

ARTÍCULO RESEÑA

Virus de la Leucosis Aviar

Yoandry Hinojosa, Ana María Acevedo, Damarys Relova, Carmen Laura Perera

Grupo de Virología Animal, Departamento de Microbiología, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), Apartado 10, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: yoandri@censa.edu.cu.

RESUMEN: El virus de la Leucosis/Sarcoma Aviar (ALSV) provoca una variedad de enfermedades tumorales benignas y malignas transmisibles que afectan a las aves. Los pollos se afectan por seis subgrupos de ALSV designados A, B, C, D, E y J; el último es el de más reciente difusión mundial. Estas fueron las primeras enfermedades neoplásicas transmisibles causadas por virus que se mostraron hace 100 años atrás y, por lo tanto, han sido ampliamente estudiadas por los científicos biomédicos como modelos para estudiar la relación de los virus con el cáncer. También se convirtieron, a partir del año 1920, en la principal causa de mortalidad y pérdidas económicas para la industria avícola, por lo que se han estudiado por los científicos veterinarios en busca de comprender y controlar la enfermedad que provocan. Diferentes métodos de detección de los virus de leucosis aviar se han desarrollado, entre los que se pueden mencionar los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), ensayo de inmunofluorescencia (IFA), el aislamiento viral, PCR en punto final y PCR en tiempo real. Sin embargo, los ELISA desarrollados pueden detectar solo el antígeno específico del grupo p27 y no pueden diferenciar entre virus endógenos o exógenos. Se han desarrollado ensayos de PCR en tiempo real y de inmunofluorescencia para la diferenciación de los ALSV endógenos y exógenos y detección de antígenos.

Palabras clave: retrovirus, leucosis aviar, enfermedades tumorales.

Avian Leucosis Virus

ABSTRACT: Avian leucosis/sarcoma virus (ALSV) provokes a variety of transmissible benign and malignant tumors affecting birds. Chickens are affected by six subgroups of ALSV designed as A, B, C, D, E and J, this last one is that of the most recent world dissemination. They were the first transmissible neoplastic diseases caused by viruses shown in any species 100 years ago, and they have consequently been studied extensively as models for the role of viruses in cancer by biomedical scientists. By the 1920s, they also became the major cause of mortality and economic losses in the poultry industry, and they have been studied by veterinary scientists for understanding and controlling them. Different detection methods for ALVS including enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), real-time PCR, immunofluorescence assay (IFA), virus isolation, and routine PCR, have been developed. However, ELISA can detect only the group-specific antigen p27 and cannot differentiate between endogenous and exogenous viruses. Real-time PCR and immunofluorescence assays have been developed for both antigen detection and differentiation of endogenous and exogenous ALSV.

Key words: retrovirus, avian leukosis, tumoral diseases.

INTRODUCCIÓN

El virus de la leucosis/sarcoma aviar (ALSV) es el agente causal de un grupo de tumores en aves y pertenece a la familia Retroviridae, género *Alpharetrovirus*. Está clasificado en distintos subgrupos acorde a las diferencias encontradas en la glicoproteína de la envoltura y al rango de hospedero que infecta. También se clasifican en exógenos y endógenos de acuerdo al modo de transmisión natural. Los AVL exógenos que afectan a los pollos se

han dividido en cinco subgrupos (A,B,C,D y J) sobre la base de las características de la interferencia viral de la glicoproteína de la envoltura y las diferencias antigénicas de un patrón de neutralización cruzada (1). Los diferentes subgrupos del ALSV se han asociado con un grupo de enfermedades tumorales, principalmente en los tejidos linfóide y mieloide, así como otros problemas de reproducción en aves de corral (2). Las investigaciones dirigidas a entender la biología molecular de estos virus, así como las enfermedades que causan, se han realizado

principalmente por dos grandes grupos con enfoques diferentes. El primer grupo lo componen los científicos biomédicos y su enfoque ha estado dirigido a entender la causa de las neoplasias en humanos y otros animales. El segundo grupo está formado por científicos veterinarios con el objetivo de proveer las vías de control de un grupo de desórdenes, llamados complejo de la leucosis aviar, responsable de grandes pérdidas económicas en la industria avícola. Teniendo en cuenta estos enfoques, en la primera mitad del siglo XX las investigaciones estuvieron dirigidas al reconocimiento de las enfermedades tumorales, la transmisión experimental de la enfermedad y el aislamiento viral. Durante la segunda mitad, el énfasis de las investigaciones cambió y se centraron en la replicación, la patogénesis y la biología molecular viral (3). El objetivo de esta revisión es actualizar sobre estos virus, teniendo en cuenta que en los últimos años las investigaciones sobre este género se han reducido. No ha sucedido así con el género de los *Lentivirus*, en especial el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual se usa como modelo para la replicación de la familia *Retroviridae*.

HISTORIA

La primera evidencia de que la enfermedad tumoral leucosis aviar tiene origen viral se mostró a inicios del siglo XX (1908) por Vilhelm Ellermann y Oluf Bang, ambos médicos, uno de humanos y el otro veterinario, mientras trabajaban en Copenhagen. Estos investigadores aislaron un agente filtrable de células sanguíneas de gallinas con leucemia eritromieloblástica que transmitieron la enfermedad a gallinas sanas a través de la inoculación del agente filtrado. Posteriormente, Ellermann obtuvo ocho cepas del ALV y ofreció una clasificación para las diferentes formas, las llamó de acuerdo al tipo de células afectadas en: leucosis eritroide, mieloides o linfoides; actualmente, esta clasificación se continúa utilizando (3). Francis Peyton Rous, otro médico de humanos (1910), trabajando en el Instituto Rockefeller en New York, transmitió un tumor sólido (sarcoma) de gallinas enfermas a gallinas sanas a través de la inoculación de un filtrado libre de células obtenido del sarcoma de las gallinas enfermas, al que nombró virus del sarcoma de Rous (RSV). Una vez más se ponía en evidencia la presencia de un virus como agente causal de tumor. No obstante a todas estas demostraciones, en sus inicios estos descubrimientos no fueron aceptados completamente por la mayoría de los investigadores de este tema (4, 5).

En las décadas posteriores (1960), la enfermedad llamada complejo de la leucosis aviar se convirtió en la mayor causa de mortalidad en las granjas avícolas de muchos países, principalmente en los Estados Unidos. Esto estimuló la investigación en varios laboratorios veterinarios, que trataban de entender y controlar esta condición. Al mismo tiempo, varios investigadores biomédicos trabajaban con el virus del sarcoma de Rous y los ALSV como sistemas modelos en el estudio de los virus como agentes causales de tumores. Este trabajo intenso, llevado a cabo en diferentes sectores de investigación, conllevó a que se avanzara en entender la biología molecular y la epidemiología de estos virus, así como la edición de un gran número de publicaciones científicas. En 1966, a la edad de 87 años, 60 años después del descubrimiento realizado, a Rous le fue otorgado el premio Nobel en medicina y se le consideró el padre de la oncología viral (5, 6).

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Los virus de la leucosis/sarcoma aviar (ALSV) de los pollos pertenecen a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Orthoretrovirinae*, género *Alpharetrovirus*, especie leucosis aviar; los mismos se encuentran divididos en seis subgrupos bien caracterizados (A-E y J). Esta clasificación se realizó teniendo en cuenta estudios de interferencia del receptor, los anticuerpos neutralizantes y el rango de hospedero (7). Además de estos subgrupos que afectan a los pollos, se han aislado otros que afectan a diferentes especies de aves, como son los subgrupos F y G, que afectan a especies de faisán (el de collar, el de cuello dorado y al Amhurst Lady). También existen los subgrupos H e I, que afectan a la Perdiz Húngara y a la Codorniz Gambel, respectivamente (8, 9). El último subgrupo designado fue el J; este virus se aisló inicialmente en gallinas de engorde con leucosis mieloides en Inglaterra en el año 1989 (10). Los ALSV se clasifican como exógenos o endógenos, en dependencia de la forma de transmisión natural; también se dividen en dos grupos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de oncogenes en el genoma viral, en ligeros transformantes o agudos transformantes (11).

Los alfaretrovirus son retrovirus simples de morfología tipo C. Esta clasificación morfológica se debe a cómo se observa el núcleo del virión al microscopio electrónico (12). El ensamblaje de estos virus ocurre en la membrana plasmática de la célula que infectan y contienen un núcleo esférico interno situado simétricamente. Esta clasificación es muy útil dentro de la familia *Retroviridae*; el número de géneros actualmente se ha expandido teniendo en cuenta nuevos criterios (Fig. 1).

Los criterios para clasificar las especies dentro del género *Alfaretrovirus* son: i) diferencias en la secuencia del genoma; ii) diferencias en las secuencias del producto del gen; iii) diferencias en el rango de hospedero natural; y iv) la presencia o ausencia de oncogenes. Por ejemplo, los aislados del ALSV pueden ser distinguidos de los del RSV debido a la ausencia de oncogenes. El rango de hospedero definido por la interacción específica del antirreceptor-receptor se usa generalmente para definir la cepa dentro de las especies (13).

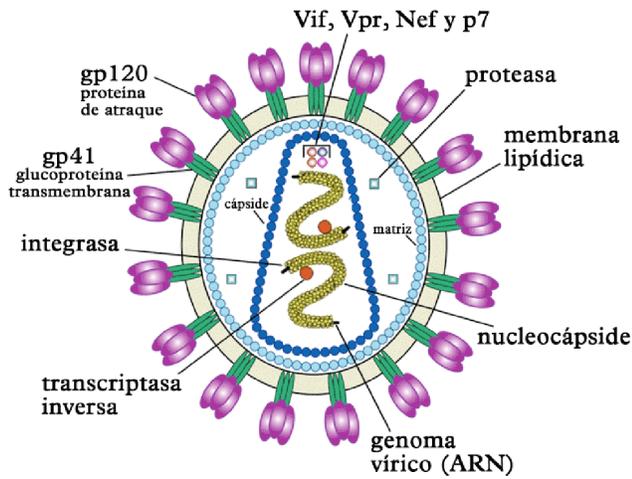


FIGURA 1. Estructura del virus de la leucosis/sarcoma aviar (ALSV)./ *Structure of the avian leukosis/sarcoma virus (ALSV)* (14).

La partícula viral es esférica, de un diámetro de 80-100nm, envuelta por una bicapa lipídica; la envoltura se adquiere durante la liberación de la célula infectada. Por tanto, la envoltura contiene proteínas celulares y virales (glicoproteína de la envoltura), las que le proporcionan unas proyecciones en la superficie de la partícula viral al ser observadas al microscopio electrónico. La glicoproteína de la envoltura viral está constituida por dos subunidades, una de transmembrana (TM) y la proteína de superficie (SU) presente sobre el virión. Debajo de la membrana existe una capa esférica de proteínas compuesta por la llamada proteína de la matriz (MA). Internamente se encuentra la cápside viral, constituida por la proteína de la cápside (CA) (15).

La forma y la posición de la nucleocápside se utilizan en la clasificación del género. En el centro, la partícula viral contiene las enzimas retrovirales (la reverso transcriptasa (RT), la integrasa (IN) y la proteasa (PR), juntos con el ARN cubierto por la proteína de la nucleocápside (NC), formando un complejo de

ribonucleoproteína. El genoma viral es un homodímero lineal de ARN de cadena simple y polaridad positiva con cada monómero, de aproximadamente, 7Kb de tamaño (ARNsc+). De hecho, esta es una característica única de la familia Retroviridae, ya que los convierte en los únicos virus que pueden ser considerados como “diploide”, debido a las dos moléculas idénticas de ARN. El dímero se mantiene unido por las interacciones entre los dos extremos 5' del ARN viral en una región autocomplementaria, denominada estructura de ligamiento del dímero (DLS, de sus siglas del inglés) (16).

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA Y REPLICACIÓN

La organización del genoma y la replicación de los ALSV es la misma que se describe de manera general para el género *Retroviridae*,

El tamaño del genoma infeccioso es de 7 kb y codifica para cuatro proteínas principales: proteínas Gag (actúa como antígeno específico de grupo), Pro (proteasa viral), Pol (polimerasa) y la proteína Env (proteína integral de la envoltura). El ARN genómico viral posee una caperuza tipo 1 y una cola de poli A en los extremos 5' y 3', respectivamente, como los ARN celulares. Además de las secuencias que codifican para las proteínas enzimáticas, estructurales y reguladoras, el ARN genómico retroviral contiene una serie de secuencias que tienen importantes funciones en diferentes etapas del ciclo biológico viral. La porción 5' del genoma contiene una región no traducida (5' UTR) que incluye varias secuencias requeridas para la replicación viral. Esta región contiene en su extremo 5' la secuencia R (por repetida) de 18-21 nucleótidos, ya que otra copia de esta secuencia está presente en el extremo 3'. La secuencia R es esencial para la translocación del ADN naciente desde el extremo 5' al extremo 3' del genoma durante la síntesis del ADN de la cadena negativa.

Después de la secuencia R se encuentra la región U5 (llamada así por ser única en el 5') que incluye una de las secuencias de trinucleótidos ATT, requerida para la integración viral. Corriente abajo de esta secuencia se localiza el sitio de unión al cebador (PBS, del inglés), una secuencia de 18 nucleótidos de largo, donde el ARN de transferencia (ARNt) celular híbrida para iniciar la transcripción inversa. La secuencia continua al PBS está constituida por la estructura de unión del dímero (DLS) que contiene las secuencias utilizadas para la dimerización y empaquetamiento del ARN viral. Junto a los DLS, en sus extremos 3' terminal, se encuentran las secuencias que codifican

para las proteínas virales. Estos genes son seguidos por una secuencia corta, rica en residuos de purinas (polipurina, PPT), necesaria para el inicio de la cadena de ADN positivo. Continúa la secuencia PPT seguido por la región U3 de 150 a 250 nucleótidos, la que contiene otra secuencia ATT requerida para la integración, así como los elementos reguladores necesarios para la transcripción del provirus integrado. Detrás de esta secuencia se encuentra la copia 3' de R, a continuación aparece la cola de poli A (Fig. 2).

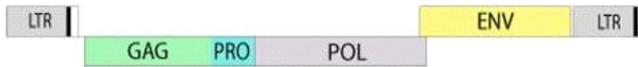


FIGURA 2. Representación esquemática del genoma viral de ALSV./ *Schematic representation of the viral genome of ALSV (17).*

El ciclo de replicación de los retrovirus está constituido por una serie de pasos que, después de la transferencia de información genética a partir del ARN a moléculas de ADN, conduce a la creación de una infección persistente con posterioridad a la integración del ADN proviral en las células huésped. Para iniciar la infección, los retrovirus interactúan con el receptor específico en la superficie de las células dianas por medio de las proteínas de la envoltura, presentes en el exterior de la membrana viral (subunidad SU). La proteína de la envoltura de los ALSV es una proteína de fusión clase I, con una subunidad de superficie N-terminal (SU) involucrada en la unión al receptor celular y una subunidad de transmembrana C-terminal que dirige la fusión de membranas; la subunidad TM contiene el péptido de fusión hidrofóbico N-terminal (18).

La entrada a la célula diana por parte de los ALSV resulta interesante, ya que utilizan un mecanismo de activación de fusión de dos pasos; uno dependiente de pH y otro independiente (19). El primer paso involucra cambios conformacionales a pH neutro de la proteína de la envoltura, que conduce a la exposición del péptido de fusión y su posterior inserción en la membrana celular. El próximo paso es dependiente de bajo pH, donde se completa la reacción de fusión de la membrana celular y viral. Posteriormente, ocurre la liberación del núcleo vírico en el citoplasma, así como proteínas accesorias necesarias para la retrotranscripción y traducción (20). Entre los diferentes ALSV existe diferencia en el receptor celular utilizado para acceder al interior celular. En el caso de los ALV-A se plantea que el mismo sea una lipoproteína de bajo peso molecular y que ALV-B, D compartan el receptor

y que el mismo sea de la familia del factor de necrosis tumoral (21, 22).

Los primeros eventos siguientes a la penetración son, hasta la fecha, poco conocidos. Mientras que en algunos casos se propone que el desensamblaje del núcleo viral se produce después de la internalización, existen otros indicios que sugieren que esta cápside puede permanecer intacta, lo que permite que la transcripción inversa se produzca confinada en este ambiente de manera segura (23).

Tras la penetración de la cápside viral en el citoplasma de la célula diana, la transcripción inversa comienza y se produce la generación de un ADN de doble hebra a partir del genoma viral de ARNsc+. Este paso característico ha dado el nombre a esta familia viral. La molécula resultante de ADN debe entonces entrar en el núcleo con el fin de integrarse en el genoma del huésped, dando lugar a un "provirus" que se establecerá de forma permanente en el huésped. La fase tardía del ciclo comprende la obtención nuevamente del ARN viral infeccioso; este paso recae, principalmente, sobre la maquinaria celular. El ARN viral se expresa a partir de su promotor, localizado en la región U3, y la regulación de la transcripción se controla por factores de transcripción celular y viral. En todos los casos se genera una transcripción de longitud completa, correspondiente al ARN viral genómico. Sin embargo, durante la fase temprana de la expresión del ADN proviral, en el proceso de transcripción se producen una serie de formas de ARN subgenómicos que son utilizados para la producción de proteínas virales (16). Luego se establece un equilibrio entre los ARN genómicos virales y las formas empalmadas (fase tardía) y conduce a la exportación del ARN genómico desde el núcleo al citoplasma, donde serán empaquetados en las partículas virales nacientes.

DISTRIBUCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

En la avicultura comercial, los subgrupos A, B y J son los ALSV más comunes. El subgrupo A (ALV-A) induce, principalmente, linfocitomas y otros tipos de tumores como hemangiomas. También se han asociado con tumores subcutáneos en gallinas ponedoras jóvenes (24). El subgrupo B (ALV-B) se presenta, sobre todo, como una leucosis/sarcoma linfocítica (25). Los subgrupos C y D se han reportado poco. El subgrupo E es ubicuo, endógeno y es de baja patogenicidad (26). El subgrupo J (ALV-J) es un exógeno inicialmente causante de leucosis mieloide en pollos de engorde (27). Hasta el año 2004 no se había reportado ningún caso de infección de campo o tumor en gallinas ponedoras (28, 29). En los años

recientes las granjas de ponedoras en China han experimentado brotes causados por el subtipo J y han provocado serias pérdidas económicas (30). Así, se puede apreciar que ALV-A, ALV-B y ALV-J no son solo los más comunes, sino que además son los más peligrosos para la industria avícola. Asimismo, se ha detectado coinfección por parte de ALV-A y ALV-B en pollos y gallinas ponedoras comerciales (31). Este tipo de coinfección proporciona una potencial oportunidad de ocurrencia de recombinación entre los diferentes subgrupos de los ALSV.

La transmisión natural de los ALSV ocurre por tres vías. La primera vía es la horizontal, donde la diseminación ocurre tanto por el contacto directo o con materiales infectados. Esta transmisión, tal vez con la excepción del subgrupo J, a menudo resulta en una viremia breve. La segunda vía es mediante una infección congénita, donde el ALV pasa de la gallina a su descendencia a través de sus huevos; a menudo resulta en pollos con viremia crónica. La tercera y última vía es de modo mendeliano.

En 1962, Rubin *et al.* (30) aplicaron nuevas técnicas de cultivo celular para estudiar los patrones de infección del ALV dentro de las poblaciones de aves. Ellos definieron cuatro clases serológicas de aves susceptibles: viremia, no anticuerpo (V⁻A⁻); no viremia con anticuerpos (V⁺A⁻); viremia con anticuerpo (V⁺A⁺); y no viremia, no anticuerpo (V⁻A⁺). Las aves V⁺A⁻ provienen de pollos infectados congénitamente y son inmunotolerantes a los ALV. Las aves V⁺A⁺ son las que adquieren la infección por contacto después de la salida del cascarón. Se pensó que las V⁺A⁺ estaban infectadas por virus infecciosos unidos a anticuerpos y las V⁻A⁻ se cree que ocurren cuando no ha existido aún una transmisión horizontal del virus. Estos métodos de cultivo de tejido y conocimientos epidemiológicos, aunque no sirvieron para la erradicación de la infección de los ALV a escala comercial de las empresas de cría de aves de corral, fueron importantes para el desarrollo de rebaños libres de patógenos específicos para la investigación y la producción de vacunas. Esto fue posible más tarde, después de la introducción de la identificación de gallinas con una baja probabilidad de producir embriones infectados mediante pruebas con albúmina de huevo o hisopados vaginales para la detección del virus o antígeno viral (3).

DIAGNÓSTICO

Los métodos de detección existentes para los ALSV incluyen: métodos inmunoenzimáticos (ELISA), ensayos de inmunofluorescencia (IFA), aislamiento viral, PCR en tiempo final y PCR en tiempo real.

Los ensayos de captura de antígenos (Ac-ELISA) se han empleado ampliamente y son una herramienta importante en la erradicación de los ALSV. Sin embargo, los ELISA solo detectan el antígeno grupo específico p27 y no pueden diferenciar virus endógenos de exógenos (32). Se han desarrollado ensayos de PCR en tiempo real para la detección y la diferenciación de ALV endógenos y exógenos. No obstante, ambas técnicas requieren instrumentos sofisticados y no se pueden usar ampliamente por todos los laboratorios (33).

El aislamiento viral se usa a menudo como estándar de oro. Este método tiene como inconveniente que se necesita tiempo, debido a que es requerido como mínimo siete días para obtener resultados; además este no puede diferenciar entre los diferentes subgrupos (34).

Los ensayos de PCR, usando la pareja de cebadores H5-H7 pueden detectar solamente a ALV-J, mientras que la pareja de cebadores H5-AD1 puede detectar todos los ALV excepto a ALV-J; tienen como problema que no pueden distinguir los diferentes subgrupos (35). El PCR múltiple es una técnica útil para el diagnóstico rápido y diferencial de los virus aviares y la detección de múltiples infecciones en condiciones de campo (36). Los ensayos por ELISA para los ALV exógenos, ya sea de suero o de tejido, llevan consigo la propagación del virus en fibroblastos de embrión de pollo (CEF), luego de la ruptura celular, se realiza el ensayo de ALV-Ag ELISA (37). Las muestras identificadas como positivas por el ALV-Ag ELISA requieren, posteriormente, que se determine el subgrupo exacto (A, B, C, D, E o J). Estos resultados pueden lograrse a través de ensayos moleculares como la PCR.

La infección exitosa de los CEF conduce a la incorporación del ADN replicado de ALV en el genoma de estas células y puede usarse un ensayo de PCR específico para este ADN proviral para detectar la presencia de los ALV exógenos. Se han desarrollado diferentes ensayos de PCR para la detección de ARN viral y ADN proviral a partir de diferentes tipos de muestras. También se ha desarrollado PCR para la detección de contaminación de vacunas con ALSV, usando cebadores para los diferentes subgrupos A-E (38). El gen de la *env* de los ALV-J difiere considerablemente de los otros subgrupos y se considera que este evolucionó por recombinación con retrovirus endógenos (39). La existencia de elementos endógenos en varias líneas celulares de pollo, con un alto grado de similitud a los genes *env* de los ALV-J, tiene el inconveniente que pueden interferir con la amplificación específica de los genes *env* del ALV-J. Debido a la existencia de estos, la selección de los

cebadores para la amplificación del gen de la *env* debe ser específica a los exógenos (27). La pareja de cebadores H7 y H5 amplifican un fragmento de 545 pb específico a ALV-J. El cebador H5 se diseñó complementario a la región 3' del gen de la polimerasa, que es diferente entre los subgrupos de ALV, mientras que el cebador H7 se diseñó de la región conservada en la secuencia de la gp85 de un gran número de variantes de ALV-J. También existe la variante H7b, que es una ligera modificación de un cambio de una base en el cebador H7, lo que mejora la especificidad de este cebador (40).

REFERENCIAS

1. Payne LN, Howes K, Gillespie AM, Smith LM. Host range of Rous sarcoma virus pseudotype RSV(HPRS-103) in 12 avian species: support for a new avian retrovirus envelope subgroup, designated J. *J Gen Virol.* 1992;73(Pt 11):2995-7.
2. Pham TD, Spencer JL, Johnson ES. Detection of avian leukosis virus in albumen of chicken eggs using reverse transcription polymerase chain reaction. *J Virol Methods.* 1999;78(1-2):1-11.
3. Payne LN, Nair V. The long view: 40 years of avian leukosis research. *Avian Pathol.* 2012;41(1):11-19.
4. Furth J. Studies on the nature of the agent transmitting leucosis of fowls: I. Its concentration in blood cells and plasma and relation to the incubation period. *J Exp Med.* 1932;55(3):465-478.
5. Rubin H. The early history of tumor virology: Rous, RIF, and RAV. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(35):14389-14396.
6. Kumar P, Murphy FA. Who is this man? Francis Peyton Rous. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(4):661-663.
7. Fadly AM. Isolation and identification of avian leukosis viruses: a review. *Avian Pathol.* 2000;29(6):529-535.
8. Payne LN. Developments in avian leukosis research. *Leukemia.* 1992;6 Suppl 3:150s-152s.
9. Barnard RJ, Elleder D, Young JA. Avian sarcoma and leukosis virus-receptor interactions: from classical genetics to novel insights into virus-cell membrane fusion. *Virology.* 2006;344(1):25-29.
10. Payne LN, Brown SR, Bumstead N, Howes K, Frazier JA, Thouless ME. A novel subgroup of exogenous avian leukosis virus in chickens. *J Gen Virol.* 1991;72 (Pt 4):801-807.
11. Hayman MJ. The sea oncogene of the avian erythroblastosis virus S13. *Pathol Immunopathol Res.* 1987;6(5-6):390-399.
12. Retroviridae: The Retroviruses and Their Replication. In: Knipe DMH, Peter M., editor. *Fields Virology.* II. 5ta ed. 2007.
13. Virus Taxonomy Classification and Nomenclature of Viruses. C.M. Fauquet MAM, J. Maniloff, U. Desselberger and L.A. Ball. Edts, editor 2005.
14. Wikipedia. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:800px-HIV_Viron_es.png.
15. Leis J, Baltimore D, Bishop JM, Coffin J, Fleissner E, Goff SP, et al. Standardized and simplified nomenclature for proteins common to all retroviruses. *J Virol.* 1988;62(5):1808-1809.
16. Retroviruses. In: Raney CECMGoKD, editor. *Viral Genome Replication* 2009. p. 109- 28.
17. Bioinformatic SSio. Viralzone 2014. Available from: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/65.html.
18. Barnard RJ, Young JA. Alpharetrovirus envelope-receptor interactions. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003;281:107-136.
19. Mothes W, Boerger AL, Narayan S, Cunningham JM, Young JA. Retroviral entry mediated by receptor priming and low pH triggering of an envelope glycoprotein. *Cell.* 2000;103(4):679-689.
20. Barnard RJ, Narayan S, Dornadula G, Miller MD, Young JA. Low pH is required for avian sarcoma and leukosis virus Env-dependent viral penetration into the cytosol and not for viral uncoating. *J Virol.* 2004;78(19):10433-10441.
21. Gilbert JM, Bates P, Varmus HE, White JM. The receptor for the subgroup A avian leukosis-sarcoma viruses binds to subgroup A but not to subgroup C envelope glycoprotein. *J Virol.* 1994;68(9):5623-5628.
22. Adkins HB, Brojatsch J, Young JA. Identification and characterization of a shared TNFR-related receptor

- for subgroup B, D, and E avian leukosis viruses reveal cysteine residues required specifically for subgroup E viral entry. *J Virol.* 2000;74(8):3572-3578.
23. Nisole S, Saib A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology.* 2004;1:9.
 24. Ono M, Tsukamoto K, Tanimura N, Haritani M, Kimura KM, Suzuki G, et al. An epizootic of subcutaneous tumors associated with subgroup A avian leukosis/sarcoma virus in young layer chickens. *Avian Dis.* 2004;48(4):940-946.
 25. Venugopal K. Avian leukosis virus subgroup J: a rapidly evolving group of oncogenic retroviruses. *Res Vet Sci.* 1999;67(2):113-119.
 26. Adkins HB, Blacklow SC, Young JA. Two functionally distinct forms of a retroviral receptor explain the nonreciprocal receptor interference among subgroups B, D, and E avian leukosis viruses. *J Virol.* 2001;75(8):3520-3526.
 27. Venugopal K, Smith LM, Howes K, Payne LN. Antigenic variants of J subgroup avian leukosis virus: sequence analysis reveals multiple changes in the env gene. *J Gen Virol.* 1998;79(Pt 4):757-766.
 28. Gao YL, Qin LT, Pan W, Wang YQ, Le Qi X, Gao HL, et al. Avian leukosis virus subgroup J in layer chickens, China. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1637-1638.
 29. Xu B, Dong W, Yu C, He Z, Lv Y, Sun Y, et al. Occurrence of avian leukosis virus subgroup J in commercial layer flocks in China. *Avian Pathol.* 2004;33(1):13-17.
 30. Gao Y, Yun B, Qin L, Pan W, Qu Y, Liu Z, et al. Molecular epidemiology of avian leukosis virus subgroup J in layer flocks in China. *J Clin Microbiol.* 2012;50(3):953-960.
 31. Fenton SP, Reddy MR, Bagust TJ. Single and concurrent avian leukosis virus infections with avian leukosis virus-J and avian leukosis virus-A in Australian meat-type chickens. *Avian Pathol.* 2005;34(1):48-54.
 32. Yun B, Li D, Zhu H, Liu W, Qin L, Liu Z, et al. Development of an antigen-capture ELISA for the detection of avian leukosis virus p27 antigen. *J Virol Methods.* 2013;187(2):278-283.
 33. Qin L, Gao Y, Ni W, Sun M, Wang Y, Yin C, et al. Development and application of real-time PCR for detection of subgroup J avian leukosis virus. *J Clin Microbiol.* 2013;51(1):149-154.
 34. Garcia M, El-Attrache J, Riblet SM, Lunge VR, Fonseca AS, Villegas P, et al. Development and application of reverse transcriptase nested polymerase chain reaction test for the detection of exogenous avian leukosis virus. *Avian Dis.* 2003;47(1):41-53.
 35. Smith LM, Brown SR, Howes K, McLeod S, Arshad SS, Barron GS, et al. Development and application of polymerase chain reaction (PCR) tests for the detection of subgroup J avian leukosis virus. *Virus Res.* 1998;54(1):87-98.
 36. Elnifro EM, Ashshi AM, Cooper RJ, Klapper PE. Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):559-570.
 37. Payne LN, Gillespie AM, Howes K. Myeloid leukaemogenicity and transmission of the HPRS-103 strain of avian leukosis virus. *Leukemia.* 1992;6(11):1167-1176.
 38. Hauptli D, Bruckner L, Ottiger HP. Use of reverse transcriptase polymerase chain reaction for detection of vaccine contamination by avian leukosis virus. *J Virol Methods.* 1997;66(1):71-81.
 39. Bai J, Payne LN, Skinner MA. HPRS-103 (exogenous avian leukosis virus, subgroup J) has an env gene related to those of endogenous elements EAV-0 and E51 and an E element found previously only in sarcoma viruses. *J Virol.* 1995;69(2):779-784.
 40. Kim Y, Gharaibeh SM, Stedman NL, Brown TP. Comparison and verification of quantitative competitive reverse transcription polymerase chain reaction (QC-RT-PCR) and real time RT-PCR for avian leukosis virus subgroup J. *J Virol Methods.* 2002;102(1-2):1-8.

Recibido: 7-5-2016.

Aceptado: 14-10-2016.