

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta TESE será
disponibilizado somente a partir
de 01/02/2020.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**HERPESVIRUS BOVINO: ASPECTOS DA INTERAÇÃO VÍRUS-
HOSPEDEIRO**

Lillian Baptistioli
Médica Veterinária

ARAÇATUBA – SP
2018

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA

**HERPESVIRUS BOVINO: ASPECTOS DA INTERAÇÃO VÍRUS-
HOSPEDEIRO**

Lillian Baptistioli

Orientadora: Profa. Adjunta Tereza Cristina Cardoso da Silva
Co-orientadora: Profa. Adjunta Katia Denise Saraiva Bresciani

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal).

ARAÇATUBA – SP
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da FMVA / UNESP
Bibliotecária Responsável: Isabel Pereira de Matos - CRB8-5613

Batistiolli, Lillian

B222h Herpesvirus bovino: aspectos da interação vírus-hospedeiro
/ Lillian Baptistiolli. – Araçatuba: [s.n.], 2018.
73 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina Veterinária de Araçatuba.

Orientadora: Profa. Adjunta Tereza Cristina Cardoso Silva
Co-orientadora: Profa. Adjunta Katia Denise Saraiva Bresciani

1. citometria de fluxo. 2. Herpesviridae. 3. potencial da membrana
mitocondrial. 4. reação em cadeia da polimerase. 5. técnicas de cultura
células. I. Título.

CDD 616.9364

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: Herpesvirus bovino: aspectos da interação vírus-hospedeiro

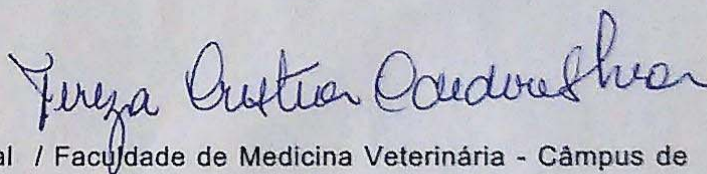
AUTORA: LILLIAN BAPTISTIOLLI

ORIENTADORA: TEREZA CRISTINA CARDOSO DA SILVA

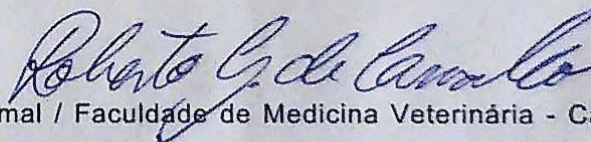
COORIENTADORA: KATIA DENISE SARAIVA BRESCIANI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

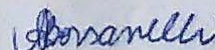
Profa. Dra. TEREZA CRISTINA CARDOSO DA SILVA
Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



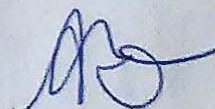
Prof. Dr. ROBERTO GAMEIRO DE CARVALHO
Departamento de Apoio Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



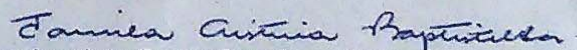
Pós-doutoranda ANA CAROLINA BORSANELLI
Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



Profa. Dra. ANDRÉA FONTES GARCIA
Cursos de Farmácia e Nutrição / Centro Católico Auxilium - UNISALESIANO/Araçatuba



Profa. Dra. JAMILA CRISTINA BAPTISTELLA
Curso de Medicina Veterinária / Sociedade Educacional de Santa Catarina - Câmpus de Joinville



Araçatuba, 01 de agosto de 2018.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

LILLIAN BAPTISTIOLLI – Natural de Osvaldo Cruz, São Paulo, nascida em 15 de setembro de 1989, filha de Sueli Conceição Baptistiolli. Em 2007, ingressou no curso de Medicina Veterinária das Faculdades Adamantinenses Integradas, onde se graduou como Médica Veterinária em janeiro de 2011 com Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Pancreatite aguda canina” sob orientação da Prof. José Antônio Marciano. No ano seguinte ingressou no curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Metropolitana de Santos, graduando em 2013. Em março de 2013, ingressou no curso de Mestrado em Ciência Animal, área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, na Faculdade de Medicina Veterinária, Unesp, Campus de Araçatuba-SP, obtendo bolsa de mestrado vinculada à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Em 2014 obteve o título de Mestre e em 2015 ingressou no curso de Doutorado do mesmo programa de pós-graduação, o qual obteve bolsa de pesquisa vinculada ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob orientação da Profa. Adjunta Tereza Cristina Cardoso e da co-orientação da Profa. Katia Denise Saraiva Bresciani, na área de concentração intitulada de Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal.

Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem sucedidos. Pois, muitos são os planos no coração do homem, mas o que prevalece é o propósito do Senhor (Bíblia Sagrada, Provérbios).

*Com muito orgulho dedico esse trabalho à minha **família**, às pessoas de luz que encontrei ao longo da minha jornada (**Professoras Katia e Tereza**), ao meu amor **Luiz** e em especial à minha querida e saudosa **avó Rosa Garcia Baptistioli**.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente e principalmente à Deus, pelas oportunidades oferecidas, pela orientação e proteção.

À minha família, minha mãe Sueli, meu irmão Jhonny, minha tia Fátima, meus tios Paulo, Reginaldo, meus padrinhos Luis Carlos e Silvia e meus primos Raphael e Natália, por sempre acreditarem em mim e pelas orações e boas vibrações transmitidas.

Ao meus anjos da guarda: avó Rosa e avô José que lá do céu zelam por mim.

Ao meu amor Luiz Fernando Ortega por todo seu apoio, paciência e amor.

À minha orientadora Profa. Adjunta Tereza Cristina Cardoso Silva e minha co-orientadora Profa. Adjunta Katia Denise Saraiva Bresciani pela oportunidade, confiança, apoio, orientação, dedicação, pelo caráter, profissionalismo e ética. Meus sinceros agradecimentos à vocês professoras, por transmitirem em suas atitudes o amor à profissão e o comprometimento com o ensino e aprendizagem do aluno.

À todos os pesquisadores envolvidos nesse projeto: Dr. Roberto Gameiro (Assistente do Departamento de Apoio Produção e Saúde Animal, Universidade Estadual Paulista), Dra. Helena Lago Ferreira (Professora Departamento de Medicina Veterinária, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo - USP), Dr. Eduardo Furtado Flores (Professor Associado do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Setor de Virologia, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria) e a aluna Carolina Utiyke Fabri (graduanda do curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de doutorado com vigência do primeiro ao

terceiro ano do curso, a qual somente foi possível pela excelência atuação da Professora Adjunta Juliana Regina Peiró que na época atuava na instituição como coordenadora da pós-graduação e demonstrou sua grande dedicação e competência para com os alunos. À você professora Juliana meu muito obrigada!

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, pela oportunidade oferecida para a realização do curso de Doutorado.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram na execução dessa pesquisa, sem vocês nada disso seria possível!

Meus sinceros agradecimentos!

HERPESVIRUS BOVINO: ASPECTOS DA INTERAÇÃO VÍRUS-HOSPEDEIRO

RESUMO – O Brasil é o segundo maior produtor mundial de carne bovina. Entretanto diversas patologias podem acometer o rebanho bovino e causar significativas perdas econômicas. Diante deste cenário, a infecção por Herpesvirus bovino 5 (BHV5) possui grande importância epidemiológica neste setor, sendo o BHV5 conhecido pelo desenvolvimento de meningoencefalite. Esse vírus possui como características a rápida replicação lítica em cultura de células e a capacidade de estabelecer latência nos gânglios sensoriais do hospedeiro. Assim, essa cepa viral está relacionada à habilidade do BHV5 de invadir, replicar-se no sistema nervoso central (SNC) e causar enfermidade neurológica. É de conhecimento científico que infecções virais estimulam ou inibem a resposta imunológica com objetivo de impedir a replicação e disseminação viral. Entretanto, pouco se sabe sobre o desenvolvimento da resposta imunológica do BHV5 no curso da infecção aguda ou latente. Assim, muitos conceitos sobre a patogênese do BHV5 acabam sendo extrapolados do Herpesvirus bovino 1 (BHV1). Diante deste contexto, faz-se necessário a busca pelo conhecimento da relação entre os vírus e as células de defesa do hospedeiro. Esses achados irão contribuir para um melhor entendimento da patogênese da doença, bem como para o possível desenvolvimento de vacinas mais específicas e eficazes.

Palavras-Chave: citometria de fluxo, *Herpesviridae*, potencial da membrana mitocondrial, reação em cadeia da polimerase, técnicas de cultura células

HERPESVIRUS BOVINE: ASPECT OF VIRUS-HOST INTERACTION

SUMMARY – Brazil is the second largest producer of beef in the world. However several pathologies can affect the bovine herd and cause significant economic losses. In view of this scenario, bovine herpesvirus 5 infection (BHV5) is of great epidemiological importance in this sector, and BHV5 is known for the development of meningoencephalitis. This virus is characterized by rapid lytic replication in cell culture and the ability to establish latency in host sensory ganglia. Thus, this viral strain is related to the ability of BHV5 to invade, replicate in the central nervous system (CNS) and cause neurological disease. It is scientifically known that viral infections stimulate or inhibit the immune response in order to prevent viral replication and dissemination. However little is known about the development of the BHV5 immune response in the course of acute or latent infection. Thus, many concepts about the pathogenesis of BHV5 end up being extrapolated from bovine herpesvirus 1 (BHV1). In this context, it is necessary to search for knowledge about the relationship between viruses and host defense cells. These findings will contribute to a better understanding of the pathogenesis of the disease, as well as to the development of more specific and effective vaccines.

Keywords: flow cytometry, *Herpesviridae*, membrane potential mitochondrial, polymerase chain reaction, cell culture techniques

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology**. 8 ed. Elsevier, 2015. 544p.

ACKERMANN, M.; PETERHANS, E.; WYLER, R. DNA of bovine herpesvirus type 1 in the trigeminal ganglia of latently infected calves. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 1, p. 36–40, 1982.

ACKERMANN, M.; ENGELS, M. Pro and contra IBR-eradication. **Veterinary Microbiology**, v. 113, n. 3–4, p. 293–302, 2006.

ACKERMANN, M. R.; DERSCHEID, R.; ROTH, J. A. Innate immunology of bovine respiratory disease. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 215–228, 2010.

ANZILIERO, D. et al. A recombinant bovine herpesvirus 5 defective in thymidine kinase and glycoprotein E is immunogenic for calves and confers protection upon homologous challenge and BoHV-1 challenge. **Veterinary Microbiology**, v. 154, n. 1–2, p. 14–22, 2011.

ANZILIERO, D. et al. Resposta sorológica aos herpesvirus bovino tipos 1 e 5 e vírus da diarreia viral bovina induzida por vacinas comerciais. **Ciência Rural**, v. 45, n. 1, p. 58–63, 2015.

BARANOWSKI, E. et al. Structural and functional analysis of bovine herpesvirus 1 minor glycoproteins. **Veterinary Microbiology**, v. 53, n. 1–2, p. 91–101, 1996.

BARBOSA, A. C. V. DA C.; BRITO, W. M. E. D. DE; ALFAIA, B. T. Soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo herpesvírus bovino tipo 1 (BHV-1) no Estado de Goiás, Brasil. **Ciência Rural**, v. 35, n. 6, p. 1368–1373,

2005.

BARCHET, W.; CELLA, M.; COLONNA, M. Plasmacytoid dendritic cells - Virus experts of innate immunity. **Seminars in Immunology**, v. 17, n. 4, p. 253–261, 2005.

BELKNAP, E. B. et al. Experimental Infection of Neonatal Calves with Neurovirulent Bovine Herpesvirus Type 1.3. **Veterinary Pathology**, v. 365, p. 358–365, 1994.

BELTRÃO, N. et al. Infecção e enfermidade neurológica pelo herpesvírus bovino tipo 5 (BHV-5): Coelhos como modelo experimental. **Pesquisa Veterinária eira**, v. 20, n. 4, p. 144–150, 2000.

BIELANSKI, A.; DUBUC, C. In vitro fertilization and culture of ova from heifers infected with bovine herpesvirus-1 (BHV-1). **Theriogenology**, v. 41, n. 6, p. 1211–1217, 1994.

BISWAS, S. et al. Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) - a re-emerging concern in livestock: a revisit to its biology, epidemiology, diagnosis, and prophylaxis. **Veterinary Quarterly**, v. 33, n. 2, p. 68–81, 2013.

BORDI, L. et al. Bcl-2 inhibits the caspase-dependent apoptosis induced by SARS-CoV without affecting virus replication kinetics. **Archives of Virology**, v. 151, n. 2, p. 369–377, 2006.

BRASIL. **Ministério da Agricultura. Bovinos e Bubalinos**. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/bovinos-e-bubalinos>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2018.

CAMPOS, F. S. et al. High prevalence of co-infections with bovine herpesvirus

1 and 5 found in cattle in southern Brazil. **Veterinary Microbiology**, v. 139, n. 1–2, p. 67–73, 2009.

CAMPOS, F. S. et al. Efficacy of an inactivated, recombinant bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) vaccine. **Veterinary Microbiology**, v. 148, n. 1, p. 18–26, 2011.

CADORE, G. C. et al. Reativação e distribuição do DNA latente do herpesvírus bovino tipo 5 no encéfalo de ovinos infectados experimentalmente. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 12, p. 1090–1096, 2011.

CARDOSO, T. C. et al. Immunohistochemical approach to the pathogenesis of clinical cases of Bovine Herpesvirus type 5 infections. **Diagnostic Pathology**, v. 5, n. 1, p. 57, 2010.

CARDOSO, T. C. et al. Comparative analysis of the replication of bovine herpesvirus 1 (BHV1) and BHV5 in bovine-derived neuron-like cells. **Archives of Virology**, v. 160, n. 11, p. 2683–2691, 2015.

CHADHA, K. C. et al. Interferons and interferon inhibitory activity in disease and therapy. **Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)**, v. 229, n. 4, p. 285–290, 2004.

CHASE, C. C. L.; ELMOWALID, G.; YOUSIF, A. A. A. The immune response to bovine viral diarrhea virus: A constantly changing picture. **Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice**, v. 20, n. 1, p. 95–114, 2004.

CHOWDHURY, S. I. et al. Bovine herpesvirus 5 glycoprotein E is important for neuroinvasiveness and neurovirulence in the olfactory pathway of the rabbit. **Journal of virology**, v. 74, n. 5, p. 2094–2106, 2000.

CHOWDHURY, S. I. et al. Neuropathology of Bovine Herpesvirus Type 5 (BHV-5) Meningo-encephalitis in a Rabbit Seizure Model. **Journal of Comparative Pathology**, v. 117, n. 4, p. 295–310, 1997.

CRUVINEL, W. D. M. et al. Sistema imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434–461, 2010.

D'ARCE, R. C. F. et al. Restriction endonuclease and monoclonal antibody analysis of Brazilian isolates of bovine herpesviruses types 1 and 5. **Veterinary Microbiology**, v. 88, n. 4, p. 315–324, 2002.

DAVISON, A. J. Herpesvirus systematic. **Veterinary Microbiology**, v. 143, n. 1, p. 52–69, 2010.

DAVISON, A. J. et al. The order *Herpesvirales*. **Archives of Virology**, v. 154, n. 1, p. 171–177, 2009.

DEL FAVA, C. et al. Erradicação do herpesvírus bovino - 1 (BHV-1) de um rebanho bovino leiteiro em manejo semi-intensivo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 18, n. 2, p. 65–68, 1998.

DEL FAVA, Claudia. Índices reprodutivos e características de desempenho em bovinos de corte infectados e não infectados pelo Herpesvírus bovino tipo 1 (HVB-1). 2001. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

DELHON, G. et al. Genome of bovine herpesvirus 5. **Journal of Virology**, v. 77, n. 19, p. 10339–10347, 2003.

DEL MÉDICO ZAJAC, M. P. et al. BHV-1 vaccine induces cross-protection

against BHV-5 disease in cattle. **Research in Veterinary Science**, v. 81, n. 3, p. 327–334, 2006.

DEZENGRINI, R. et al. Bovine herpesvirus 5 induces an overproduction of nitric oxide in the brain of rabbits that correlates with virus dissemination and precedes the development of neurological signs. **Journal of Neurovirology**, v. 15, n. 2, p. 153–163, 2009.

DIEL, D. G. et al. O Herpesvírus bovino tipo 5 (BoHV-5) pode utilizar as rotas olfatória ou trigeminal para invadir o sistema nervoso central de coelhos, dependendo da via de inoculação. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 3, p. 164–170, 2005.

DÖHNER, K. et al. Function of dynein and dynactin in herpes simplex virus capsid transport. **Molecular Biology of the Cell**, v. 13, n. 8, p. 2795–2809, 2002.

ELMORE, S. Apoptosis: A review of programmed cell death. **Toxicologic Pathology**, v. 35, n. 4, p. 495–516, 2007.

ENGELS, M.; ACKERMANN, M. Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections. **Veterinary Microbiology**, v. 53, n. 1–2, p. 3–15, 1996.

ESTEVES, P. A. et al. Bovine herpesvirus type 5 in the semen of a bull not exhibiting clinical signs. **Veterinary Record**, v. 152, n. 21, p. 658–659, 2003.

FARBER, D. L. et al. Immunological memory: Lessons from the past and a look to the future. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 2, p. 124–128, 2016.

FABIAN, D.; KOPPEL, J.; MADDOX-HYTTEL, P. Apoptotic processes during mammalian preimplantation development. **Theriogenology**, v. 64, n. 2, p. 221–

231, 2005.

FAVIER, P. A. et al. Latency of bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) in tonsils and peripheral blood leukocytes. **Veterinary Journal**, v. 202, n. 1, p. 134–140, 2014.

FINO, T. C. M. et al. Infecções por herpesvirus tipo 1 (BoHV-1) e suas implicações na reprodução bovina. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 36, n. 2, p. 122–127, 2012.

FLORES, E. F. **Virologia Veterinária: Virologia Geral e Doenças Víricas**. 3. ed. Santa Maria: Editora UFSM, 2017.

FLORES, E. F. et al. Neuropatogênese experimental da infecção pelo herpesvírus bovino tipo 5 em coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 1, p. 1–16, 2009.

FRANCO, A.C.; ROEHE, P.M.; VARELA, A.P.M. *Herpesviridae*. In: Flores, E.F., **Virologia Veterinária: Virologia Geral e Doenças Víricas**, Santa Maria: Editora UFSM, 2017, cap. 19.

FRANCO, A. C. et al. Construction and characterization of a glycoprotein E deletion mutant of bovine herpesvirus type 1.2 strain isolated in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 33, n. 3, p. 274–278, 2002.

FRENCH, E. L. A specific virus encephalitis in calves: isolation and characterization of the causal agent. **Australian Veterinary Journal**, v. 38, n. 4, p. 216–221, 1962.

GARCIA, A. F. et al. Bovine herpesvirus type 5 infection regulates Bax/BCL-2 ratio. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 3, p. 3897–3904, 2013.

GONÇALVES, R. F. et al. In vitro interaction of bovine herpesvirus 1 with uterine tube epithelial cells and oocytes. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 82, p. 1–6, 2015.

GRAHAM, D. A. Bovine herpes virus-1 (BoHV-1) in cattle—a review with emphasis on reproductive impacts and the emergence of infection in Ireland and the United Kingdom. **Irish Veterinary Journal**, v. 66, n. 1, p. 1–15, 2013.

GRIFFIN, B. D.; VERWEIJ, M. C.; WIERTZ, E. J. H. J. Herpesviruses and immunity: The art of evasion. **Veterinary Microbiology**, v. 143, n. 1, p. 89–100, 2010.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; DA ROCHA, A. B. Morte celular por apoptose. **Revista Brasileira de Cancrologia**, v. 53, n. 3, p. 335–343, 2007.

HART, J. et al. Identification of immediate early gene products of bovine herpes virus 1 (BHV-1) as dominant antigens recognized by CD8 T cells in immune cattle. **Journal of General Virology**, v. 98, n. 7, p. 1843–1854, 2017.

HART, J.; MACHUGH, N. D.; MORRISON, W. Theileria annulata-transformed cell lines are efficient antigen-presenting cells for in vitro analysis of CD8 T cell responses to bovine herpesvirus-1. **Veterinary Research**, v. 42, n. 1, p. 119, 2011.

HAY, S.; KANNOURAKIS, G. A time to kill : viral manipulation of the cell death program. **Journal of General Virology**, v. 38, n. 7, p. 1547–1564, 2002.

HAYNES, S. E. et al. The P2Y₁₂ receptor regulates microglial activation by extracellular nucleotides. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 12, p. 1512–1519, 2006.

HENDERSON, G. et al. The latency-related gene encoded by bovine herpesvirus 1 can suppress caspase 3 and caspase 9 cleavage during productive infection. **Journal of Neurovirology**, v. 10, n. 1, p. 64–70, 2004.

HUSHUR, O. et al. Restriction of bovine herpesvirus 1 (BHV-1) growth in non-permissive cells beyond the expression of immediate early genes. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 66, n. 4, p. 453–455, 2004.

ISERNHAGEN, A. J. et al. Asymptomatic encephalitis in calves experimentally infected with bovine herpesvirus-5. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 52, n. 12, p. 1312–1318, 2011.

IWASAKI, A.; MEDZHITOV, R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. **Science**, v. 327, n. 5963, p. 291–295, 2010.

JAIME-RAMIREZ, A. C. et al. IL-12 Enhances the Antitumor Actions of Trastuzumab via NK Cell IFN- γ Production. **The Journal of Immunology**, v. 186, n. 6, p. 3401–3409, 2011.

JANEWAY JÚNIOR, C. A. How the immune system protects the host from infection. **Microbes and Infection**, v. 3, n. 13, p. 1167–1171, 2001.

JOHNSON, A. J.; CHU, C.; MILLIGAN, G. N. Effector CD4⁺ T-cell involvement in clearance of infectious herpes simplex virus type 1 from sensory ganglia and spinal cords. **Journal of Virology**, v. 82, n. 19, p. 9678–9688, 2008.

JONES, C. Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus 1 latency. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 1, p. 79–95, 2003.

JONES, C.; CHOWDHURY, S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex

and development of improved vaccines. **Animal Health Research Reviews**, v. 8, n. 2, p. 187–205, 2008.

JONES, C.; CHOWDHURY, S. Bovine herpesvirus type 1 (bvh-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 303–321, 2010.

KATHIRIYA, J. et al. Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis (bvh-1) in dairy animals with reproductive disorders in saurashtra of Gujarat , India. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 7, n. 3, p. 1371–1376, 2018.

KAZIYAMA, V. M.; FERNANDES, M. J. B.; SIMONI, I. C. Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 3, p. 522–528, 2012.

KIRKLAND, P. D. et al. Infertility and venereal disease in cattle inseminated with semen containing bovine herpesvirus type 5. **The Veterinary Record**, v. 165, n. 4, p. 111–113, 2009.

KUNRATH, F. C. et al. Soroneutralização e imunofluorescência utilizando anticorpos monoclonais no diagnóstico rápido de infecções pelo herpesvírus bovino tipos 1 e 5 (BHV-1 e BHV-5). **Ciência Rural**, v. 34, n. 6, p. 1877–1883, 2004.

LORENZI, J. C. C.; COELHO-CASTELO, A. A. M. Resposta imune contra infecções virais. **Scire Salutis**, v. 1, n. 2, p. 35–44, 2011.

LUNARDI, M. et al. Neurological and epidemiological aspects of a BoHV-5 meningoencephalitis outbreak. **Brazilian Archives of Biology and**

Technology, v. 52, n. Special Number, p. 77–85, 2009.

MACHADO, P. R. et al. Immune response mechanisms to infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 6, p. 647–664, 2004.

MARIATHASAN, S.; MONACK, D. M. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 1, p. 31–40, 2007.

MARS, M. H. et al. Airborne transmission of bovine herpesvirus 1 infections in calves under field conditions. **Veterinary Microbiology**, v. 76, n. 1, p. 1–13, 2000.

MCNAB, F. et al. Type I interferons in infectious disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 2, p. 87–103, 2015.

MÉDICI, K. C.; ALFIERI, A. A.; ALFIERI, A. F. Prevalência de anticorpos neutralizantes contra o herpesvírus bovino tipo 1, decorrente de infecção natural, em rebanhos com distúrbios reprodutivos. **Ciência Rural**, v. 30, n. 2, p. 347–350, 2000.

MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema imunitário – Parte II fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552–580, 2010.

METTENLEITER, T. C. Budding events in herpesvirus morphogenesis. **Virus Research**, v. 106, n. 2, p. 167–180, 2004.

MEYER, G. et al. Comparative pathogenesis of acute and latent infections of calves with bovine herpesvirus types 1 and 5. **Archives of Virology**, v. 146, n. 4, p. 633–652, 2001.

MOREIRA, S. P. G. et al. Monitoração de anticorpos neutralizantes para o vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina em bezerros. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n. 3, p. 127–130, 2001.

MURATA, T. et al. Growth behavior of bovine herpesvirus-1 in permissive and semi-permissive cells. **Virus Research**, v. 61, n. 1, p. 29–41, 1999.

MUYLKENS, B. et al. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. **Veterinary Research**, v. 38, n. 2, p. 181–209, 2007.

NANDI, S. et al. Serological evidences of bovine herpesvirus-1 infection in bovines of organized farms in India. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 58, n. 2, p. 105–109, 2011.

NANDI, S. et al. Bovine herpes virus infections in cattle. **Animal Health Research Reviews**, v. 10, n. 1, p. 85–98, 2009.

OHMANN, H. B.; BABIUK, L. A. Alteration of some leukocyte functions following in vivo and in vitro exposure to recombinant bovine alpha- and gamma-interferon. **Journal of Interferon Research**, v. 6, n. 2, p. 123–136, 1986a.

OHMANN, H. B.; BABIUK, L. A. Alteration of alveolar macrophage functions after aerosol infection with bovine herpesvirus type 1. **Infection and Immunity**, v. 51, n. 1, p. 344–347, 1986b.

OIE – World organization for animal health. Infectious bovine rhinotracheitis/ infectious pustular vulvovaginitis. In: **Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2017**. [s.l.] World organization for animal health, 2017. p. 1–19.

OLIVEIRA, M. T. et al. Detection of bovine herpesvirus 1 and 5 in semen from

Brazilian bulls. **Theriogenology**, v. 75, n. 6, p. 1139–1145, 2011.

PARDO, J. et al. Apoptotic pathways are selectively activated by granzyme A and/or granzyme B in CTL-mediated target cell lysis. **Journal of Cell Biology**, v. 167, n. 3, p. 457–468, 2004.

PEREZ, S. E. et al. Primary infection, latency, and reactivation of bovine herpesvirus type 5 in the bovine nervous system. **Veterinary Pathology**, v. 39, n. 4, p. 437–444, 2002.

PEREZ, S. et al. Latency-related gene encoded by bovine herpesvirus 1 promotes virus growth and reactivation from latency in tonsils of infected calves. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 1, p. 393–401, 2005.

PESTKA, S. et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. **Annual Review of Immunology**, v. 22, p. 929–979, 2004.

PHILPOTT, M. The dangers of disease transmission by artificial insemination and embryo transfer. **British Veterinary Journal**, v. 149, n. 4, p. 339–369, 1993.

QUEIROZ, G. R. et al. Cerebrospinal fluid changes in cattle with rabies or with BoHV-5 meningoencephalitis and its correlation with the severity of CNS inflammatory process. **Research in Veterinary Science**, v. 118, n. 2018, p. 389–394, 2018.

RADOSTITS, O. M. et al. **Veterinary Medicine: a textbok of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses**, 10th. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2007.

RASHEED, M. A. et al. Prediction of conserved sites and domains in glycoproteins B, C and D of herpes viruses. **Microbial Pathogenesis**, v. 116, p.

91–99, 2018.

REBORDOSA, X. et al. Glycoprotein E of bovine herpesvirus type 1 is involved in virus transmission by direct cell-to-cell spread. **Virus Research**, v. 45, n. 1, p. 59–68, 1996.

REIZIS, B. et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. **Annual Review of Immunology**, v. 29, p. 163–183, 2011.

RISALDE, M. A. et al. Response of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in calves with subclinical bovine viral diarrhea challenged with bovine herpesvirus-1. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 144, n. 1–2, p. 135–143, 2011.

RISSI, D. R. et al. Meningoencefalite por herpesvírus bovino bovino-5. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 7, p. 251–260, 2007.

ROCK, D. L. Latent infection with bovine herpesvirus type 1. **Seminars in Virology**, v. 5, p. 233–240, 1994.

ROIZMAN, B.; KNIPE, D. Herpes simplex viruses and their replication. In: KNIPE, D.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields Virology**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers, 2001. v. 4, p. 2399–2460.

ROIZMAN B.; PELLETT P.E. The family *Herpesviridae*: A brief introduction. In: KNIPE, D.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields Virology**, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers, 2001. v. 4, p. 2381–2398..

ROLA, J. G. et al. Association between antibody status to bovine herpesvirus 1 and quality of milk in dairy herds in Poland. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 2, p. 781–789, 2015.

SALTI, S. M. et al. Granzyme B regulates antiviral CD8+ T cell responses. **The Journal of Immunology**, v. 187, n. 12, p. 6301–6309, 2011.

SAINZ, B.; HALFORD, W. P. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. **Journal of Virology**, v. 76, n. 22, p. 11541–11550, 2002.

SCHINDLER, C.; LEVY, D. E.; DECKER, T. JAK-STAT signaling: From interferons to cytokines. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 28, p. 20059–20063, 2007.

SCHOENBORN, J. R.; WILSON, C. B. Regulation of interferon- γ during innate and adaptive immune responses. **Advances in Immunology**, v. 96, n. 07, p. 41–101, 2007.

SCHUDEL, A. A. et al. Infections of calves with antigenic variants of bovine herpesvirus 1 (BHV-1) and neurological disease. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 33, n. 1–10, p. 303–310, 1986.

SCHWYZER, M.; ACKERMANN, M. Molecular virology of ruminant herpesviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 53, n. 1–2, p. 17–29, 1996.

SCOTT, I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral defense system. **Mitochondrion**, v. 10, n. 4, p. 316–320, 2010.

SILVA, A. D. A. et al. Experimental infection of rabbits with a recombinant bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) gI, gE and US9-negative. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 11, p. 913–918, 2009.

SILVA, A. M. DA et al. Pathogenesis of meningoencephalitis in rabbits by bovine herpesvirus type-5 (BHV-5). **Revista De Microbiologia**, v. 30, n. 1, p.

22–31, 1999.

SITKOVSKY, M. V.; OHTA, A. The “danger” sensors that STOP the immune response: The A2 adenosine receptors? **Trends in Immunology**, v. 26, n. 6, p. 299–304, 2005.

SPEAR, P. G. Herpes simplex virus: Receptors and ligands for cell entry. **Cellular Microbiology**, v. 6, n. 5, p. 401–410, 2004.

STATHAM, J. M. E.; RANDALL, L. V.; ARCHER, S. C. Reduction in daily milk yield associated with sub-clinical Bovine Herpes Virus 1. **Veterinary Record**, v. 177, n. 13, p. 339, 2015.

STEUKERS, L. et al. Comparative analysis of replication characteristics of BoHV-1 subtypes in bovine respiratory and genital mucosa explants: A phylogenetic enlightenment. **Veterinary Research**, v. 42, n. 1, p. 33, 2011.

STUDDERT, M. J. et al. Bovine encephalitis herpesvirus. **Veterinary Record**, v. 125, n. 22, 1989.

TAKIUCHI, E. et al. Bovine herpesvirus type 1 abortions detected by a semi-nested PCR in Brazilian cattle herds. **Research in Veterinary Science**, v. 79, n. 1, p. 85–88, 2005.

TANGHE, S. et al. Inhibition of bovine sperm-zona binding by bovine herpesvirus-1. **Reproduction**, v. 130, n. 2, p. 251–259, 2005.

THIRY, J. et al. Ruminant alphaherpesviruses related to bovine herpesvirus 1. **Veterinary Research**, v. 37, n. 2, p. 169–190, 2006.

THIRY, E. et al. Recombination in alphaherpesviruses. **Reviews in Medical**

Virology, v. 15, n. 2, p. 89–103, 2005.

TIEDE, L. M. et al. Oxygen matters: Tissue culture oxygen levels affect mitochondrial function and structure as well as responses to HIV viroproteins. **Cell Death and Disease**, v. 2, n. 12, p. e246, 2011.

TIKOO, S. K.; CAMPOS, M.; BABIUK, L. A. Bovine herpesvirus 1 (Bhv-1): biology, pathogenesis, and control. In: MARAMOROSCH, K.; MURPHY, F. A.; SHATKIN, A. J. (Eds.). **Advances in Virus Research**. San Diego, California: Academic Press Limited, 1995. v. 45, p. 191–223.

VAN DONKERSGOED, JOYCE; BABIUK, L. A. Diagnosing and managing the respiratory form of infectious bovine rhinotracheitis. **Veterinary Medicine (USA)**, v. 1, p. 86–94, 1991.

SWISS INSTITUTE OF BIOINFORMATICS. **Herpesviridae: Viralzone 2017**. Disponível em: < http://viralzone.expasy.org/all_by_species/176.html> Acesso em: 18 mai. 2018.

VOGEL, F. S. F. et al. Intrapreputial infection of young bulls with bovine herpesvirus type 1.2 (BHV-1.2): acute balanoposthitis, latent infection and detection of viral DNA in regional neural and non-neural tissues 50 days after experimental reactivation. **Veterinary Microbiology**, v. 98, n. 3–4, p. 185–196, 2004.

VOGEL, F. S. F. et al. Distribution of bovine herpesvirus type 5 DNA in the central nervous systems of latently, experimentally infected calves. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 10, p. 4512–4520, 2003.

WEBER, M. N. et al. Evaluation of prenucleic acid extraction for increasing sensitivity of detection of virus in bovine follicular fluid pools. **Theriogenology**,

v. 79, n. 6, p. 980–985, 2013.

WHITE, D. W.; SUZANNE BEARD, R.; BARTON, E. S. Immune modulation during latent herpesvirus infection. **Immunological Reviews**, v. 245, n. 1, p. 189–208, 2012.

WILD, P. et al. Impairment of nuclear pores in bovine herpesvirus 1-infected MDBK cells. **Journal of Virology**, v. 79, n. 2, p. 1071–1083, 2005.

WORKMAN, A. et al. The Wnt signaling pathway is differentially expressed during the bovine herpesvirus 1 latency-reactivation cycle: evidence that two protein kinases associated with neuronal survival (Akt3 and bone morphogenetic protein receptor 2) are expressed at higher. **Journal of Virology**, v. 92, n. 7, p. e01937-17, 2018.

WRATHALL, A. E.; SIMMONS, H. A.; VAN SOOM, A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen. **Theriogenology**, v. 65, n. 2, p. 247–274, 2006.

WYLER, R.; ENGELS, M.; SCHWYZER, M. Infectious bovine rhinotracheitis/vulvovaginitis (BHV1). In: WYTTMAN, G., BECKER, I. (Eds.). **Herpesvirus diseases of cattle, horses, and pigs**. Boston, MA: Springer, 1989. p. 1-72.