



**PAPILOMATOSIS BOVINA: EPIDEMIOLOGÍA Y DIVERSIDAD DE
PAPILOMAVIRUS BOVINOS (BPV)
BOVINE PAPILOMATOSIS: EPIDEMIOLOGY AND DIVERSITY OF
BOVINE PAPILOMAVIRUS (BPV)**

**Vázquez Díaz, Rocío¹; Escudero Duch, Clara¹; Doménech Gómez, Ana²;
Gómez-Lucía Duato, Esperanza²; Benítez Rico, Laura¹.**

¹ Departamento de Microbiología-III. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid. ² Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. **Correspondencia del autor:** lbenitez@bio.ucm.es

RESUMEN

La papilomatosis bovina es una enfermedad del ganado vacuno caracterizada por la presencia de papilomas y fibropapilomas, especialmente en piel y ubres. Está originada por la infección por papilomavirus bovinos (BPV), virus desnudos de la familia *Papillomaviridae*. Son virus epiteliotrópicos, aunque se ha detectado su presencia en sangre, leche, orina y semen. Presentan alta diversidad viral, reconociéndose hasta la fecha 13 tipos (BPV-1 a BPV-13). Aunque originalmente se describieron en ganado vacuno, algunos genotipos (BPV-1 y BPV-2) se han asociado al desarrollo de papilomas en búfalos, cebras, jirafas y yaks. Algunos genotipos se han relacionado asimismo con el desarrollo de tumores en tracto gastrointestinal y cáncer de vejiga urinaria en ganado bovino y con sarcoides equinos. La infección por BPV se ha descrito en diferentes zonas del mundo, aunque no todos los genotipos presentan la misma prevalencia. Los trabajos más recientes muestran una elevada incidencia de infecciones múltiples.

Palabras clave: papilomavirus bovinos, BPV, genotipos, papilomas, fibropapilomas, *Bos taurus*, epidemiología, prevalencia.

ABSTRACT

Bovine papillomatosis is a cattle disease characterized by the presence of papillomas and fibropapillomas. It is caused by the infection of bovine papillomavirus (BPV), naked viruses of the family *Papillomaviridae*. They are epithelotropic viruses, although they have also been detected in blood, milk, urine and seminal fluid. They present high viral diversity, and up to date 13 types are recognized (BPV-1 a BPV-13). Although they were originally described in cattle, some genotypes (BPV-1 and BPV-2) have been associated with the development of papillomas in buffaloes, zebras, giraffes and yaks. Some genotypes also have been associated with the development of tumors in the gastrointestinal tract and in the urinary bladder in cattle, and with equine sarcoids. BPV infection has been described in different areas of the world, although not all genotypes have the same prevalence. Recent studies show a high incidence of multiple infections.

INTRODUCCIÓN

Las verrugas o papilomas se han observado en animales durante siglos. El primer papilomavirus (PV) animal identificado fue en la década de los años 30 por Richard Shope (Shope y Hurst, 1933), que caracterizó la naturaleza transmisible de los papilomas cutáneos de conejos de Florida (*Sylvilagus floridanus*). Desde entonces se han aislado y caracterizado a nivel molecular hasta 68 tipos de PV en mamíferos no humanos, 3 en aves y 3 en reptiles, mientras sólo en el ser humano se han identificado hasta ahora más de 150 genotipos (Bernard et al., 2010).

Los PV son virus desnudos, con estructura icosaédrica compuesta de 72 capsómeros tanto hexavalentes como pentavalentes. Se encuadran en la familia *Papillomaviridae* recientemente escindida de la antigua familia *Papovaviridae*, y actualmente se reconocen 29 géneros que incluyen 69 especies (Bernard et al., 2010).

En mamíferos, se han descrito numerosas especies de PV en primates no humanos (actualmente se reconocen 4 especies), ganado vacuno (BPV), ovejas y cabras (OPV y ChPV), caballos (EcPV), conejos (OcpV, SfpV), perros y gatos domésticos y felinos salvajes (6 especies), ciervos, corzos, renos y alces (OvpV, CcaPV, RtpV y AapV, respectivamente), jabalíes (SspV), osos polares (UmpV), mapaches (PIPV), cetáceos como marsopas, manatíes y delfines (PspV, TmpV y TtpV, respectivamente), murciélagos (RapV) y en diversos roedores donde se han descrito hasta 6 especies diferentes (Bernard et al., 2010).

Los papilomavirus bovinos (BPV) se caracterizan por una alta diversidad viral y, hasta la fecha, se reconocen 13 tipos de BPV nombrados desde BPV-1 a BPV-13, éste último

descrito en 2012 (Lunardi et al., 2012). Se concentran en tres de los 29 géneros descritos en la familia *Papillomavirus* (*Deltapapillomavirus*, *Epsilonpapillomavirus* y *Xipapillomavirus*) (Bernard et al., 2010) (**Tabla 1**) y los análisis filogenéticos realizados con la proteína más abundante de la cápsida (L1) muestran que se agrupan en al menos 3 cluster (Freitas et al., 2011). En cambio cuando se analizan genes tempranos parece que las inferencias filogenéticas podrían variar considerablemente (García-Vallvé et al., 2005). A pesar de ello, según sugieren Freitas y colaboradores, probablemente la variedad de tipos, subtipos y variantes podría ser mucho más amplia que la descrita hasta la actualidad, incluso similar a lo descrito en el hombre, lo que condicionaría la representatividad de cada uno de los tipos de PV (Freitas et al., 2011).

Tabla 1. Se muestran los tipos de BPV de secuencia completa con su números de acceso a Genbank, lesiones que producen (FC: fibropapilomatosis cutánea, PC: papilomatosis cutánea, PP: papilomatosis en pene, PR: papilomatosis reticular o de rumen; PS: Piel sana; PU: papilomatosis en ubres), procesos oncogénicos asociados (CVU: cáncer de vejiga urinaria; CTG: cáncer de tracto gastrointestinal), hospedadores en los que se ha descrito, genes no presentes, similitud de L1 de cada genotipo respecto a L1 de BPV-1, género de la familia al que pertenece y referencias correspondientes al número de acceso.

Nº acceso	Tipo	Tipo de lesión	Procesos oncogénicos	Hospedador	Genes ausentes	Similitud L1 con BPV-1 (%)	Género	Referencias
X02346 AB626705	BPV-1	FC/PP/PU	CVU	Vaca/Caballo/Búfalo/ Asno/Cebra/Jirafa/ Antílope/Yak	E8	-	<i>Deltapapillomavirus</i>	Chen et al, 1982 Hatama et al., 2011
M20219	BPV-2	PC/PU	CVU	Vaca/Caballo/Búfalo/ Cebra/Yak	E5	83,1	<i>Deltapapillomavirus</i>	No publicado
AJ620207 AF486184	BPV-3	PS/ PU		Vaca	E6/E5	45,4	<i>Xipapillomavirus</i>	Coggins et al., 1985 Terai et al., 2002
X05817 X59063	BPV-4	PU	CTG	Vaca	ninguno	43,7	<i>Xipapillomavirus</i>	Patel et al., 1987
AJ620206 AF457465	BPV-5	PU		Vaca/Caballo	E8/E4/E5	53,1	<i>Epsilonpapillomavirus</i>	Coggins et al., 1985 Terai et al., 2002
AJ620208	BPV-6	PU		Vaca	E6/E5	44,4	<i>Xipapillomavirus</i>	Coggins et al., 1985
DQ217793 NC_007612	BPV-7	PS/PU		Vaca	E8/E5	40,8	No clasificado	Ogawa et al., 2004 Ogawa et al., 2007
DQ098913 DQ098917	BPV-8	PC/PS		Vaca/Caballo/Bisonte	E8	56,6	<i>Epsilonpapillomavirus</i>	Tomita et al., 2007
AB331650	BPV-9	PS/PU		Vaca/Caballo	E6/E8/E4	43,5	<i>Xipapillomavirus</i>	Hatama et al., 2008
EU360723 AB331651	BPV-10	PS/PU		Vaca	E6/E8	39,1	<i>Xipapillomavirus</i>	Ogawa et al., 2004 Hatama et al., 2008
AB543507	BPV-11	PC/PU		Vaca/Búfalo	E6/E8	45,0	<i>Xipapillomavirus</i>	Hatama et al., 2011
JF834523	BPV-12	PR		Vaca/Búfalo	E6/E5	43,5	<i>Xipapillomavirus</i>	Zhu et al., 2012
JQ798171	BPV-13	PC/PS		Vaca	E8	83,9	<i>Deltapapillomavirus</i>	Lunardi et al., 2012

Aunque las infecciones causadas por papilomavirus en ganado bovino suelen originar poco daño, ya que por lo general suelen desaparecer de forma espontánea, en ocasiones su efecto antiestético o los problemas derivados de sobreinfecciones en las lesiones y dificultades del ordeño cuando los papilomas aparecen en las ubres, pueden ocasionar serias complicaciones en los rebaños. Además la relación de algunos genotipos de BPV con el desarrollo de lesiones cancerígenas y el incremento considerable en los últimos años de la biodiversidad de PV bovinos a nivel mundial, justifica el interés veterinario de estos virus.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones originadas por papilomavirus bovinos se han descrito a lo largo de todo el mundo, aunque no todos los genotipos presentan la misma prevalencia (**Figura 1**). Los genotipos BPV-1 y BPV-2 son los más prevalentes en todo el mundo y los de más amplia distribución, aunque se necesitarían más estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia real de los genotipos más escasamente representados.

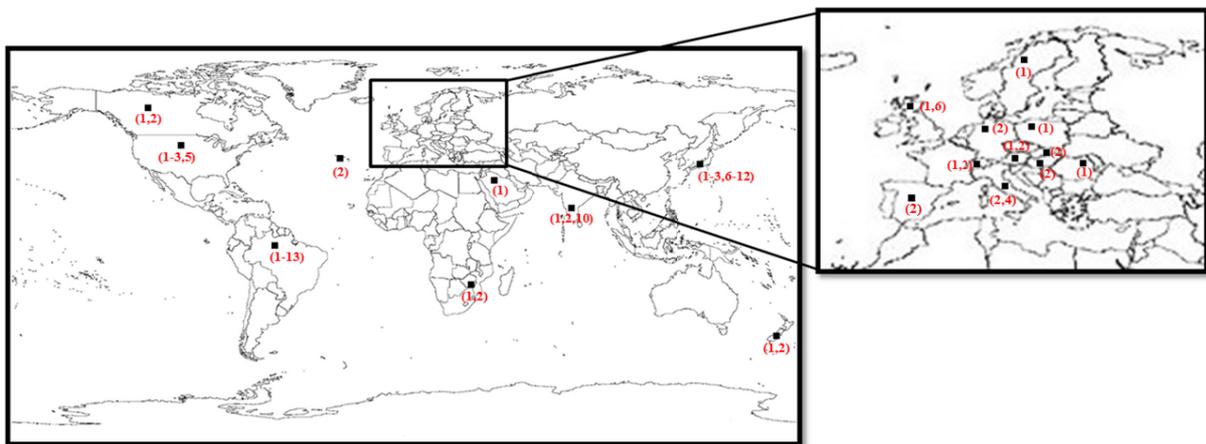


Figura 1: Distribución mundial de los genotipos de papilomavirus bovinos BPV-1 a BPV-13 descritos en artiodáctilos y perisodáctilos, asociados tanto al desarrollo de papilomas y fibropapilomas como a tumoraciones en vejiga urinaria y tracto gastrointestinal. Los números indican los genotipos identificados en cada país. Para las referencias concretas, ver el texto.

BPV-1 se ha descrito en Arabia Saudí (Elzein et al., 1991), Nueva Zelanda (Munday y Knight, 2010), Brasil (Carvalho et al., 2012; Silva et al., 2010), India (Pangty et al., 2010), Japón (Ogawa et al., 2004; Hatama et al., 2011) y Suecia (Ahola et al., 1983). **BPV-2** en Alemania (Pawellek et al., 2002), Brasil (Wosiacki et al., 2006; Silva et al., 2010; Carvalho et al., 2012; da Silva et al., 2012), India (Pangty et al., 2010; Pathania et al., 2011; Somvanshi et al., 2012), Japón (Hatama et al., 2011), Italia (Roperto et al., 2012), Portugal (Resendes et al., 2011), Rumania (Balcos et al., 2008), Nueva Zelanda (Munday y Knight, 2010) y España (manuscrito en preparación). Ambos genotipos también se han descrito en Austria, Suiza,

Polonia, Reino Unido, Canadá y USA, aunque sólo asociados a sarcoides equinos (Carr et al., 2001; Chambers et al., 2003; Haralambus et al., 2009; Szczerba-Turek et al., 2010; Wobeser et al., 2010; Brandt et al., 2011). Igualmente los tipos 1 y 2 han sido detectados en papilomas cutáneos y digestivos en búfalos y yaks en la India (Silvestre et al., 2009; Pangty et al., 2010; Somvanshi et al., 2012) y en sarcoides equinos y fibropapilomas observados en cebras, jirafas y antílopes en Sudáfrica (van Dyk et al., 2009 y 2011).

Los genotipos **BPV-3**, **BPV-7**, **BPV-8**, **BPV-9**, **BPV-11** y **BPV-12** se han identificado únicamente en Japón y Brasil (Maeda et al., 2007; Ogawa et al., 2007; Tomita et al., 2007; Hatama et al., 2008; Hatama et al., 2011; Carvalho et al., 2012; da Silva et al., 2012; Zhu et al., 2012). También se ha asociado al desarrollo de papilomas en un bisonte europeo nacido en Italia y liberado en Eslovaquia (Tomita et al., 2007).

BPV-4 ha sido diagnosticado en Brasil (Carvalho et al., 2012) e Italia (Borzacchiello et al., 2003). **BPV-5** en Brasil (Carvalho et al., 2012) y **BPV-6** se ha identificado en Brasil (Carvalho et al., 2012; Silva et al., 2010; da Silva et al., 2012), en Reino Unido (Jarrett et al., 1984) y en Japón (Maeda et al., 2007). **BPV-10** se ha encontrado en ganado bovino de Brasil (Carvalho et al., 2012), India (Rai et al., 2011) y Japón (Maeda et al., 2007; Hatama et al., 2008). El último BPV descrito en la base de datos hasta la actualidad ha sido **BPV-13** encontrado en Brasil (Lunardi et al., 2012), aunque se han descrito además algunos potenciales nuevos tipos, aún hoy pendientes de clasificación (Antonsson y Hansson, 2002; Ogawa et al., 2004; Claus et al., 2008).

A la vista de lo expuesto se deduce que el mayor número de registros publicados proceden de Brasil y de Japón. En Brasil, uno de los principales productores mundiales de carne de vacuno y sexto productor mundial de leche, se ha invertido un gran esfuerzo en el estudio de las tumoraciones benignas y malignas asociadas a la infección con BPV y es el único país donde se han descrito todos los tipos conocidos hasta ahora.

La mejora de las técnicas moleculares de detección ha puesto de manifiesto la existencia de frecuentes infecciones múltiples con hasta cuatro tipos de BPV. La existencia de co-infecciones con diversos genotipos podría explicar la existencia de infecciones persistentes, lo que podría conllevar una caída de la respuesta inmune y, por tanto, a la ausencia de la regresión en las lesiones (Freitas et al., 2011). Los trabajos más recientes indican que la existencia de co-infecciones podría ser más frecuente de lo que inicialmente se consideró. Según Carvalho y colaboradores (Carvalho et al., 2012), el 89% de las 72 muestras analizadas de papilomas cutáneos en vacas en Brasil presentaban infecciones por al menos 2 o 3 genotipos, siendo la combinación más frecuente la de los tipos 2/3 o 2/3/10. Igualmente, el

análisis de 42 biopsias de papilomas cutáneos bovinos en Alemania mediante técnicas de genotipado múltiple ha mostrado que la mayoría de las muestras presentaban infecciones de hasta cinco tipos en la misma lesión (Schmitt et al., 2010). Se desconoce si la infección con un BPV podría favorecer la infección posterior con otros genotipos, ni si todos son transcripcionalmente activos o algunos de ellos se encuentran en forma latente. En este sentido los PV animales parecen tener un comportamiento similar a los PV humanos, ya que se ha descrito la existencia de frecuentes infecciones múltiples en lesiones o incluso la detección simultánea de varios genotipos en piel sana (Antonsson et al., 2002; Bosch et al., 2008).

ORGANIZACIÓN GENÓMICA DE BPV Y PRODUCTOS GÉNICOS

Los viriones constan de una sola molécula de DNA de doble cadena circular, covalentemente cerrada, con un tamaño de aproximadamente 8 Kpb, que forman complejos con histonas celulares (Borzacchiello y Roperto, 2008). En general, el contenido de C+G de los genomas de la mayoría de los PV es de aproximadamente el 42% (Lambert y Collins, 2008).

Una característica de su organización genómica es que todos los marcos de lectura abierta están situados en la misma hebra de DNA y algunos son solapantes. Se ha descrito la existencia de hasta 8 genes tempranos (E1 a E8), aunque no todos están presentes en todos los tipos, y dos genes tardíos que codifican las proteínas que componen la cápsida, L1 (proteína mayoritaria) y L2 (proteína minoritaria) (Figura 2).

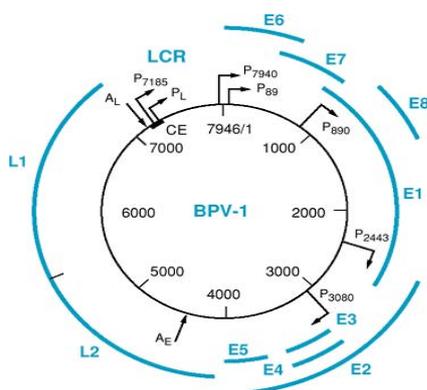


Figura 2: Mapa genómico de BPV-1. Los números dentro del círculo indican las posiciones nucleotídicas. Los marcos de lectura abierta tempranos (E) y tardíos (L) se representan en azul como áreas fuera del genoma circular de doble cadena. La región LCR, que contiene el origen de replicación del DNA, se sitúa entre los nucleótidos 7.911 a 22 y contiene un *enhancer* o activador transcripcional constitutivo (CE). Únicamente se transcribe una hebra, y se produce hacia la derecha. Los promotores tempranos (Pn, donde n es la posición aproximada del sitio de iniciación) se indican con flechas. PL es el promotor tardío localizado entre los nucleótidos 7.162 y 7.256. Los sitios de poliadenilación de los transcritos tempranos (AE) y tardíos (AL) se encuentran en los nucleótidos 4.203 y 7.175, respectivamente. (Reproducida de Howley y Lowy, 2007).

La región temprana del genoma viral codifica diversas proteínas reguladoras, dependiendo del tipo de BPV, incluidas las proteínas virales que son necesarias para iniciar la replicación y transcripción vírica, así como la transformación celular. Los genes E1, E2 y E7 son los únicos que se encuentran presentes en todos los tipos de BPV descritos hasta la fecha.

La proteína E1 es una helicasa que se ensambla en complejos dihexaméricos (implicada en el proceso de replicación del genoma vírico), siendo la única enzima de origen viral implicada en el proceso de replicación, ya que el resto de enzimas y proteínas necesarias son aportadas por el propio hospedador (Stenlund et al., 2003). La proteína E2 desempeña una doble función, ya que actúa como una proteína reguladora de la transcripción viral, capaz de unirse a una secuencia de la región LCR denominada E2BS (*E2 binding site*), pero además esta unión evita la activación del promotor situado corriente arriba de los genes E6 o E7, controlando su expresión (Chow et al., 2010).

El gen E3 es el menos representado, ya que sólo está presente en dos de los 13 tipos de BPV descritos (BPV-2 y BPV-4). No se ha sugerido ningún papel específico para esta proteína y su presencia no parece clara.

La proteína E4 está presente en todos los tipos con excepción de BPV-5 y BPV-9. Se trata de una proteína muy pequeña (50 a 190 aminoácidos), que se transcribe conjuntamente con E1. Tanto la proteína como su mRNA son los productos virales más abundantes en la célula infectada, aunque su función en el ciclo viral aún no ha sido completamente dilucidada.

Las proteínas E5, E6, E7 y E8 están implicadas en procesos carcinogénicos y se consideran oncoproteínas. Han sido ampliamente estudiadas (especialmente las dos últimas) tanto en PV bovinos como en humanos. E6 interacciona con el factor CBP/p300 requerido por la p53 (Zimmerman et al., 2000). La proteína E7 se une al factor p600 asociado a la proteína del retinoblastoma y parece cooperar con E5 y E6 para llevar a cabo la transformación celular (Bohl et al., 2001; Corteggio et al., 2011). La proteína E7 está presente en todos los BPV descritos, mientras que las proteínas E5, E6 y E8 suelen combinarse entre sí. La combinación de E5/E6 está presente en los tipos BPV-1, BPV-8 y BPV-13, mientras la E6/E8 sólo se ha descrito en el tipo BPV-2. Los demás (BPV-3, BPV-5, BPV-6, BPV-7, BPV-9, BPV-10, BPV-11, BPV-12) codifican sólo una de las tres (E5 o E6 o E8).

La expresión tardía conduce a la síntesis de las dos proteínas que conforman la cápsida. La proteína L1, la más abundante con 360 copias y un tamaño medio de 520 aminoácidos, se ha utilizado para la construcción de los árboles filogenéticos y la clasificación de los PV, tanto humanos como animales. Cuando la homología de secuencia nucleotídica del gen que codifica la proteína L1 es inferior al 60%, se habla de géneros diferentes. Las especies comparten el 60-70% de homología y se habla de tipos diferentes si la homología está entre el 71 y el 89%. La existencia de subtipos y variantes, que se han descrito fundamentalmente en PV que infectan al hombre, se define con homologías del 90-98% (de Villiers et al., 2004).

La proteína L2 presenta sólo 12 copias por cápsida, y aunque inicialmente se pensó que su única función era la morfogénesis viral, recientemente se ha descrito su participación en la migración del DNA viral de algunos tipos de papilomavirus humanos al núcleo de la célula infectada, mediante su interacción con la red de microtúbulos (Sapp y Bienkowska-Haba, 2009).

Además, en el genoma se distingue una región reguladora, no codificante, denominada comúnmente LCR (*Long Control Region* o Región Larga de Control) o URR (*Upstream regulatory region*). Contiene el origen de replicación del DNA vírico, así como los elementos importantes del control de la transcripción (Lambert y Collins, 2008). La longitud de esta región es variable (entre 185 y 941 nucleótidos en BPV) y se sitúa entre el extremo 3' del último ORF tardío y el 5' del primer ORF temprano (Borzacchiello y Roperto, 2008).

PATOGENIA Y TRANSMISIÓN DE LA PAPILOMATOSIS BOVINA

Estos virus son agentes causantes de infecciones en diferentes órganos del ganado bovino dando lugar a papilomas y fibropapilomas, también conocidos como “verrugas”. Estas lesiones se desarrollan como pequeños crecimientos nodulares en la piel, que en la mayoría de los casos acaban necrosándose y desprendiéndose.

El análisis histopatológico muestra, en el caso de papilomas, un crecimiento epitelial bien diferenciado con evidente hiperplasia, mostrando acantosis e hiperqueratosis con tendencia al crecimiento de formaciones tubulares de queratina. Se suele observar vacuolización nuclear en el estrato espinoso de la dermis (coilocitosis), presencia de núcleos vacíos y otros cuerpos de inclusión (Figura 3).

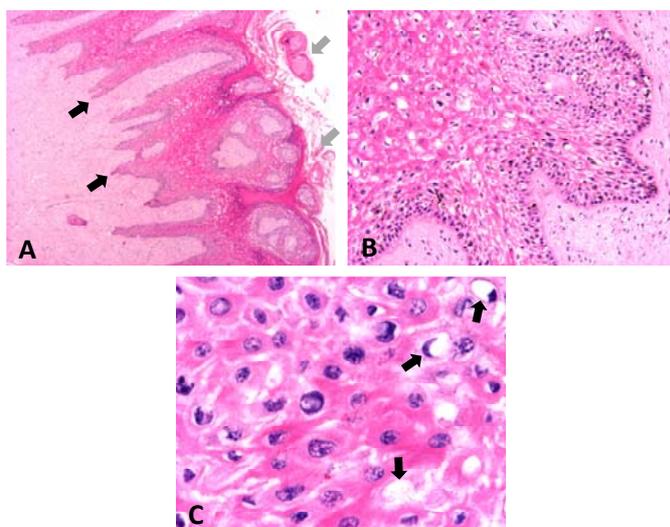


Figura 3: Análisis histopatológico de una biopsia de papiloma de vacuno mediante tinción por EH (eosina-hematoxilina) (manuscrito en preparación). (A) Se observa un crecimiento epitelial bien diferenciado con epidermis engrosada (acantosis) que emite proyecciones digitales hacia la dermis (que se indican con flechas negras). Se aprecia también hiperqueratosis y crecimiento de formaciones tubulares de queratina (indicados con flechas grises). En el estrato espinoso dérmico en detalle (B y C) se aprecia vacuolización nuclear, con presencia de núcleos vacíos que se indican con flechas en C. (Ax2; Bx10; Cx40). En la lesión se aisló BPV-2. Fuente: Manuel Pizarro (HCV, Facultad de Veterinaria de la UCM).

En la fibropapilomatosis cutánea se observa la presencia de proliferaciones exofíticas de la epidermis y de la dermis subyacente. Se caracteriza por el crecimiento excesivo de fibroblastos del tejido conjuntivo, en contraste con el papiloma que tiene menor proporción fibroblástica (escaso tejido dérmico) y mayor cantidad de tejido epitelial.

Papilomas y fibropapilomas pueden ocurrir en diferentes órganos como piel, pezuñas, glándulas mamarias, tracto gastrointestinal superior y genitales (vulva, pene y prepucio). Los diferentes genotipos de papilomavirus bovinos se relacionan con un tipo específico de lesión.

Las verrugas son bastante comunes en bovinos jóvenes, pero generalmente producen poco daño y desaparecen espontáneamente (Jelínek y Tachezy, 2005). Se ha relacionado el estrés como posible desencadenante de la enfermedad, causado por instalaciones inadecuadas o desnutrición. Los animales con lesiones extensas pueden sufrir alteraciones en el estado general, pudiendo producirse además la infección bacteriana secundaria de las verrugas, así como invasiones producidas por insectos que pueden producir miasis, que complican el cuadro. Las verrugas en los pezones y las ubres de las vacas pueden dificultar el ordeño, pero además la infección puede extenderse a lo largo del perineo y la parte inferior del cuerpo y si ocurre una distorsión de los conductos de la leche y una mastitis, los terneros pueden ser incapaces de mamar de forma correcta (Borzacchiello y Roperto, 2008). Cuando los fibropapilomas se localizan en las pezuñas en el espacio interdigital, cojinetes y talones, son dolorosos y pueden provocar desde cojeras hasta postración.

Pero, en ocasiones, los animales inmunocomprometidos pueden no ser capaces de eliminar la infección, por lo que ésta se vuelve persistente y las lesiones se extienden. La existencia de infecciones persistentes de PV tiene además elevado riesgo de progresar a cáncer. En este sentido el único co-factor identificado hasta ahora en los procesos carcinogénicos asociados a la infección por BPV es la ingestión de helechos del género *Pteridium*. Las frondes del helecho contienen elevadas cantidades del flavonoide quercetina y del norsesquiterpeno ptaquilósido, que pueden actuar como agentes mutágenos produciendo alquilaciones y roturas del DNA y reordenamientos cromosómicos (Campo, 1997). Los animales que consumen la planta de forma reiterada pueden desarrollar una intoxicación crónica conocida como Hematuria Enzoótica Bovina (HEB), y frecuentemente desarrollan cáncer de vejiga urinaria (tanto de origen epitelial como mesenquimal) y de tracto gastrointestinal superior. Se ha especulado que la presencia latente del virus y la inmunosupresión debida a las sustancias cancerígenas del helecho podrían activar la transformación de células bovinas con el virus y la transcripción viral de oncoproteínas E6 y E7, pudiendo producirse una transformación maligna (Borzacchiello y Roperto, 2008). Se ha

relacionado específicamente el genotipo BPV-4 con el desarrollo de tumores gastrointestinales (Borzacchiello et al., 2003; Tsirimonaki et al., 2003) y el genotipo BPV-2 con el cáncer de vejiga urinaria (Campo et al., 1992; Wosiacki et al., 2006; Balcos et al., 2008; Pathania et al., 2011; Resendes et al., 2011; Roperto et al., 2012). La detección de BPV-2 en muestras de sangre de animales que sufren HEB y cáncer de vejiga urinaria sugiere que las células sanguíneas de sangre periférica podrían actuar como reservorio del virus (Wosiacki et al., 2006).

Aunque parece aceptado que el virus se propaga con la sangre o exudados infectados a través de la piel y también mediante vectores mecánicos o fómites, se sabe poco sobre su transmisión. Así, aunque los PV son considerados virus epiteliotrópicos, se ha detectado la presencia de BPV en diversos fluidos del ganado vacuno como sangre, leche, orina o semen (Yagui et al., 2006 y 2008; Diniz et al., 2009; Lindsey et al., 2009). Esta situación provoca que las poblaciones estabuladas sean más vulnerables a la diseminación del virus (Nasir y Campo, 2008; Reza, 2008). Además, la detección de BPV-1, BPV-2 y BPV-4 en útero, líquido amniótico y placenta se ha relacionado con la posible transmisión vertical de este virus, que podría ser la causa de abortos o anomalías en el feto.

Un estudio reciente confirmó la presencia de BPV-2 en células de espermatozoides congelado comercial en Brasil (Silva et al., 2011), aunque aparentemente no fue una causa de reducción de la función espermática. Se trata del primer registro de DNA de BPV-2 en semen congelado comercial, y este hallazgo resulta particularmente importante en relación con el uso generalizado de semen congelado en la industria de inseminación artificial.

DIVERSIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PAPILOMAVIRUS BOVINOS

Los papilomavirus bovinos son, junto con los de cercopitecos, los PV animales en los que se ha descrito un mayor número de genotipos (BPV-1 a BPV-13), aunque todos se engloban en tres géneros de la familia. Hasta finales del año 2012 las secuencias completas de BPV del banco de datos del GenBank representan menos del 10% del total de entradas. En cambio, el número de secuencias parciales de BPV introducidas es mucho más amplio y se ha incrementado considerablemente en los últimos años (el 43% se han introducido desde 2010). El mayor número de registros corresponde a los tipos BPV-1 y BPV-2 (conjuntamente representan el 65% del total de entradas). Más del 70% de las secuencias corresponden a las regiones E2, E5 y L1.

Los papilomavirus bovinos se han descrito tradicionalmente en vacas y toros (*Bos taurus*), especialmente en vacas frisonas (raza Hosltein), aunque en muchos registros del banco de datos no hay datos específicos sobre el hospedador.

La infección por *Deltapapillomavirus* (BPV-1, BPV-2 y BPV-13) conduce a la formación de papilomas y fibropapilomas principalmente en piel y en genitales, (Borzacchiello, 2008). BPV-1 fue el primer papilomavirus bovino en descubrirse (Chen et al., 1982), convirtiéndose así en el prototipo molecular de PV. BPV-2 está asociado también a tumores de vejiga urinaria (Pathania et al., 2011). BPV-13, aislado de un papiloma cutáneo de una oreja de una vaca en el sur de Brasil, es el último genotipo de BPV descrito hasta la actualidad (Lunardi et al., 2012).

Los *Xipapillomavirus* (BPV-3, BPV-4, BPV-6, BPV-9, BPV-10, BPV-11 y BPV-12) están relacionados con papilomas cutáneos (Maeda et al., 2007; Borzacchiello y Roperto, 2008; Hatama et al., 2011; Carvalho et al., 2012; Zhu et al., 2012). BPV-4, caracterizado molecularmente en 1987 (Patel et al., 1987), se ha relacionado en ganado bovino con carcinoma ocular de células escamosas (Ford et al., 1982) y con papilomas esofágicos y tumores de tracto digestivo (Borzacchiello et al., 2003; Tsirimonaki et al., 2003). El genotipo 6 se ha relacionado con la aparición de papilomas aplanados en forma de hoja en las ubres (Jarret et al., 1984). BPV-9 y BPV-10 también están asociados a papilomas de epitelio escamoso de la ubre (Borzacchiello y Roperto, 2008; Hatama et al., 2008; Roperto et al., 2012). En el caso de BPV-11, fue descubierto en lesiones de fibropapilomas en mamas de ganado bovino en Japón (Hatama et al., 2011). La tumorigenicidad de este virus es actualmente incierta. El genotipo BPV-12 ha sido caracterizado en Japón (Zhu et al., 2012) a partir de un papiloma epitelial localizado en la lengua de una vaca infectada.

Los *Epsilonpapillomavirus* (BPV-5 y BPV-8) se han descrito asociados a fibropapilomas y papilomas epiteliales (Tomita et al., 2007). BPV-5 induce fibropapiloma de tipo “grano de arroz” (Terai et al., 2002).

El único que no se encuentra clasificado en ningún género es BPV-7, que según Ogawa y colaboradores (Ogawa et al., 2007) debe ser clasificado como un género nuevo de la familia *Papillomaviridae* ya que presenta una baja similitud con los tres géneros donde se sitúan los papilomavirus bovinos descritos hasta ahora. Este genotipo se aisló de un papiloma cutáneo y de piel de ubre sana, lo que indica que podría producir infecciones latentes o subclínicas con ausencia de signos clínicos de enfermedad.

Algunos genotipos, como BPV-3, BPV-7 a BPV-10 y BPV-13, y otros aún no clasificados (BAPV3 a BAPV9), se han detectado también en piel sana (Antonsson y Hansson, 2002; Ogawa et al., 2004; Claus et al., 2008).

Aunque es conocido que los PV son virus específicos de especie, se ha descrito la existencia de infecciones por BPV en hospedadores filogenéticamente bastante distantes. Dentro del grupo de los artiodáctilos, los papilomavirus bovinos de tipo 1 y 2 se han aislado en fibropapilomas cutáneos y vulvares en búfalos de agua (*Bubalus bubalis*) (Silvestre et al., 2009; Pangty et al., 2010) y en yaks (*Bos mutus*) (Genbank, acc. HE603637 a HE603640; no publicado), ambos en la India. Incluso se ha documentado la presencia de BPV en tumores de vejiga urinaria en búfalos de forma similar al vacuno (Somvanshi, 2011). El tipo 1 (BPV-1) se ha aislado también en jirafas (*Giraffa camelopardalis*) y antílopes sable (*Hippotragus niger*), en Sudáfrica (van Dyk et al., 2011).

La infección por papilomavirus bovinos ha sido ampliamente descrita en caballos, especialmente asociados al desarrollo de sarcoides, papilomas cutáneos y cánceres de pezuña. Son numerosas las citas bibliográficas sobre el tema, identificándose los tipos BPV-1 y BPV-2 y algunas variantes de estos tipos a lo largo de todo el mundo (Austria, Hungría, Suiza, Polonia, Reino Unido, Canadá y Sudáfrica) (Otten et al., 1993; Campo, 2003; Bogaert et al., 2008; van Dyk et al., 2009; Brandt et al., 2011; Szczerba-Turek et al., 2010). También los genotipos 1 y 2 han sido descritos asociados a sarcoides y fibrosarcomas en otros perisodáctilos como cebras (*Equus burchellii*: Lörh et al., 2005 y *E. zebra*: van Dyk et al., 2009), mientras el tipo 1 se ha descrito en asno (Reid et al., 1994) y en tapir (*Tapirus bairdii*) (Kidney y Berrocal, 2008).

Por tanto, los genotipos BPV-1 y BPV-2 han sido hasta ahora los únicos caracterizados en otras especies diferentes a *Bos taurus* y la única excepción la constituye una variante del genotipo BPV-8 aislada a partir de un papiloma en un bisonte europeo (*Bison bonasus*) en Eslovaquia (Tomita et al., 2007).

Queda por determinar si la capacidad de BPV-1 para infectar hospedadores relativamente alejados es una adquisición fenotípica antigua o recientemente adquirida gracias a algún vector que medie la transmisión interespecífica (Finlay et al. 2009). Otra posible interpretación podría ser que los cambios ecológicos ocurridos de forma simultánea en diferentes hospedadores, como consecuencia de la domesticación humana de ganado y caballos, hayan aumentado la susceptibilidad a la infección cruzada con BPV-1, o simplemente la frecuencia de contacto físico entre los animales concediendo a este genotipo un mejor acceso a nuevos hospedadores potenciales (Gottschling et al., 2011)

Cabe también destacar, que se ha detectado la presencia de un papilomavirus felino (FeSarPV) en cuatro fibropapilomas y en cinco lesiones inflamatorias de piel en ganado bovino (Munday y Knight, 2010), incluso coinfectando con papilomavirus bovino (da Silva et al., 2012). La capacidad de este virus felino de infectar asintóticamente piel sana de bóvidos sugiere que el ganado bovino podría actuar como reservorio de este PV.

En conclusión, la papilomatosis bovina es una enfermedad que conduce a la aparición de lesiones proliferativas en la piel, tracto digestivo, glándulas mamarias o regiones genitales, pudiendo provocar un deterioro considerable de los animales. Además algunas lesiones pueden evolucionar a cáncer, aunque quizá aún se desconocen todos los co-factores que condicionan este proceso. La reciente descripción de BPV asociados al desarrollo de papilomas en otros hospedadores filogenéticamente más alejados, la detección de BPV en epitelios cutáneos en ausencia de lesiones y en diversos fluidos corporales como leche, sangre, orina o semen y la existencia de frecuentes infecciones múltiples, ha abierto nuevas perspectivas sobre la transmisión de este tipo de virus que requerirán futuras investigaciones.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a Alberto Diez Guerrier, Profesor Asociado del Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria-UCM, la obtención de las muestras clínicas procedentes de papilomas bovinos, y a Manuel Pizarro del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria-UCM por el estudio anatomopatológico de las muestras. Laura Benítez, Ana Doménech y Esperanza Gómez-Lucía pertenecen al Grupo de Investigación UCM “Retrovirus Animales” que ha sido financiado parcialmente por UCM 920620 GR35/10-A. 2011 (Programa de creación y consolidación de Grupos de Investigación BSCH-UCM).

REFERENCIAS

- Ahola H, Stenlund A, Moreno-Lopez J y Pettersson U.** 1983. Sequences of bovine papillomavirus type 1 DNA: functional and evolutionary implications. *Nucleic Acids Res* 11:2639-2650. Doi: 10.1093/nar/11.9.2639
- Antonsson A y Hansson BG.** 2002. Healthy skin of many animal species harbors papillomaviruses which are closely related to their human counterparts. *J Virol.* 76:12537-12542. Doi: 10.1128/JVI.76.24.12537-12542.2002.

- Balcos, LGF, Borzacchiello G, Russo V, Popescu O, Roperto S y Roperto F.** 2008. Association of bovine papillomavirus type-2 and urinary bladder tumours in cattle from Romania. *Res Vet. Sci.* 85:145-148. Doi: 10.1016/j.rvsc.2007.10.002.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K, Zhu HH y De Villiers EM.** 2010. Classification of papillomaviruses (PV) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 401:70-79. Doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002.
- Bogaert L, Martens A, Van Poucke M, Ducatelle R, De Cook H, Dewulf J, De Baere C, Peelman L y Gasthuys F.** 2008. High prevalence of bovine papillomaviral DNA in normal skin of equine sarcoid-affected and healthy horses. *Vet Microbiol.* 129, 58-68. Doi: 10.1016/j.vetmic.2007.11.008.
- Bohl J, Hull B y Vande Pol SB.** 2001. Cooperative transformation and co-expression of bovine papillomavirus type 1 E5 y E7 proteins. *J Virol.* 75:513-521. Doi: 10.1128/JVI.75.1.513-521.2001.
- Borzacchiello G.** 2008. Bovine papillomavirus. Schwab, M. *Encyclopedia of Cancer.* 2nd Edition. Springer-Verlag, Alemania. Vol. 1, pp 399-402.
- Borzacchiello G y Roperto F.** 2008. Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. *Vet Res.* 39:45. Doi: 10.1051/vetres:2008022.
- Borzacchiello G, Ambrosio V, Roperto S, Poggiali F, Tsirimonakis E, Venuti A, Campo MS y Roperto F .** 2003. Bovine papillomavirus type 4 in oesophageal papillomas of cattle from the south of Italy. *J Comp Pathol.* 128:203-206. Doi: 10.1053/jcpa.2002.0626.
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Guiliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK y Muñoz N.** 2008. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*26 (Suppl 10):K1–K16. Doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
- Brandt S, Schoster A, Tober E, Kainzbauer C, Burgstaller JP, Haralambus R, Steinborn E, Hinterhofer C y Stanek C.** 2011. Consistent detection of bovine papillomavirus in lesions, intact skin and peripheral blood mononuclear cells of horses affected by hoof canker. *Equine Vet J.* 43:202-209. Doi: 10.1111/j.2042-3306.2010.00147.x.
- Campo MS.** 1997. Bovine papillomavirus and cancer. *Vet J.* 154:175-88.
- Campo MS.** 2003. Papillomavirus and disease in humans and animals. *Vet Comp Oncol.* 1:3-14. Doi: 10.1046/j.1476-5829.2003.00001.x
- Campo MS, Jarret WF, Barron R, O'Neil BW y Smith KT.** 1992. Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. *Cancer Res.* 52: 6898-6904.

- Carr EA, Theon AP, Madewell BR, Griffey SM y Hitchcock ME.** 2001. Bovine papillomavirus DNA in neoplastic and nonneoplastic tissues obtained from horses with and without sarcoids in the western United States. *Am J Vet Res* 62, 741–744. Doi:10.2460/ajvr.2001.62.741.
- Carvalho CCR, Batista MVA, Silva MAR, Balbino VQ y Freitas AC.** 2012. Detection of Bovine Papillomavirus Types, Co-Infection and a Putative New BPV11 Subtype in Cattle. *Transbound Emerg Dis.* 59:441-447. Doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01296.x.
- Chambers G, Ellsmore VA, O'Brien PM, Reid SWJ, Love S, Campo MS y Nasir, L.** 2003. Sequence variants of bovine papillomavirus E5 detected in equine sarcoids. *Virus Res* 96: 141–145. Doi:10.1016/S0168-1702(03)00175-8.
- Chen EY, Howley PM, Levinson AD y Seeburg PH.** 1982. The primary structure and genetic organization of the bovine papillomavirus type 1 genome. *Nature.* 299: 529-534. Doi:10.1038/299529a0.
- Chow LT, Broken TR y Steinberg BM.** 2010. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS.* 118-422-449. Doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x.
- Claus MP, Lunardi M, Alfieri AF, Ferracin LM, Fungaro MHP y Alfieri AA.** 2008. Identification of unreported putative new bovine papillomavirus types in Brazilian cattle herds. *Vet Mic.* 132: 396-401. Doi: 10.1016/j.vetmic.2008.05.026
- Coggins LW, Ma JQ, Slater AA y Campo AA.** 1985. Sequence homologies between bovine papillomavirus genomes mapped by a novel low-stringency heteroduplex method. *Virology,* 143: 603-611. Doi:10.1016/0042-6822(85)90398-8.
- Corteggio A, Di Geronimo O, Roperto F y Borzacchiello G.** 2011. Bovine papillomavirus E7 oncoprotein binds to p600 in naturally occurring equine sarcoids. *J Gen Virol.* 92:378-382. Doi: 10.1099/vir.0.025866-0.
- da Silva MA, Carvalho CC, Coutinho LC, Reis MC, de Aragão Batista MV, de Castro RS, Dos Anjos FB y Freitas AC.** 2012. Co-infection of Bovine Papillomavirus and Feline-Associated Papillomavirus in bovine cutaneous warts. *Transbound Emerg Dis.,* 59: 539-543. Doi: 10.1111/j.1865-1682.2012.01307.x.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU y zur Hausen H.** 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology.*324:17-27. Doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
- Diniz N, Melo TC, Santos JF, Mori E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, Freitas AC, Beçak W, Carvalho RF y Stocco RC.** 2009. Simultaneous presence of bovine papillomavirus in

- blood and in short-term lymphocyte cultures from dairy cattle in Pernambuco, Brazil. *Genet Mol Res.* 8:1474-1480.
- Elzein ETE, Sundberg JP, Housawi FM, Gameel AA, Ramadan RO y Hassanein MM.** 1991. Genital bovine papillomavirus infection in Saudi Arabia. *J Vet Diagn Invest.* 3:36-38. Doi: 10.1177/104063879100300108.
- Finlay M, Yuan Z, Burden F, Trawford A, Morgan IM, Campo MS y Nasir L.** 2009. The detection of Bovine papillomavirus type 1 DNA in flies. *Virus Res.* 144:315-317. Doi: 10.1016/j.virusres.2009.04.015.
- Ford JN, Jennings PA, Spradbrow PB y Francis J.** 1982. Evidence for papillomaviruses in ocular lesions in cattle. *Res Vet Sci.* 32:257-259.
- Freitas AC, Silva MAR, Jesus ALS, Mariz FC, Cordeiro MN, Albuquerque BMF y Batista MVA.** 2011. Recent insights into Bovine Papillomavirus. *Afr J Microbiol Res.* 5:6004-6012.
- García-Vallvé S, Alonso A y Bravo IG.** 2005. Papillomaviruses: different genes have different histories. *Trends Microbiol.* 13: 514-521. Doi: 10.1016/j.tim.2005.09.003.
- Gottschling M, Göker M, Stamatakis A, Olaf RP, Bininda-Emonds, Nindl I y Bravo IG.** 2011. Quantifying the Phylodynamic Forces Driving papillomavirus Evolution. *Mol Biol Evol.* 28:2102-2113. Doi: 10.1093/molbev/msr030.
- Haralambus R, Burgstaller J, Klukowska-Rötzler J, Steinborn R, Buchinger S, Gerber V, Brandt S.** 2010. Intralesional bovine papillomavirus DNA loads reflect severity of equine sarcoid disease. *Equine Vet J,* 42: 327-31. Doi: 10.1111/j.2042-3306.2010.00078.x
- Hatama S, Ishihara R, Veda Y, Kanno T y Uchida I.** 2011. Detection of a novel bovine papillomavirus type 11 (BPV-11) using *Xipapillomavirus* consensus polymerase chain reaction primers. *Arch Virol.* 156: 1281-1285. Doi: 10.1007/s00705-011-0970-7.
- Hatama S, Nobumoto K y Kanno T.** 2008. Genomic and phylogenetic analysis of two novel bovine papillomaviruses, BPV-9 and BPV-10. *J Gen Virol.* 89: 158-163. Doi: 10.1099/vir.0.83334-0.
- Howley PM y Lowy DR.** 2007. Human papillomaviruses. En: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, pp 2299-2340.
- Jarrett WF, Campo MD, O'Neil BW, Laird HM y Coggins LW.** 1984. A novel bovine papillomavirus (BPV-6) causing true epithelial papillomas of the mammary gland skin: a member of a proposed new BPV subgroup. *Virology.* 136: 255-264. Doi: 10.1016/0042-6822(84)90162-4.

- Jelínek F y Tachezy R.** 2005. Cutaneous papillomatosis in cattle. *J Comp Pathol.* 132:70-81. Doi: 10.1016/j.jcpa.2004.07.001.
- Kidney BA y Berrocal A.** 2008. Sarcoids in two captive tapirs (*Tapirus bairdii*): clinical, pathological and molecular study. *Vet Dermatol.* 19:380-384. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00698.x.
- Lambert PF y Collins A.** 2008. Papillomaviruses: Molecular Biology of Human Viruses. Mahy B.W.J., Van Regenmortel M.H.V. *Encyclopedia of Virology*, AP, Madison, Vol. 4:18-26.
- Lindsey CL, Almeida ME, Vicari CF, Carvalho C, Yagui A, Freitas AC, Beçak W y Stocco dos Santos RC.** 2009. Bovine papillomavirus DNA in milk, urine, semen and spermatozoa of BPV infected animals. *Genet Mol Res.* 8:310-318. Doi: 10.4238/vol8-1gmr573.
- Lörh CV, Juan-Sallés C, Rosas-Rosas A, Parás García A, Garner MM y Teifk JP.** 2005. Sarcoids in captive zebras (*Equus burchelli*): association with bovine papillomavirus type 1 infection. *J Zoo Wildlife Med.* 36:74-81. Doi: 10.1638/03-126.
- Lunardi M, Alfieri AA, Otonel RAA, Kussumoto B, Borges W, de Miranda AB y Alfieri AF.** 2012. Genetic characterization of a novel bovine papillomavirus member of the *Deltapapillomavirus* genus. *Vet Microbiol.* Doi: 10.1016/j.vetmic.2012.08.030.
- Lunardi M, Claus MP, Alfieri AA, Fungaro AHP y Alfieri AF.** (2010). Phylogenetic position of an uncharacterized Brazilian strain of bovine papillomavirus in the genus *Xipapillomavirus* based on sequencing of the L1 open reading frame. *Genet Mol Biol.* 33:745-749. Doi: 10.1590/S1415-47572010005000091.
- Maeda Y, Shibahara T, Wada Y, Kadota K, Kanno T, Uchida I y Hatama S.** 2007. An outbreak of teat papillomatosis in cattle caused by bovine papilloma virus (BPV) type 6 and unclassified BPVs. *Vet Microbiol.* 121:242-248. Doi: 10.1016/j.vetmic.2006.12.015.
- Munday JS y Knight CG.** 2010. Amplification of feline sarcoid-associated papillomavirus DNA sequences from bovine skin. *Vet Dermatol.* 21:341-344. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00872.x.
- Nasir L y Campo MS.** 2008. Bovine papillomaviruses: their role in the aetiology of cutaneous tumors of bovids and equids. *Vet Dermatol.* 19: 243-254. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00683.x.
- Ogawa T, Tomita Y, Okada M, Shinozaki K, Kubonoya H, Kaiho I y Shirasawa H.** 2004. Broad-spectrum detection of papillomaviruses in bovine teat papillomas and healthy teat skin. *J Gen Virol.* 85:2191-2197. Doi: 10.1099/vir.0.80086-0.

- Ogawa T, Tomita Y, Okada M y Shirasawa H.** 2007. Complete genome and phylogenetic position of BPV-7. *J Gen Virol.* 88: 1934-1938. Doi: 10.1099/vir.0.82794-0.
- Otten N, von Tscherner C, Lazary S, Antczak DF y Gerber H.** 1993. DNA of bovine papillomavirus type 1 and 2 in equine sarcoids: PCR detection and direct sequencing. *Arch Virol.* 132:121-131. Doi: 10.1007/BF01309847.
- Pangty K, Singh S, Goswami R, Saikumar G y Somvanshi R.** 2010. Detection of BPV-1 and -2 and quantification of BPV-1 by real-time PCR in cutaneous warts in cattle and buffaloes. *Transbound Emerg Dis.* 57:185-196. Doi: 10.1111/j.1865-1682.2009.01096.x.
- Patel KR, Smith KT y Campo MS.** 1987. The nucleotide sequence and genome organization of bovine papillomavirus type 4. *J Gen Virol.* 68: 2117-2128. Doi: 10.1099/0022-1317-68-8-2117.
- Pathania S, Dhama K, Saikumar G, Shashi S y Somvanshi R.** 2011. Detection and quantification of bovine papilloma virus type 2 (BPV-2) by real-time PCR in urine and urinary bladder lesions in enzootic bovine haematuria (EMH)-affected cows. *Transbound Emerg Dis.* 59:79-84. Doi: 10.1111/j.1865-1682.2011.01248.x.
- Pawellek A, Hewlett G, Rosenbruch M, Kreuter J y Rübsamen-Waigmann H.** 2002. DNA from bovine papillomavirus type 2 induces warts in a xenograft model. *Virus Res.* 90:365-370. Doi: 10.1016/S0168-1702(02)00246-0.
- Rai GK, Saxena M, G Singh V, Somvanshi R y Sharma B.** 2011. Identification of Bovine papillomavirus 10 in teat warts of cattle by DNase-SISPA. *Vet Microbiol.* 147:416-419. Doi: 10.1016/j.vetmic.2010.07.015.
- Reid SW, Smith KT y Jarrett WF.** 1994. Detection, cloning and characterization of papillomaviral DNA present in sarcoid tumours of *Equus asinus*. 1994. *Vet Rec.* 135:430-432. Doi: 10.1136/vr.135.18.430.
- Resendes AR, Roperto S, Trapani F, Urraco C, Rodrigues A, Roperto F y Borzacchiello G.** 2011. Association of bovine papillomavirus type 2 (BVP-2) and urinary bladder tumors in cattle from the Azores archipelago. *Res Vet Sci.* 90:526-529. Doi: 10.1016/j.rvsc.2010.02.001.
- Roperto S, Borzacchiello G, Esposito I, Riccardi M, Urraro C, Lucà R, Corteggio A, Tatè R, Cermola M, Paciello O y Roperto F.** 2012. Productive Infection of Bovine Papillomavirus Type 2 in the Placenta of Pregnant Cows Affected with Urinary Bladder Tumors. *Plos one.* 7:1-9. Doi: 10.1371/journal.pone.0033569.

- Sapp M y Bienkowska-Haba M.** 2009. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J.* 276:7206-7216. Doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07400.x.
- Schmitt M, Fiedler V y Müller M.** 2010. Prevalence of BPV genotypes in a German cowshed determined by a novel multiplex BPC genotyping assay. *J Virol Methods.* 170:67-72. Doi: 10.1016/j.jviromet.2010.08.020.
- Shope RE y Hurst EW** 1933. Infectious papillomatosis of rabbits; with a note on the histopathology. *J Exp Med.* 58:607-624. Doi: 10.1084/jem.58.5.607.
- Silva MA, Pontes NE, Da Silva KM y Freitas AC.** 2011. Detection of bovine papillomavirus type 2 DNA in commercial frozen semen of bulls (*Bos taurus*). *Animal Reproduction Science.* 129:146-151. Doi: 10.1016/j.anireprosci.2011.11.005.
- Silva M, Weiss M, Sperotto MC, Leite dos Anjos B, Dias F, Weiblen R y Furtado E.** 2010. Molecular Identification of Bovine Papillomavirus Associates with Cutaneous Warts in Southern Brazil. *J Vet Diagn Invest.* 22:603-606. Doi: 10.1177/104063871002200417.
- Silvestre O, Borzacchiello G, Nava D, Iovane G, Russo V, Vecchio D, D'ausilio F, Gault EA, Campo MS y Paciello O.** 2009. Bovine Papillomavirus Type 1 DNA and E5 oncoprotein expression in water buffalo fibropapillomas. *Vet Pathol.* 46:636. Doi: 10.1354/vp.08-VP-0222-P-FL.
- Somvanshi R.** 2011. Papillomatosis in buffaloes: a less-known disease. *Transbouns Emerg Dis.* 58:327-332. Doi: 10.1111/j.1865-1682.2011.01211.x.
- Somvanshi R, Pathania S, Nagarajan N, Pangty K, Kumar P.** 2012. Pathological study of non-neoplastic urinary bladder lesions in cattle and buffaloes: a preliminary report. *Trop Anim Health Prod.* 44:855-61. Doi: 10.1007/s11250-011-9978-y.
- Stenlund A.** 2003. Initiation of DNA replication: lessons from viral initiator proteins. *Nat Rev Mol Cell Bio.* 4:777-785. Doi: 10.1038/nrm1226.
- Szczerba-Turek A, Siemionek J, Wasowicz K, Szweda W, Rás A y Platt-Samorai.** 2010. Partial sequence analysis of the L1 gene of bovine papillomavirus type 1 detected by PCR with MY09/MY11 primers in equine sarcoids in Poland. *Pol J Vet Sci.* 13:241-246.
- Terai M, DeSalle R y Burk RD.** 2002. Lack of canonical E6 and E7 open reading frames in bird papillomaviruses: *Fringilla coelebs* papillomavirus and *Psittacus erithacus timneh* papillomavirus. *J Virol.* 76: 10020-10023. Doi: 10.1128/JVI.76.19.10020-10023.2002.
- Tomita Y, Literak I, Ogawa T, Jin Z y Shirasawa H.** 2007. Complete genomes and phylogenetic positions of bovine papillomavirus type 8 and a variant type from a European bison. *Virus Genes* 3: 243-249. Doi: 10.1007/s11262-006-0055-y.

- Tsirimonaki E, O'Neil BW, Williams R y Campo MS.** 2003. Extensive papillomatosis of the bovine upper gastrointestinal tract. *J Comp Pathol.* 129:93-99. Doi: 10.1016/S0021-9975(03)00007-0.
- van Dyk E, Bosman A-M, vanWilpe E, Williams JH, Bengis RG, vanHeerden J y Venter EH.** 2011. Detection and characterization of papillomavirus in skin lesions of giraffe and sable antelope in South Africa. *J S Afr Vet Assoc.* 82:80-85. Doi: 10.4102/jsava.v82i2.39.
- van Dyk E, Oosthuizen MC, Bosman A-M, Nel PJ, Zimmerman D y Venter EH.** 2009. Detection of bovine papillomavirus DNA in sarcoid-affected and healthy free-roaming zebra (*Equus zebra*) populations in South Africa. *J Virol Methods.* 1:141-158. Doi: 10.1016/j.jviromet.2009.02.008.
- Wobeser BK, Davies JL, Hill JE, Jackson ML, Kidney BA, Mayer MN, Townsend HG y Allen AL.** 2010. Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. *Can Vet J.* 51:1103-1108.
- Wosiacki SR, Claus MP, Alfieri AF y Alfieri AA.** 2006. Bovine papillomavirus type 2 detection in the urinary bladder of cattle with chronic enzootic haematuria. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 101:635-638. Doi: 10.1590/S0074-02762006000600009.
- Yagui A, Carvalho C, Freitas AC, Góes LGB, Dagli MLZ, Birgel Jr. EH, Beçak W y Stocco dos Santos RC.** 2006. Papillomatosis in cattle: *in situ* detection of bovine papillomavirus DNA sequences in reproductive tissues. *Braz J Morphol Sci.* 23:525-529.
- Yagui A, Dagli MLZ, Birgel Jr EH, Alves Resi BCAA, Ferraz OP, Goes LGB, Pituco EM, Freitas AC, Beçak W y Stocco do Santos RC.** 2008. Simultaneous presence of bovine papillomavirus (BPV) and bovine leukemia virus (BLV) in different bovine tissues: *in situ* hybridization and cytogenetic analysis. *Genet Mol Res.* 7:487-497.
- Zhu W, Dong J, Shimizu E, Hatama S, Kadota K, Goto Y y Haga T.** 2012. Characterization of a novel bovine papillomavirus type 12 (BPV-12) causing epithelial papilloma. *Arch Virol.* 157: 85-91. Doi: 10.1007/s00705-011-1140-7.
- Zimmermann H, Koh CH, Degenkolbe R, O'Connors MJ, Müller A, Steger G, Chen JJ, Lui Y, Androphy E y Bernard HU.** 2000. Interaction with CBP/p300 enables the bovine papillomavirus type 1 E6 oncoprotein to downregulate CBP/p300-mediated transactivation by p53. *J Gen Virol.* 81:2617-2623.