

Choroba Mareka – wybrane zagadnienia

ELŻBIETA SAMOREK-SALAMONOWICZ

Zakład Chorób Wirusowych Drobiu Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Samorek-Salamonowicz E. Marek's disease: selected aspects

Summary

Marek's disease (MD) is a lymphoproliferative disease of poultry caused by a cell-associated herpesvirus called Marek's disease virus (MDV). The disease has a significant economic impact on the poultry industry. MD is the first oncogenic disease controlled by vaccination. Live vaccines are administered either to one-day old chicks or to 18-day old embryos. However, although MD vaccines target MDV replication in the cytolitic phase and prevent lymphoma development, they do not prevent infection and replication of pathogenic strains of MDV. One of the important problems is an evolution toward greater virulence and the emergence of vvMDV and vv+MDV strains. The development of novel vaccines is necessary. DNA vaccines based on entire viral genomes cloned as bacterial artificial chromosomes (BAC) are considered. The genetic incorporation into recombinant vaccines of genes for immunomodulatory stimuli or vaccines from deletion mutants prepared from virulent MDV strains lacking vIL8 and gene meq are also under consideration.

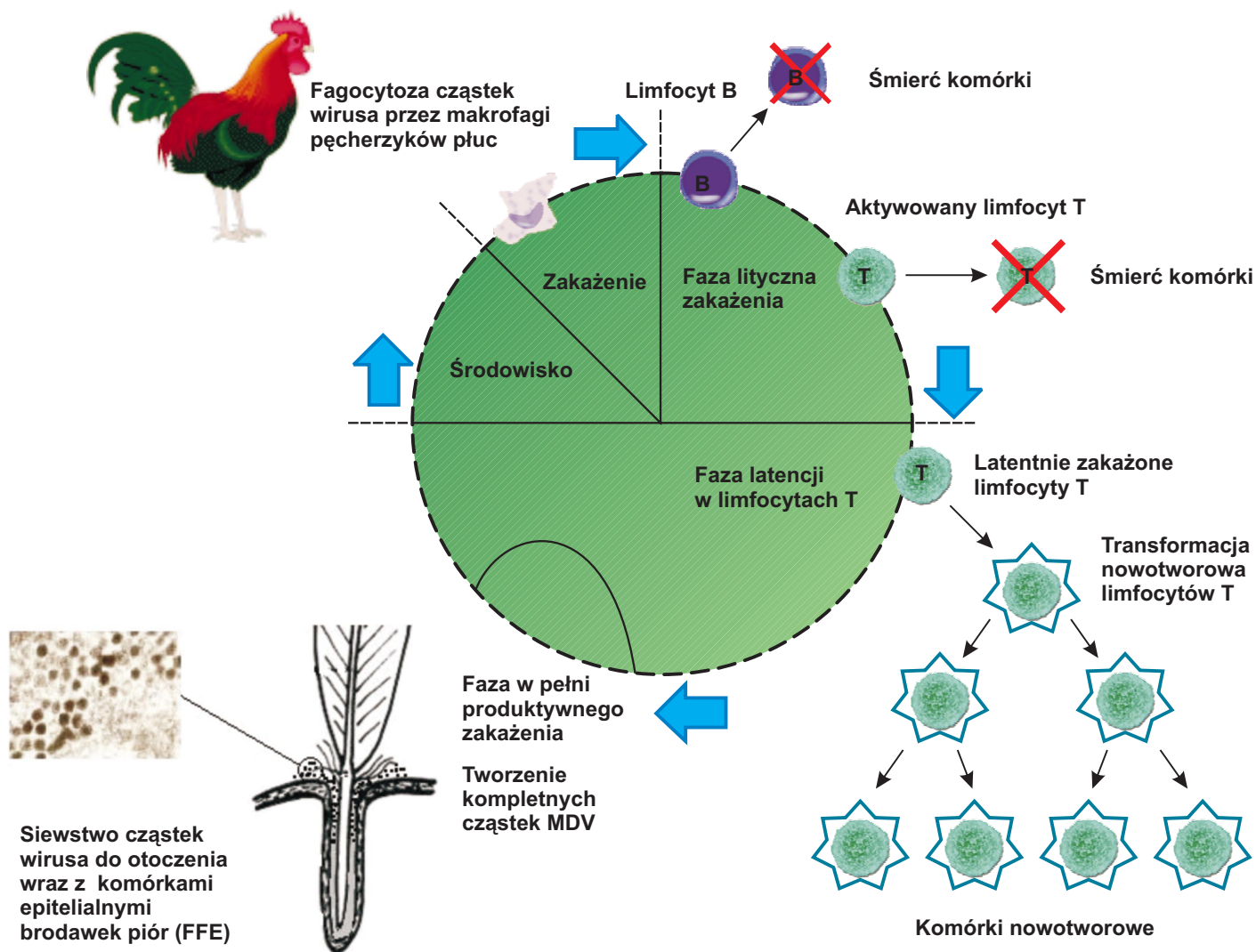
Key words: Marek's disease virus, replication, vaccines, mechanism of protection

Choroba Mareka (MD) jest chorobą nowotworową kur, której czynnikiem etiologicznym jest herpeswirus zwany wirusem choroby Mareka (MDV). Choroba występuje na całym świecie i stanowi poważny problem, jest przyczyną zwiększonej śmiertelności, wzrostu brakowań tuszek, spadku produkcji nieśnej oraz znacznie wyższych kosztów produkcji.

Patogeneza choroby jest ściśle związana z odpowiedzią immunologiczną. Schematyczny przebieg patogenezy przedstawiono na ryc. 1. Wirus zakaża komórki układu odpornościowego, które wcześniej uległy aktywacji w celu jego zniszczenia. Występują cztery etapy infekcji: wczesna infekcja cytolityczna z przejściową immunosupresją, infekcja latentna, późna infekcja cytolityczna z trwałą immunosupresją i latencja z towarzyszącą jej transformacją nowotworową (8). Genom wirusowy po wnikięciu do jądra komórkowego tworzy formę kolistą i na drodze mechanizmu „toczącego się koła” dochodzi do integracji wirusowego DNA. Nowo zsyntetyzowane wirusowe DNA jest następnie „pakowane” do niedojrzałych kapsydów znajdujących się w obrębie jądra komórkowego. Utworzony nukleokapsyd przemieszcza się przez wewnętrzną błonę jądrową do jądrowej przestrzeni międzybłonowej. Powstające formy otoczkowe na drodze egzocytozy są następnie transportowane do powierzchni zakażonej komórki. Jednakże w momencie przenikania przez zewnętrzną błonę jądrową mogą zostać pozabawione otoczki (3).

Do zakażenia MDV dochodzi drogą aerogenną na skutek aspiracji cząsteczek wirusowych znajdujących się wraz z obumarłymi komórkami naskórka chorych ptaków w kurzu i w pyłe kurnika. Prawdopodobnie replikacja wirusa zachodzi już w obrębie tchawicy, w płucach i w workach powietrznych, następnie wirus transportowany jest do śledziony, grasicy i torby Fabrycjusza (1, 8). W transporcie tym biorą udział makrofagi pęcherzyków płucnych, lecz możliwy jest także transport bierny. W narządach limfatycznych wirus jest wykrywany już 36 h po zakażeniu. W 3. dniu po zakażeniu rozpoczyna się faza półproduktywna, której wynikiem jest atrofia grasicy i torby Fabrycjusza. Pomiędzy 4. a 5. dniem po zakażeniu osiąga swój szczyt wczesna infekcja cytolityczna, której intensywność maleje pomiędzy 6. a 7. dniem. W tym okresie wykrywalnych jest kilka wirusowych antygenów i występuje immunosupresja będąca wynikiem atrofii bursy i grasicy. Obserwowana jest dodatkowo apoptoza niedojrzałych tymocytów T CD4+ i CD8+ (20, 21). Dochodzi do zahamowania replikacji wirusa. Następnie w śledzionie i krwi obwodowej pojawiają się duże ilości latentnie zakażonych limfocytów T, u których nie obserwuje się ekspresji antygenów wirusowych. Mogą one ulegać transformacji (2-4, 9, 21, 29).

Wytworzeniu latencji towarzyszy odpowiedź humoralna i komórkowa. Zapoczątkowanie i utrzymanie latencji może zależeć także od cytokin, takich jak tzw. „czynniki utrzymujące latencję”, oraz interferonu γ .



Ryc. 1. Schematyczny przebieg zakażenia kurcząt wirusem choroby Mareka – stadia patogenezy

(IFN- γ). Interferon γ zaczyna być wytwarzany około 3. dnia po zakażeniu. Pobudza on ekspresję receptorów na powierzchni limfocytów T oraz aktywuje indukcję syntazy tlenku azotu, enzymu odpowiedzialnego za produkcję tlenku azotu. Tlenek azotu ogranicza replikację wirusa MD i proliferację aktywowanych limfocytów T. Może działać równolegle z „supresorowymi makrofagami” występującymi u zakażonych ptaków (6, 7, 32, 33, 38). Pomiędzy 14. a 21. dniem po zakażeniu obserwuje się w tkankach nabłonkowych i limfatycznych wystąpienie kolejnej fazy cytolitycznej, której towarzyszy trwała immunosupresja zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej. Wynikiem jej jest niezdolność wytwarzania przeciwciał przeciwko różnorodnym antygenom, utrata wrażliwości na mitogeny, opóźniona reakcja odrzucania alloprzeszczepów, brak tzw. reakcji nadwrażliwości typu późnego, brak zdolności do regresji mięsaków Rousa oraz zwiększona wrażliwość na inne patogeny (19, 28).

W czasie tego etapu do nabłonka brodawek piór przedostają się limfocyty zakażone wirusem MD. Zachodzi w pełni produktywna faza infekcji, komórki brodawek piór stają się obfitym źródłem zakaźnych

cząstek wirusowych, z czym wiąże się występowanie stanu zapalnego oraz martwicy komórek nabłonkowych (22). Kompletnie cząstki wirusa MD w złuszczonej komórce nabłonka mogą utrzymywać swoją zakaźność przez kilka miesięcy w temperaturze 20–25°C, a w temperaturze 4°C przez kilka lat w kurzu kurnika (27).

Mechanizm transformacji nowotworowej nie został dokładnie poznany. Wiadomo, że wirus MD z komórką gospodarza łączy się przede wszystkim w obrębie telomerów. Prawdopodobnie wirus MD związany z DNA gospodarza może powodować aktywację sąsiadujących genów na poziomie transkrypcyjnym zmieniając prawidłową ekspresję genów komórki, co sprzyja nowotworowym transformacjom. Poza tym sam wirus MD posiada gen kodujący białko Meq będące jego główną onkoproteiną. Do innych genów związanych z latencją i transformacją nowotworową należą ICP4, rodzina jego antysensownych transkryptów (SAR/MSR), meq, pp38, L1, rodzina genów BamHI-H oraz antysensowny transkrypt meq (5, 16, 26).

Dotychczas nie wyjaśniono, w jaki sposób transformowanym komórkom udaje się „uciec” spod nad-

zoru układu odpornościowego. Prawdopodobnie istnieje już wtedy tak duża immunosupresja, że skuteczna obrona organizmu jest niemożliwa. Infekcja trwa przez całe życie ptaka (27).

Choroba Mareka jest pierwszą chorobą nowotworową zwalczaną za pomocą szczepionek. Obecnie stosowane szczepionki można podzielić na trzy główne grupy. Pierwszy typ szczepionek reprezentują szczepionki heterologiczne, oparte na herpeswirusie indyckim HVT, zawierające liofilizowany wirus wolny od komórki („cell-free”), przechowywane w temp. 4°C oraz zawierające wirus związany z komórką („cell-associated”), wymagające do przechowywania ciekłego azotu (temp. –196°C). Drugim typem są szczepionki oparte na szczepach atenuowanych należących do serotypu 1, wymagające przechowywania w płynnym azocie. Zawierają one szczep CVI988 (Rispens) w postaci związanej z komórką. Ostatni typ reprezentuje grupa szczepionek oparta na naturalnie apatogennych szczepach wirusa choroby Mareka, należących do serotypu 2. Do produkcji najczęściej stosuje się szczep SB1. Są to szczepionki zawierające wirus związany z komórką, w związku z czym wymagają do przechowywania płynnego azotu. Oprócz tych trzech grup szczepionek na rynku dostępne są szczepionki biwalentne, zawierające dwa szczepy np.: HVT i Rispens lub SB1 i Rispens (8, 27, 31).

Wirus szczepionkowy, namnażając się u kurcząt, jest przyczyną stałej infekcji. Szczepienie ogranicza namnażanie się terenowego wirusa MD w organizmach ptaków. Wirusy szczepionkowe chronią przed wczesną fazą replikacji wirusa terenowego w narządach limfatycznych i obniżają poziom latentnej infekcji (31). Trzy dni po szczepieniu aktywowane są komórki NK, prawdopodobnie wytwarzające interferon IFN-γ i zabijające zakażone przez wirus zjadliwy komórki B. We wczesnych stadiach IFN-γ jest wytwarzany także przez inne komórki np. makrofagi. IFN-γ ogranicza namnażanie wirusa terenowego, zjadliwego, a ponadto pomiędzy 3. a 7. dniem po szczepieniu stymuluje makrofagi do wytwarzania NO, który również hamuje namnażanie wirusa terenowego. Antygenowo specyficzne limfocyty cytotoksyczne (CTL) pojawiają się 7 dni po szczepieniu i dodatkowo eliminują komórki zakażone wirusem terenowym, prawdopodobnie współdziałając w tym z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał (ADCC). Kombinacja tych mechanizmów może doprowadzić wirus zjadliwy do latencji. Jednakże komórki pamięci CTL szybko eliminują reaktywujące się komórki zakażone wirusem (25, 28). Wiele czynników może interferować z powstającą po szczepieniu odpornością. Infekcje innymi immunosupresyjnymi wirusami lub stres mogą obniżać indukowaną przez szczepienie odpowiedź komórkową. Bursektomia i pozbawienie odpowiedzi humoralnej nie ma wpływu na ochronę poszczepienną ptaków (27).

Szczepienie zmniejsza namnażanie szczepów terenowych i rozprzestrzenianie wśród kurcząt, zapobie-

ga powstaniu zmian w tkankach limfatycznych i obniża poziom wirerii terenowego szczepu, hamując jego replikację w folikulach piór i siewstwo, zapobiega zmianom w nerwach i narządach wewnętrznych, chroni przed immunosupresją, hamuje powstawanie zmian nowotworowych. Szczepione ptaki mogą być nosicielami wirusa terenowego, a stała obecność wirusa w środowisku może prowadzić do powstawania populacji wirusa o podwyższonej zjadliwości.

Ptaki szczepi się w pierwszym dniu życia domięśniowo, można też wykonywać szczepienie podskórnie. Inne drogi podawania szczepionki: do oka, do nosa, do tchawicy są nieskuteczne. Liczba cząstek wprowadzonego wirusa szczepionkowego w 1 dawce nie może być mniejsza od 2000 PFU. Prowadzi się także szczepienia *in ovo* zarodków w 18. dniu inkubacji, w momencie przekładania jaj do klujnika. Szczepienia takie są stosowane w automatycznej technologii, służąc do szczepień brojlerów (15, 34).

Pojawienie się na przestrzeni ostatnich lat nowych patotypów wirusa MD oraz ich „epidemiologiczny wzór” mogą wskazywać na możliwość rekombinacji pomiędzy trzema serotypami MDV. W badaniach nad genomem szczepów należących do serotypu 1 i serotypu 2 wykryto obecność fragmentu składającego się z DNA obydwu analizowanych szczepów, który powstał w wyniku genetycznej rekombinacji szczepu serotypu 2 z DNA latentnego szczepu zjadliwego serotypu 1. Jest to niebezpieczne ze względu na wykorzystywanie szczepów serotypu 2 do produkcji szczepionek. Powyższych oddziaływań nie stwierdzono w przypadku serotypu 1 i 3 (HVT), pomimo że wirusy te współzakażają te same komórki (10, 11, 13).

Istnieje wiele prac mówiących o interakcjach pomiędzy retro- i herpeswirusami. Integracja wirusa retikuloendoteliozy (REV) do genomu wirusa choroby Mareka została potwierdzona zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Kompletnie, zintegrowane z genomem cząsteczki prowirusów REV stwierdzono w przypadku kilku szczepów MDV. Po zakażeniu kur takimi formami wirusowymi są obserwowane nietypowe objawy chorobowe, brak jest formy nerwowej choroby czy nowotworzenia, występuje natomiast silna atrofia grasicy (14, 17). Nie stwierdzono występowania mutacji retrowirusowej w przypadku szczepów należących do serotypu 2 i 3 MDV. Wydaje się jednak, że odgrywa ona pewną rolę w zmianach zachodzących w szczepach serotypu 1 (14, 17).

Istnieją także doniesienia o wykryciu obecności fragmentu genomu wirusa białaczki ptasiej (ALV) w genomie szczepu MDV oraz o integracji fragmentu wirusa erytroblastozy (AEV) z genomem szczepu MDV (14).

Poważny problem stanowi pojawienie się szczepów wirusa choroby Mareka o podwyższonej zjadliwości, nazywanych patotypami vvMDV (very virulent MDV) i vv+MDV (very virulent plus MDV), które są w stanie przełamać odporność poszczepienną. Szczepy te

pojawiały się na całym świecie (37). Czynniki sprzyjające ewolucji szczepów MDV w kierunku ich uzjadliwienia nie są w pełni wyjaśnione. Przypuszcza się, że formy bardziej zjadliwe powstały w wyniku ekspozycji szczepów wyjściowych na coraz to skuteczniejsze szczepionki, co spowodowało zmiany w tempie replikacji oraz ekspresję i selekcję genów odpowiedzialnych za wirulencję i onkogenność szczepów (10, 37). W związku z horyzontalną drogą przenoszenia MDV ewolucja dokonuje się coraz szybciej, szczególnie w obrębie skupionych populacji (36).

Podjęto próby zlokalizowania w obrębie genomu szczepów MDV charakterystycznych zmian wykazujących związek z różną ich patogennością. Wykazano, że wielkość genomu szczepów należących do patotypu vvMDV jest większa niż genomu szczepów zaliczanych do vMDV, mimo że szczepy te wykazują podobieństwo w około 99%. Stwierdzono, że w genomie szczepu vMDV brakuje pewnego fragmentu, który tworzy łącznik między sekwencjami w linearnej formie DNA (18). Inni autorzy przypuszczają, że *loci* determinujące zjadliwość może być unikalne dla poszczególnych szczepów MDV (24).

Zachodząca obecnie mutacja dzikich szczepów terenowych wirusa MD w kierunku zwiększania patogenności i stałe pojawianie się coraz bardziej wirulentnych szczepów zmusza do pracy nad nowymi szczepionkami, lecz by uzyskać odpowiedź protekcyjną, należy wyjaśnić i zrozumieć mechanizmy odpornościowe. Do tej pory jest nie wyjaśniony mechanizm siewstwa wirusa i jego namnażanie w brodawkach piór. Należy wyjaśnić również formowanie monoklonalnych guzów nowotworowych. Nie jest znany także mechanizm protekcji, nie wiadomo, czy komórki zainfekowane wirusem szczepionkowym blokują zakażenie wirusem terenowym na zasadzie interferencji, czy też niszczą komórkę podczas fazy litycznej, czy też blokują którąś z faz zakażenia (23, 35, 36).

Na szczególną uwagę zasługują szczepionki wektorowe. Do ich wytworzenia używa się tzw. wektorów, którymi są plazmidy bakteryjne lub wirusy niepatogenne dla szczepionych osobników. Do wirusowych wektorów, takich jak wirus ospy, HVT czy atenuowany MDV, są wprowadzane geny wirusa MD kodujące glikoproteinę B (gB) lub inne glikoproteiny. Takie wektorowe szczepionki indukują protekcję przeciwko MD, lecz są jeszcze w fazie prób. Alternatywną strategię reprezentują szczepionki zawierające delecyjne mutanty. Dużą nadzieję budzą mutanty z delecją genu meq, kodującego główną onkoproteinę wirusową, jednakże z wirulencją są związane jeszcze inne, nie poznane w pełni geny. Poza tym namnażanie takiego delecyjnego mutantu w hodowlach komórkowych jest ubogie (12).

Rozwój technologii BAC DNA (Bacterial Artificial Chromosomes) pozwala na konstruowanie wielu wariantów szczepów vv+ MDV pozbawionych genów odpowiedzialnych za wirulencję i onkogenność, które

mogą być potencjalnymi kandydatami do sporządzenia szczepionki. Otrzymane w ten sposób szczepionki DNA wymagają dalszych badań i opracowania techniki oceniającej je zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (23, 30).

Inną koncepcją jest uzyskanie proprotekcji przez genetyczną inkorporację do rekombinowanej szczepionki genów stymulujących immunomodulację, takich jak MIP I (chicken inflammatory protein), dzięki czemu zostaje wzmocniona powstająca odpowiedź protekcyjna (30, 38). Rozważana jest także koncepcja nowej generacji szczepionek, które zapobiegałyby siewstwu i rozprzestrzenianiu się wirusów terenowych. W tym celu za pomocą technologii interferencyjnej wykonuje się inkorporację shRNA (short-hairpin RNA) do wektora, którym jest wirus MD. Klony takie mają cechy typu dzikiego szczepu. Namnażają się w tym samych narządach, podobnie jak szczepy wyjściowe i można je reizolować ze splenocytów. Szczepionki te są w fazie badań laboratoryjnych (12, 23).

Reasumując, obecna sytuacja zmusza do zastanowienia się i odpowiedzenia na pięć następujących pytań, które stanowią główne tezy VIII Międzynarodowego Sympozjum Choroby Mareka (23). Po pierwsze, czy rzeczywiście istnieje zależność pomiędzy szczepieniem a zwiększaniem wirulencji przez szczepy terenowe? Po drugie, czy można, mając do dyspozycji różne techniki molekularne, wykreować nowy, skuteczny wirus szczepionkowy, który zastąpiłby obecnie stosowane? Po trzecie, czy użycie szczepionek biwalentnych, zawierających dwa różne szczepy jest lepsze od użycia szczepionek monowalentnych? Po czwarte, czy użycie do produkcji szczepionek wirusów, które rozprzestrzeniałyby się poziomo od szczepionych do nie szczepionych ptaków, będzie korzystne, czyli – innymi słowy – czy tempo mutacji zostanie opóźnione przez rywalizację wirusa szczepionkowego ze szczepem terenowym czy też przyspieszone? Po piąte, czy można zaplanować wprowadzenie skutecznych i bezpiecznych szczepionek przeciwko MD, nie wymagających użycia żywego wirusa? Ta ostatnia kwestia zawiera też pytanie, czy tradycyjne szczepienia przetrwają, czy też należy skupić się na nowych technologiach, takich jak interferencyjny RNA sam lub w połączeniu z konwencjonalną szczepionką. Sprawa jest pilna i na podjęcie decyzji oraz działań czeka cały światowy sektor drobiarski.

Piśmiennictwo

1. Adldinger H. K., Calnek B. W.: Pathogenesis of Marek's disease: early distribution of virus and viral antigens in infected chickens. J. Natl. Cancer Inst. 1973, 50, 1287-1298.
2. Aly M., Witter R. L., Fadly A. M.: Enhancement of reticuloendotheliosis virus-induced bursal lymphomas by serotype 2 MDV. Avian Pathology 1996, 25, 81-94.
3. Baigent S. J., Davison F.: Marek's disease virus: biology and life cycle, [w:] Marek's disease: An Evolving Problem. Elsevier Academic Press, London 2004, 62-76.
4. Baigent S. J., Rennie M., Ross N., Bumstead N., Davison T. F.: Age- and strain-related differences in the quantity of MD in different populations of lymphocytes. Avian Pathol. 1996, 25, 23-28.

5. Bumstead N., Kaufman J.: Genetic resistance to Marek's disease, [w:] Marek's disease: An Evolving Problem. Elsevier Academic Press, London 2004, 112-123.
6. Calnek B. W.: Lymphomagenesis in Marek's disease. Avian Pathol. 1998, 27, 554-564.
7. Calnek B. W.: Maintenance of Marek's disease herpesvirus latency in vitro by a factor found in conditioned medium. J. Gen. Virol. 1988, 69, 2808-2818.
8. Calnek B.: Pathogenesis of Marek's disease virus infection. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2001, 255, 25-55.
9. Calnek B. W., Schat K. A., Ross L. J., Chen C. L.: Further characterization of Marek's disease virus-infected lymphocytes. II. In vitro infection. Int. J. Cancer 1984, 33, 399-406.
10. Davison F., Nair V. K.: Use of Marek's disease vaccines: could they be driving the virus to increasing virulence? Expert Rev. Vaccine. 2005, 4, 1-12.
11. Delecluse H. J., Hammerschmidt W.: Status of Marek's disease virus in established lymphoma cell lines: Herpesvirus integration is common. J. Virol. 1993, 67, 82-92.
12. Hinton T., Mitter N., Doran T., Mahony T.: Development of new generation Marek's disease virus vaccines. Procc. 8th International Marek's disease Symposium, Townsville, Australia 2008, s. 21.
13. Hirai K., Yamada M., Arai Y., Kato S., Nii S.: Replicating Marek's disease virus (MDV) serotype 2 DNA with inserted MDV serotype 1 DNA sequences in a Marek's disease lymphoblastoid cell line MSB1-41C. Arch. Virol. 1990, 114, 153-165.
14. Isfort R. J., Qian Z., Jones D., Silva R. F., Witter R., Kung H. J.: Integration of multiple chicken retroviruses into multiple chicken herpesviruses: herpesviral gD as a common target of integration. Virology 1994, 203, 125-133.
15. Johnston P. A., Liu H., O'Connell T., Phelps P., Bland M.: Applications in in ovo technology. Poultry Sci. 1997, 76, 165-178.
16. Jones D., Lee L., Liu J. L., Kung H. J., Tillotson J. K.: Marek's disease virus encodes a basic - leucine zipper gene resembling the fos/jun oncogenes that is highly expressed in lymphoblastoid tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 4042-4046.
17. Jones D. P., Brunovskis P., Witter R., Kung H. J.: Retroviral insertional activation in herpesvirus transcriptional activation of uS genes by an integrated long terminal repeat in Marek's disease virus clone. Journal of Virology 1996, 70, 2460-2467.
18. Lee L. F., Wu P., Sui D., Ren D., Kung H. J., Witter R. L.: The complete unique long sequence and the overall genomic organization of the GA strain of Marek's disease virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97, 6091-6096.
19. MacMicking J., Xie Q. W., Nathan C.: Nitric oxide and macrophage function. Annu. Rev. Immunol. 1997, 15, 323-350.
20. Morimura T., Hattori M., Ohashi K., Sugimoto C., Onuma M.: Immunomodulation of peripheral T cells in chickens infected with Marek's disease virus: involvement in immunosuppression. J. Gen. Virol. 1995, 76, 2979-2985.
21. Morimura T., Ohashi K., Kon Y., Hattori M., Sugimoto C., Onuma M.: Apoptosis and CD8-down-regulation in the thymus of chickens infected with Marek's disease virus. Arch. Virol. 1996, 141, 2243-2259.
22. Niikura M., Witter R. L., Jang H. K., Ono M., Mikami T., Silva R. F.: MDV glycoprotein D is expressed in the feather follicle epithelium of infected chickens. Acta Virol. 1999, 43, 159-163.
23. Osrtterider K.: Marek's disease vaccines- excellent beginnings, problematic past, jolty present, uncertain future. Procc. 8th International Marek's disease Symposium, Townsville, Australia 2008, s. 18.
24. Osterrieder K., Vautherot J. F.: Genome content of Marek's disease-like viruses, [w:] Marek's disease: An Evolving Problem. Elsevier Academic Press, London 2004, 17-31.
25. Powell P. C., Rowell J. G.: Dissociation of antiviral and antitumor immunity in resistance to Marek's disease. Journal Nat. Cancer Inst. 1997, 59, 919-924.
26. Qiane Z., Brunovskis P., Rauscher F., Lee L., Kung H. J.: Transactivation activity of Meq, a Marek's disease herpesvirus bZIP protein persistently expressed in latently infected transformed T cells. J. Virol. 1995, 69, 4073-4044.
27. Schat K. A., Nair V.: Marek's disease. Disease of Poultry. Wyd. XII. Blackwell Publishing, 2008, 452-514.
28. Schat K. A., Xing Z.: Specific and non-specific immune responses to Marek's disease virus. Dev. Comp. Immunol. 2000, 24, 201-221.
29. Shek W. R., Calnek B. W., Schat K. A., Chen C. H.: Characterization of Marek's disease virus-infected lymphocytes: discrimination between cytolytically and latently infected cells. J. Natl. Cancer Inst. 1983, 70, 485-491.
30. Tarpey J., Davis P. J., Sondermeijer P., Cavanagh D., Hein R.: Recombinant turkey herpesviruses expressing chicken cytokines. Procc. 8th International Marek's disease Symposium, Townsville, Australia 2008, s. 19.
31. Vieltz E., Landgraf H.: Protection against Marek's disease with different vaccines, determination of PD50 and duration of vaccinal immunity. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 1986, 93, 53-55.
32. Volpini L. M., Calnek B. W., Sekellick M. J., Marcus P. I.: Stages of Marek's disease virus latency defined by variable sensitivity to interferon modulation of viral antigen expression. Vet. Microbiol. 1995, 47, 99-109.
33. Volpini L. M., Calnek B. W., Sneath B., Sekellick M. J., Marcus P. I.: Interferon modulation of Marek's disease virus genome expression in chicken cell lines. Avian Dis. 1996, 40, 78-87.
34. Wakenell P. S., Bryan J., Schaeffer A., Avaklan C. W., Whitfill C.: Effect of in ovo vaccine delivery route on herpesvirus of turkey/SB1 efficacy and viremia Avian Diseases 2002, 46, 274-280.
35. Walkden-Brown S. W., Growes P. J.: Epidemiology of Marek's disease: current understanding and challenge. Procc. 8th International Marek's disease Symposium, Townsville, Australia 2008, s. 24.
36. Witter R. L.: Protective efficacy of Marek's disease vaccines. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2001, 255, 57-90.
37. Witter R. L., Calnek B. W., Buscaglia C., Gimeno I. M., Schat K. A.: Classification of Marek's disease viruses according to pathotype: philosophy and methodology. Avian Pathol. 2005, 34, 75-90.
38. Xing Z., Schat K. A.: Expression of cytokine genes in Marek's disease virus-infected chickens and chicken embryo fibroblast cultures. Immunology 2000, 100, 70-76.

Adres autora: prof. dr hab. Elżbieta Samorek-Salamonowicz, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: elsam@piwet.pulawy.pl