

ADENOMATOSIS PULMONAR OVINA (Jaagsiekte)

F. A. Uzal¹, G. Delhon², M.E. Fernández Miyakawa¹, W.E. Morris¹, R.A. Assis³, y P.R. Murcia²

Palabras clave: adenomatosis, pulmonar, ovina, carcinomatosis, Jaagsiekte.

RESUMEN. La adenomatosis pulmonar ovina (APO) es un cáncer viral de origen Sudafricano, transmisible del pulmón de los ovinos producida por el virus Jaagsiekte. A pesar de dos episodios puntuales previos, la Argentina ha sido tradicionalmente considerada libre de APO, pero recientemente se ha realizado un diagnóstico de la misma en la provincia de Río Negro. Se presenta aquí una revisión de la bibliografía sobre APO. La enfermedad es indefectiblemente mortal, se caracteriza clínicamente por curso crónico, con signos respiratorios y pérdida progresiva de estado. La mortalidad puede llegar al 50% de la majada en los estadios recientes de la introducción de la APO. Los tumores pulmonares tienen tamaños variables y pueden llegar a ocupar completamente uno o más lóbulos pulmonares. El diagnóstico definitivo de la APO se basa en la histopatología de las lesiones pulmonares, no existiendo hasta el momento prueba de diagnóstico en el animal vivo. La erradicación se obtiene únicamente con la eliminación del total de los animales de la majada.

Key words: adenomatosis, pulmonary, sheep, carcinomatosis, Jaagsiekte.

SUMMARY OVINE PULMONARY ADENOMATOSIS -Ovine pulmonary adenomatosis (OPA) is an infectious cancer of the sheep lung produced by the Jaagsiekte retrovirus (JSRV). In spite of two previous episodes, Argentina has traditionally been considered free from the disease but a diagnosis of OPA has recently been made in the Rio Negro province. The disease is invariably fatal and is clinically characterized by respiratory signs along with progressive loss of body condition. The mortality can be as high as 50% when the disease is newly introduced into a flock. The size of the lung tumors is variable and they can occupy the whole of one or more lung lobes. There are so far no tests for the diagnosis of OPA in the living animal and confirmation of the disease should be based upon the histological examination of the affected lungs. Eradication has been achieved only by slaughter all the animals in the flock.

INTRODUCCIÓN -La adenomatosis pulmonar ovina (APO) es un cáncer transmisible del pulmón del ovino¹⁵ conocido también como Jaagsiekte o carcinomatosis pulmonar¹⁴, que se origina a partir de los neumocitos tipo 2 del epitelio alveolar y de las células de Clara bronquiolares²⁹.

La APO pertenece a la lista B de la Organización Internacional de Epizootias. En esta lista se incluyen las enfermedades transmisibles que se consideran importantes desde el punto de vista socio-económico y/o sanitario a nivel nacional y cuyas repercusiones en el comercio internacional de animales y productos de origen animal son considerables¹.

La APO tiene amplia distribución mundial, pero la Argentina ha sido tradicionalmente considerada libre de la misma a pesar de dos diagnósticos previos de APO realizados en las provincias de Jujuy y Córdoba entre 1984 y 1985^{17,53}. Recientemente se ha realizado un diagnóstico de APO en un establecimiento ovino de la provincia de Río Negro².

Considerando el riesgo cierto que la presencia de esta enfermedad supone para nuestra industria ganadera ovina y debido a la muy escasa difusión de la información sobre la misma en la Argentina, presentamos aquí una revisión actualizada de la bibliografía mundial sobre APO que creemos puede ser de utilidad para los colegas interesados.

ETIOLOGIA -El agente etiológico de la APO es el retrovirus Jaagsiekte de las ovejas (JSRV)^{11,18,19,30,47,55}. La clasificación vigente de los retrovirus (RV) descansa mayormente en la comparación de la organización genómica y las secuencias nucleotídicas de sus miembros. En base a estos criterios se determinó que el JSRV se halla estrechamente relacionado con RV de los tipos D y B, cuyos miembros prototipos son el virus Mason-pfizer de los primates (MPMV) y el virus del tumor mamario del ratón (MMTV), respectivamente^{57,58} (Tabla 1). Hasta el presente, no ha sido posible propagar el JSRV en cultivos celulares mediante las técnicas tradicionales. Debido a esta restricción, los

¹ Unidad de Salud Animal, EEA Bariloche, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) CC. 277 (8400) Bariloche.

² Área de Virología, Fac. de Cs. Veterinarias, Univ. De Buenos Aires. Chorroarín 280 (1427) Bs.As.

³ Área de Medicina Veterinaria Preventiva, Escuela de Veterinaria, Univ. Federal de Minas Gerais, Brasil

estudios iniciales sobre el JSRV se basaron en la recuperación de virus a partir de lavados pulmonares o extractos de tumor de ovinos natural o experimentalmente infectados^{9,26,46,55}. Utilizando este material como inóculo, la enfermedad ha sido reproducida experimentalmente en ovinos^{9,26, 55}. Recientemente, la disponibilidad de dones infecciosos ha proporcionado nuevas herramientas para el análisis de la infección por el JSRV³². Estos clones han sido utilizados para transfectar líneas celulares y obtener progenie viral. Además, cuando se inoculó virus obtenido de esta manera en corderos, se reprodujo la APO deduciéndose que el JSRV es necesario y suficiente para inducir la enfermedad^{12,32}.

Se estima que el ciclo replicativo del JSRV sigue el patrón general de los RV (Fig. 1): 1) penetración en la célula blanco, 2) conversión del ARN genómico viral en ADN de doble cadena (retrotranscripción), 3) integración del ADN viral en los cromosomas celulares (el genoma viral insertado se denomina *provirus*), 4) expresión (transcripción y traducción) de los genes virales y generación de ARN genómico viral a partir del provirus, 5) ensamblaje, 6) gemación, y 7) terminación (clivaje de proteínas de la cápside)⁶.

El análisis del genoma del JSRV muestra la estructura de un RV simple, con longitudes de secuencias de 7.462 y de 8.700 nucleótidos según distintos estudios^{57,58}. Además de los marcos de lectura típicos de los RV (*gag*, *pol* y *env*), el JSRV contiene un marco de lectura conservado en distintos aislamientos, orf-X, cuya función se desconoce⁴⁴. El JsRV posee más de un 95% de similitud a nivel de aminoácidos con otro RV D y B de los ovinos, el virus del tumor nasal enzoótico (ENTV)⁷. A lo largo de su historia evolutiva, algunos RV han infectado células de la línea germinal del huésped, incorporándose al genoma del mismo sin producir enfermedad y permitiendo por lo tanto, que el huésped sobreviva. En estas condiciones, el provirus es heredado por la descendencia siguiendo las leyes mendelianas. Para diferenciarlo del virus que circula extracromosómicamente por la naturaleza (virus exógeno), estos provirus han recibido la denominación de RV endógenos. Aunque los RV endógenos pueden presentar actividad transcripcional (y potencialmente producir algunos componentes virales), son en general defectuosos debido a la acumulación de mutaciones o deleciones en el genoma y, como consecuencia, son incapaces de generar nuevas partículas virales.

Recientemente, el uso de técnicas de biología molecular permitió detectar diferencias entre las secuencias nucleotídicas de los genomas de las formas exógenas y endógenas del JSRV, concentrándose la mayoría de ellas en la región U3 del LTR^{5,35}. El LTR es la secuencia del genoma de los RV que regula la expresión génica viral. En ADN extraído de lesiones pulmonares de animales con APO se encontraron secuencias de ADN viral características del JSRV exógeno. Estas secuencias no se encontraron en pulmón de animales normales o de otros tejidos de animales con APO. Estos resultados sugieren que el JSRV exógeno se asocia específicamente con la oncogénesis en la APO³⁰.

Se han detectado entre 15 y 20 locus de provirus endógeno en todos los individuos examinados de 13 razas de ovinos domésticos y 6 de cabras clínicamente normales. Además, miembros salvajes del género *ovis* muestran patrones de integración viral similares a las razas ovinas domésticas analizadas. Lo mismo ocurre entre cabras y otras especies del género *capra* 20. Aparentemente los JSRV endógenos de cabras y ovejas están estrechamente relacionados entre sí, pero las diferencias en los patrones de restricción entre ambos sugieren que la amplificación a partir de virus fundadores dentro de los genomas respectivos ocurrió luego de la divergencia de cabras y ovejas desde un ancestro común 4 a 10 millones de años atrás²⁰.

PATOGENIA Los sitios de replicación del JSRV se han estudiado utilizando técnicas inmunológicas, bioquímicas y moleculares³⁸. El empleo de anticuerpos contra la proteína mayor de la cápside viral del JSRV en ensayos de ELISA e inmunohistoquímica demostró que este virus se replica activamente en las células epiteliales tumorales, originadas de los neumocitos tipo 2 alveolares y de las células de Clara bronquiolares²⁹.

El empleo de métodos sensibles de detección como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permitió determinar la presencia de ADN proviral y ARN del JSRV en varios tejidos linfáticos de animales con APO, aunque en niveles inferiores de los detectados en el tejido tumoral. El análisis de distintas poblaciones celulares purificadas a partir de los ganglios mediastínicos reveló la presencia de provirus exógeno en macrófagos, linfocitos B y, en menor medida, en linfocitos T CD4+ y T CD8⁺²¹.

Estudios cinéticos realizados tras la infección experimental con el JSRV demostraron que el provirus se detecta en las células mencionadas antes de que se desarrollen los tumores²¹. El significado de estas observaciones en la patogénesis de la enfermedad aún no es claro, pero se cree que la infección de células linfoideas y fagocíticas podría interferir con la función normal de las mismas y afectar la

respuesta inmune, un fenómeno frecuente en otros RV. La mayoría de los casos naturales de APO son acompañados por linfocitopenia CD4⁺ y neutrofilia⁴³, niveles indetectables de anticuerpos y mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas secundarias²⁸, lo cual sugiere un estado inmunocomprometido. Tal estado podría jugar algún rol en la oncogénesis.

Diferentes observaciones *in vivo* e *in vitro* sugieren que el receptor celular para el JSRV es común a una variedad de tipos celulares. Cuando se utilizó virus obtenido por transfección de un clon proviral para infectar cultivos celulares, se observó que líneas celulares ovinas de muy diverso linaje son susceptibles a la infección. Entre estas se encontraron células derivadas de testículo, plexo Coroideo, intestino y cornetes nasales³³. Estos resultados sugieren que el receptor para el JSRV esta ampliamente distribuido en los tejidos ovinos.

Trabajos recientes sugieren que el receptor celular para la entrada del JSRV a la célula es una proteína anclada a la membrana vía glicosilfosfatidilinositol (GPI) denominada HYAL2 cuya función se desconoce⁴¹. La razón por la cual el virus se replica a altos niveles en células epiteliales pulmonares dependería, al menos parcialmente, de una actividad preferencial en estas células de los elementos de control de expresión génica virar³⁴.

Se desconoce el mecanismo por el cual el JSRV induce carcinoma pulmonar. Los RV oncogénicos inducen tumores por dos mecanismos generales: a los RV transformantes agudos portan en su genoma un oncogen cuya sola expresión inicia la transformación celular; b los RV no agudos no portan oncogenes pero pueden inducir tumores mediante la activación insercional de protooncogenes y posterior sobre expresión del producto de los mismos. El JSRV es capaz de producir tumores después de tan solo 10 días de la infección inicial⁴⁶, sugiriendo la presencia de un oncogen. Sin embargo, este virus carece de secuencias nucleotídicas asociadas con oncogenes conocidos. Experimentos *in vitro* demostraron que la introducción de secuencias virales correspondientes al gen *env* en fibroblastos cultivados induce la aparición de focos de transformaciones. Tratándose de un gen estructural cuyo producto participa en la entrada del virus a la célula, esta observación es sorprendente y sugiere un mecanismo novedoso por el cual un oncovirus promueve la transformación celular. Además, como se mencionó anteriormente el receptor que interactúa con *env* es una proteína de membrana anclada vía GPI. Varios productos que median señales mitogénicas pertenecen a esa categoría. Se requieren experimentos adicionales para comprobar el potencial oncogénico del gen *env in vivo*.

Se ha demostrado que la proteína *env* del JSRV promueve la entrada del virus en células de humanos, ovinos, bovinos, monos, perros y conejos, pero no en ratones (silvestres o de laboratorio), ratas o hamsters. Esta capacidad de *env* de promover la infección de células humanas en cultivo podría ser relevante para la epidemiología del cáncer de pulmón humano, especialmente en áreas donde la APO es endémica. Aunque no existen pruebas para involucrar al JSRV en los carcinomas humanos, algunos autores advierten que la posibilidad no debería ser descartada dada la etiología viral de APO y de algunos carcinomas de pulmón humanos⁴⁰. Se ha hipotetizado que la falta de evidencia de infección por el JSRV en humanos podría deberse a la carencia de inmunoreactivos para detectar la infección humana, a la incapacidad de algunos elementos replicativos virales de funcionar en células humanas y/o al desarrollo de una fuerte respuesta inmune que elimine al virus del cuerpo. Se especula que este último fenómeno no ocurre en ovinos debido al desarrollo de tolerancia hacia antígenos del JSRV, inducida por secuencias endógenas presentes en el genoma ovino⁴⁰.

En un estudio inmunohistoquímico, utilizando antisuero dirigido contra proteínas de la cápside del JSRV para analizar tejidos tumorales pulmonares humanos, se detectó tinción positiva en el citoplasma de células neoplásicas alveolares en un considerable porcentaje de las muestras, indicando que algunos tumores pulmonares humanos podrían estar asociados con un RV relacionado al JSRV⁸. El estudio del JSRV tiene alto interés para la medicina humana ya que produce en ovinos con APO los mismos cambios clínicos, macroscópicos, histológicos y ultraestructurales que el carcinoma bronquio alveolar humano³⁹.

TRANSMISIÓN -La APO se transmite principalmente por la vía respiratoria tanto en forma natural como experimental⁵⁰. Es posible que los animales infectados liberen partículas virales con la respiración aún antes de desarrollar síntomas respiratorios. En estadios posteriores de la enfermedad, se liberan grandes cantidades de virus con los fluidos nasales, especialmente durante la alimentación, cuando los animales tienen la cabeza baja. Los fluidos acumulados en las vías respiratorias producen tos y estornudos los cuales, al generar aerosoles, potencian la transmisión del JsRV. Esto explica porque el confinamiento con alimentación en comederos y bebederos, como es el caso de los rodeos lecheros, facilita la transmisión de la APO.

No existen pruebas de que el JSRV se transmita por semen, calostro o vía digestiva y la falta de evidencias epidemiológicas sugiere que estos mecanismos no son importantes en la transmisión de la enfermedad.

La mayoría de los autores coinciden en afirmar que la transmisión vertical no existe, o que por lo menos no es importante desde el punto de vista epidemiológico. Un estudio realizado por Parker et al.¹⁷ demostró que embriones provenientes de ovejas sanas cruzadas con carneros infectados con el JSRV y vice-versa, al ser transplantados a madres sanas, no desarrollaron la enfermedad, lo cual sugiere que el trasplante embrionario es una buena herramienta para obtener corderos sanos de padres infectados.

Se cree que la forma de introducción de la APO en majadas o países libres de la misma, se produce exclusivamente

por medio de la introducción de animales vivos infectados. Debido a la falta de métodos diagnósticos *in vivo* que permitan detectar y eliminar los animales infectados, los riesgos de contagio son grandes con la introducción de animales. Esta última característica diferencia a la APO de otras infecciones retrovirales como Maedi-visna, la cual, al desarrollar inmunidad humoral, puede ser detectada en los animales vivos.

Diversos estudios han demostrado que la transmisión de la APO del ovino al caprino es posible tanto experimental como naturalmente, aunque la prevalencia de la enfermedad en el caprino es mucho menor que en el ovino.^{42,48,52,54.}

SIGNOS CLÍNICOS -El período de incubación en animales con APO natural es prolongado, de modo que raramente se observan signos clínicos antes de los 2 a los 4 años de edad, aún habiendo lesiones pulmonares desde bastante antes de observarse los signos clínicos⁵⁰. En animales experimentalmente infectados, tanto los signos clínicos como la aparición de lesiones pulmonares aparecen entre los 5 y los 12 meses de edad⁵⁰. En general cuanto más jóvenes son los animales al momento de la infección, más rápido aparecen los tumores. Algunos autores describen dos formas de APO, una denominada **clásica** y otra **atípica**⁵⁰, aunque otros sostienen que estas dos formas de la APO no son más que distintos estadios clínicos de la misma enfermedad¹⁵.

La **forma clásica** se caracteriza por ser una afección respiratoria afebril con pérdida progresiva de peso⁵⁰. Hay aumento de la frecuencia respiratoria y respiración abdominal, dependiendo la gravedad de estos signos del grado de compromiso pulmonar; en casos avanzados se pueden escuchar sonidos agudos y húmedos a la auscultación o aún con el oído desnudo. Los signos respiratorios se hacen más evidentes con el ejercicio. Una característica fundamental de la forma clásica de la APO es la acumulación de líquido dentro del tracto respiratorio, que puede fluir por la nariz al bajar la cabeza de los animales, lo que constituye el signo clínico más característico de la enfermedad, conocido frecuentemente como el signo de la "carretilla". El apetito se mantiene a pesar de la marcada pérdida de peso. La muerte ocurre inevitablemente, en general en forma súbita, y en muchos casos debido a neumonía complicada por *Pasteurella hemolítica*⁵⁰.

En la **forma atípica** de la APO los signos clínicos son similares a los de la forma clásica pero menos severos y no hay acumulación de fluidos dentro de las vías respiratorias, por lo que el signo de la carretilla es negativo.

PATOLOGÍA -Si bien los tumores de la APO se observan en su mayoría en animales de varios años de edad, los mismos pueden observarse ocasionalmente en animales muy jóvenes y se han observado lesiones pulmonares de esta enfermedad en animales de hasta 2 meses de edad⁵⁰.

En la **forma clásica** de la APO, a la necropsia se observan masas firmes individuales o múltiples, grisáceas con una ligera tonalidad púrpura, que afectan principalmente las partes ventrales de los pulmones y están generalmente rodeadas por pequeños nódulos tumorales satélites^{15,49} (Fig. 2). Los tumores están generalmente separados del parénquima pulmonar normal por una delgada zona de enfisema y pueden medir desde 0.5 hasta varios cm de diámetro ocupando la totalidad de los lóbulos diafragmáticos²³. Generalmente las lesiones pulmonares son bilaterales, aunque no necesariamente la extensión de las mismas es igual en ambos pulmones⁵⁰ y se describen también masas tumorales intrabronquiales²³. La superficie de corte de los tumores es húmeda y puede haber fluido saliendo de los bronquiolos. Una característica importante de esta forma de APO es la presencia de fluido espumoso, blanco, en las lesiones pulmonares, aún en las muy pequeñas. En estadios más avanzados, este fluido se encuentra también en los grandes bronquios y en la tráquea⁵⁰. Los pulmones afectados son

considerablemente más grandes y pesados que lo normal, colapsan poco al abrir la cavidad torácica y suelen apreciarse las marcas de las costillas sobre la superficie pleural.

En la **forma atípica**, los tumores aparecen como nódulos duros esféricos o estrellados, blancos, con superficie de corte seca, solitarios o múltiples y se distinguen claramente de los tejidos sanos de alrededor. La ubicación es generalmente similar a la de la forma clásica de la APO, pero la presencia de fluidos no es un cambio importante en esta forma de la enfermedad.

En ambas formas puede observarse pleuritis sobre la superficie de los tumores que generan adhesiones con la pleura parietal. Otro hallazgo común en las zonas tumorales y adyacentes, son los abscesos y otras infecciones bacterianas secundarias que complican el diagnóstico. Este es un dato importante a tener en cuenta al revisar pulmones con sospecha de pasteurelisis dado que estas lesiones agudas pueden enmascarar las lesiones de APO.

En ambas formas de la APO pueden ocurrir metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos y/o bronquiales, aunque esto no es frecuente. Por ejemplo, sólo en 1 de 12 casos de APO en los que se examinaron los ganglios linfáticos mediastínicos, se hallaron metástasis adenomatosas¹³.

Histológicamente, tanto la forma clásica como la forma atípica de la APO se definen como adenocarcinomas papilares o acinares. A veces las papilas se proyectan dentro de la luz de los alvéolos y puede observarse también proyección intrabronquial⁴⁹. Se observan células cuboideas o columnares tapizando los alvéolos y bronquiolos. Los estudios de microscopía electrónica demuestran que estas células tumorales que tapizan los alvéolos derivan de los neumocitos tipo 2, mientras que las que se encuentran en los bronquiolos derivan de las células de Clara³. Dentro de los tumores pueden observarse nódulos de tejido conectivo laxo inmerso en mucopolisacáridos. Los focos neoplásicos están sostenidos por un delgado estroma de tejido conectivo donde se encuentra un pequeño número de células inflamatorias mononucleares.

En la forma clásica, los alvéolos ~~no~~ neoplásicos adyacentes a los neoplásicos están llenos con grandes macrófagos; esta característica es llamada lesión para-adenomatosa. En la forma atípica el estroma está severamente infiltrado por células inflamatorias mononucleares (linfocitos y plasmocitos) y tejido conectivo.

INMUNIDAD -La APO se caracteriza por la naturaleza inmunológicamente silenciosa de la infección ya que aparentemente no existe una respuesta humoral específica contra el JSRV²⁸. Sin embargo, existe controversia por trabajos que muestran una respuesta inmune local mediada por inmunoglobulinas A, generación de complejos inmunes y respuesta de anticuerpos circulantes con reacción cruzada contra antígenos de virus altamente relacionados al JSRV. Esto último ha sido utilizado para desarrollar un ELISA experimental que según sus autores detecta anticuerpos contra una proteína del JSRV en suero de animales infectados²⁴. Otros autores, sin embargo, no han podido detectar anticuerpos contra este virus en el suero de ovinos con APO, aún utilizando técnicas tan sensibles como el immunoblotting²⁸.

El JSRV infecta células linfocíticas y fagocitos mononucleados en ovejas con APO²¹. La mayor carga proviral se encuentra en macrófagos, siendo llamativamente alto el número de estas células que se encuentran en los pulmones de animales infectados, aunque se desconoce el significado de este hallazgo. En animales infectados experimentalmente, el ADN proviral puede ser detectado en células linfocíticas 7 días posteriores a la infección, sin que en este tiempo existan cambios histológicos de la enfermedad, indicando que la infección de las células linfocíticas precede a la transformación neoplásica²¹.

La ausencia de anticuerpos circulantes anti-JSRV, la incrementada susceptibilidad a las infecciones secundarias, la reducida hipersensibilidad retardada y una reducida respuesta proliferativa a mitógenos en células monocíticas de animales con APO, sugieren que estos animales están inmunocomprometidos^{27,56}. Este es otro factor a tener en cuenta al evaluar las pérdidas económicas producidas por la APO, ya que es posible que la inmunosupresión permita el desarrollo de otras enfermedades que no se producirían en un animal inmunológicamente competente.

DIAGNÓSTICO -En majadas donde se conoce previamente la presencia de la APO, se puede establecer un diagnóstico presuntivo por medio de los síntomas clínicos de una enfermedad afebril con trastornos respiratorios y pérdida progresiva de estado. El signo de la carretilla, descrito en la sección de signos clínicos es un buen indicador diagnóstico cuando está presente, pero no descarta la enfermedad si es negativo.

A la necropsia los tumores son muy característicos aunque cuando están complicados con neumonías bacterianas secundarias pueden presentar una apariencia confusa.

El diagnóstico definitivo de la APO debe basarse en la histopatología de las lesiones tumorales de pulmón. Si no se observan tumores macroscópicamente, pero se sospecha la enfermedad se deben tomar por lo menos dos muestras de cada lóbulo pulmonar para exámen histológico. La presencia del JSRV puede demostrarse también en las células tumorales por medio de técnicas inmunohistoquímicas²⁹.

Hasta el momento no hay métodos de laboratorio confiables para realizar el diagnóstico en animales vivos en forma rutinaria⁵⁰. Se desarrolló una técnica de ELISA para la detección de anticuerpos contra el JSRV, pero la misma no ha sido evaluada con sueros de status conocido²⁴, por lo que sus posibilidades diagnósticas son dudosas.

Se han evaluado otros métodos auxiliares de diagnóstico como la ecografía, pero sin que hasta el momento se hayan obtenido resultados definitivos⁴⁵.

Recientemente se ha desarrollado una técnica de PCR para detectar la secuencia del JSRV exógeno^{5,31} y se ha podido detectar este virus en sangre de ovinos sin alteraciones clínicas ni patológicas que estaban en contacto con animales afectados y en corderos experimentalmente infectados con JSRV^{16,50}.

Si bien estos resultados son prometedores y sugieren que esta técnica de PCR podría utilizarse para detectar animales infectados en estadíos preclínicos de APO, la técnica no ha sido aún evaluada extensivamente y no se la puede considerar aún como un método de diagnóstico de rutina.

EPIDEMIOLOGÍA -Todas las categorías de animales son susceptibles a la infección, en especial los corderos por estar en mayor contacto con las madres, Sin embargo, debido al prolongado período de incubación, la enfermedad clínica se observa con mayor frecuencia en animales adultos⁵⁰.

Las pérdidas económicas por APO pueden ser muy altas cuando la enfermedad recién aparece en una majada. Por ejemplo, cuando la APO fue introducida en Islandia algunas majadas tuvieron porcentajes de mortalidad anual del 50 al 80%⁵⁰. Pero cuando la enfermedad es endémica, la prevalencia baja; por ejemplo en Escocia las pérdidas en rodeos afectados varían entre el 2 y el 10% anual⁵⁰. Durante la vida comercial de una majada infectada la APO clásica puede asociarse con hasta el 50% de la mortalidad, presentando APO el 20% de los animales descartados⁵⁰. No existe este tipo de información en relación a la APO atípica.

Debido a los mecanismos de transmisión citados arriba hay una estrecha relación entre el hacinamiento y la presencia de la APO. No hay evidencias que el clima juegue un rol importante en la presencia y transmisión de la enfermedad.

Toda la información epidemiológica existente hasta el momento sobre APO se basa en diagnósticos clínicos y patológicos, pero se desconoce la prevalencia de animales infectados asintomáticos o que no presentan lesiones. Nuevas técnicas de diagnóstico, como es el caso de la PCR, serán de gran ayuda en la obtención de datos epidemiológicos sobre animales con infección subclínica con JSRV.

La APO está ampliamente distribuida en ovinos de muchos países del mundo, pero es menos frecuente en caprinos⁵⁰.

Ha sido diagnosticada en Alemania, Holanda, Grecia, Escocia, Suiza, Dinamarca, Chile, Perú, México, Brasil, Canadá, USA, India, Togo, China, Malasia, Kenya y Sudáfrica⁴. En la Argentina, se han comunicado casos de APO en las provincias de Córdoba¹⁷, Jujuy⁵³ y recientemente, Río Negro². La APO tiene una incidencia variable a lo largo del mundo: es insignificante en USA, no ha sido identificada en Australia y Nueva Zelanda, pero es económicamente importante en Sudáfrica, Escocia y Perú^{3,10}.

Un ejemplo de epidemia de APO es la experiencia sufrida por Islandia durante la década de 1930. La enfermedad empezó en 1933 en un establecimiento que había importado carneros de Alemania y la diseminación de la enfermedad involucró 30% de los ovinos del país³⁶. Entre 1936 y 1938, Islandia tuvo 50 a 80% de mortalidad en algunos rebaños de ovinos por APO. La enfermedad fue erradicada de Islandia en 1952 a través del sacrificio y destrucción de todos los animales de las majadas infectadas, seguido por la desinfección del ambiente³.

Es frecuente la presentación de neumonía progresiva ovina (Maedi) en forma concurrente con la APO, por lo cual el Maedi debe considerarse como diagnóstico diferencial de APO⁵¹.

TRATAMIENTO y CONTROL -No se conocen hasta el momento tratamientos efectivos para la APO. Se puede reducir la prevalencia de la infección en la majada por medio del descarte de animales sospechosos; esto incluye animales con pérdida de peso progresiva y/o síntomas respiratorios sin explicación aparente o que no responden a tratamientos convencionales⁵⁰. Debido a que la progenie de ovejas infectadas suele desarrollar APO, es recomendable descartar también estos corderos.

Sin embargo, debe tenerse presente que si bien estas medidas ayudan a disminuir la prevalencia de la APO, no llevan a la erradicación de la misma. La única forma de erradicar completamente la enfermedad de una majada es por medio de la eliminación total de los animales y el repoblado con animales provenientes de establecimientos libres, como en el caso de la epidemia de Islandia mencionada más arriba.

La transferencia de embriones provenientes de padres infectados transferidos a ovejas sanas parece ser un método seguro para obtener corderos libres de APO³¹. Sin embargo, aún no ha sido definitivamente demostrado que los corderos provenientes de embriones obtenidos de animales infectados sean completamente libres de infección. Se ha sugerido que métodos sensitivos como la PCR podrían esclarecer la situación de estos embriones⁵⁰.

CONSIDERACIONES FINALES. La APO es un cáncer transmisible de pulmón del ovino producido por el JSRV. La enfermedad es importante por las pérdidas que puede ocasionar a la producción ovina al comercio nacional e internacional y como modelo animal natural del mecanismo de la carcinogénesis pulmonar humana.

La transmisión de la APO se produce principalmente por la vía respiratoria, no existiendo hasta el presente evidencia de otros mecanismos de contagio. Por esto se cree que la forma más común de entrada de la infección a una majada es a través del ingreso de animales infectados. Esto plantea un serio inconveniente. Ya que no existen métodos rutinarios de diagnóstico en animales vivos: la confirmación del diagnóstico se obtiene por la observación histológica de las lesiones pulmonares.

La APO tiene prevalencias diversas en distintos países y los perjuicios económicos generados por esta enfermedad son variables pudiendo llegar en casos extremos a generar pérdidas devastadoras para la producción ovina. La información epidemiológica indica que la prevalencia tiende a ser mayor en países o áreas donde la infección es reciente.

Debido a la forma de transmisión discutida en esta revisión bibliográfica es probable que la APO diagnosticada recientemente en la Argentina² se limite a los sistemas de cría intensivos. Sin embargo la distribución de la APO sus riesgos reales y potenciales y las medidas de control de la misma deben ser evaluados.

AGRADECIMIENTOS: Agradecemos al Dr. F.V. Olaechea por la lectura crítica de este manuscrito y a la Sra. S.J. Uzal por las correcciones del mismo.

Tabla 1: Géneros y especies de la familia Retroviridae²²

Género	Especies/Grupos
Tipo B de mamífero	Tipo virus del tumor mamario del ratón
Tipo C de mamífero	Tipo virus de la leucemia murina
	Especies aceptadas
	1. Virus tipo C de mamífero Virus de la leucemia murina de Abelson, leucemia murina AKR, leucemia felina, sarcoma murino de Finkel-Biskis-Jin-kins, leucemia murina de Friend, sarcoma felino de Gardner-Arnstein, leucemia del gibón, oncovirus C del cobayo, sarcoma felino de Hardy-Zuckerman, sarcoma murino de Harvey, sarcoma murino de Kirsten, sarcoma murino de Moloney, leucemia murina de Moloney, tipo C porcino, sarcoma felino de Snyder-Theilen, retrovirus de mono ardilla, sarcoma del mono lanudo.
	2. Oncovirus tipo C de los reptiles Retrovirus de la víbora
	3. Virus del grupo de la reticuloendoteliosis sincitial del pollo, reticulo-endoteliosis, necrosis esplénica del pato de Trager.
Tipo C aviar	Tipo virus de la leucosis aviar Especies aceptada Carcinoma aviar, virus 2 de Mili Hill, mieloblastosis aviar, sarcoma de Fujinami, sarcoma de Rous, sarcoma UR2, sarcoma Y73
Tipo D	Tipo virus del mono de Manson-Pfizer

	<p>Especies aceptadas Virus langur (LNGV), adei-lomatosis pulmonar ovina (OPAV o JSRV), Tipo D de los simios 1 (SRV-1),</p>
BLV-HTLV	<p>Tipo virus de la leucosis bovina (BLV) Especies aceptadas: virus de la leucemia a células T humano 1 (HTLV-1) y 2 (HTLV-2), virus de la leucemia a células T de los simios (STLV).</p>
Lentivirus	<p>Tipo virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1) Especies aceptadas: I. lentivirus bovinos' Virus de la inmunod.:ficiencia bovina (BIV) 2. lentivirus equinos Virus de la anemia infecciosa equina (EIAV) 3. lentivirus felinos Virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) 4. lentivirus ovinos/caprinos Virus de la artritis-encefalitis caprina (CAEV) Virus de maedi-visna (VMV) 5. lentivirus de primates Virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (HIV-1, HIV-2) Virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV)</p>
Spumavirus	<p>Tipo espumavirus humano (HSRV) Especies aceptadas: Virus sincitial bovino (BSV), Virus sincitial felino (FSV), Virus espumoso de los simios (SFV)</p>

Figura 1: Esquema del ciclo replicativo de las retrovirus (adaptado de Juste y De la Concha, ²²).

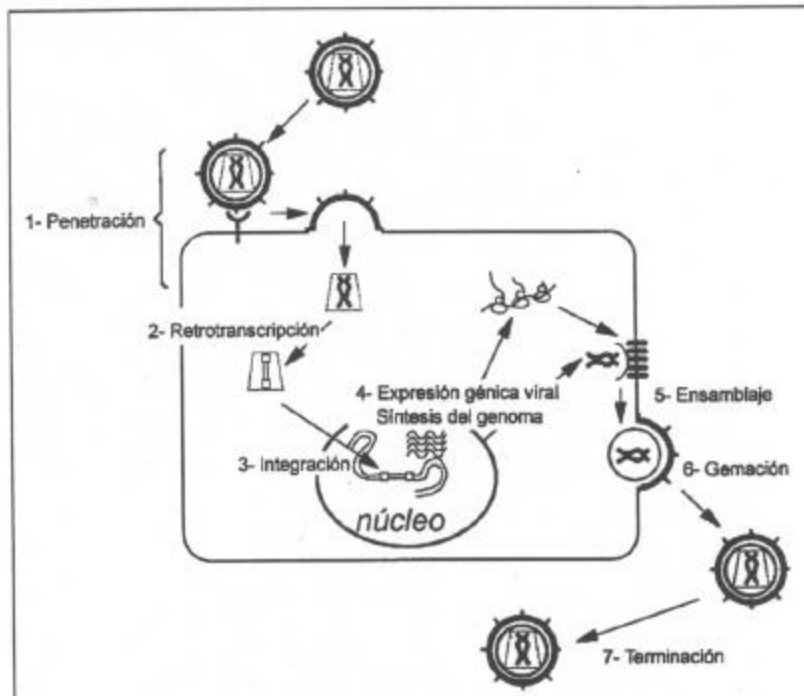
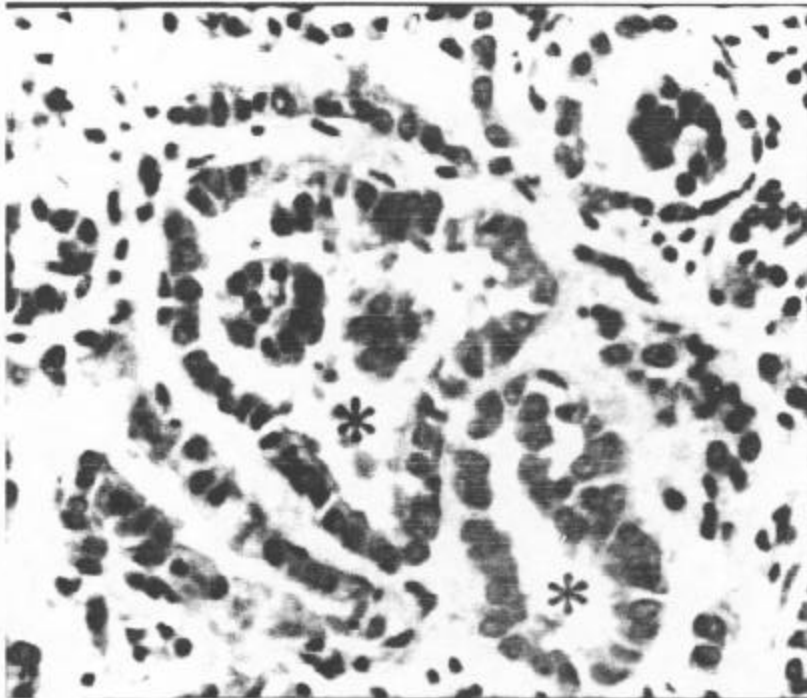


Figura 2: Superficie de corte del lóbulo diafragmático del pulmón de un ovino con adenomatosis pulmonar ovina.



Figura 3: Alvéolos pulmonares de un ovino con adenomatosis pulmonar ovina. Las células cuboideas y cilíndricas tapizan por completo los alvéolos (asteriscos). HE, X 200.



BIBLIOGRAFIA

1. **Anónimo** (2001a). Enfermedades de la clasificación OIE:(<http://www.oie.int/lesp/maladies/es-classification.htm#Liste8>). Acceso 24/07/01.

2. **Anónimo** (2001b). Ovine pulmonary adenomatosis (suspicion) in Argentina. Disease information, Office International des Epizooties. 14 (26), 1-3 (<http://www.oie.int/eng/nfolhebd0/a-current.htm>); Acceso: 30/06/01.
3. **Anónimo** (2001c). Annual animal disease status. (www.oie.int/eng/zj-pays.asp?c-pays=92). Acceso: 24/07/01.
4. **Anónimo** (2001d). Annual animal disease status. (www.oie.int/eng/zj-report.asp). Acceso: 02/08/01.
5. **Bai. J.; Zhu. R. -Y.; Stedman. K.; Cousens. C.; Carlson. J.; sharp. J.M.; DeMartini. J.C.**, 1996. Unique long terminal repeat U3 sequences distinguish exogenous Jaagsiekte sheep retroviruses associated with ovine pulmonary carcinoma from endogenous loci in the sheep genome. *J. Virol.* 70:3159-3168.
6. **Coffin. J. M.** Retroviridae: The viruses and their replication. In *Fundamental Virology*, B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley (ed); 3rd edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. pp 762, 1996.
7. **Cousens. C.; Minguijon. E.; Dalziel. R.G.; Ortin. A.; Garcia. M.; Parke. J.; Gonzalez. L.; Sharp. J.M.; De las Heras. M.**, 1999. Complete sequence of enzootic nasal tumor virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumors of sheep. *J. Virol.* 73:3986- 3993.
8. **De las Heras. M.; Barsky. S.H.; Hasleton. P.; Wagner.M.; Larson. E.; Egan. J.; Ortin. A.; Gimenez-Mas. J.A.; Palmarini. M.; sharp. J.M.**, 2000. Evidence for a protein related immunologically to the jaagsiekte sheep retrovirus in some human lung tumours. *Eur. Respir. J.* 16:330-2.
9. **De Martini. J.C.; Rosadio. R.H.; sharp. J.M.; Russel. H.I.; Lairmore. M.D.**, 1987. Experimental coinfection of type D retrovirus-associated pulmonary carcinoma and lentivirus-associated lymphoid interstitial pneumonia in lambs. *J. Natl. Can. Inst.* 79:167-177.
10. **De Martini. J.C.; Rosadio. R.H.; Lairmore. M.D.**, 1988. The etiology and pathogenesis of ovine pulmonary carcinoma (sheep pulmonary adenomatosis). *Vet. Microbiol.* 17:219-236.
11. **De Martini. J.C.; York. D.F.**, 1997. Retrovirus-associated neoplasms of the respiratory system of sheep and goats. Ovine pulmonary carcinoma and enzootic nasal tumor. *Vet. Clin. N. Am. Food, Anim. Pract.* 13:55-70.
12. **De Martini. J.C.; Bishop. J.V.; Allen T.E.; Jassim. F.A.; Sharp. J.M.; De Las Heras. M.; Voelker. D.R.; Carlson. J.O.**, 2001. Jaagsiekte sheep retrovirus proviral DNA JSRV (JS7), derived from the JS7 lung tumor cell line, induces ovine pulmonary carcinoma and is integrated into the surfactant protein A gene. *J. Virol.* 75:4239-4246.
13. **Deng. P.H.; Hian. Z.J.; Bai. H.M.; Deng. P.H.; Hian. Z.J.; Bai. H.M.**, 1996. Retrospective investigation of pulmonary adenomatosis of sheep in Xinjiang. *Chinese J. Vet. Med.* 22:3-5.
14. **Dunworth. D.L.** The respiratory system. En: *Pathology of domestic animals*. Eds. Jubb K.F., Kennedy P.C. and Palmer N., Vol 2, 4th ed. Academic Press Inc. San Diego, USA. pp 539-699, 1993
15. **García-Goti. M.; Gonzalez. L.; Cousens. C.; Cortabarría. N.; Extramiana. A.B.; Minguijon. E.; Ortiz. A.; De las Heras. M.; Sharp. J.M.**, 2000. Sheep pulmonary adenomatosis: characterization of two pathological forms associated with Jaagsiekte retrovirus. *J. Comp. Path.* 122:55-65.
16. **González. L.; Garcia-Goti. M.; Cousens. C.; Dewar. P.; Cortabarría. N.; Extramiana. A.B.; Ortin. A.; De Las Heras. M.; Sharp. J.M.**, 2001. Jaagsiekte sheep retrovirus can be detected in the peripheral blood during the prediagnostic period of sheep pulmonary adenomatosis. *J. Gen. Virol.* 82: 1355-1358.
17. **Gonzalez Quintana. H.; De Gea. G.; Vanella. G.; Mas. C.**. 1984. Diagnóstico histopatológico de la adenomatosis pulmonar ovina en la Provincia de Córdoba. *Rev. Med. Vet. (Bs. As.)* 65:6-12.
18. **Hecht. S.J.; Carlson. J.O.; DeMartini. J.**, 1994. Analysis of a type D retroviral capsid gene expressed in ovine pulmonary carcinoma and present in both affected and unaffected sheep genomes. *Virology* 202:480-484.
19. **Hecht. S.J.; Sharp. J.M.; De Martini. J.C.**, 1996. Retroviral aetiology of ovine pulmonary carcinoma: a critical appraisal. *Br. Vet. J.* 152:395-409.
20. **Hecht. S.J.; Stedman. K.E.; Carlson. J.O.; De Martini. J.C.**, 1996. Distribution of endogenous type B and type D sheep retrovirus sequences in ungulates and other mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93:3297-3302.
21. **Holland. M.J.; Palmarini. M.; Garcia-Goti. M.; Gonzalez. L.; McKendrick.I.; De Las Heras. M.**, 1999. Jaagsiekte retrovirus is widely distributed both in T and B lymphocytes of sheep with naturally and experimentally acquired pulmonary. *J. Virol.* 73:4004-4008.

22. **Juste. R.A.; De La Concha. A.**, 2001. Etiología del Maedi-Vjsna. *Ovis* 72:9-26.
23. **Kiran M.M.**, 1993. Koyunların pulmoner adenomatozisi üzerinde patolojik incelemeler. *Veteriner Fakültesi Dergisi, Selçuk Üniversitesi* 9: 41-45.
24. **Kwang. J.; Keen. J.; Rosati. S.; Tolari. E.**, 1995. Development and application of an antibody ELISA for the marker protein of ovine pulmonary carcinoma. *Veterinary-Immunology-and-Immunopathology* 47:323-331.
25. **Maeda. N.; Palmarini. M.; Murgia. C.; Fan H.**, 2001. Direct transformation of rodent fibroblasts by Jaagsiekte sheep retrovirus DNA. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA.* 98:4449-4454.
26. **Martin. W.B.; Scott. F.M.; Sharp. J.M.; Angus, K.W; Norval, M.**, 1976. Experimental production of sheep pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte). *Nature* 264: 183-185.
27. **Myer. M.S.; Huchzermeyer. H.F.; York. D.F.; Hunter. P.; Verwoerd. D.W.; Garnett. H.M.**, 1988. The possible involvement of immunosuppression caused by a lentivirus in the aetiology of Jaagsiekte and pasteurellosis in sheep. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 55:127-133.
28. **Ortin. A.; Minguijon. E.; Dewar. P.; Garcia. M.; Ferrer. L.M.; Palmarini. M.; Gonzalez. L; Sharp. J.M.; de las Heras. M.**, 1998. Lack of specific immune response against a recombinant capsid protein of Jaagsiekte sheep retrovirus in sheep and goats naturally affected by enzootic nasal tumor or sheep pulmonary adenomatosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 61, 229-237.
29. **Palmarini. M.; Dewar. P.; De Las Heras. M.; Inglis N.F.; Dalziel. R.G.; sharp. J.M.**, 1995. Epithelial tumour cells in the lungs of sheep with pulmonary adenomatosis are major sites of replication for Jaagsiekte retrovirus. *J.Gen. Virol.* 76:2731-2737.
30. **Palmarini. M.C.; Cousens. C.; Dalziel. R.G.; Bai. J.; Sredman. K.; De Martini. J.C.; Sharp. J.M.**, 1996. The exogenous form of Jaagsiekte retrovirus is specifically associated with a contagious lung cancer of sheep. *J. Virol.* 70:1618-1623.
31. **Palmarini. M.; Ho"and. M.J.; Cousens. C.; Dalziel. R. G.; Sharp. J. M.**, 1996. Jaagsiekte retrovirus establishes a disseminated infection of the lymphoid tissues of sheep affected by pulmonary adenomatosis. *J. Gen. Virol.* 77: 2991-2998.
32. **Palmarini. M.; Sharp. J.M.; De Las Heras. M.; Fan. H.** , 1999. Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J. Virol.* 73:6964-6972.
33. **Palmarini. M.; Sharp, M.; Lee, C.; Fan. H.**, 1999. In vitro infection of ovine celllines by Jaagsiekte sheep retrovirus. *J. Virol.* 73:10070-10078.
34. **Palmarini. M.; Datta. S; Omid. R.; Murgia. C.; Fan. H.**, 2000. The long terminal repeat of Jaagsiekte sheep retrovirus is preferentially active in differentiated cells of the lungs. *J. Virol.* 74:5776-5787.
35. **Palmarini. M.; Hallwirth. C.; York. D.; Murgia. C.; De Oliveira. T.; Spencer. T.; Fan. H.**, 2000. Molecular cloning and functional analysis of three type D endogenous retroviruses of sheep reveal a different cell tropism from that of the highly related exogenous Jaagsiekte sheep retrovirus. *J. Virol.* 74:8065-8076.
36. **Pálsson. P.A.**, Maedi-Visna of sheep in Iceland: Introduction of the disease to Iceland, clinical features, control measures, and eradication. In: Sharp J.M., Hoff-Jorgensen R. (eds): *Slow viruses in sheep, goats, and cattle.* Brussels, Commission of the European Communities, pp 3-19, 1985.
37. **Parker. B.N.; Wrath". A.E.; Saunders. R.W.; Dawson. M.; Done. S.H.; Francis. P.G.; Dexter. I.; Bradley. R.**, 1998. Prevention of transmission of sheep pulmonary adenomatosis by embryo transfer. *Vet. Rec.* 142:687-689.
38. **Perk. K.; Michalides. R.; Spiegelman. S.; Sholn. S.J.**, 1974. Biochemical and morphological evidence for the presence of an RNA tumor virus in pulmonary carcinoma of sheep (Jaagsiekte). *J. Natl. Can. Inst.* 46:525-537.
39. **Perk. K.; Hod. I.**, 1982. sheep lung carcinoma: an endemic analogue of a sporadic human neoplasm. *J. Natl. Cancer Inst.* 69:747- 749.
40. **Rai. S.K.; DeMartini. J.C.; Miller. A.D.**, 2000. Retrovirus vectors bearing Jaagsiekte sheep retrovirus Env transduce human cells by using a new receptor localized to chromosome 3p21.3. *J.Virol.* 74: 4698-4704.
41. **Rai, S.K.; Duh. F.M.; Vigdorovich. V.; Danilkovitch-Miagkova. A.; Lerman. M.I.; Miller. A.D.**, 2001. Candidate tumor suppressor HYAL2 is a glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored cell-surface receptor for Jaagsiekte sheep retrovirus, the envelope protein of which mediates oncogenic transformation. *Proc. Natl.Acad. sci. USA.* 98: 4443-4448.

42. **Rajya, D.R.; Singh. C.M.**, 1962. The pathology of pneumonia and associated respiratory disease of sheep and goats. I. Occurrence of jagzieckte in sheep and goats in India. *Am. J.Vet. Rec.* 104:61-67.
43. **Rosadio. R.; Sharp. J.M.**, 1992. Leukocyte frequency alterations in sheep with naturally and experimentally induced lung cancer. *Med. Vet.* 9:49-51.
44. **Rosati. S.; Pittau. M.; Alberti. A.; Pozzi. S.; York. D.F.; Sharp. J.M., Palmarini M.**, 2000. An accessory open reading frame (orf-x) of Jaagsiekte sheep retrovirus is conserved between different virus isolates. *Virus Res.* 66: 109-116.
45. **Scott. P.R.; Gessert. M.E.**, 1998. Ultrasonographicmination of the ovine thorax. *Vet. J.* 155:305-310.
46. **Sharp. J. M.; Angus. K. W.; Gray. E. W.; Scott, F. M.**, 1983. Rapid transmission of sheep pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte) in young lambs. *Arch. Virol.* 78, 89-95.
47. **Sharp, J.M.; Herring. A.J.** , 1983. sheep pulmonary adenomatosis: demonstration of a protein which cross-react with the major core proteins of Mason-Pfizer monkey virus and mouse mammary tumour virus. *J. Gen. Virol.* 64:2323-2327.
48. **Sharp. J.M.; Angus. K.W.; Jassim. F.A.**, 1986. Experimental transmission of sheep pulmonary adenomatosis to a goat. *Vet. Rec.* 119: 245.
49. **Sharp. J.M.; Angus. K.W.** Sheep pulmonary adenomatosis: clinical, pathological and epidemiological aspects. En: *Maedi-visna and related lentiviruses (Developments in Veterinary Virology)*, Petursson, G. y Hoff Jorgensen, R. (eds), pp 157-75. Kluwer Academic, Boston, 1987.
50. **Sharp. J.M.; De las Heras. M.** Contagious respiratory tumors. En: *Diseases of sheep*, Martin W.B. y Aitken I.D (eds), Blakwell science, Oxford, pp 181-186, 2000.
51. **Sigurdsson. B.**, 1954. Progressive pneumonia of sheep: an epizootiological and pathological study. *British Veterinary Journal* 110, 225-270.
52. **Smith. M.C.; Sherman. D.M** Goat medicine. Lea & Febiger, Pennsylvania, USA. Pp 620.; 1994.
53. **Spath. E.J.A.; Kühne. G.I.; Echaide. I.E.; Habich. G.E.; Odeon. A.**, 1988. Adenomatosis pulmonar ovina (Jaagsiekte) en el altiplano jujeño. *Rev. Med. Vet. (Bs. As.)* 69:238-246.
54. **Tustin, R.C.; Williamson. A.L.; York. D.F.; Verwoerd. D.W.**, 1988. Experimental transmission of jaagsiekte (ovine pulmonary adenomatosis) to goats. *Onderstepoort J Vet Res.* 55(1): 27-32.
55. **Verwoerd. D.W.; Williamson. A.N.; De Villiers, E.M.**, 1980. Aethyology of Jaagsiekte: transmission by means of subcellular frac- tions and evidence for the involvement of a retrovirus. *On4erstepoort Journal of Veterinary Research* 47:275-280.
56. **Verwoerd. D.W.** Jaagsiekte (ovine pulmonary adenomatosis) virus. In Z. Dinter and B. Morein (ed.), *Virus infections of ruminants*.Eise- vier Science Publishers, New York, N. Y., p.453-463, 1990.
57. **York. D.F.; Vigne. R.; Verwoerd. D.W.; Querat. G.**, 1991. Isolation, identification, and partial cADN cloning of genomic RNA of Jaagsiekte retrovirus, the ethiological agent of sheep pulmonary adenomatosis. *J. Virol.* 65:5061-5067.
58. **York, D.F.; Vigne. R.; Verwoerd. D.W.; Querat. G.**, 1992. Nucleotide sequence of the Jaagsiekte retrovirus, an exogenous and endogenous type D and B retrovirus of sheep and goats. *J. Virol.* 66:4930-4939.