autores, que el progreso de la enfermedad depende de las respuestas preventivas a la misma, donde las células Th2 juegan un papel importante en la respuesta inmune humoral. Se ha sugerido que una modificación en la proporción de interferón asociado a Th1 y a Th2 puede modificar el progreso de la enfermedad^{28, 29}. Los linfocitos T CD4 tienen un papel relevante en las infecciones por LVPR; LTCD4 genera estímulos para la proliferación de LTCD8 y LB, todas las células nucleadas son capaces de presentar péptidos susceptibles a LTCD8; a nivel de órganos blanco aumentando la concentración de LTCD8 y disminuyendo la de LTCD4⁶⁵

CAPITULO VII. *Diagnóstico.*

❖ *Consideraciones generales para el diagnóstico de Lentivirus*

Aunque muchos animales infectados pueden nunca exhibir signos de la infección por LVPR ^{67, 68, 69}, debe tenerse en cuenta que cualquier ovino o caprino seropositivo a las pruebas de LVPR está infectado de por vida con ADN proviral dentro de las células del hospedador y manteniéndose de forma latente ⁷⁰. Por otro lado los anticuerpos presentes son indicadores de la enfermedad, no eliminan la infección aún en presencia de anticuerpos neutralizantes.

De igual manera un animal con un resultado seronegativo no puede considerarse libre de infección, porque con las pruebas en la actualidad no es fácil detectar la infección en cualquier periodo de la enfermedad. Los cabritos infectados al nacimiento tienen niveles detectables de anticuerpos calostrales de la madre por lo menos 2 ó 3 meses, después de este periodo pueden reaccionar negativos a las pruebas serológicas hasta que presenten una seroconversión entre los 6 y 12 meses de edad. Algunos ovinos y caprinos seropositivos pueden periódicamente dar resultados seronegativos o seroconvertir después de un periodo de estrés. Realizar pruebas de diagnóstico antes de la preñez no necesariamente asegura que algunas madres no vayan a seroconvertir después del parto y sean una fuente potencial de infección para sus crías ^{67, 69}.

Algunos métodos de diagnóstico serológico son muy poco sensibles y pueden fallar dando reacciones negativas cuando el contenido de anticuerpos en el suero es relativamente bajo ó en el caso de técnicas moleculares como; la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), producir reacciones negativas si no se eligen los cebadores adecuados o si el virus o provirus se halla muy escaso en la muestra. Por todo ello, la repetición de las pruebas serológicas o de PCR es una práctica recomendable ^{71, 72}.

El éxito en el control de la infección de LVPR depende en gran parte de la detección temprana y la eliminación de los animales infectados del rebaño, para lo cual el diagnóstico debe basarse en un análisis completo, donde se considere por lo menos los siguientes aspectos: niveles de anticuerpos en suero o leche y confirmación de la presencia del genoma viral por PCR. Además, de la utilización de cepas locales empleadas como antígenos en pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) que se implementen en áreas particulares, esto puede reducir el riesgo de errores en el diagnóstico ^{73, 74}.

Por lo que un diagnóstico basado en síntomas clínicos, la serología es sin duda el método más extendido y práctico para identificar las infecciones por LVPR. Adicionalmente, existen varios métodos basados en PCR que han sido desarrollados para detectar el ADN de virus integrado en las células (provirus). Recientemente una revisión amplia y detallada de los métodos de diagnóstico para LVPR ha sido publicada ⁷⁵.

❖ *Métodos de diagnóstico serológico.*

La Inmunodifusión en gel de agar (IDAG), el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), la radioinmunoprecipitación (RIPA) y el Western blot (WB) son los métodos más conocidos para el diagnóstico serológico de las infecciones por LVPR ^{75, 76, 77, 78}. La calidad de los métodos serológicos se define por su sensibilidad y especificidad, y debido a la ausencia de un estándar fiable y definitivo “gold estándar” GS (prueba de oro) para el diagnóstico de LVPR, el cálculo de ambas es particularmente difícil, por lo que la fiabilidad de los datos publicados debe de interpretarse con precaución. IDAG se considera muy específica pero relativamente poco sensible ⁷⁷. Ello unido a su frecuentemente subjetiva interpretación, inaplicabilidad para la determinación de anticuerpos en leche y la dificultad para su automatización ^{79, 78, 80}, está motivando su reemplazo en gran medida por diferentes métodos ELISA (existen cerca de 40 estudios basados en el desarrollo de pruebas de ELISA para LVPR ⁷⁵), relativamente de bajo costo y de fácil realización e interpretación.

Debido a su complejidad, costo y falta de automatización para su empleo a gran escala, los métodos alternativos al ELISA, como el WB y el ensayo de RIPA sólo se utilizan como pruebas confirmatorias ^{81, 78}.

Además de los problemas intrínsecos en el diagnóstico por la alta variabilidad genética de las cepas de laboratorio y las circulantes y la presencia de anticuerpos maternos, el principal problema en el diagnóstico serológico para los LVPR, es sin duda el tiempo relativamente amplio que transcurre entre la infección y la producción de anticuerpos. La seroconversión intermitente (por la variación de los títulos de anticuerpos a lo largo de la vida del animal) también afecta sin duda la detección de anticuerpos ^{75, 82, 83, 84}.

❖ *Métodos para detección de proteínas y ácidos nucleicos víricos.*

Las técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia permiten la detección de antígenos proteicos virales mediante anticuerpos específicos, utilizando frotis, cortes histológicos o con preparaciones por citocentrifugación; nunca han sido populares para el diagnóstico diferencial de rutina, por su alto costo, dificultades en la disponibilidad de reactivos, muestras y limitada sensibilidad ⁸⁵.

También se emplean los métodos de hibridación *In situ* para preparaciones histológicas, pero este procedimiento por su laboriosidad se emplea más con fines de investigación ⁷².

El uso de PCR en tiempo real (qPCR) ha mostrado su utilidad para realizar una cuantificación adecuada de ácidos nucleicos y/o diagnóstico en diferentes muestras para trabajos de investigación de LVPR. Se han estudiado diferentes regiones de los lentivirus (LTR, *gag*, *pol* y *env*) que han demostrado ser adecuadas para la obtención de buenos resultados con la técnica de qPCR y además con su uso se limitan los riesgos de contaminación cruzada de amplicones (producto de PCR), relativamente frecuentes cuando se utilizan métodos de PCR anidada ^{86, 87, 88, 89}.

Sin embargo, el empleo de PCR simple con fines diagnósticos ha sido más utilizado que qPCR. Frecuentemente, en infecciones por lentivirus se dan reacciones positivas a la PCR en animales seronegativos (falsos negativos) ^{90, 82}, que más tarde acaban seroconvirtiendo, indicando una falta de sensibilidad de la prueba de PCR. Este hecho puede ser relevante en estadios tempranos de la infección. Además presenta la ventaja sobre los métodos serológicos de permitir la detección de la infección en animales con anticuerpos calostrales.

En general, la PCR tiende a ser algo más sensible que las pruebas serológicas (especialmente el ELISA) ⁹¹, además la PCR puede ser capaz de identificar animales infectados antes de la seroconversión, cuando se tiene completamente estandarizada dicha técnica ^{92, 93, 94, 82}.

Lo que sugiere que el diagnóstico no debería estar restringido a una sola prueba, sino que la combinación del ELISA (como método serológico sensible) y la PCR, puede ser un método mixto que mejore los valores de sensibilidad y especificidad, ya que no hay un verdadero GS ^{73, 95, 96, 94}.

CAPITULO VIII. Prevención y control.

Medidas de prevención eficientes:

- Reducir la compra de ganado de importación,
- Exigir certificados de sanidad del ganado que se va a adquirir,
- Exigir certificados de sanidad del semen que se adquiriera para la mejora genética de los animales,
- En su defecto realizar pruebas serológicas al ganado que se pretende adquirir,
- Separar a las crías recién nacidas,
- Administrar calostro pasteurizado,
- Evitar hacinamiento,
- Cuarentenar animales de reciente ingreso,
- En medida de lo posible, eliminar gradualmente animales seropositivos y enfermos,
- Separar a los animales por edad y sexo,
- Manipulación cuidadosa de material y equipo médico utilizado en los animales para evitar la contaminación iatrogénica y
- Mantener una buena limpieza en los corrales.

CAPITULO IX. Vacunación.

La información sobre diferentes tipos de inmunógenos a LVPR y los resultados obtenidos, pueden enfrentar dificultades no solo para proteger al individuo, sino también para el diagnóstico serológico, durante varios años se han abordado otras estrategias realizando diversos estudios en la búsqueda de una vacuna efectiva para prevenir la infección. Así por ejemplo, existen estudios sobre inmunógenos a lentivirus, siendo el más investigado el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ¹⁰, así mismo este virus tiene mucha

semejanza con lentivirus animales². Es por ello que los estudios sobre inmunógenos en pequeños rumiantes pueden contribuir al desarrollo de un biológico en humanos.

Los resultados obtenidos con algunas estrategias de inmunización han sido de interés en la búsqueda de una vacuna más eficaz; ya que si bien, algunos de estos inmunógenos reducen la carga viral y por otro lado aumentan la respuesta inmune, provocando enfermedades autoinmunes, sin eliminarse la enfermedad; por lo que se requieren de más estudios para lograr una protección¹¹. Sin embargo los inmunógenos requeridos en medicina veterinaria no deben alterar parámetros productivos.

En la actualidad no existe una vacuna que inhiba todos los cuadros clínicos causados por LVPR considerándose que algunos de estos aspectos están relacionados:

- 1.- Los mecanismos de patogenicidad/inmunidad frente al virus no están bien definidos
- 2.- La elección e identificación de antígenos protectores se encuentran aún en estudio
- 3.- La ruta, el vehículo de vacunación y el adyuvante óptimos no se han establecido
- 4.- La variación genética y antigénica del virus es elevada
- 5.- Actualmente no se han determinado hasta la fecha todos los parámetros inmunológicos relacionados con una protección en los animales vacunados¹².

TITULO SEGUNDO. PROPÓSITO.

1. Recopilar la información referente con la evolución que han tenido los inmunógenos utilizados para prevenir la infección de lentivirus en pequeños rumiantes y analizar los datos con el fin de comprender las opciones experimentales llevadas a cabo para controlar la enfermedad.

TITULO TERCERO. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN.

Se consulto el material bibliográfico en bases de datos, congresos, artículos científicos, trabajos de divulgación, referentes al tema, publicado a nivel nacional e internacional. Así mismo, la información fue ordenada cronológicamente para su análisis y discusión.

TITULO CUARTO. ESTRATEGIAS UTILIZADAS PARA LA INMUNIZACIÓN EN PEQUEÑOS RUMIANTES.

Debido a que los virus de AEC y MV han sido tratados como dos virus diferentes durante muchos años, las estrategias de inmunización se han desarrollado de forma independiente para caprinos y ovinos. Sin embargo actualmente es importante considerarlos dentro de un grupo; lentivirus de los pequeños rumiantes^{19,97}.

CAPITULO X. Virus vivos e inactivados.

Narayan y cols 1984⁹⁸, elaboraron una vacuna basada en el virus de AEC inactivado con irradiaciones de luz ultravioleta, este virus fue inoculado en ovinos cruza de Corriedale con Dorset y en caprinos de raza no especificada, todos ellos libres de AEC. Los pequeños ruminantes fueron divididos en 3 grupos, el primer grupo fue inoculado con virus activo y adyuvante completo de Freund, el segundo grupo se inoculo con virus inactivado y el tercer grupo fue inoculado con virus inactivo y adicionado con la bacteria de *Mycobacterium tuberculosis* muerta. Los resultados obtenidos fueron: no se produjeron anticuerpos para el virus de la AEC, lo que indica que este inmunógeno no estimulo una respuesta inmune capaz de controlar la infección, estos mismos estudios realizados con el virus de AEC, han sido reproducidos también con la cepa del virus MV (cepa Kv1514).

Por otro lado McGuire y col. 1986⁹⁹ utilizaron el virus de AEC inactivado y lo inocularon en cabras provocando una grave artritis en los animales inmunizados.

Cutlip y col. 1987¹⁰⁰ utilizando virus de MV inactivado con diferentes procedimientos que incluían calor, formalina o etilenamina en formulaciones con o sin adyuvante incompleto de Freund o hidróxido de aluminio, detectaron anticuerpos precipitantes en ovinos, sin embargo éstos no fueron capaces de eliminar el virus tras del desafío, además de no evitar la infección.

Kemp y col. 2000¹⁰¹; realizaron pruebas con cuatro cabras Saanen a las cuales se les aplicó la glicoproteína de superficie (gp135) aislada del virus de AEC G79-63 más el adyuvante saponina Quil A (el cual se extrae del árbol *Quillaia saponaria*), a dichas cabras posteriormente se les realizaron pruebas de reacción cruzada y seroneutralización, detectándose anticuerpos vacunales en 3 de ellas y solo una no mostro seroneutralización.

CAPITULO XI. Virus atenuados y deleccionados.

Harmache y col. 1998¹⁰² realizaron dos experimentos; en el primero se inocularon 5 cabras de un hato libre de infección, 3 cabras fueron inoculadas con un virus deleccionado en el gen *tat* (AEC *tat*-proviral), 1 cabra con virus de AEC tipo silvestre (AEC wt-) y por último, como control se inoculo a 1 cabra con medio de cultivo; al día 228 post infección se les sometió a un desafío, inoculándoles la mínima dosis infectante de un virus homologo de AEC wt vía intra carpal izquierdo.

En el segundo experimento se inocularon cinco cabras vía intra carpal derecha con ADN proviral del virus de AEC wt mezclado con lípido catiónico DOTAP (Boehringer-Mannheim) a 3 dosis distintas, la cabra control fue inoculada con un plásmido de ADN vacío. Se les realizaron pruebas de ELISA y RT-PCR, los resultados obtenidos mostraron la presencia de antígeno viral en todos los animales en distintas concentraciones pero con un bajo nivel de significancia, resultando todos los grupos de animales positivos; así mismo se detectó que AEC *tat*- fue menos eficiente que AEC wt- en la producción de anticuerpos anti gag y anti transmembranales.

Pétursson y col. 2005⁷², elaboraron una vacuna a base de un clon no patogénico de un virus atenuado de Maedi-Visna (LV1-1KS1), para la realización de dicho estudio se utilizaron 4 ovinos de 10 meses de edad; de los cuales 2 fueron inoculados de forma intratraqueal con la vacuna y 2 no fueron vacunados; la vacunación se repitió a las 17 semanas y a la semana 46 se sometieron a un desafío con la inoculación por la misma vía del clon patogénico del virus de MV (KV1772-kv72/67). Los resultados que obtuvieron fueron, que todos los ovinos mostraron títulos de anticuerpos específicos contra el virus en la prueba de ELISA; pero los ovinos que fueron inoculados con la vacuna mostraron títulos más bajos que los que no fueron inoculados. Los hallazgos tanto macroscópicos como histopatológicos en los ovinos no vacunados, fueron los característicos de la infección por MV, el virus solo fue aislado en uno de los animales; por otro lado, en los ovinos vacunados no se detectaron cambios macroscópicos, solo se detectaron hallazgos histopatológicos inespecíficos. A las pruebas inmunes específicas se encontraron reacciones positivas en las muestras de todos los

animales pero en proporción baja, solo una de las ovejas sin vacunar reporto un número mayor de células. Por lo que concluyeron que la protección pareció estar asociada con la producción de anticuerpos (tanto neutralizantes como frente a distintos epítomos del virus) producidos tras la inmunización con el clon. Aunque la vacuna no protege contra el virus de MV, si reduce la carga viral en animales vacunados.

Zhang et al. 2003¹⁰³, elaboraron una serie de vacunas a partir del virus de MV insertadas en plásmidos; la primera a partir de la cepa patógena OvLV85/34 purificada; la segunda a partir de un clon molecular KV1772 replicado en células de membrana sinovial; (OvLV Δ du) mutante, derivado del virus MV, posteriormente se realizó una copia mejorada con una proteína verde fluorescente (*egfp*), que fue producida a partir de un lentivirus ovino deficiente de UTPasa al igual que OvLV Δ du $_{egfp}$ la cual tiene adicionado el gen GFP; dichos aislados fueron transfectados en células de membrana sinovial, a dichas vacunas se les clono y purificó *in vitro*, para su posterior inoculación en ovinos por vía intratraqueal (IT) e intracraneal (IC); a las pruebas *in vitro* se detectaron altos niveles de anticuerpos. Lo contrario que a las pruebas *in vivo* donde se demostró que no hubo protección.

Juganaru y col. 2010⁹⁷; probaron la patogenicidad de dos cepas de LVPR del genotipo E. Roccaverano (E1) aislada de una cabra Sannen y Seui (E2) aislada de cabras Saanen con artritis, ambos virus carentes de la subunidad DUTPasa en el gen *pol*, el gen accesorio *vpr-like*, además de una delección de 71 bases en la región U3 de la LTR, y de una cepa de virus AEC (tipo genético, B1) T01/89, obtenida de membrana sinovial de un animal con artritis, dichas cepas se inocularon en cultivos celulares de membrana sinovial, plexo coroideo de fetos caprinos y macrófagos; encontrando que la cepa Roccaverano se replica eficientemente en células que no se dividen (macrófagos) y pobremente en células del tipo fibroblástico como la de membrana sinovial y plexo coroideo. Con ello concluyen que el genotipo E1 de la cepa Roccaverano es menos patógeno: por lo que pudiera ser utilizada para la inoculación de animales susceptibles y posteriormente ser utilizada como vacuna.

CAPITULO XII. Vectores plasmídicos y virales.

Cheevers y cols. 2001¹⁰⁴ demostraron que la inmunización con el virus Vaccinia recombinante basado en el plásmido ADN pUC18, conteniendo el gen *env* de LVPR, induce una respuesta del tipo Th1, la cual no promueve la producción de anticuerpos neutralizantes, sin embargo tampoco induce artritis o síntomas clínicos.

Beyer y cols. 2001¹⁰⁵ elaboraron una serie de inmunógenos basados en la expresión de los genes *rev*, *tat* y *env* del virus de AEC en un plásmido recombinante *rev-env* (pENV) o *tat-rev-env* (pTAT-ENV) o la expresión de *env* del virus AEC 63 en el virus Vaccinia (rWR-63) y el control del virus Vaccinia (rWR-SC11) que no expresaba ningún gen. Las vacunas fueron inoculadas a cabras Saanen de 1 año de edad, seronegativas a AEC, en una serie de 3 inoculaciones vía intradérmica (ID), los resultados fueron que los sueros de todas las cabras inmunoprecipitaron las glicoproteínas de superficie y transmembranales (proteínas codificadas por el gen *env*). Los plásmidos pENV y pTAT-ENV indujeron una reacción de respuesta Th1, esta última, necesaria para la eliminación del virus. Por otro lado el plásmido rWR-63 indujo una respuesta de anticuerpos de tipo Th2. Los resultados obtenidos demuestran que se obtuvo una memoria a largo plazo estimulada por el gen *env* insertado en los plásmidos.

Cheevers y cols. 2003¹⁰⁶; realizaron pruebas en tres grupos: el primero un grupo control conteniendo el plásmido pUC18, el segundo inoculado con el plásmido pENV (*rev-env*) y el tercer grupo inoculado con el plásmido pTAT-ENV (*tat-rev-env*) que expresan genes del virus de AEC, estos plásmidos fueron inoculados por vía IV en 3 aplicaciones, como resultado después del desafío: se presentaron lesiones articulares de grado 1, 2 y 3 en los tres grupos, los títulos de anticuerpos fueron altos en los grupos 2 y 3 pero posteriormente se produjo un descenso, el cual resulto superior en el grupo 3 donde se obtuvo como resultado una protección temporal; la carga proviral se redujo en nodos linfoides y las lesiones articulares se contuvieron al menos hasta la semana 84 y posteriormente se produjeron lesiones articulares en distintos grados.

Torsteinsdóttir y cols. 2007¹⁰⁷ elaboraron vacunas basadas en la fracción *gag* del virus de MV expresadas en un plásmido (VR1012-*gag*-CTE, pcDNA*gag*-CTE), realizando ocho inmunizaciones por vía epidérmica e intramuscular durante un periodo de dos años y medio y un recuerdo proteico con GAG semanas antes del desafío con MV*gag*-baculovirus. Los resultados mostraron un incremento en la respuesta linfoproliferativa y con ello se logró una disminución de la carga viral tras el desafío con el virus KV1772-kv72/67, aislándose virus tanto en ovejas vacunadas, como en el grupo control, dicho efecto vacunal desapareció al término de 2 años.

Niesalla y cols. 2009¹⁰⁸ inocularon plásmidos conteniendo secuencias de los genes *gag* y/o *env* utilizando un bombardeo epidérmico mediado por partículas y la inoculación de virus Vaccinia Ankara recombinante, lo que indujo repuestas humorales tras el desafío con el virus. Aunque no se evitó la infección tras el desafío con MV, la inmunización con el gen *gag* o la combinación de *gag* y *env* redujeron significativamente la carga viral en sangre y tejido linfoide y la expresión de p25 proviral fue indetectable en los pulmones de los animales inmunizados con una combinación de los genes *gag* y *env*. La inmunización con el gen *env* no tuvo efecto sobre la carga proviral pero causó un incremento significativo del daño.

Henriques y cols. 2007⁷¹ realizaron estudios con una serie de vacunas basadas en ADN de la fracción del gen *gag* del virus de MV que expresaban las proteínas p16 y p25 fusionadas en un plásmido (*lacZgag*, *lacZp16* y *lacZp25*) los cuales se utilizaron para transfectar cultivos celulares obteniendo las vacunas: *lacZp16*, *lacZp16 mut*¹², *lacZp16 mut*²⁴ y Sc-p16, estas dos últimas fueron inoculadas de forma individual y simultáneamente en ratones y posteriormente extraídas y analizadas por medio de la prueba de ELISA, determinando que en las cuatro vacunas probadas se produjeron anticuerpos vacúnales, aunque los niveles fueron mayores para *lacZp16mut*²⁴ y Sc-p16. No se determinaron las reacciones en los hospederos naturales al virus.

CAPITULO XIII. Vacunas con adyuvantes inmunológicos.

Cheevers, *et al* 2000¹⁰⁹, elaboraron una vacuna a base de interleucina recombinante IL-12 expresada en un virus vaccinia (rRB-IL12), otra a base del gen *env* del virus de AEC 63 expresado en virus vaccinia (rWR-63) y la vacuna control del virus vaccinia sin expresar el gen *env* (rWR-SC11); las cuales fueron co-inoculadas en 8 cabras Saanen libres de AEC de 6 a 10 meses de edad por vía ID, al día 0 y al 28. Los resultados obtenidos mostraron un aumento en la respuesta de IgG1 en los animales inoculados con rWR-63+rWR-SC11, pero el nivel de significancia no fue suficiente; debido a que en los animales inoculados con rWR-63+ rRB-IL12, la respuesta fue semejante, así como en la vacuna control rRB-IL12+rWR-SC11; lo cual hace suponer que rRB-IL12 no estimula ninguna respuesta inmunológica, esto contrasta con otros estudios realizados en ratones donde se potencializo la respuesta de IL-12 promovida por los linfocitos Th1. Los resultados sugieren que la respuesta inmune inducida por citocinas varía según la especie.

González y cols 2005¹¹⁰; elaboraron una vacuna a base de glicoproteínas del virus MV insertadas en un plásmido recombinante (pc ADN-*env*) en combinación con pCR3.1-*INF-γ* y un grupo control inoculado con el mismo plásmido con *lac Z* (expresa β galactosidasa) en un hato de ovejas de raza Aragonesa de 2 años de edad con un 20% de prevalencia al virus de MV; se inoculó con una pistola de genes en mucosa vaginal utilizando como vehículo partículas de oro, las ovejas se dividieron en dos grupos (el inoculado con el virus y el control), realizando 2 aplicaciones con un intervalo de 4 semanas a razón de 5μg por animal; la inoculación del virus fue por vía intratraqueal al termino de 2 meses; el análisis se realizó mediante distintas técnicas de laboratorio e *in vivo*. Con esta estrategia, se observó que tras el desafío, se obtuvo una protección temprana caracterizada por la disminución de la carga viral transitoria y prácticamente en ausencia de anticuerpos neutralizantes.

Reyna y cols. 2008⁸⁵, utilizaron plásmidos recombinantes con los genes virales *gag* y *env* y el gen del IFN-γ ovino, vehiculados por partículas de polietilenimina suministradas con un nebulizador en el tejido linfoide nasal o por inoculación vía intratraqueal y un recuerdo con

un virus Vaccinia Ankara recombinante modificado que expresaba las proteínas GAG y/o ENV. Esta estrategia resultó en una respuesta humoral y celular (altamente linfoproliferativa) tras la inmunización de animales que recibieron el gen *env* (*env*, *env*-IFN, *gag-env*). En ellos se observó tras el desafío una menor carga viral. Por otro lado, los animales que recibieron el plásmido que contenía solo el gen *gag* presentaron una mayor carga viral, pero desarrollaron un menor índice de lesiones en tejido pulmonar.

De Andrés y cols. 2009¹¹¹ elaboraron inmunógenos empleando un protocolo de vacunación consistente en una primera inmunización con plásmidos recombinantes (pN3) conteniendo los genes virales *gag* y *env* y los genes B7 de las moléculas coestimuladoras (*CD80* y *CD86*) ovinas como coadyuvante genético (pN3-*gag* + pN3-*env*, pN3-*gag* + pN3-*env* + pN3-*CD80* y pN3-*gag* + pN3-*env* + pN3-*CD80* + pN3-*CD86* del virus MV), administrados a 30 machos castrados vía epidérmica por bombardeo de genes; seguida de un recuerdo con virus Vaccinia Ankara recombinante modificado conteniendo los genes *gag* y *env*. Los resultados obtenidos demostraron que la inmunización en presencia de uno o ambos genes B7 activaba las células T CD4⁺ y la producción de anticuerpos, pero sólo la inmunización con ambos genes de T CD80 y T CD86, reducía en el desafío el número de animales infectados e incrementaba las respuestas de linfocitos T citotóxicos tempranamente. En la semana 12 postinfección el 50% de los animales resultó positivo y para la semana 20 el 80% de los animales estaba infectado; al examen postmortem, se encontró hiperplasia pulmonar, neumonía intersticial e infiltrados perivasculares (activación del tejido linfoide) en todos los animales que habían recibido los genes B7; determinando con esto que la protección fue parcial y temporal.

CAPITULO XIV. Vacunas basadas en péptidos sintéticos.

Fluri y cols, 2006¹¹² realizaron pruebas en 2 grupos: en el primero se utilizó un péptido inmunodominante ubicado en la proteína GAG (146-KQKTNEPYEDFAARLLEAIDAE-167) del virus de AEC y en el otro se utilizó el mismo péptido más una glicoproteína (KLH), ambos conteniendo epítopes reconocidos por linfocitos T y B, encontrando una buena generación de anticuerpos con el péptido solo. En otro estudio únicamente fue evaluado el péptido en 2 grupos de cabras de distinta base genéticas (MHC), esto con el propósito de entender si la genética modificaba la respuesta inmunológica, encontrando que el grupo 1 de cabras Saanen montaron una respuesta inmune más rápida durante la primera inmunización, aunque a partir de la segunda de cinco inmunizaciones fue semejante en ambos grupos, la respuesta inmune de los linfocitos T se prolongó en cinco animales de ambos grupos durante 5 años después de la última inmunización. De estos estudios se determinó que la replicación viral en macrófagos depende de los linfocitos T CD4, además de deducir que los epítopes localizados en el péptido son inmunodominantes para linfocitos B.

Nenci y cols, 2007¹¹³; elaboraron también un inmunógeno a base de un péptido sintético de la proteína GAG que contiene epítopes de linfocitos T CD4 inmunodominantes los cuales fueron inoculados en cabras; en este estudio se encontró que después de la inmunización y desafío, hubo un aumento transitorio de la carga viral, aún cuando se detectó un nivel de proliferación significativo de linfocitos T, interferón γ y producción de GM-CSF (Factor de estimulación de colonias granulocito-macrófago) en los animales vacunados; también se encontró una fuerte respuesta de anticuerpos para epítopes de linfocitos B. Sin embargo la respuesta al péptido no fue suficiente para evitar la infección.

Niederhäuser y cols. 2009¹¹⁴. Desarrollaron inmunógenos basados en péptidos del virus de AEC codificados por los genes *env* y *gag*. Estos péptidos quimeras fueron diseñados considerando la secuencia 607-EMPENYAKTRIINRKK-622 de la ENV, así como la secuencia 152-PYEDFAARLLEAIDAE-167 de GAG, este último previamente caracterizado por tener epítopes de células T y B y así favorecer la respuesta inmune.

Dicho estudio fue evaluado por vía intradérmica con 2 refuerzos (días 21 y 266), en cabras Saanen con adyuvante incompleto de Freund, serconvirtiéndose entre los días 21 y 42 y encontrando que el péptido ENV, produjo una mejor respuesta de anticuerpos.

TITULO QUINTO. CONSECUCIONES.

Si bien no se ha logrado una vacuna ideal que elimine la infección por los LVPR, se han logrado avances notables en cuanto a modelos de inmunización, además cada vacuna se ha probado en grupos aislados, por lo que no se ha determinado su efectividad en todas las razas, edades y especie de rumiantes. Así mismo el desarrollar una vacuna eficiente implicará poder diferenciar entre anticuerpos vacunales y anticuerpos por infección, con el fin de evitar falsos positivos (Tabla 4).

Tabla N° 4. *Inmunógenos a lentivirus evaluados en pequeños rumiantes*

Autor	Tipo de vacuna	Comentarios
Virus Inactivados o Subunidades		
Narayan y cols 1984⁹⁸	Virus de AEC inactivado con luz ultravioleta	No hubo producción de anticuerpos para el virus
McGuire y cols 1986⁹⁹	Virus AEC inactivado	Se exacerbó la respuesta inflamatoria provocando artritis grave
Cutlip y cols 1987¹⁰⁰	Virus MV inactivado con formalina o etilamina, con o sin adyuvante incompleto de Freund o hidróxido de sodio	Se generaron anticuerpos pero fueron insuficientes para contener la infección
Russo et al, 1993⁹	Virus completo inactivado con adyuvante completo de Freund	Exacerbación de la enfermedad
Vitu et al, 1993¹⁰	Virus completo inactivado con adyuvante completo de Freund	Exacerbación de la enfermedad
Kemp y col 2000¹⁰¹	Aislado G79-63 de la glicoproteína de superficie gp135	No ejerció protección a la infección

	de AEC	
Virus Atenuados y Deleccionados		
Harmache y col 1998 ¹⁰²	1° experimento AEC (wt) y AEC tat-proviral 2° ADN proviral AEC wt mezclado con lípido catiónico DOTAP	Detección de antígeno viral en todos los animales con bajo nivel de significancia, por lo tanto hato positivo, AEC tat menor eficiencia.
Petursson y col 2005 ⁷²	Clon no patogénico de un virus atenuado de MV (LV1-1KS1)	Producción de anticuerpos vacunales, no evita la infección pero si reduce la carga viral
Zhang y cols 2003 ¹⁰³	Plásmidos con las cepas de MV: OvLV85/34, OvLV _{Δdu} , OvLV _{Δdu-egfp}	Se detectaron altos niveles de anticuerpos in vitro, in vivo no hubo protección
Juganaru y col. 2010 ⁹⁷	Cepas de LVPR del gen <i>pol</i> con baja patogenicidad genotipo E1 Roccaverano y E2 carentes de DTUPasa	Replicación eficiente en monocitos-macrófagos y deficientemente en células fibroblásticas. E1 es menos patógeno.
González y col. 2005 ¹¹⁰	Glicoproteínas de MV en plásmido	Inmunidad temprana que desapareció a los 2 años
Vectores Plasmídicos y Virales		
Cheevers y cols. 2001 ¹⁰⁴	Virus Vaccinia recombinante basado en plásmido ADN pUC18, con el gen <i>env</i> de LVPR	Respuesta Th1 que no induce producción de anticuerpos pero tampoco hay inducción de artritis u otros signos
Beyer y cols. 2001 ¹⁰⁵	Vacunas a base del gen <i>env</i> pENV, pTAT-ENV, pUC18 y VrWR-63, del virus AEC, 3 inoculaciones SC.	los primeros reacción IgG2 respuesta Th1, la cual es la correcta para la eliminación del virus, VrWR-63 reacción IgG1, para Th2. Memoria a largo plazo

		por gen <i>env</i> .
Cheevers y cols. 2003¹⁰⁶	Vacunas a base del gen <i>env</i> pENV, pTAT-ENV, pUC18 del virus AEC, 3 inoculaciones IV.	Se presentaron lesiones de 1°, 2° y 3° grado.
Torsteinsdóttir y cols. 2007¹⁰⁷	Vacuna a base de la fracción <i>gag</i> VR1012- <i>gag</i> -CTE, pcDNA <i>gag</i> -CTE del virus MV, vía SC e IM 8 inoculaciones en 2.5 años.	Disminución de la carga viral y protección por un período de 2 años.
Niesalla y cols. 2009¹⁰⁸	Plásmidos conteniendo secuencias de los genes <i>gag</i> y/o <i>env</i> y el virus Vaccinia Ankara recombinante.	Se redujo la carga viral pero se incremento el daño.
Henriques y cols. 2007⁷¹	Vacunas DNA a base del gen <i>gag</i> ; lacZp16, lacZp16 mut ¹² , lacZp16 mut ²⁴ y Sc-p16, inoculadas en ratones.	Las cuatro produjeron anticuerpos pero no fueron probadas en hospederos naturales.

Vacunas con adyuvantes inmunológicos

Cheevers, et al 2000¹⁰⁹	Dos vacunas virus caprino rWR-63+rWR-SC11 y <i>env</i> AEC rWR-63+ rRB-IL12, vía SC 2 inoculaciones.	No hubo respuesta.
Reyna y cols. 2008⁸⁵	Plásmidos recombinantes con los genes <i>gag</i> , <i>env</i> e IFN- γ ovino, inoculados por nebulizaciones en tejido linfoide y vía intratraqueal + un recuerdo Vaccinia Ankara	Reducción de la carga viral y disminución de lesiones en pulmón.
De Andrés y cols. 2009¹¹¹	Plásmidos recombinantes (pN3) con genes virales <i>gag</i> y <i>env</i> y B7 + CD80 y CD86 como coadyuvantes: pN3- <i>gag</i> + pN3- <i>env</i> , pN3- <i>gag</i> + pN3- <i>env</i> + pN3-CD80 y pN3- <i>gag</i> + pN3- <i>env</i> +	Protección parcial y temporal.

	pN3-CD80 + pN3-CD86 del virus MV + un recuerdo con Vaccinia Ankara SC.	
Fluri y cols, 2006¹¹²	2 Vacunas con el péptido inmunodominante de la proteína GAG de AEC: Be 10-D2 y la Be 1-D5 es varias inoculaciones.	La respuesta inmune se prolongó por 5 años.
Nenci y cols, 2007¹¹³	Elaboraron un péptido con la proteína GAG, conteniendo epítomos para CD4	Número significativo de LT, IN γ y fuerte respuesta para producción de LB, baja respuesta a la infección.
Niederhäuser y cols. 2009¹¹⁴	Péptidos codificados del virus de AEC para los genes gag y env 607-EMPENYAKTRIINRKK-622 de la ENV 152-PYEDFAARLLEAIDAE-167 de GAG	Se encontró que el péptido para la proteína ENV con mejor respuesta de Ac

TITULO SEXTO. BIBLIOGRAFÍA.

1. Shah C, Boni J, Huder JB, et al. Phylogenetic analysis and reclassification of caprine and ovine lentiviruses based on 104 new isolates: evidence for regular sheep-to-goat transmission and worldwide propagation through livestock trade. *Virology* 2004;319:12-26.
2. Clements JE, Zink MC. Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:100-117.
3. Crawford TB, Adams DS. Caprine arthritis-encephalitis: clinical features and presence of antibody in selected goat populations. *J Am Vet Med Assoc* 1981;178:713-719.
4. Crawford TB, Adams DS, Cheevers WP, et al. Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. *Science* 1980;207:997-999.
5. Banks KL, Adams DS, McGuire TC, et al. Experimental infection of sheep by caprine arthritis-encephalitis virus and goats by progressive pneumonia virus. *Am J Vet Res* 1983;44:2307-2311.
6. Shah C, Huder JB, Boni J, et al. Direct evidence for natural transmission of small-ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa. *J Virol* 2004;78:7518-7522.
7. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Sacks JM, et al. Prevalence of antibody to caprine arthritis-encephalitis virus in goats in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:802-805.
8. Castillo VYC, Hernández FS. Prevalencia serológica del virus de artritis encefalitis caprina (AEC) en los municipios del Rosal y Subachoque (Cundinamarca) mediante la Técnica de inmunodifusión en agar gel. *Facultad de Medicina Veterinaria*. Colombia: Universidad de Lasalle, 2004.
9. Russo P, Vitu C, Fontaine JJ, et al. [Caprine arthritis-encephalitis: trial of an adjuvant vaccine preparation. I. Clinical and virological study]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1993;16:131-136.
10. Vitu C, Russo P, Vignoni M. [Caprine arthritis-encephalitis: trial of an adjuvant vaccine preparation. II. Study of the antibody response]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1993;16:137-144.
11. Adams DS, Oliver RE, Ameghino E, et al. Global survey of serological evidence of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Vet Rec* 1984;115:493-495.
12. Nazara CS, F.J.Trigo, Suberbie E, et al. Estudio clínico-patológico de la artritis encefalitis caprina en México. *Veterinaria México*. México, 1985; 16;91-96.
13. Gay G, Valdivieso N, Tron F, et al. Informe preliminar del aislamiento del virus productor de la artritis encefalitis caprina en México In: Memorias, ed. *Reunión de Investigación Pecuaria en México-SARH*. México D.F., 1986;215.
14. Leyva GVH, Martínez RHA, González RMG, et al. Identificación del virus de la artritis encefalitis caprina mediante el estudio histopatológico, inmunohistoquímico y ultraestructural, en tejidos de cabras seropositivas en México. *Rev Lat Amer Microbiol*, 1998; 40;1-19.
15. Daltabuit MT, Concha-Bermejillo LELDI, Loza REE, et al. Isolation of caprine arthritis encephalitis virus from goats in Mexico. *Can Vet Res* 1999;3:212-215.
16. Tesoro CE, Hernández GR, Martínez RA, et al. Detección de anticuerpos contra artritis encefalitis caprina (AEC) mediante inmunoelectrotransferencia. *Veterinaria México*, 2003;118-128.
17. Torres JFJ, Acosta EJ, Ruiz G-, et al. Serological survey of caprine arthritis- encephalitis virus in 83 goat herds of Yucata, Mexico. *Small Rum Res* 2003;49:207-211.

18. Martínez RHA, J. T, G. aAG, et al. Efecto del Virus de Artritis Encefalitis Caprina en el Aparato Reproductor de Machos Caprinos. *Vet Méx* 2005:171-180.
19. Ramírez HA. Contribución al Diagnóstico y a la Filogenia de los Lentivirus de Pequeños Rumiantes. Pamplona, España: Universidad Pública de Navarra, 2010.
20. Ramírez C, Trigo FJ. Informe preliminar sobre la seroprevalencia de la neumonía progresiva en México. *Reunión de Investigación Pecuaria en México*. México D.F., 1983;553-555.
21. Perez GP, al. E. Identificación de Ac. Contra Proteínas de Lentivirus en machos ovinos por ELISA indirecta y WB *XII Congreso Nacional de Producción Ovina* Tulancingo Hgo. México, 2003.
22. Ortíz SOR. Detección de Ac. a lentivirus de pequeños rumiantes (LVPR) en líquido seminal XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura 2011.
23. Martínez RHA. Detección de Ac en machos a lentivirus de pequeños rumiantes (estudio preliminar) XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura 2011.
24. Ramírez ÁH. Estudio de lentivirus de pequeños rumiantes en un rebaño mixto de ovinos y caprinos. . XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura 2011.
25. Ramírez ÁH. ELISAS ,PCR Filogenia *Vet Journal* 2011.
26. ICTV. International committee on Taxonomy of Viruses, 2009.
27. Murphy FA, J. GEP, Horzinek M. *Veterinary Virology* In: Press A, ed. 3ª ed. San Diego California, 1999;193-196.
28. Amorena B, R. R, González B, et al. Tropismo y respuesta inmune en infecciones por el virus de la artritis encefalitis caprina. *Ovis ISSN 1130-4863* 2003;87:45-57.
29. Bertoni G. Caprine Arthritis Encephalitis Complex. *IVIS* 2007;A0902.0707.
30. Ramirez HA. Contribución al diagnóstico y a la filogenia de los Lentivirus de Pequeños Rumiantes. *Departamento de producció agraria*. Pamplona, España: Universidad Pública de Navarra, 2010.
31. Beraga I. Early pulmonary cell response during experimental maedi-visna virus infection. *Vet Immunol Immunopathol* 1996;55:115-126.
32. Cheevers WP, McGuire TC. The lentiviruses: maedi/visna, caprine arthritis-encephalitis, and equine infectious anemia. *Adv Virus Res* 1988;34:189-215.
33. Brodie SJ, Marcom KA, Pearson LD, et al. Effects of virus load in the pathogenesis of lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. *J Infect Dis* 1992;166:531-541.
34. Larsen HJ, Hyllseth B, Krogsrud J. Experimental maedi virus infection in sheep: cellular and humoral immune response during three years following intranasal inoculation. *Am J Vet Res* 1982;43:384-389.
35. Oliver RE, Gorham JR, Parish SF, et al. Ovine progressive pneumonia: pathologic and virologic studies on the naturally occurring disease. *Am J Vet Res* 1981;42:1554-1559.
36. Blacklaws BA, Bird P, Allen D, et al. Initial lentivirus-host interactions within lymph nodes: a study of maedi-visna virus infection in sheep. *J Virol* 1995;69:1400-1407.
37. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Schmerr MJ, et al. Ovine progressive pneumonia (maedi-visna) in sheep. *Vet Microbiol* 1988;17:237-250.
38. Martínez FOM. Evaluación serológica a lentivirus de pequeños rumiantes en una explotación. *Virología*. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, 2010.
39. Daltabuit ME. DESARROLLO Y APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y MOLECULAR PARA EL ESTUDIO DE LA TRANSMISIÓN CALOSTRAL Y HORIZONTAL DEL VIRUS MAEDI-VISNA (VMV) EN OVINO. *Departamento de Patología Animal*. Zaragoza España: Facultad de Veterinaria Universidad de Zaragoza, 2006;137.
40. Martínez RHA. Diseminación del virus de artritis encefalitis caprina (AEC) a partir de machos caprinos infectados experimentalmente y su efecto en el aparato reproductor. *Posgrado*.

Cuautitlán Izcalli Estado de México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, 2003.

41. Rodríguez VR. Efecto del virus de artritis encefalitis caprina (AEC) sobre células epiteliales del prepucio caprino in vitro *Posgrado*. Cuautitlan Izcalli estado de México: Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, 2008.
42. Aguilar TMC. Detección de Antígeno del Virus de Artritis Encefalitis Caprina en Células Epiteliales del Prepucio Caprino. *Virología*. Cuautitlán Izcalli, Estado de México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional autónoma de México, 2009.
43. Buendía JA, Morales YN, Martínez RHA. Detección de p28 del virus de Artritis Encefalitis Caprina en cotiledones de cabras alpinas. XX Reunión Nacional sobre Caprinocultura 2005;507-520.
44. Arcila LTG, J. T, Martínez RHA. Anticuerpos contra lentivirus de pequeños rumiantes (LVPR) en fetos ovinos y caprinos. XXII Reunión Nacional sobre Caprinocultura 2007;86-88.
45. Trujillo JD, Hotzel KJ, Snekvik KR, et al. Antibody response to the surface envelope of caprine arthritis-encephalitis lentivirus: disease status is predicted by SU antibody isotype. *Virology* 2004;325:129-136.
46. Dahlberg JE, Gaskin JM, Perk K. Morphological and immunological comparison of caprine arthritis encephalitis and ovine progressive pneumonia viruses. *J Virol* 1981;39:914-919.
47. Anderson PK, P. CW. Characterization of the infection of caprine sinovial membrane cells by the retrovirus caprine arthritis-encephalitis virus. *Virology* 1981;110:113-119.
48. Belov L, Whalley JM. Virus-specific polypeptides of caprine arthritis-encephalitis virus recognized by monoclonal antibodies to virion proteins p24 and p14. *J Gen Virol* 1988;69 (Pt 5):1097-1103.
49. Lerondelle C, Godet M, Mornex JF. Infection of primary cultures of mammary epithelial cells by small ruminant lentiviruses. *Vet Res* 1999;30:467-474.
50. Mselli-Lakhal L, Guiguen F, Fornazero C, et al. Goat milk epithelial cells are highly permissive to CAEV infection in vitro. *Virology* 1999;259:67-73.
51. Guiguen F, Mselli-Lakhal L, Durand J, et al. Experimental infection of Mouflon-domestic sheep hybrids with caprine arthritis-encephalitis virus. *Am J Vet Res* 2000;61:456-461.
52. Lamara A, Fieni F, Mselli-Lakhal L, et al. Efficient replication of caprine arthritis-encephalitis virus in goat granulosa cells. *Virus Res* 2001;79:165-172.
53. Lamara A, Fieni F, Mselli-Lakhal L, et al. Epithelial cells from goat oviduct are highly permissive for productive infection with caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). *Virus Res* 2002;87:69-77.
54. Fieni F, Rowe J, Van Hoosear K, et al. Presence of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) infected cells in flushing media following oviductal-stage embryo collection. *Theriogenology* 2002;57:931-940.
55. Lechat E, Milhau N, Brun P, et al. Goat endothelial cells may be infected in vitro by transmigration of caprine arthritis-encephalitis virus-infected leucocytes. *Vet Immunol Immunopathol* 2005;104:257-263.
56. Grossi P, Giudice C, Bertolotti I, et al. Immunohistochemical detection of the p27 capsid protein of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in bone-marrow cells of seropositive goats. *J Comp Pathol* 2005;133:197-200.
57. Ryan S, Tiley L, McConnell I, et al. Infection of dendritic cells by the Maedi-Visna lentivirus. *J Virol* 2000;74:10096-10103.
58. Milhau N, Bellaton C, Balleydier S, et al. In vitro infection of aortic endothelial cells by caprine arthritis encephalitis virus enhances in vitro transmigration of peripheral blood leukocytes and modulates their phenotypic expression. *Vet Res* 2003;34:273-284.

59. Mselli-Lakhal L, Guiguen F, Fornazero C, et al. Immortalized goat milk epithelial cell lines replicate CAEV at high level. *Vet Res* 2001;32:429-440.
60. Blazler TV. Characterization of caprine microglial cells and in vitro infection with caprine arthritis-encephalitis lentivirus. *Lab Invest* 1994;70:933-943.
61. Capucchio MT, Sanna E, Sanna MP, et al. Maedi-visna virus detection in ovine third eyelids. *J Comp Pathol* 2003;129:37-43.
62. De la Concha-Bermejillo A. Retrovirus en ovinos y caprinos: maedi/visna y artritis encefalitis caprina. Primer Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes 1999.
63. Cabrera NC. Inhibición de las etapas tempranas del ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1): mecanismo de acción y posible estrategia terapéutica. *Medicina*. España: Facultad de Medicina, 2001.
64. Modrow S, F. D, U. T, et al. *Virologie Molekulare* In: 382741833X I, ed. *Spe-rum Akad-scher Ve-ag*, 2010;734.
65. Perdigones. BMN. Seguimiento de la infección por el virus de Maedi-Visna en una explotación de ganado ovino. *Departamento de Sanidad Animal*. Madrid España: Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense., 2004.
66. Cheevers WP, Beyer JC, Knowles DP. Type 1 and type 2 cytokine gene expression by viral gp135 surface protein-activated T lymphocytes in caprine arthritis-encephalitis lentivirus infection. *J Virol* 1997;71:6259-6263.
67. Clavijo A, Thorsen J. Serologic diagnosis of caprine arthritis-encephalitis by ELISA with two recombinant proteins in a parallel testing format. *J Immunoassay* 1995;16:419-436.
68. Leroux C, Mornex JF. Retroviral infections in sheep and the associated diseases. *Small Rum Res* 2008;76:68-76.
69. Reddy PG, Sapp WJ, Heneine W. Detection of caprine arthritis-encephalitis virus by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:3042-3043.
70. Matthews JG. diseases of the goat. *Blackwell Science* 1999;2nd ed.
71. Henriques AM, Fevereiro M, Prazeres DM, et al. Development of a candidate DNA vaccine against Maedi-Visna virus. *Vet Immunol Immunopathol* 2007;119:222-232.
72. Petursson G, Matthiasdottir S, Svansson V, et al. Mucosal vaccination with an attenuated maedi-visna virus clone. *Vaccine* 2005;23:3223-3228.
73. Brinkhof JM, Houwers DJ, Moll L, et al. Diagnostic performance of ELISA and PCR in identifying SRLV-infected sheep and goats using serum, plasma and milk samples and in early detection of infection in dairy flocks through bulk milk testing. *Vet Microbiol* 2010;142:193-198.
74. Lacerenza D, Giammarioli M, Grego E, et al. Antibody response in sheep experimentally infected with different small ruminant lentivirus genotypes. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;112:264-271.
75. de Andres D, Klein D, Watt NJ, et al. Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses. *Vet Microbiol* 2005;107:49-62.
76. Knowles DP, Jr. Laboratory diagnostic tests for retrovirus infections of small ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1997;13:1-11.
77. Knowles DP, Jr., Evermann JF, Shropshire C, et al. Evaluation of agar gel immunodiffusion serology using caprine and ovine lentiviral antigens for detection of antibody to caprine arthritis-encephalitis virus. *J Clin Microbiol* 1994;32:243-245.
78. Peterhans E, Greenland T, Badiola J, et al. Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Vet Res* 2004;35:257-274.
79. Brodie SJ. Current concepts in the epizootiology, diagnosis, and economic importance of ovine progressive pneumonia in North America: A review. *Small Rum Res* 1998;27:1-17.

80. Reina R, Berriatua E, Lujan L, et al. Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: an update. *Vet J* 2009;182:31-37.
81. Myers-Evert DK, Herrmann-Hoesing LM. Ovine progressive pneumonia virus capsid is B-cell immunodominant using Western blot analysis: a comparison of sensitivity between Western blot analysis and immunoprecipitation. *J Virol Methods* 2006;137:339-342.
82. Rimstad E, East NE, Torten M, et al. Delayed seroconversion following naturally acquired caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats. *Am J Vet Res* 1993;54:1858-1862.
83. Zanoni RG, Nauta IM, Kuhnert P, et al. Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses detected by PCR. *Vet Microbiol* 1992;33:341-351.
84. Zanoni R, Pauli U, Peterhans E. Detection of caprine arthritis-encephalitis- and maedi-visna viruses using the polymerase chain reaction. *Experientia* 1990;46:316-319.
85. Reina R, Barbezange C, Niesalla H, et al. Mucosal immunization against ovine lentivirus using PEI-DNA complexes and modified vaccinia Ankara encoding the gag and/or env genes. *Vaccine* 2008;26:4494-4505.
86. Brinkhof JM, van Maanen C, Wigger R, et al. Specific detection of small ruminant lentiviral nucleic acid sequences located in the proviral long terminal repeat and leader-gag regions using real-time polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2008;147:338-344.
87. Carrozza ML, Mazzei M, Bandecchi P, et al. Development and comparison of strain specific gag and pol real-time PCR assays for the detection of Visna/maedi virus. *J Virol Methods* 2010;165:161-167.
88. Gudmundsson B, Bjarnadottir H, Kristjansdottir S, et al. Quantitative assays for maedi-visna virus genetic sequences and mRNA's based on RT-PCR with real-time FRET measurements. *Virology* 2003;307:135-142.
89. Herrmann-Hoesing LM, White SN, Lewis GS, et al. Development and validation of an ovine progressive pneumonia virus quantitative PCR. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:1274-1278.
90. Johnson LK, Meyer AL, Zink MC. Detection of ovine lentivirus in seronegative sheep by in situ hybridization, PCR, and cocultivation with susceptible cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;65:254-260.
91. Zanoni RG, Cordano P, Nauta IM, et al. -PCR for the detection of lentiviruses from small ruminants. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1996;138:93-98.
92. Barlough J, East N, Rowe JD, et al. Double-nested polymerase chain reaction for detection of caprine arthritis-encephalitis virus proviral DNA in blood, milk, and tissues of infected goats. *J Virol Methods* 1994;50:101-113.
93. Leginagoikoa I, Minguijon E, Berriatua E, et al. Improvements in the detection of small ruminant lentivirus infection in the blood of sheep by PCR. *J Virol Methods* 2009;156:145-149.
94. Modolo JR, Stachissini AV, Padovani CR, et al. PCR associated with agar gel immunodiffusion assay improve caprine arthritis-encephalitis (CAEV) control. *Small Rum Res* 2009;81:18-20.
95. Extramiana AB. Evaluation of a PCR technique for the detection of Maedi-Visna proviral DNA in blood, milk and tissue samples of naturally infected sheep. *Small Rum Res* 2002;44:109-118.
96. Karanikolaou K, Angelopoulou K, Papanastasopoulou M, et al. Detection of small ruminant lentiviruses by PCR and Serology test in field samples of animals from Greece. *Small Rum Res* 2005;58:181-187.
97. Juganaru M, Reina R, Bertolotti L, et al. In vitro properties of small ruminant lentivirus genotype E. *Virology* 2010;410:88-95.

98. Narayan O, Sheffer D, Griffin DE, et al. Lack of neutralizing antibodies to caprine arthritis-encephalitis lentivirus in persistently infected goats can be overcome by immunization with inactivated Mycobacterium tuberculosis. *J Virol* 1984;49:349-355.
99. McGuire TC, Adams DS, Johnson GC, et al. Acute arthritis encephalitis virus challenge exposure of vaccinated or persistently infected goats. *Am J Vet Res* 1986;47:537-540.
100. Cutlip RC, Lehmkuhl HD, Brogden KA, et al. Failure of experimental vaccines to protect against infection with ovine progressive pneumonia (maedi-visna) virus. *Vet Microbiol* 1987;13:201-204.
101. Kemp RK, Knowles DP, Perry LL, et al. Crossreactive neutralizing antibodies induced by immunization with caprine arthritis-encephalitis virus surface glycoprotein. *Vaccine* 2000;18:1282-1287.
102. Harmache A, Vitu C, Guiguen F, et al. Priming with tat-deleted caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) proviral DNA or live virus protects goats from challenge with pathogenic CAEV. *J Virol* 1998;72:6796-6804.
103. Zhang Z, Guo J, Ni Y, et al. Construction and characterization of a recombinant ovine lentivirus carrying the optimized green fluorescent protein gene at the dUTPase locus. *Arch Virol* 2003;148:1485-1506.
104. Cheevers WP, Beyer JC, Hotzel I. Plasmid DNA encoding caprine interferon gamma inhibits antibody response to caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) surface protein encoded by a co-administered plasmid expressing CAEV env and tat genes. *Vaccine* 2001;19:3209-3215.
105. Beyer JC, Chebloune Y, Mselli-Lakhal L, et al. Immunization with plasmid DNA expressing the caprine arthritis-encephalitis virus envelope gene: quantitative and qualitative aspects of antibody response to viral surface glycoprotein. *Vaccine* 2001;19:1643-1651.
106. Cheevers WP, Snekvik KR, Trujillo JD, et al. Prime-boost vaccination with plasmid DNA encoding caprine-arthritis encephalitis lentivirus env and viral SU suppresses challenge virus and development of arthritis. *Virology* 2003;306:116-125.
107. Torsteinsdottir S, Carlsdottir HM, Svansson V, et al. Vaccination of sheep with Maedi-visna virus gag gene and protein, beneficial or harmful? *Vaccine* 2007;25:6713-6720.
108. Niesalla H, de Andres X, Barbezange C, et al. Systemic DNA immunization against ovine lentivirus using particle-mediated epidermal delivery and modified vaccinia Ankara encoding the gag and/or env genes. *Vaccine* 2009;27:260-269.
109. Cheevers WP, Hotzel I, Beyer JC, et al. Immune response to caprine arthritis-encephalitis virus surface protein induced by coimmunization with recombinant vaccinia viruses expressing the caprine arthritis-encephalitis virus envelope gene and caprine interleukin-12. *Vaccine* 2000;18:2494-2503.
110. González B, Reina R, Garcia I, et al. Mucosal immunization of sheep with a Maedi-Visna virus (MVV) env DNA vaccine protects against early MVV productive infection. *Vaccine* 2005;23:4342-4352.
111. de Andres X, Reina R, Ciriza J, et al. Use of B7 costimulatory molecules as adjuvants in a prime-boost vaccination against Visna/Maedi ovine lentivirus. *Vaccine* 2009;27:4591-4600.
112. Fluri A, Nenci C, Zahno ML, et al. The MHC-haplotype influences primary, but not memory, immune responses to an immunodominant peptide containing T- and B-cell epitopes of the caprine arthritis encephalitis virus Gag protein. *Vaccine* 2006;24:597-606.
113. Nenci C, Zahno ML, Vogt HR, et al. Vaccination with a T-cell-priming Gag peptide of caprine arthritis encephalitis virus enhances virus replication transiently in vivo. *J Gen Virol* 2007;88:1589-1593.

114. Niederhauser S, Zahno ML, Nenci C, et al. A Gag peptide encompassing B- and T-cell epitopes of the caprine arthritis encephalitis virus functions as modular carrier peptide. *J Immunol Methods* 2009;342:82-90.

TITULO SEPTIMO. GLOSARIO.

Adyuvante.- Sustancia que administrada de manera simultánea con un antígeno, intensifica la respuesta inmunitaria frente a éste. Incluyen bacterias muertas (*Bordetella pertusis*, micobacterias), productos bacterianos (pared celular, endotoxinas), emulsiones oleosas y emulsiones inorgánicas.

Amplicones.- Conjunto de moléculas de ADN idénticas, resultado de un PCR. Clon molecular.

Antígeno.- Molécula que al introducirse en un organismo diferente induce una respuesta inmunitaria, misma que involucra la activación y proliferación de células linfoides y que al final determina la síntesis por éstas de moléculas de reconocimiento (anticuerpos o receptores celulares). Casi toda molécula ajena a un determinado organismo se comporta frente a éste como un antígeno.

Citocinas.- Proteínas de bajo peso molecular que regulan la función de las células que las producen y las de otros tipos celulares del sistema inmune. Son producidas de manera fundamental por linfocitos y macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por polimorfonucleares, endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo.

Delección.- (Del latín, deletio, destrucción). Anomalía de la meiosis consistente en la desaparición de un segmento de cromosoma (relacionado con la mutación).

Diana.- Punto central de un blanco de tiro.

ELISA.- (Siglas de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) Ensayo Enzimático Inmunoabsorbente. MED. Técnica inmunológica utilizada para la detección de antígenos y anticuerpos. También denominado EIA

Icosaedrico.- Poliedro de veinte caras, cóncavas o convexas, forma regular de muchos virus.

IgG.- Inmunoglobulina predominante en suero, en el espacio extravascular, en las secreciones internas y en la fase secundaria de la respuesta inmunitaria.

Induración.- Endurecimiento de los tejidos.

Inmunógenos.- Sustancias que introducidas en un animal pueden estimular la respuesta inmune.

Interferón.- Polipéptido producido por varios tipos de células del sistema inmune en respuesta a agentes externos (virus, bacterias y células cancerígenas), existen tres tipos α y β son producidos por leucocitos y fibroblastos respectivamente y γ producido por linfocitos T. Incrementan la resistencia de las células a infecciones virales y actúan como citocinas.

Interleucinas.- Citocinas polipeptídicas que regulan el crecimiento o las funciones de las células inmunes.

Linfocito.- Leucocito de la serie agranulocítica, caracterizado por una elevada relación nucleocitoplasmática, con abundantes ribosomas. Constituyen del 15 al 40 % de los leucocitos sanguíneos, responsables de la inmunidad específica o adquirida. Se desarrollan a partir de linfoides inmaduros y se dividen en linfocitos B (Medula ósea) y T (Timo).

Plásmido.- Moléculas circulares de ADN que se replican de manera independiente al cromosoma de la célula hospedera. De manera natural se encuentran en las bacterias en tamaños que van desde 5,000 hasta 400,000 pares de bases. Pueden ser introducidos en las células bacterianas por un proceso denominado transformación.

Pleomórfica.- Aparición de dos o más formas estructurales en un organismo.

Radiológico.- Relativo a la radiología.

Spikes.- (Picos) unidades de glicoproteína estructural situados sobre las lipoproteínas de virus con envoltura como el VIH.

Transfección.- Introducción de material genético externo en células eucariotas mediante plásmidos, vectores víricos u otras herramientas para la transferencia.

Tropismo.- Afinidad.

Virión.- Unidad estructural de los virus. Consta fundamentalmente de dos estructuras imprescindibles: Un ácido nucleico (ADN o ARN) y una envoltura proteica (cápside). A estas estructuras básicas se añade en algunos casos una envoltura lipídica (peplos) y/o espículas de glicoproteína.

Western blot.- Método inmunológico para identificar proteínas en una mezcla compleja de las mismas; las proteínas son separadas por peso molecular y transferidas de un medio gelificado a una membrana de unión de nitrocelulosa para su posterior análisis.

TITULO OCTAVO. Bibliografía del Glosario.

Asociación Internacional de Traductores y Redactores de Medicina y Ciencias Afines
Tremedica. <http://medtrad.org/>

Bioquímica y Biología Molecular en Línea <http://laguna.fmedic.unam.mx/>

Diccionario enciclopédico Larousse <http://www.diccionarios.com/>

Webster's online dictionary <http://www.websters-online-dictionary.org/>