

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 12/07/2017.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA CELULAR E VIRAL
DURANTE A INFECÇÃO *IN VITRO* PELO HERPESVÍRUS
CANINO 1**

JACQUELINE KAZUE KURISSIO

BOTUCATU-SP

2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA CELULAR E VIRAL
DURANTE A INFECÇÃO *IN VITRO* PELO HERPESVÍRUS
CANINO 1**

JACQUELINE KAZUE KURISSIO

Tese apresentada junto ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina Veterinária
para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. João Pessoa Araújo Jr.

Botucatu-SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Kurissio, Jacqueline Kazue.

Análise da expressão gênica celular e viral durante a
infecção in vitro pelo herpesvírus canino 1 / Jacqueline
Kazue Kurissio. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: João Pessoa Araújo Júnior

Capes: 21201013

1. Cão - Doenças. 2. Vírus do herpes em animais. 3.
Expressão gênica. 4. Sequenciamento de nucleotídeo. 5.
Transcriptoma.

Palavras-chave: Cão; Herpesvírus; RNAseq; Transcriptoma;
Vírus.

Nome da Autora: Jacqueline Kazue Kurissio

Título: Análise da expressão gênica celular e viral durante a infecção *in vitro* pelo herpesvírus canino 1

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. João Pessoa Araújo Júnior
Presidente e Orientador
Departamento de Microbiologia e Imunologia
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Paulo Eduardo Martins Ribolla
Membro Titular
Departamento de Parasitologia
IBB-UNESP Campus Botucatu

Prof. Dr. Marcos Bryan Heinemann
Membro Titular
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal (VPS)
FMVZ - USP

Prof^a. Dr^a. Sandra de Moraes Gimenes Bosco
Membro Titular
Departamento de Microbiologia e Imunologia
FMVZ – UNESP Campus Botucatu

Prof^a. Dr^a. Marianna Vaz Rodrigues
Membro Titular
Departamento de Medicina Veterinária
Universidade Paulista Campus Bauru

Data: 12 de Janeiro de 2017.

Dedicatória

À Deus e à minha Nossa Senhora pelo amparo e acolhimento nos momentos de dificuldades e desânimos.

Aos meus pais Adélia H. Kurissio e Kunio Kurissio, pelo apoio incondicional, força e confiança. Por me manter sempre firme nos princípios que me passaram e me manter na caminhada. Além da oportunidade e incentivos aos estudos, que não puderam ter. Minha querida mãe que sempre lutou na vida, é um exemplo de perseverança, honestidade e amor à família.

Aos meus queridos irmãos (Marcos, Marcia e Marcio) pelo apoio e companheirismo, em meio a tantas dificuldades, sempre nos mantivemos firmes e unidos.

Agradecimentos

Ao professor e orientador Prof. João Pessoa Araújo Júnior por me permitir o cumprimento de mais esta etapa na minha vida. Pela força e acolhimento no Doutorado e possibilitar a realização de um projeto desse porte.

Às amigas Marianna Vaz Rodrigues pela lealdade, integridade, humildade e companheirismo em todos os momentos, Taís Fukuta Cruz pelos conhecimentos, seriedade e apoio, Sueli A. Taniwaki pela disponibilidade em sempre ajudar, paciência e dedicação, e Lidiany Araújo pela força e compreensão.

À equipe de pós-graduandos e orientados do professor João Pessoa pela convivência ao longo desses anos de jornada.

À Andreza, Flávio, Ricardo, Michely, Elaine (Ploc) e Marlous por me receberem no laboratório de forma acolhedora, pelos ensinamentos e à agradável convivência nesse período.

Às equipes de pesquisa e colegas de bancada do IBTEC, pelas conversas, momentos de descontração no almoço, troca de experiências, solidariedade e ajuda nas dificuldades durante o experimento, foi muito enriquecedor.

Aos professores Paulo Eduardo M. Ribolla, pela atenção e suporte durante a execução do projeto, Jayme de Souza Neto e Deilson Elgui Oliveira.

Ao Bruno César Rossini pelo suporte técnico, apoio, disponibilidade durante o sequenciamento, estando sempre presente.

Aos funcionários e docentes do IBTEC e do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biociências pelo apoio, gentileza prestada e pela acolhida.

Aos funcionários, residentes, pós-graduandos e docentes da FMVZ por me acolherem desde o período de estágios durante a graduação.

À todos, dos lugares por onde passei, que contribuíram para a minha formação e aprendizado.

À Professora Dr^a Celmira Calderón (UENP *Campus* Bandeirantes), por sempre me

incentivar na minha caminhada, desde a graduação onde tudo começou. Sempre acreditando no melhor de cada um e em nosso potencial, mesmo quando acreditamos que não somos capazes.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de Doutorado.

FIGURAS

FIGURA 1: Componentes estruturais do herpesvírus (FRANCO et al., 2012).	2
FIGURA 2: Estudos de soroprevalência e casos relatados de CaHV-1 no mundo..	
.....	5
FIGURA 3: Ciclo replicativo dos alfa herpesvírus.....	6
FIGURA 4: Os cinco genes celulares mais expressos de cada um dos momentos	
avaliados durante a infecção viral.	25
FIGURA 5 - Evolução temporal de expressão do gene celular PTGS2 durante a	
infecção viral.	25
FIGURA 6: <i>Heatmap</i> dos genes que apresentaram as maiores expressões durante	
a infecção.....	30
FIGURA 7: <i>Heatmap</i> dos genes demonstrando em quais momentos cada gene	
apresentou suas maiores expressões, agrupados pela fases de infecção..	31
FIGURA 8: Genes virais imediatos expressos durante a infecção entre os	
momentos 16h-pi e 32h-pi.....	33
FIGURA 9: Evolução temporal durante a infecção da expressão do gene UL48	
durante o período de infecção.....	35
FIGURA 10: Expressão dos genes iniciais virais durante o momentos de infecção	
entre 16h-pi e 32h-pi, com base nos valores de RPKM.	36
FIGURA 11: Genes tardios mais expresso a partir do momento 16h-pi com base	
nos valores médio de RPKM dos genes avaliados.	38
FIGURA 12: Avaliação do aumento da expressão dos genes em relação aos	
momentos anteriores.....	40
FIGURA 13: Expressão dos genes que não foram agrupados pela fase da	
infecção, com base na média de RPKM dos momento de infecção.....	42
FIGURA 14: Genes virais menos expressos, com base no valor médio de RPKM	
entre os momentos 16h-pi e 32h-pi.....	44
FIGURA 15: Reação de amplificação dos genes da timidina quinase (TK) pela	
qPCR em amostras de DNA de cultura infectada.	45
FIGURA 16: Curva padrão absoluta com 9 pontos de diluição na razão 10 e	
dados de eficiência com <i>slope</i> de -3,471, R^2 de 0,996 e eficiência de 94,119%..	45
FIGURA 17: Quantificação da carga viral (por número de cópias) intracelular de	
cultura celular infectada, durante os momentos da infecção.....	46
FIGURA 18: Expressão de genes pela média de RPKM ao longo da infecção....	68

TABELAS

TABELA 1: Ontologia gênica dos processos biológicos dos genes regulados negativamente com base no valor de Fold Change do momento 24h-pi.	26
TABELA 2: Ontologia gênica dos processos biológicos dos genes regulados positivamente com base no Fold Change, do momento 28h-pi relacionados à NO.	28
TABELA 3: Descrição dos genes iniciais virais expressos.	37
TABELA 4: Momentos a infecção e a quantificação da carga viral relacionados com a fase de infecção.	46

APÊNDICE

TABELA 5: Análise da ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente com base o valor de Fold Change do momento 1h-pi..	61
TABELA 6: Análise da ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente com base o valor de Fold Change do momento 4h-pi..	61
TABELA 7: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente, com base no valor de Fold Change, do momento 16h-pi.	62
TABELA 8: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente, com base no valor de Fold Change, do momento 20h-pi.	62
TABELA 9: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente, com base no valor de Fold Change, do momento 24h-pi.	62
TABELA 10: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados negativamente, com base no valor de Fold Change, do momento 24h-pi.	63
TABELA 11: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente, com base no valor de Fold Change, do momento 28h-pi.	63
TABELA 12: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos para Apoptosis com diferencial de expressão gênica positiva, com base no valor de Fold Change, do momento 28h-pi.	64
TABELA 13: Análise de ontologia gênica dos Processos Biológicos dos genes regulados positivamente, com base no valor de Fold Change, do momento 32h-pi.	65
TABELA 14: A evolução temporal das expressões dos genes virais de CaHV-1 durante a infecção em células MDCK.	66

LISTA DE ABREVIATURAS

µg: micrograma

µL: microlitro

CaHV-1: *Canid herpesvirus type 1* – herpesvírus canino tipo 1

CDS: *coding DNA sequence* – sequência de DNA codificante

DE: diferencial de expressão

DMEM: *Dulbecco's Modified Eagle Medium* – meio Eagle modificado de Dubecco

DNA: ácido desoxiribonucleico

FC: *Fold Change*

FDR: *False Discovery Rate* – Taxa de falso positivo

FE: *Fold enrichment* – proporção de enriquecimento

gB: glicoproteína B

GDE: *gene differential expression* - diferencial de expressão gênica

GO: *gene ontology* – ontologia gênica

HSV: Herpes Simplex vírus

ICP: infected cell protein – proteína de célula infectada

ICTV: *International Committee on Taxonomy of Viruses* – Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus)

Kb: kilobases

MDCK: *Madin-Darby canine kidney* – linhagem de célula de rim canino Madin-Darby

mL: mililitro

MOI: *multiplicity of infection* – multiplicidade de infecção

ng: nanograma

NGS: *Next-Generation Sequencing* – sequenciamento de nova geração

ORF: *Open read frame*

PERK: *Protein kinase RNA-like endoplasmatic reticulum kinase* – proteína quinase semelhante ao RNA do retículo endoplasmático)

pi: pós inoculação

PRV: *Pseudorabies Virus* – vírus da pseudo raiva

RIN: *RNA integrity number* – número de integridade de RNA

mRNA: *messenger RNA* – RNA mensageiro

RPKM: *Reads per Kilobase per million mapped reads* – transcritos por kilobases por milhões de transcritos mapeados.

SBF: soro fetal bovino

TK: *Thimidine kinase* – timidina quinase

UL: *Unique Long* – longo único

US: *Unique Short* – curto único

VHS: *Víron Host Shutoff* - desligamento vírus - hospedeiro

VZV: *Varicella Zoster-Virus* - vírus varicela-Zoster (herpesvírus humano tipo 3)

SUMÁRIO

Resumo	xiv
Abstract.....	xv
1. Introdução	1
2. Revisão de Literatura	2
2.1 Expressão gênica.....	9
2.2 RNA-seq	10
2.3 Análise de transcriptoma e <i>Data mining</i>	11
3. Objetivos	13
4. Materiais e Métodos.....	14
4.1 Fluxograma das etapas da pesquisa	14
4.2 Isolamento Viral	15
4.3 Cultura de Células e vírus	15
4.4 Infecção viral	16
4.5 Isolamento e análise de ácidos nucleicos	16
4.6 Preparo de biblioteca para sequenciamento	17
4.7 <i>Clustering</i> e sequenciamento.....	17
4.10 Análise de enriquecimento funcional baseada em Ontologia Gênica	19
4.11 Análise de Expressão de Genes Virais	20
4.12 Análise total dos genes em curso padrão.	20
4.13 PCR em tempo real para avaliação da replicação viral.....	21
4.14 Preparo da Curva Padrão para Quantificação Absoluta	21
5. Resultados e Discussão.....	23
5.1 Análise de expressão dos genes celulares	24
5.1.1 Genes celulares regulados mais positivamente	24
5.1.2 Genes celulares regulados mais negativamente.....	28
5.2 Análise de expressão dos genes virais	29
5.3 Avaliação da expressão de genes virais imediatos.....	32
5.4. Expressão de genes virais Iniciais	36
5.5 Expressão de genes virais tardios	37

5.6 Análise de expressão de genes virais pela evolução curso padrão da infecção.....	39
5.7 Genes virais que não pertencem à classe de genes das fases de infecção por herpesvirus	42
5.8 Genes virais menos expressos	43
5.9 Análise da replicação viral por qPCR intracelular	44
6. Conclusões	49
7. Referências Bibliográficas.....	50
8. Apêndice.....	61
9 Trabalho para ser enviado à revista <i>Brazilian Journal of Microbiology</i>.....	69

KURISSIO, J.K. **Análise da expressão gênica celular e viral durante a infecção *in vitro* pelo herpesvírus canino 1.** Botucatu, 2017, 109 p. Defesa de Tese – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista

Resumo

A análise de transcriptoma é essencial para determinar a relação entre as informações codificadas num genoma, a sua expressão e variação genotípica. O transcriptoma é o conjunto completo de transcritos e a quantidade gerada, relacionado a um estágio de desenvolvimento específico ou condição fisiológica da célula. Estes transcritos podem ser mapeados utilizando genomas como referência, para investigação de expressão do genes. Para isso, exige procedimentos de mineração de grandes volumes de dados de RNA-Seq para extrair conhecimentos biológicos. As ferramentas de bioinformática foram desenvolvidas para facilitar e agilizar essas análises, transformando dados em informações. Assim, alguns desses recursos foram empregados na análise de dados gerados pelo RNAseq, a partir de RNAm de cultura celular MDCK infectada por herpesvírus canino tipo 1 (1CaHV-1 - *Canid alphaherpesvirus type 1*) em diferentes momentos pós infecção. Dessa forma, foi realizado um *dual* RNAseq, em que foi avaliado tanto a expressão gênica celular do hospedeiro como do patógeno viral, no curso da infecção. Para isso, foram analisados o transcriptoma das atividades celulares e os processos envolvidos no ciclo de infecção viral, até o momento 32h-pi. Assim, foram identificados as atividades de respostas celulares à infecção viral, mecanismos regulatórios induzidos pelo vírus, transcrição de genes virais imediatos, iniciais e tardios. Dentre eles, foi verificado a elevação da expressão do gene COX-2 induzido pela replicação viral, sendo relacionado à hipóxia e apoptose. Tal fato levanta a possibilidade do uso de inibidores seletivos de COX-2 para interrupção do ciclo de replicação viral e no tratamento da infecções por CaHV-1. Também verificou-se que não ocorreu a cascata de indução da expressão de genes do ciclo de infecção forma temporal e ordenada. No qual foi verificado a expressão de genes tardios precocemente, e genes imediatos e iniciais permanecendo a expressão tardiamente. Até o momento foi primeiro trabalho realizado de *dual* RNAseq para análise de expressão gênica celular e viral para CaHV-1.

Palavras chave: transcriptoma; RNAseq; herpesvírus; infecção; gene; cão.

KURISSIO, J.K. **Análise da expressão gênica celular e viral durante a infecção *in vitro* pelo herpesvírus canino 1.** Botucatu, 2017,99p. Defesa de Tese – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista

Abstract

Transcriptome analysis is essential to determine the relationship between the information encoded in a genome, its expression and genotypic variation. The transcriptome is the complete set of transcripts and the amount generated, related to a specific developmental stage or physiological condition of the cell. These transcripts can be mapped using genomes as reference for investigation of gene expression. Therefore, were required procedures to mine large volumes of RNA-Seq data to extract biological knowledge. Bioinformatics tools have been developed to facilitate and streamline these analyzes, transforming data into information. Thus, some of these features were employed in the analysis of data generated by RNAseq from canine herpesvirus type 1 (1CaHV-1 - *Canid alphaherpesvirus type 1*) MDCK cell culture mRNA at different post-infection stages. Thereby, a dual RNAseq was performed, in which both the host cell and the viral pathogen gene expression were evaluated in the course of infection. For this, was analyzed the transcriptome of the cellular activities and the processes involved in the cycle of viral infection, until the moment 32h-pi. Thus, the activities of cellular responses to viral infection, regulatory mechanisms induced by the virus, and transcription of early, early and late viral genes were identified. Among them, was verified the elevation of COX-2 gene expression induced by viral replication, unleashing the hypoxia and apoptosis mechanisms. This fact would suggest the possibility of the use of selective COX-2 inhibitors to interrupt the viral replication cycle and in the treatment of CaHV-1 infections. We found that the induction cascade of gene expression from the infection cycle did not occurred ordered and temporally. The expression of late genes was verified early, and early immediate and early genes remaining expression tardily. To date, it was the first work of dual RNAseq of cellular and viral gene expression analysis for CaHV-1.

Keywords: transcriptome; RNAseq; herpesvirus; infection; gene; dog

1. Introdução

A infecção pelo herpesvírus canino tipo 1 (CaHV-1) é considerada uma enfermidade infecto-contagiosa endêmica em muitos países. Estudos realizados comprovam a sua existência e persistência em cães domésticos e canídeos selvagens, adquirida naturalmente

Devidos às várias características patogênicas do vírus, o herpesvírus canino pode causar problemas reprodutivos e perdas econômicas elevadas em canis. A dificuldade de diagnóstico (exceto em neonatos que foram a óbito) e a falta de medidas preventivas e terapêuticas têm sido responsáveis pela baixa conscientização e preocupação de veterinários no controle da doença. No Brasil, foram poucos casos descritos da infecção e óbitos nos animais infectados. A baixa casuística pode ser devida a poucas técnicas diagnósticas disponíveis para detectar a infecção. Assim, a falta de diagnósticos em animais infectados pode prejudicar o controle e prevenção da doença, contribuindo para a propagação do agente entre os indivíduos susceptíveis. Uma vez que, não há vacinas disponíveis no mercado para profilaxia. Assim, há pouco conhecimento sobre o comportamento da infecção a respeito desse agente na espécie canina. Considerando que os herpesvírus acomete o homem e várias espécies animais, porém são espécie-específico. Portanto, os herpesvírus são vírus adaptados aos seus hospedeiros e possuem vários mecanismos de regulação para a sua replicação e domínio dos processos celulares. Assim, os processos que regulam a transcrição dos genes podem codificar diferentes proteínas virais. Tal transcrição é frequentemente controlada pela interação de regulações por proteínas celulares codificadas por fatores de transcrição celular pré-existente na célula. Portanto, a natureza dos fatores de transcrição celular presentes num tipo de célula pode determinar se uma infecção viral inicial resultará em replicação do vírus e morte da célula hospedeira. A técnica de RNAseq através do sequenciamento de nova geração tem proporcionado análise de milhões de transcrito a partir de amostras biológicas. Consequentemente, contribuindo para o conhecimento e compreensão dos mecanismos de infecção viral, bem como o desenvolvimento de tratamentos e medidas profiláticas. Portanto, através de análises do transcriptoma e perfis transcricionais, é possível obter conhecimento

biológico celular de determinadas condições e momentos, dentre elas os mecanismo e resposta celular a infecção viral que é o objetivo principal desse trabalho.

6. Conclusões

As análises de expressão e diferencial de expressão gênica viral e celular permitiram avaliar a atividade viral e celular durante a infecção em cultura de células.

Na análise dos genes virais foram observadas as expressões dos 76 genes codificantes do genoma viral, sendo estes expressos em sua totalidade no momento 20h-pi.

Durante a expressão dos genes virais imediatos, iniciais e tardios, não se observou o efeito cascata de indução temporal entre estes genes, pois genes tardios foram expressos precocemente com genes imediatos e estes continuaram sua expressão tardiamente.

Foi verificado a atividade multifuncional de vários genes e seus produtos atuando em vários momentos e eventos da infecção, como US1, RL2, US4 e UL27.

Foi possível observar a elevação de PTGS2 (COX-2) na infecção pelo CaHV-1, em concordância com outros herpesvírus, dada sua possível importância terapêutica e farmacológica.

A ontologia gênica celular permitiu associar a expressão de genes virais com os processos celulares durante a infecção.

A quantificação da carga viral pela qPCR permitiu acompanhar a evolução da replicação do DNA viral correlacionando com as etapas da infecção.

7. Referências Bibliográficas

- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D., WALTER, P. **Biologia Molecular da Célula**. 5 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2010.
- ALCAMI, A.; SARAIVA, M. Chemokine binding proteins encoded by pathogens. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 666, p.167-79, 2009.
- ANGEL, P.; KARIN, M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1072, 129-157, 1991.
- AUBERT, M.; RICE, S.A.; BLAHO, J. Accumulation of herpes simplex virus type 1 early and leaky-late proteins correlates with apoptosis prevention in infected human Hep-2 cells. **Journal of Virology**, v.75, n.2, p. 1013-1030.
- AVRUCH, J. MAP kinase pathways: The first twenty years. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1773, P. 1150–1160,2007.
- BAGGIOLINI, M. Chemokines and leukocyte traffic. **Nature**, v.392, p.565–568, 1998
- BARNERTT, B.C. DOLAN, A.; TELFORD, E.A. DAVISON, A.; MCGEOCH, D.J. A novel herpes simplex virus gene (UL49A) encodes a putative membrane protein with counterparts in other herpesviruses. **Journal General Virology**, n.8,p. 2167-2171, 1992.
- BOROZAN, I.; WATT, S. N.; FERRETTI, V. Evaluation of Alignment Algorithms for Discovery and Identification of Pathogens Using RNA-Seq. **Plos One**, v.8, n.10, e76935, 2013.
- BORST, E.M.; WAGNER, K. SODEIK, A.B.B. J. The Essential Human Cytomegalovirus Gene UL52 Is Required for the Cleavage-Packaging of the Viral Genome. **Journal of Virology**, v.82, n.5, p. 2065-2078, 2008.
- BRYANT, N.A., DAVIS-POYNTER, N.; VANDERPLASSCHEN, A.; ALCAMI, A. Glycoprotein G isoforms from some alphaherpesviruses function as broad-spectrum chemokine binding proteins. **The EMBO Journal**, v.22, n.4, p.833-846, 2003.
- CAERS, J.; HOSE, D.; KUIPERS, I.; BOS,T.; VAN VALCKENBORGH, E.; MENU, E.; DE BRUYNE, E.; GOLDSCHMIDT, H.; VAN CAMP, B.; KLEIN, B.; VANDERKERKEN, K. Thymosin β 4 has tumor suppressive effects and its decreased expression results in poor prognosis and decreased survival in multiple myeloma. *Haematologica*, v. 95, p.163-167; 2010.
- CAI, W.; SCHAFFER, P. Herpes Simplex Virus Type 1 ICP0 Regulates Expression of Immediate-Early, Early, and Late Genes in Productively
- CARRINGTON-LAWRENCE, S. D.; WELLER, S. K. Recruitment of Polymerase to Herpes Simplex Virus Type 1 Replication Foci in Cells Expressing Mutant Primase (UL52) Proteins. **Journal of Virology**, v. 77, n. 7, p. 4237-4247.
- CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; RIOS-SANTOS, F.; Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.54, n.3, p. 448 – 464, 2004.
- CAVIGNAC, Y.; ESCLATINE, Herpesviruses and Autophagy: Catch Me If You Can! **Viruses**, v.2, p.314-333, 2010.

CHARVAT RA, ZHANG Y, O'CALLAGHAN DJ. Deletion of the UL4 gene sequence of equine herpesvirus 1 precludes the generation of defective interfering particles. **Virus genes**, v.45, n. 2, p. 295-303, 2012.

CHEUNG TC, HUMPHREYS IR, POTTER KG et al. Evolutionarily divergent herpesviruses modulate T cell activation by targeting the herpesvirus entry mediator cosignaling pathway. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.102, n.37, p.13218-13223, 2005.

CLASE, A.C.; LYMAN, M.G.; DEL RIO, T.; RANDALL, J.A.; CALTON, C.M.; ENQUIST, L.W.; BANFIELD, B.W. The pseudorabies virus Us2 protein, a virion tegument component, is prenylated in infected cells. **Journal of Virology**, v.77, n. 22, p. 12285-98, 2003.

DAHLBOM, M.; JOHNSON, M.; MYLLYS, V. et al. Seroprevalence of canine herpesvirus-1 and *Brucella canis* in Finnish breeding kennels with and without reproductive problems. **Reprod Domest Anim**, v.44, n.1, p.128-31, 2009. .

DAVIS, D.A.; RINDERKNECHT, A.S.; ZOETEWELJ, J.P.; AOKI, Y.; READ-CONNOLE, E.L.; TOSATO, G.; BLAUVELT, A.; YARCHOAN, R. Hypoxia induces lytic replication of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. **Blood**, v. 97, p. 3244-3250, 2001.

DECARO, N.; AMORISCO, F.; DESARIO, C. et al. Development and validation of a real-time PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. **Journal of Virological Methods**, v. 169, p.176-180, 2010.

DERAKHSHAN, M.; WILLCOCKS, M.M.; SALAKO, M.A.; KASS, G.E.; CARTER, M.J. Human herpesvirus 1 protein US3 induces an inhibition of mitochondrial electron transport. **J. Gen. Virol.**, v. 87, p. 55-59, 2006.

DERUELLE, M.J.; FAVOREEL, H.W. Keep it in the subfamily: the conserved alphaherpesvirus US3 protein kinase. **J Gen Virol.**, v. 92, n.11, p.18-30, 2011.

DING, C.; CANTOR, C.R. A high-throughput gene expression analysis technique using competitive PCR and matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight MS. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.100, n.6, 3059-3064, 2003.

DRAKE, J. W.; HWANG, C.B.C. On the mutation rate of herpes simplex virus type 1. **Genetics**, v.170, n.2, p.969-970, 104.040410, 2005;

DUMBÉLÉ, D.; KASTNER, P. Fold change rank ordering statistics: a new method for detecting differentially expressed genes. **BMC Bioinformatics**, v.15, 2014.

FAVOREEL, H.W.; BROEKE, C. V.D.; DESPLANQUES, A.; DERUELLE, M.; MINNEBRUGGEN, G. V.; NAUWYNCK, H.; GLORIEUX, S.; OPDENBOSCH, N.V.; DE REGGE, N. Alphaherpesvirus use and misuse of cellular actin and cholesterol. **Veterinary Microbiology**, v.143, p. 2–7, 2010.

FINNEN, R.L.; BANFIELD, B.W. Alphaherpesvirus Subversion of Stress-Induced Translational Arrest. **Viruses**, v.8, n. 81, p. 1-12, 2016.

FLEISCHMANN, W.R. Jr. Viral Genetics. In: BARON, S. **Medical Microbiology**, 4.ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Cap. 43. (Acesso: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8439/>).

FLORES, E.F.; KREUTZ, L.C. Multiplicação dos vírus. In: **Virologia Veterinária**, 2.ed. Santa Maria: Editora UFSM, 2012, p.113-143.

- FRANCO, A.C.; ROEHE, P.M.; VARELA, A.P. M. Herpesviridae. In: *Virologia Veterinária*, 2.ed. Santa Maria: Editora UFSM, p.505-570, 2012.
- GALOSI, C.M. Canine herpesvirus 1: etiologic agent and disease. **Analecta Veterinaria**, v.27, n.2, 2007.
- GEISS, B.J.; TAVIS, J.E.; METZGER, L.M.; LEIB, D.A.; MORRISON, L.A. Temporal Regulation of Herpes Simplex Virus Type 2 VP22 Expression and Phosphorylation. **Journal of Virology**, v.75, n.22, p.10721-10729, 2001
- GELMAN, I.H.; SILVERSTAEIN, S. Identification of immediate early Genes from herpes simplex virus that transactivate the virus thymidine kinase gene. **Proc. Nati. Acad. Sci. USA**, v. 82, pp. 5265-5269, 1985.
- GLASS, K.; GIRVAN, Annotation Enrichment Analysis: An Alternative Method for Evaluating the Functional Properties of Gene Sets. **Scientific Reports**, n. 4191, p.1-9, 2014.
- GLAUNSINGER, B.A. Modulation of the Translational Landscape During Herpesvirus Infection. **Annual review of virology**, v.2, n. 1, p.311-333. 2015.
- GONG, D.; KIM, Y.H.; XIAO, Y.; DU, Y.; XIE, Y.; LEE, K.K.; , FENG, J.; FARHAT, N.; ZHAO, D. ; SHU, S.; DAI, X.; CHANDA, S.K.; RANA, T.M.; KROGAN, N.J.; SUN, R.; WU, T.T. A Herpesvirus Protein Selectively Inhibits Cellular mRNA Nuclear Export. **Cell Host Microbe**, v.20, n.5, p.642-653, 2006.
- GRINDE, B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. **Journal of Oral Microbiology**, v5, p.1-10, 2013.
- GRUFFAT, H.; MARCHIONE, R.; MANET, E. Herpesvirus Late Gene Expression: A Viral-Specific Pre-initiation Complex Key. **Frontiers in Microbiology**, v.7, n. 869, 2016.
- GUO L, WU WJ, LIU LD, WANG LC, ZHANG Y. Herpes Simplex Virus 1 ICP22 Inhibits the Transcription of Viral Gene Promoters by Binding to and Blocking the Recruitment of P-TEFb. **PLOS ONE**, v.7, n.9, 2012.
- GUO, H.; SHEN, S.; WANG, L. et al. Role of tegument proteins in herpesvirus assembly and egress. **Protein & Cell**, v.1, n. 11, p 987–998, 2010.
- HARKNESS, J.M.; KADER, M.; DELUCA, N.A. Transcription of the herpes simplex virus 1 genome during productive and quiescent infection of neuronal and nonneuronal cells. **Journal of Virology**, v.88, n.12, p.6847-6861, JVI.00516-14, 2014.
- HASHIMOTO, A.; KATSUYA H. Pathological Finding in a surviving pup transplacentally infected with canine herpesvirus. **Research Bulletin of Faculty of Agriculture of Gifu University**, v. 49, p.391-399, 1984.
- HAY, J.; RUYECHAN, W.T. Alphaherpesvirus DNA replication. In: Arvin, A.; Campadelli-Fiume, G.; Mocarski, E. et al., editors. **Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis**. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- HE, B. Viruses, endoplasmic reticulum stress, and interferon responses. **Cell Death and Differentiation**, v. 13, p. 393–403, 2006.
- HIGGS MR, PRESTON VG, STOW ND. The UL15 protein of herpes simplex virus type 1 is necessary for the localization of the UL28 and UL33 proteins to viral DNA replication centres. **The Journal of General Virology**, v.89, n.7, p.70-79, 2008.

HOGUE, I.B.; BOSSE, J.B.; ENGEL, E.A.; SCHERER, J.; HU, J.- R.; DEL RIO, T.; ENQUIST, L. Fluorescent Protein Approaches in AlphaHerpesvirus Research. **Viruses**, v.7, p. 5933–5961, 2015.

HOGUE, I.B.; BOSSE, J.B.; ENGEL, E.A.; SCHERER, J.; HU, J.- R.; THIBERGE, S.Y.; ENQUIST, L. Cellular Mechanisms of Alpha Herpesvirus Egress: Live Cell Fluorescence Microscopy of Pseudorabies Virus Exocytosis, **Plos Pathogens**, v.10, e1004535, 2014.

HUANG, C. WU, C-Y. Characterization and expression of the pseudorabies virus early gene UL54. **Journal of Virological Methods**, v.119, p. 129-136, 2004.

HUANG, S.; HANSON, L. Temporal Gene Regulation of the Channel Catfish Virus (Ictalurid Herpesvirus 1). **Journal of Virology**, v.72, n.3, p.1910-1917. 1998.

ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses, 2016. Disponível em: < <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>>. Acessado em: 18/11/2016.

JACKSON, R.J.; HELLEN, C.U.; PESTOVA, T.V. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v.11, p.113–127, 2010.

JACOBS A.; BRAKEFIELD, X. O.; FRAEFEL, C. HSV-1-Based Vectors for Gene Therapy of Neurological Diseases and Brain Tumors: Part I. HSV-1 Structure, Replication and Pathogenesis. **Neoplasia**, v. 1, n.5, p.387-401, 1999.

JENKINS, F.; HOFFMAN, L.J. Overview of Herpesvirus. Infectious Disease. In **Infectious causes of cancer**, p. 33-49, 2000.

JIN, F.; LI, S.; ZHENG, K.; ZHUO, C.; MA, K.; CHEN, M.; WANG, Z. Silencing Herpes Simplex Virus Type 1 Capsid Protein Encoding Genes by siRNA: A Promising Antiviral Therapeutic Approach, **Journal Plos One**, v.9, e96623, 2014.

JONES, M.; DRY, I. R.; FRAMPTON, D. et al. RNA-seq Analysis of Host and Viral Gene Expression Highlights Interaction between Varicella Zoster Virus and Keratinocyte Differentiation. **PLOS Pathogens**, v. 10, e1003896, 2014

KALEJTA, R. F. Tegument Proteins of Human Cytomegalovirus. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.72, n.2, p. 249–265, 2008.

KANG, M.K.; ROY, B.B.; FINNEN, R.L.; LE SAGE, V.; JOHNSON, S.M.; ZHANG, H.; BANFIELD, B.W. The Us2 gene product of herpes simplex virus 2 is a membrane-associated ubiquitin-interacting protein. **Journal of Virology**, v. 87, n.17, p. 9590- 9630.

KENNEDY, P. G. E.; ROVNAK, J.; BADANI, H. et al. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. **Journal of General Virology**, v. 96, p. 1581–1602, 2015.

KENNEDY, D.; JÄGER, R.; MOSSER, D.D.; SAMALI, A. Regulation of Apoptosis by Heat Shock Proteins. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 66, n. 5, p. 327–338, 2014.

KIBLER, P.K.; DUNCAN, J.; KEITH, B.D.; HUPEL, T.; SMILEY, J.R. Regulation of herpes simplex virus true late gene expression: sequences downstream from the US11 TATA box inhibit expression from an unreplicated template. **Journal of Virology**, v.66, n.12, p. 6749-6760, 1991.

KLINEDINST, D. K.; CHALLBERG, M. D. Helicase-Primase Complex of Herpes Simplex Virus Type 1: a Mutation in the UL52 Subunit Abolishes Primase Activity. **Journal of Virology**, v. 68, n.6, p. 3693-3701, 1994.

KNIPE, D.M. The role of viral and cellular nuclear proteins in herpes simplex virus replication. **Adv Virus Res.**, v.37, p. 85-123, 1989.

KOMAZIN-MEREDITH G, SANTOS WL, FILMAN DJ, HOGLE JM, VERDINE GL, COEN DM. The Positively Charged Surface of Herpes Simplex Virus UL42 Mediates DNA Binding. **The Journal of biological chemistry**. V. 283, n. 10, p. 6454-6161, 2008.

KUMAR, S.; GUPTA, S. Thymosin Beta 4 Prevents Oxidative Stress by Targeting Antioxidant and Anti-Apoptotic Genes in Cardiac Fibroblasts. **Plos One**, v. 6, n. 10, e26912, 2011.

LABIUK, S.L; LOBANOV, V.; LAWMAN, Z.; SNIDER, M.; BABIUK, L.A.; VAN DRUNEN LITTEL-VAN DEN HURK, S. Bovine herpesvirus-1 US3 protein kinase: critical residues and involvement in the Aphosphorylation of VP22. **J Gen Virol.**, v.91, p. 1117-1126, 2010.

LÆGREID, A.; HVIDSTEN,T.R.; MIDELFART,H.; KOMOROWSKI, J.; SANDVIK, A.K. Predicting Gene Ontology Biological Process From Temporal **Gene Expression Patterns**. *Genome Res*, v.13, n.5, p.965-979, 2003.

LAM, Q.; SMIBERT, C. A.; KOOP, K. E.; LAVERY, C.; CAPONE, J. P.; WEINHEIMER, S. P.; SMILEY, J. R. Herpes simplex virus VP16 rescues viral mRNA from destruction by the vírion host shutoff function. **The EMBO Journal**, v15, n.10, 2575–2581, 1996

LARIONOV, A; KRAUSE, A.; MILLER, W. A standard curve based method for relative real time PCR data processing. **BMC Bioinformatics**, v.6, 62, p.1-16, 2005.

LEDBETTER. E.C. Canine Herpesvirus-1 ocular diseases of mature dogs. **New Zealand Veterinary Journal**. E-pub ahead of print, p.1-9, 2013.

LEE, Y.; LEE, J.; SUGDEN, B. The Unfolded Protein Response and Autophagy: Herpesviruses Rule! **Journal of Virology**, v.86, n. 3, p. 1168-1172, 2009.

LI, J.; HOU J.; SUN, L. et al. From Gigabyte to Kilobyte: A Bioinformatics Protocol for Mining Large RNA-Seq Transcriptomics Data. **Plos One**, v.10, n.4, e0125000, 2014.

LI, X.; RAO, S.; WANG, Y. et al. Gene mining: a novel and powerful ensemble decision approach to hunting for disease genes using microarray expression profiling. **Nucleic Acids Research**, v.32, n.9, p.2685-2694, 2004.

LI, X.; ZHENG, L.; PENG, F.; QI, C.; ZHANG,X.; ZHOU, A.; LIU, Z.; WU, Z. Recombinant thymosin beta 4 can promote full-thickness cutaneous wound healing. **Protein Expression and Purification**, v.56, p. 229–236, 2007.

LIANG, X.; PICKERING, M.T.; CHO, N.H.; CHANG. H.; VOLKERT, M.R.; KOWALIK, T.F.; JUNG, J.U. Deregulation of DNA damage signal transduction by herpesvirus latency-associated M2. **Journal of Virology**, v. 80, n.12, 5862-5874.

LIEU, P. T., WAGNER, E. K. Two Leaky-Late HSV-1 Promoters Differ Significantly in Structural Architecture, **Virology**, v. 272, n.1, p. 191-203, 2000.

- LYMAN, M.G.; RANDALL, J.A.; CALTON, C.M.; BANFIELD, B.W. Localization of ERK/MAP kinase is regulated by the alphaherpesvirus tegument protein Us2. **Journal of Virology**, v.80, n.14, p.7159-7168.
- LODISH, H.; BERK, A.; KAISER, C.A.; KRIEGER, M.; BRETSCHER, T.; PLOEGH, H.; AMON, A. **Biologia celular e molecular**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- MALHOTA, J.D.; KAUFMAN, R. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. **Semin Cell Dev Biol.**, v. 18, n.7, p.16-31, 2007.
- MANNING, A.; BUCHAN, A.; SKINNER, G. R. The immunological relationship between canine herpesvirus and four other herpesviruses. **Journal of General Virology**, v. 69, 1988.
- MARUZURU, Y.; SHINDO, K.; LIU, Z.; OYAMA, M.; KOZUKA-HATA, H.; ARII, J.; KATO, A.; KAWAGUCHI, Y. Role of herpes simplex virus 1 immediate early protein ICP22 in viral nuclear egress. **Journal of Virology**, v.88, n.13, p.7445-7454, 2014.
- MATIS, J.; KÚDELOVÁ, M. Early shutoff of host protein synthesis in cells infected with herpes simplex viruses. **Acta Virol.** v. 45, n.5, p.269-77. 2001.
- MBONG EF, WOODLEY L, DUNKERLEY E, SCHRIMPF JE, MORRISON LA, DUFFY C. Deletion of the Herpes Simplex Virus 1 UL49 Gene Results in mRNA and Protein Translation Defects That Are Complemented by Secondary Mutations in UL41. **Journal of Virology**, v.86, n. 22, p. 12351-12361. 2012.
- MCKINNEY, C.; ZAVADIL, J.; BIANCO, C.; SHIFLETT, L.; BROWN, S.; MOHR, I. Global reprogramming of the cellular translational landscape facilitates cytomegalovirus replication. **Cell Reports**, v.6, v. 1, p. 9-17, 2014.
- METTENLEITER, T.C.; KLUPP, B.G.; GRANZOW, H. Herpesvirus assembly: an update. **Virus Res.**, v.43, n.2, p: 222-234, 2009.
- MISZCZAK, D.; CYMERYS, J. A game of survival: herpesvirus strategies of autophagy manipulation. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej** (Advances in Hygiene and Experimental Medicine), v.68, p. 1406-1414. 2014
- MIYOSHI, M.; OKAZAKI, K.; TAKIGUCHI, M.; KIDA, H.; HASHIMOTO, A. The immediate early gene of canine herpesvirus is transcribed through early and late phases. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.64, n. 7, p. 627-631. 2002.
- MUELLER, S. N.; JONES, C. M.; CHEN, W.; KAWAOKA, Y.; CASTRUCCI, M. R.; HEATH, W. R.; CARBONE, F. R. Antigen-Specific CD8+ T Cells Can detect the Early Expression of Glycoprotein B from Herpes Simplex Virus. **Journal of Virology**, v.77, n. 4, p. 2445–2451.
- MUYLAERT, I.; ZHAO, Z.; PER, E. UL52 Primase Interactions in the Herpes Simplex Virus 1 Helicase-Primase are affected by antiviral compounds and mutations causing drug resistance. **The journal of biological chemistry**, v. 289, n. 47, p. 32583-32592, 2014.
- NAGEL, C-H.; ALBRECHT, N.; HOLM-MILOVIC, K.; MARIYANNA, L.; KEYSEN, B.; ABEL, B.; WESELOH, B.; HOFMANN, T.G.; EIBL, M.; HAUBER, J. Herpes Simplex Virus Immediate-Early Protein ICP0 Is Targeted by SIAH-1 for Proteasomal Degradation. **Journal of Virology**, v.85, n.15, p.7644-7657, 2011.

NAIR, N. UNNIKRISHNAN; SANKARAN, P.G; BALAKRISHNAN, N. Quantile-Based Reliability Analysis, **Statistics for Industry and Technology**, 2013.

NAKABAYASHI, J.; SASAKI, A. The function of temporally ordered viral gene expression in the intracellular replication of herpes simplex virus type 1 (HSV-1). **Journal of Theroretical Biology**, v.261, n.7, p156-164, 2009.

O'CALLAGHAN, D. J.; COLLE, C. F.; FLOWERS, C. C.; SMITH, R. H., et al. Identification and Initial Characterization of the IR6 Protein of Equine Herpesvirus 1. **Journal of Virology**, v. 68, n. 9, p. 5351-5364, 1994.

OLÁH, P.; TOMBÁ CZ, D.; PÓKA, N. et al. Characterization of pseudorabies virus transcriptome by Illumina sequencing. **BMC Microbiology**, v. 15, n. 130, p.2-9, 2015.

OSTERRIEDER, N., NEUBAUER, A., BRANDMÜLLER, C., et al. The Equine Herpesvirus 1 IR6 Protein That Colocalizes with Nuclear Lamins Is Involved in Nucleocapsid Egress and Migrates from Cell to Cell Independently of Virus Infection. **Journal of Virology**, v.72, n. 12, p. 9806–9817, 1998.

OSTERRIEDER, N.; HOLDEN, R.; BRANDMÜLLER, C.; et al. The Equine Herpesvirus 1 IR6 Protein Is Nonessential for Virus Growth in Vitro and Modified by Serial Virus Passage in Cell Culture. **Journal of Virology**, v. 217, n. 0138, p. 442-451, 1996.

PABINGER, S.; RÖDIGER, S.; KRIEGNER, A.; VIERLINGER, K.; WEINHÄUSEL, A. A survey of tools for the analysis of quantitative PCR (qPCR) data. **Biomolecular Detection and Quantification**, v.1, p. 23–33, 2014.

PALUDAN, S.P.; BOWIE, A. G.; HORAN, K. A. FITZGERALD, K. Recognition of herpesviruses by the innate immune system, **Nature Review Immunology**, v. 11, p. 143-154, 2011.

PAPAGEORGIOU, K.V.; SUÁRES, Z. N.M.; WILKIE, G. S. et al. Genome Sequence of Canine Herpesvirus. **Plos One**, 0156015, 2016.

PAREEK CS. Transcriptome Analysis on RNA-seq Data. **Next Generation: Sequencing & Applications**, S1:002, p.1-2, 2015.

PARK, S.-J.; HUH, J.-W.; KIM, Y.-H. et al. Selection of Internal Reference Genes for Normalization of Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) Analysis in the Canine Brain and Other Organs. **Mol Biotechnol.**, v. 54, n. 1, p.47-57, 2013.

PAULUS, C.; SOLLARS, P. J.; PICKARD, G. E.; ENQUIST, L. W. Transcriptome Signature of Virulent and Attenuated Pseudorabies Virus-Infected Rodent Brain. **Journal of Virology**, v.80, n.4, p.17 73-1786.

PAULUSSEN, M.; LANDUYT, B.; SCHOOF, S.; LUYTEN, W.; ARCKENS, L. Thymosin beta 4 mRNA and pep, tide expression in phagocytic cells of different mouse tissues. **Peptides**, v. 10, p. 1822-1832, 2009.

QUONIAM, L.; TARAPANOFF, K; ARAUJO JUNIOR, R.; ALVARES, L. Inteligência obtida pela aplicação de data mining em base de teses francesas sobre o Brasil. **Ciência da Informação**. v.30, n.2, pp.20-28. 2001. RAHAU, M.; WOLFF, M. H. Reciprocal effects of Varicella-zoster virus (VZV) and AP1: activation of jun, fos and ATF-2 after VZV infection and their importance for the regulation of viral genes. **Virus Research**, n. 92, 2003. RAIOL, T.;

PAIVA, D.; SIMI, K.C.R.; SILVA, C.M.S.; WALTER, M.E. et al. ITranscriptome Analysis Throughout RNA-seq. In: PASSOS, G.A. **Transcriptomic in Health and Disease**, Springer International Publishing, Londres, p. 42-69, 2015.

RAO X, LAI D, HUANG X. A New Method for Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction Data Analysis. **Journal of Computational Biology**, v.20, v. 9, p. 703-711, 2013.

RÉMOND, M.; SHELDRIK, P.; LEBRETON, F. et al. Gene organization in the UL region and inverted repeats of the canine herpesvirus genome. **Journal of General Virology**, v.77, p. 37-48, 1996.

RICE, S.A.; DAVIDO, D.J. HSV-1 ICP22: hijacking Host nuclear functions to enhance viral infection. **Future Microbiology**, v. 8, n.3, p. 311-321, 2013.

ROBINSON, A.J.; CREARAR, S.K.; SHARMA, N.W.; MULLER, W.J.; BRADLEY, M.P. Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus and canine herpesvirus in the European red fox (*Vulpes vulpes*) in Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 83, p. 356-361, 2005.

ROBINSON, M.D.; SMYTH, G.K. Small-sample estimation of negative binomial dispersion, with applications to SAGE data. **Biostatistics**, v.9, n.2, 321-332, 2008.

ROIZMAN, B.; THAYER, N. Herpesvirus - Family: Herpesviridae, Acesso em: 20/12/2016 (<http://stdgen.northwestern.edu/stdgen/bacteria/hhv2/herpes.html>).

ROIZMANN, B.; DESCROSIERS, R.C.; FLECKENSTEIN, B. et al. The family Herpesviridae: an update. **Archive of Virology**, v.123, p.425-449, 1992.

ROIZMANN, B.; TADDEO, B. The strategy of herpes simplex virus replication and takeover of host cell. In Human Herpesvirus: **Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis**. Arvin, A. Capadelli-Fiume; Mocarski, Cambridge University Press, 2007.

ROSANI, U.; L. VAROTTO, L.; DOMENEGHETTI, S.; ARCANGELI, G.; ALLAVICINI, A.; VENIER, P. Dual analysis of host and pathogen transcriptomes in ostreid herpesvirus 1 - positive *Crassostrea gigas*. **Environmental Microbiology**, v. 17, n. 11, 4200-4212, 2015.

SAID, A.; DAMIANI, A.; OSTERRIEDER, N. Ubiquitination and degradation of the ORF34 gene product of equine herpesvirus type 1 (EHV-1) at late times of infection. **Virology**, v.460-461, p.11-22, 2014

SANDRI-GOLDIN, R.M.; MENDONZA, D.E. A herpesvirus regulatory protein appears to act post-transcriptionally by affecting mRNA processing, **Genes & Development**, v. 6, p. 848-863, 1992.

SEITZ, C.; FRENSING, T.; HÖPER, D.; KOCHS, G.; REICHL, UDO. High yields of influenza A virus in Madin-Darby canine kidney cells are promoted by an insufficient interferon-induced antiviral state. **J. Gen. Virol.**, v. 91, p 1754-1763.

SHAUL, Y.D.; SEGER, R. The MEK/ERK cascade: From signaling specificity to diverse functions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1773, p. 1213-1226, 2008.

SHELBY, B.D.; NELSON, A.; MORRIS. γHerpesvirus Neoplasia: A Growing Role for COX-2. **Microscopy Research and Technique**, v. 68, p. 120-129, 2005.

SHIPP LE, LEE JV, YU CY, PUFALL M, ZHANG P, et al. Transcriptional Regulation of Human Dual Specificity Protein Phosphatase 1 (DUSP1) Gene by Glucocorticoids. **PLoS ONE**, v.5, n. 10, e13754, 2010.

SMIBERT, C.A.; POPOVA,B.; XIAO, P.; CAPONE, J.P.; SMILEY, J.R. Herpes simplex virus VP16 forms a complex with the vírion host shutoff protein vhs. **Journal of Virology**, v. 68, n.4, p. 2339-46.

SMITH, C.A.; BATES, P.; RIVERA-GONZALZ, R.; GU, B.; DELUCA, N. Transcriptional Regulatory Protein of Herpes Simplex Virus Type 1, Forms a Tripartite Complex with TATA-Binding Protein and TFIIB. **Journal of Virology**, v.67, n.8, p. 4676-4687, 1993.

SONG, R.; KOYUNCU, O.O.; GRECO, T.M. et al. Two Modes of the Axonal Interferon Response Limit Alphaherpesvirus Neuroinvasion. **MBio**, v.7, n.1, e02145-15, 2016.

SPERTZEL, R.O.; HUXSOLL, D.L.; McCONNEL, S.J.; BINN, L.N.; YAGER, R.H. Recovery and characterization of a Herpes-like from dog kidney cell culture. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. V. 120, p. 651-655, 1965.

STEINGBERG M. W.; CHEUNG, T.C; WARE C.F. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNRSF14) in immune regulation. **Immunol. Rev.**, v.244, n.1, p.169-87, 2011.

STEWART, S.E.; DAVID-FERREIRA, J.; LOVELACE, E.; LANDON, J.; STOCK, N. Herpes-Like Virus Isolated from Neonatal and Fetal Dogs, **Science**, 1965, v.148, p. 1341-1343.

STINSKI, M.F.; MEYER, J.L. Immediate–early viral gene regulation and function. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E. In: Human Herpesviruses: **Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis**, Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

STRIEBINGER, H.; FUNK, C.; RASCHBICHLER, V. SUSANNE M. S. M. BAILER. Subcellular Trafficking and Functional Relationship of the HSV-1 Glycoproteins N and M. **Viruses**, v. 8, n.83, p.1-13, 2016.

SU, L. KNIPE, D.M. Herpes simplex virus alpha protein ICP27 can inhibit or augment viral gene transactivation, **Virology**, v. 70, n. 2, p. 496-504.

SVEC, D.; TICHOPAD, A.; NOVOSADOVA, V.; PFAFF, M.W.; KUBISTA, M. How good is a PCR efficiency estimate: Recommendations for precise and robust qPCR efficiency assessments. **Biomolecular Detection and Quantification**, v.3, p.9–16, 2005.

TADDEO B1, ZHANG W, ROIZMAN B. Role of herpes simplex virus ICP27 in the degradation of mRNA by vírion host shutoff RNase. **Journal of Virology**. v. 84, n. 19, p.10182-90, JVI.00975-10, 2010.

TAI, S.H.S.; NIIKURA,N.; CHENG, H.H.; KRUGER, J.M.; WISE, A.G.; MAES, R.K. Complete genomic sequence and an infectious BAC clone of feline herpesvirus-1 (FHV-1). **Virology**, v.401, n.5, p.215-227, 2010.

TAKÁCS, I.F.; TOMBÁCZ,D.; BERTA, B.; PRAZSÁK, I.; PÓKA,N.; BOLDOGKÖI, Z. The ICP22 protein selectively modifies the transcription of different kinetic classes of pseudorabies virus genes. **BMC Molecular Biology**, v.14, 2, 2013.

UPRICHARD, S.L.; KNIPE, D.M. Conformational changes in the herpes simplex virus ICP8 DNA-binding protein coincident with assembly in viral replication structures. **Journal of Virology**, v.77, n.13, 7467-7476, 2003.

VAN DE WALLE, G.R.; KAUFER, B.B.; CHBAB, N.; OSTERRIEDER, N. Analysis of the herpesvirus chemokine-binding glycoprotein G residues essential for chemokine binding and biological activity. **J Biol Chem.**, v284, n.9, p. 5968-76, 2009.

VAN DE WALLE, G.R.; MAY, M.L. SUKHUMAVASI, W.; VON EINEM, J.; OSTERRIEDER, N. Herpesvirus chemokine-binding glycoprotein G (gG) efficiently inhibits neutrophil chemotaxis in vitro and in vivo. **Journal of Immunology**, v. 179, n. 6, p. 4161-4169, 2007.

VAN LEEUWEN, H.; ELLIOT, G.; O'HARE, P. Evidence of a Role for Nonmuscle Myosin II in Herpes Simplex Virus Type 1 Egress. **Journal of Virology**, v.76, n. 7, p. 3471–3481, 2002.

VERHAGEN, J.; HUTCHINSON, I.; ELLIOT, G. Nucleocytoplasmic Shuttling of Bovine Herpesvirus 1 UL47 **Protein in Infected Cells**. *Journal of Virology*, v. 8, n. 2, p. 1059-1063, 2006.

WAGNER, E. K.; COSTA, R.H.; DEVI, K.G.; DRAPER, K.G.; FRINK, R.J.; HALL, L.M. Herpesvirus mRNA. **Developments in Molecular Virology**, v.7, p79-99, 1985.

WANG, J.B.; McVOY, M. A. A 128-Base-Pair Sequence Containing the pac1 and a Presumed Cryptic pac2 Sequence Includes cis Elements Sufficient To Mediate Efficient Genome Maturation of Human Cytomegalovirus, **Journal of Virology**, v.86, n. 9, p. 4432-4439, 2011.

WEI, P. J. Regulation of herpes simplex virus gene expression. **Gene**, v. 271, p 117-130, 2001.

WELLER, S.K.; COEN, D. Herpes Simplex viruses: Mechanisms of DNA Replication. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, p.1-15, 2012.

WERTHEIM, J.O.; SMITH, M.D.; SMITH, D.M. et al. Evolutionary origins of human herpes simplex viruses 1 and 2. *Mol Biol Evol.*v.31, n.9, p. 2356-64, 2014.

WITHMARSH, A. Regulation of gene transcription by mitogen-activated protein kinase signaling pathways. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v.1773, p. 1285–1298, 2007.

WOŹNIAKOWSKI, G.; SAMOREK-SALAMONOWICZ, E. Animal herpesviruses and their zoonotic potential for cross-species infection. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 22, n. 2, p.191–194, 2015.

XIAO, W.; PIZER, L. I.; WILCOX, K. W. Identification of a promoter-specific transactivation domain in the herpes simplex virus regulatory protein ICP4. **Journal of Virology**, v.71, n.3, p. 1757–1765, 1997.

YAHASZ, S.A.; STEVENS, J.G. Glycoprotein b is a specific determinant of herpes simplex virus type 1 neuroinvasiveness. **Journal of Virology**, v.67, n.10, p. 5948-5954, 1993.

YAMADA, H.,; JIANG, Y.-M.; OSHIMA, S.-I.; DAIKOKU, T.; YAMASHITA, Y.; TSURUMI, T.; NISHIYAMA, Y. Characterization of the UL55 gene product of herpes simplex virus type 2. **Journal of General Virology**, v. 79, 1989–1995, 1998.

YU, D.; WELLER, S.K. See comment in PubMed Commons below Herpes simplex virus type 1 cleavage and packaging proteins UL15 and UL28 are associated with B but not C capsids during packaging. **Journal of Virology**, v.72, n.9, p.7428-39, 1998.

ZANELLA, J. R. C; FLORES, E.F. Vacinas com marcadores antigênicos contra o vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina e o vírus da doença de Aujeszky. **Ciência Rural**, v.25, n.2, 1995.

ZARUBIN, T.; HAN, J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. **Cell Research**, v.15, p.11–18, 2005.

ZHANG, Y.; FEURINO, L.W.; ZHAI, Q.; WANG, H.; FISHER, W.E.; CHEN, C.; QIZHI, Y.; LI, M. Thymosin beta 4 is overexpressed in human pancreatic cancer cells and stimulates proinflammatory cytokine secretion and JNK activation **Cancer Biology & Therapy**, v.7, n.3, 1-5, 2008.

ZHAO, Y.; TIAN, T.; NAKAJIMA, S.; SAITO, Y.; TAKAHASHI, S.; YAO, J.; PATON, A.W.; PATON, J.C.; KITAMURA, M. Subtilase cytotoxin activates MAP kinases through PERK and IRE1 branches of the unfolded protein response. **Toxicology Science**, v. 120, n. 1, 79-86, 2011.

ZHU, Z.; SCHAFFER, P. A. Intracellular localization of the herpes simplex virus type 1 major transcriptional regulatory protein, ICP4, is affected by ICP27. **Journal of Virology**, v.69, n.1; p. 49-59, 1995.

ZWART, M.P.; TROMAS, N.; ELENA, S.F. Model-Selection-Based Approach for Calculating Cellular Multiplicity of Infection during Virus Colonization of Multi-Cellular Hosts. **Plos One**, v.8, n.5, e64657, 2013.