

Wirusy onkogenne drobiu. Część I. Wirus białaczki kur

Karolina Piekarska, Wojciech Kozdrzeń, Jowita Samanta Niczyporuk

z Zakładu Chorób Drobiu Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Choroby nowotworowe drobiu mogą mieć etiologię zakaźną i niezakaźną. Nowotwory niezakaźne nie mają większego znaczenia ekonomicznego, ponieważ zwykle występują sporadycznie, głównie u ptaków starszych niż określa to normalna długość życia drobiu produkcyjnego. Natomiast choroby nowotworowe wywołane przez wirusy onkogenne (onkowirusy) są bardzo rozpowszechnione i mają ogromne znaczenie gospodarcze.

Mechanizm wirusowej onkogenezy polega na wbudowaniu własnych genów w genom gospodarza lub amplifikacji już istniejących w genomie gospodarza, onkogenów. Wirusy onkogenne ptaków obejmują wirus choroby Mareka (MDV), należący do herpeswirusów, jak również retrowirusy, takie jak wirus białaczki ptaków (ALV) podgrupy od A do J, wirus retikuloendoteliozy (REV) oraz wirus zespołu proliferacyjnego indyków (LPDV).

Minęło już ponad 100 lat od czasów Ellermanna i Banga (1908) pracujących w Kopenhadze oraz Rousa (1910) działającego w Nowym Jorku, którzy wykazali, że białaczka i mięsaki ptactwa domowego mają etiologię wirusową. Był to pierwszy dowód na to, że wirusy mogą wywoływać choroby nowotworowe. W ciągu kolejnych lat białaczki stały się główną przyczyną śmiertelności drobiu w wielu krajach. Mięsak Rousa i białaczka ptaków są nowotworami modelowymi, za pomocą których można badać rolę wirusów w powstawaniu nowotworów (1).

Retrowirusy należą do ssRNA(+) wirusów, które replikują się liniowo poprzez stadium prowirusowe DNA w genomie gospodarza, dzięki obecności w wirusowym genomie genu *pol*, który koduje enzym odwrotną transkryptazę, RT, niezbędną do odwrotnej transkrypcji RNA na cDNA (1).

Wirus RSV, zaliczany do wirusów białaczek (ALV), oraz pokrewne wirusy zostały zbiorczo określone jako wirusy ptasiego mięsaka/ leukozy/ białaczki (ASLV) (2). Inne alfaretrowirusy ptaków to: wirus retikuloendoteliozy/ wirus siateczkowo-śródbłonkowy (REV), początkowo wykryty u indyków w 1958 r. (3) i umieszczony w systematyce w rodzaju *Gamma-retrovirus*, podrodzaju *Reticuloendotheliosis*, jako blisko związany z wirusem białaczki myszy, MLV. Oprócz tego do retrowirusów zaliczane są: wirus choroby limfoproliferacyjnej indyków (LPDV; 4) oraz mało zbadane wirusy onkogenne typu C bażantów (5).

Białaczki kur

Wirusy białaczki/mięsaka ptaków (ASLV) należą do rodzaju *Alpharetrovirus*, rodziny *Retroviridae*. Kolejność genów *gag-pol-env* określona po raz pierwszy dla tych prostych retrowirusów okazała się wspólna dla całej rodziny. W przeciwieństwie do złożonych

Poultry oncogenic viruses. Part I. Avian leukosis virus

Piekarska K., Kozdrzeń W., Niczyporuk J.S., Department of Poultry Disease, National Veterinary Institute in Puławy

The aim of this paper was to give a concise review of important poultry viruses with oncogenic properties. Depending on whether the etiologic agent is known, neoplasms of poultry are divided into virus-induced neoplasms and neoplasms of unknown etiology. There are three, economically important, virus-induced neoplastic diseases of poultry: Marek's disease (MD), caused by herpesvirus, avian leukosis/sarcoma (ALS) and reticuloendotheliosis (RE), both caused by retroviruses. Although these neoplastic diseases cause economic losses from tumor mortality and poor performance, some have also served as highly suitable models to study pathogenesis of neoplasia. Lymphoid leukosis is a disease of poultry caused by avian leukosis virus (ALV). The disease is characterized by development of B-cell lymphoma in chickens aged approximately 16 weeks and older. Standard criteria used for diagnosis include disease history, clinical signs, gross necropsy and histopathology. There is no treatment nor vaccine available, so eradication of the virus from breeding flocks is the most effective control method.

Keywords: viral oncogenesis, retroviruses, avian leukosis, lymphoid leukosis, erythroblastosis, myeloid leukemia.

retrowirusów, ASLV nie kodują białek pomocniczych w nakładających się ramach odczytu. Gen *gag* ASLV koduje białka strukturalne kapsydu (CA), białka macierzy (MA) i nukleokapsydu (NC), jak również wirusową proteazę (PR), która u większości retrowirusów jest kodowana przez gen *pol*. Gen *pol* ASLV koduje enzymy: odwrotną transkryptazę (RT) i integrazę (IN), a gen *env* koduje glikoproteiny osłonki przezbłonowej (TM) i powierzchniowej (SU) wirusa. Genomowy ssRNA wirusa jest otoczony z obu stron długimi końcowymi powtórzeniami (long terminal repeat, LTR), przy czym gen *pol* i region LTR charakteryzują się wysokim stopniem konserwatywności, natomiast sekwencja genu *env* jest wysoce zmienna (6).

Najczęściej badane ASLV, występujące tylko u kur, klasyfikuje się w sześciu odrębnych podgrupach (A, B, C, D, E, J) na podstawie różnic w glikoproteinach ich osłonki, we wzorcach interferencji i w zakresie różnych fenotypowo komórek gospodarza. Genom kury zawiera także wiele endogennych retrowirusów (endogenous retroviruses, ERV), z których mniejszość jest spokrewniona z egzogennymi ASLV. Natomiast większość ERV, co zaskakujące, jest spokrewniona z betaretrowirusami i gammaretrowirusami, co sugeruje, że kiedyś były one dominującym typem egzogennego retrowirusa ptaków (6).

Uważa się, że kury są naturalnymi gospodarzami ASLV, chociaż niedawne badania wskazują, że niektóre gatunki dzikich ptaków mogą być również ich gospodarzami. Wirusy ALV rozprzestrzeniają

się głównie poziomo przez bezpośredni lub pośredni kontakt, ale mogą też przenosić się drogą wertikalną, przez jajo (7).

Patogeneza chorób wywołanych przez ALV

Wirusy ASL wywołują chorobę poprzez transformację erytroidalnych, limfoidalnych i szpikowych komórek krwiotwórczych oraz tworzenie guzów litych, w tym nowotworów wywodzących się z komórek mezenchymy, jak również guzów nerki, jajnika, jąder, wątroby, trzustki i układu nerwowego (8, 9, 10). ALV dzieli się zasadniczo na dwie klasy: wolno transformujące oraz ostro transformujące wirusy onkogenne.

Wolno transformujące ALV

Są to proste retrowirusy posiadające geny strukturalne: gen *gag* – kodujący wewnętrzne białka strukturalne wirionu; gen *pol* – kodujący RNA-zależną polimerazę DNA (odwrotna transkryptaza, RT); gen *env* – kodujący osłonkę wirusa (envelope). Genomowy RNA jest otoczony sekwencjami kontrolnymi, które tworzą długie powtórzenia końcowe (long terminal repeats – LTRs) w prowirusowym DNA. Wirusy te są określane jako wolno transformujące, ponieważ nowotwory, które wywołują, pojawiają się stosunkowo późno, od kilku tygodni do kilku miesięcy, po zakażeniu. ALV indukuje rozwój nowotworów poprzez integrację w obrębie lub w pobliżu genów gospodarza związanych z nowotworami (protoonkogeny), zaburząc ich ekspresję lub funkcję. Proces ten, odkryty po raz pierwszy w przypadku ALV, nazywa się wirusową mutagenезą insercyjną i jest wspólny dla innych onkogennych, prostych retrowirusów. Wiadomo, że wirusy te powodują białaczkę limfoidalną i erytroblastozę przez mutagenезę insercyjną, w której transkrypt genomu ALV ze swoim regionem LTR zostaje zintegrowany tuż powyżej, tuż poniżej lub wewnątrz komórkowego protoonkogenu gospodarza. Komórkowy protoonkogen zostaje aktywowany przez sekwencję promotora lub wzmacniacza LTR, co prowadzi do ekspresji onkogeny, a następnie do neoplazji. Uważa się, że różnice w sekwencjach LTR i obecność specyficznych białek wiążących LTR determinują typ transformowanej komórki (1).

Najczęstszym nowotworem indukowanym przez wolno transformujące ALV jest białaczka limfatyczna (lymphoid leukosis – LL). Wstępne eksperymenty wykryły integrację cDNA ALV w locus genu *c-myc* w nowotworach, co powoduje ekspresję normalnego białka Myc z promotora ALV w limfoidalnych komórkach B torby Fabrycjusza (11, 12, 13, 14). Jądra komórek nowotworowych zawierają zwiększone ilości fosfoproteiny Myc o masie 62 kD. Podobne integracje w locus *c-myc* obserwowano w przypadku chłoniaków wywołanych przez wirus retikuloendoteliozy, REV. Do integracji prowirusa dochodzi również często w locus zwanym *bic*, kodującym prekursor onkogeny mikro-RNA155 (15, 16). Zaobserwowano klonalne integracje z promotorem odwrotnej transkryptazy telomerazy (telomerase reverse transcriptase – TERT), w chłoniakach z komórek limfoidalnych B (17).

Limfomageneza komórek B jest procesem wieloetapowym, z aktywacją innych onkogenów komórkowych, co prowadzi do progresji nowotworu i powstawania przerzutów (11). Różnicowanie nowotworowych limfoidalnych komórek B jest zablokowane na etapie wytwarzania IgM. Pierwsze zmiany można zaobserwować w torbie Fabrycjusza po kilku tygodniach od zakażenia ALV, jako jeden lub więcej przekształconych pęcherzyków limfatycznych, które zastępują namnażające się limfoblasty B, co jest określane jako ogniskowy rozrost przednowotworowy. Niektóre z przekształconych pęcherzyków ewidentnie ulegają regresji, ale jeden lub więcej w okresie kilku miesięcy rozwijają się do bezpośrednich zmian nowotworowych z przerzutami do innych narządów, jak wątroba i śledziona, co w efekcie prowadzi do śmierci. Komórki powstające z jednego pęcherzyka są klonalne, ale progresja do nowotworu w kilku pęcherzykach prowadzi do guzów poliklonalnych (1). Podczas progresji nowotworowe limfoblasty B stają się niewrażliwe na indukowaną, apoptotyczną śmierć komórki. Zaobserwowano, że niektóre szczepy szczepionkowe wirusa choroby Mareka (MDV) zwiększają częstość występowania białaczki limfatycznej kur (18, 19).

Mniej powszechna postać zakażenia przez wolno transformujące ALVs to białaczka erytroidalna, w której w komórce erytroidalnej aktywowany jest gen *c-erbB* wstawiony w locus genu dla receptora EGF (20, 21). Szpik kostny jest zastępowany przez proliferujące erytroblasty, rozwija się białaczka, a wątroba, śledziona i inne narządy ulegają powiększeniu z powodu wewnątrznaczyniowego nagromadzenia erytroblastów. Białaczka erytroidalna rozwija się po zakażeniu dużą dawką wolno transformujących ALV, a okres utajenia choroby jest krótszy niż w przypadku białaczki limfatycznej (1).

Inną rzadką chorobą powodowaną przez ALV jest białaczka szpikowa (mieloblastoza i mielocytomatoza (10), która na ogół występuje sporadycznie u ptaków dorosłych. W jej przebiegu transformacji ulega komórka mieloidalna, w efekcie często dochodzi do ciężkiej białaczki, a narządy mięsiste są naciekane przez gromadzące się w naczyniach komórki mieloidalne.

Także wiele innych nowotworów u ptaków jest indukowanych przez różne szczepy ALSV (8, 9). Należą do nich: śluzakomięsak (myxosarcoma), mięsak histiocytarny (histiocytic sarcoma), kostniakomięsak (osteosarcoma), chrząstniakomięsak (chondrosarcoma), naczyniak (hemangioma), różne typy guzów nerek (carcinoma renis), międzybłoniak (mesothelioma), rak wątroby (hepatocarcinoma), guz komórek warstwy ziarnistej, rak trzustki (carcinoma pancreatis) oraz proliferacyjny zaburzenie kości, jak również osteopetroza (osteopetrosis). W większości onkogeny wirusowe i komórkowe zaangażowane w rozwój tych nowotworów nie zostały zidentyfikowane (1).

Ostro transformujące ALV

Te wirusy mają podstawową strukturę genomu jak ALV wolno transformujące, ale dodatkowo zawierają,

w różnych lokalizacjach genomu, jeden lub czasami dwa wirusowe onkogeny. Delecje w genach strukturalnych powodują, że wirion przenoszący onkogen nie jest w stanie replikować samodzielnie i potrzebuje do namnażania obecności nieuszkodzonego wirusa pomocniczego ALV, aby uzupełnić defekt genetyczny (1). Takie ALV są określane jako ostro transformujące, ponieważ mogą transformować nowotworowo odpowiednie komórki docelowe zarówno w hodowli komórkowej, jak *in vivo*, już w ciągu kilku dni (22, 23).

Wirusowe onkogeny mają sekwencję zmienną w stosunku do odpowiednika komórkowego, a ich produkty również mogą się różnić. Niekontrolowane przez normalne procesy regulacyjne geny oraz ich produkty powodują zaburzenia we wzroście i różnicowaniu komórek, czego skutkiem jest transformacja komórki i rozwój zmiany nowotworowej. Działanie produktów onkogennych dotyczy głównie funkcji związanych z kontrolą wzrostu i różnicowania komórek. Najczęściej wyróżnia się cztery główne klasy produktów wirusowych onkogenów: czynniki wzrostu, receptory czynników wzrostu, czynniki jądrowe i transduktory sygnału (1).

Szczepy ALV, określane jako MC29, CMII i OK10, są nosicielami onkogeny *myc*, który koduje czynniki transkrypcyjne i powoduje rozwój nowotworów pochodzących z linii komórek mielomonocytowych. Szczep BAI-A wirusa mieloblastozy ptaków (AMV) niesie onkogen *myb*, który koduje regulator transkrypcji indukujący rozwój nowotworów wywodzących się z mieloblastów i promielocytów. Szczep H wirusa erytroblastozy ptaków (AEV) powoduje białaczkę erytroidalną i aktywuje onkogen *erbB*, który koduje receptory naskórkowego czynnika wzrostu (EGF). Wirus MH2 odpowiada za nowotwór pochodzący z mielomonocytowych komórek macierzystych i ma dwa onkogeny – *myc* i *mil*. Gen *myc* transformuje docelową komórkę macierzystą, a gen *mil* koduje czynnik niezbędny do dalszej proliferacji transformowanych komórek. Inne wirusy posiadające dwa onkogeny to ES4 szczep AEV (*erba* i *erbb*) i szczep E26 AMV (*myb* i *ets*). Geny *erba* i *ets* kodują czynniki transkrypcyjne. Do transformujących ostro wirusów należy ALV HPRS-103, który wielokrotnie powodował poważne straty w chowie broilerów (24).

Kilka innych alfaretrowirusów ptaków także wywołuje ostrą transformację komórek gospodarza. Wirus mięsaka Rousa, najwcześniej i najszerzej badany, ma wirusowy onkogen *src*, pierwszy odkryty onkogen, który koduje kinazę białkową. Wirusy mięsaka Fujinami i PRCII posiadają gen *fps* również kodujący kinazę białkową, S13 posiada gen *sea* kodujący receptor czynnika wzrostu, UR2 posiada gen *ros* kodujący receptor insulinopodobny, Y73 i Esh posiadają gen *yes* kodujący czynnik podobny do winkuliny, białka wiążącego aktywną, a ASV-17 posiada gen *jun* kodujący białko wiążące DNA. Wirusy te, z wyjątkiem niektórych szczepów RSV, wymagają do replikacji wirusa pomocniczego.

Do grupy wirusów ostro transformujących należą ALV, które najprawdopodobniej nabyły swój

wirusowy onkogen przez transdukcję i modyfikację protoonkogenu komórkowego podczas integracji prowirusa z genomem gospodarza i indukcji nowotworu przez mutagenезę insercyjną. Doświadczalnie potwierdzono, że taki proces zachodzi podczas rozwoju erytroblastozy i mięsaków w przebiegu powolnej transformacji ALV (25, 26).

Podział w obrębie ALV na podgrupy

ALV występujące u kurcząt zostały umieszczone w pięciu podgrupach: A, B, C, D i E (27). Nieco później dodano szóstą podgrupę – J – reprezentowaną przez wirus HPRS-103, który rozprzestrzenił się bardzo szybko, powodując znaczne straty ekonomiczne w stadach brojlerów (28, 29). Uważa się, że ALV-J powstał w wyniku rekombinacji między ALV i endogennym elementem retrowirusowym (30, 31, 32, 33). Wirus ten indukuje inne spektrum nowotworów niż ALV-A, przede wszystkim białaczkę szpikową i naczyń krwionośnych.

W każdej podgrupie ALV występuje określona sekwencja genetyczna genu *env* i sekwencja aminokwasowa powierzchniowego białka *gp85* osłonki (SU). Białko SU określa zdolność ALV do zakażenia komórek poprzez wiązanie ze specyficznymi receptorami w błonie komórkowej, a także jest antygenem dla przeciwciał neutralizujących, wytwarzanych przez gospodarza w odpowiedzi na infekcję. Badania sekwencji genu *env* reprezentatywnych wirusów z podgrup A do E wskazują, że przynależność do podgrupy zależy od trzech krótkich regionów zmiennych – *vr1*, *vr2* i *vr3* oraz dwóch większych regionów określających zakres gospodarza – *hrl* i *hr2* (34). Z drugiej strony, szczep HPRS-103 z podgrupy J ALV różni się od wirusów z podgrup od A do E w sekwencji całego SU jego genu (29).

Adsorpcja wirusa, wniknięcie do komórki oraz integracja prowirusa z DNA jądrowym

Wyjaśnienie udziału receptorów komórkowych gospodarza w zakażeniach określoną podgrupą A do E otworzyło możliwość kontrolowania infekcji ALV. Powierzchnia wirionów retrowirusowych jest pokryta białkami Env osłonki, które w fazie adsorpcji wiążą się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórki docelowej, rozpoczynając zakażenie. Zidentyfikowano cztery różne receptory komórkowe, które biorą udział w tej fazie. Geny gospodarza *tva*, *tvc* i *chNHE1* kodują receptory wiążące białka osłonki wirusów podgrup A, C i J, podczas gdy gen *tvb* koduje receptor dla wirusów z podgrup B, D i E (35). W komórkowym genomie występują dwa allele genu *tvb* – *tvbs1* i *tvbs2*, które kodują receptory, odpowiednio, dla szczepów ALV podgrupy B i D oraz B, D i E (36, 37, 38). Wrażliwość komórek na zakażenie przez ALV podgrupy E jest w niektórych przypadkach ograniczana na skutek blokowania receptora wirusowego przez endogenną osłonkę wirusową. Nie określono, czy występuje genetycznie uwarunkowana odporność kurcząt na zakażenie przez podgrupę J ALV (1). ALV ma szeroki tropizm

komórkowy i zdolność do replikacji w wielu tkankach i narządach kurcząt (39, 40). Po związaniu się z receptorem w błonie cytoplazmatycznej następuje 2-etapowy proces wnikania wirionu do komórki gospodarza. Najpierw glikoproteina osłonki przechodzi zmianę konformacyjną na powierzchni komórki, co umożliwia pobranie wirionu na drodze endocytozy. Kwaśne środowisko pęcherzyka endosomalnego aktywuje hemifuzję wirionu i uwolnienie nukleokapsydu do cytoplazmy (38). W cytoplazmie, przy pomocy wirusowej RT, rozpoczyna się odwrotna transkrypcja wirusowego RNA. Odwrotna transkrypcja jest złożonym, wieloetapowym procesem, w którym komórkowe dNTP i upakowane tRNA są wykorzystywane przez RT do transkrypcji wirusowego RNA na dwuniciowy, komplementarny cDNA. Zanim cDNA wniknie do jądra komórkowego i stanie się prowirusem, łączy się z integrasą oraz innymi białkami wirusowymi i komórkowymi, tworząc kompleks preintegracyjny (PIC). Zdolność PIC do uzyskania dostępu do jądrowego DNA zależy od rodzaju i typu retrowirusa. Gammaretrowirusowy prowirus może do jądra wniknąć dopiero po rozłożeniu błony jądrowej w przebiegu mitozy, podczas gdy lentiwirusy są w stanie wprowadzić swój cDNA do jądra dzielących się komórek poprzez aktywny transport (41).

Przez dziesięciolecia sądzono, że Alfaretrowirusy, podobnie jak Gammaretrowirusy, są zdolne do zakażenia jedynie dzielących się komórek (42). Obecnie uważa się, że wnikanie do jądra cDNA ALSV może odbywać się dzięki obecności w integrasie wirusowej sygnału lokalizacji jądrowej (NLS), który pośredniczy w aktywnym transporcie przez pory w błonie jądrowej (47). Prawdopodobnie niska podatność na zakażenie komórek dzielących się może być spowodowana blokadą procesu odwrotnej transkrypcji, nie zaś ograniczeniem transportu PIC do jądra (46). W jądrze PIC pośredniczy w integracji prowirusa z genomowym DNA gospodarza. Wybór miejsca integracji różni się w zależności od retrowirusa, przy czym niektóre wykazują wybitne powinowactwo do pewnych obszarów genomu. Integracja prowirusa ALV jest bardziej bezkrytyczna niż u większości retrowirusów, gdyż tylko nieznacznie preferowane są obszary aktywnej transkrypcji. Ta różnica w wyborze miejsca docelowego integracji jest niezależna od gatunku gospodarza (48).

Receptor w błonie cytoplazmatycznej dla wirusów podgrupy A jest spokrewniony z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (49), a dla wirusów podgrup B i D należy do rodziny czynnika martwicy nowotworu (TNFR; 50). Niewiele wiadomo na temat zmienności genu *env* w podgrupach ALV. Wirusy z podgrupy A wydają się być blisko spokrewnione, podczas gdy wirusy z podgrupy B wydają się być bardziej zróżnicowane. Można przypuszczać, że gen *env* wirusów z podgrupy J został nabyty przez rekombinację genetyczną z praktycznie identycznymi sekwencjami należącymi do endogennych retrowirusów ptaków (EAV). Jednocześnie prawdopodobne jest, że produkty genu *env* ALV nie mają wpływu na postać choroby (1).

Egzogenne i endogenne ALV

Ze względu na naturalny sposób przenoszenia ALV można sklasyfikować jako wirusy egzogenne lub endogenne (51, 52). Egzogenne ALV rozprzestrzeniają się u drobiu drogą pionową lub poziomą. Wirusy z podgrup A, B, C, D i J tak właśnie się szerzą, przy czym wirusy z podgrup A, B i J występują powszechnie w terenie. Natomiast ALV C i D wydają się być rzadkie. Endogenne ALV są zintegrowane z genomem normalnych kurcząt i są przekazywane genetycznie w sposób mendelowski. Rozpoznano kilka rodzin wirusów endogennych ALV: rodzina loci RAV-0, rodziny EAV i ART-CH o umiarkowanej powtarzalności oraz rodzina CR1 o dużej powtarzalności (53).

W kategoriach ewolucyjnych elementy retrotranspozonu CR1 wydają się być najstarsze, a geny *env* najnowsze. Tego typu elementy są przykładami retroelementów (retropozonów, retrotranspozonów), które występują u wielu organizmów, w tym grzybów, roślin, pierwotniaków oraz zwierząt i są związane z mobilnością genów w ich genomie. Uważa się, że są one ewolucyjnymi prekursorami retrowirusów, to znaczy elementami, które z czasem nabyły zdolność istnienia jako samodzielne jednostki zakaźne. Sądzi się też, że niektóre wirusy endogenne mogą reprezentować wirusy egzogenne ALV, które zostały ponownie zintegrowane z kurzym genomem na skalę ewolucyjną. Większość endogennych wirusów jest genetycznie wadliwa, ponieważ nie posiadają pełnego zestawu genów retrowirusowych niezbędnych do produkcji zakaźnych wirionów. Jednak są wśród nich wyjątki i dały one początek podgrupie E ALV, której RAV-0 jest prototypem (1). W przeciwieństwie do wirusów innych podgrup podgrupa E ALV nie indukuje nowotworów, najprawdopodobniej dlatego, że LTR ma słabą aktywność promotorową. Znaczenie endogennych retrowirusów nie jest jasne. Dotychczas stwierdzono, że obecność *ev2* lub *ev3* chroni ptaki przed zespołem nienowotworowym spowodowanym zakażeniem wirusem podgrupy A ALV (54, 55). Jednak w pewnych okolicznościach mogą one być szkodliwe. Zatem infekcja zarodka szczepem RAV-0 powoduje uporczywie trwającą wiremię i więcej nowotworów po zakażeniu egzogennym ALV, najwyraźniej z powodu obniżenia odporności humoralnej (56).

Wpływ zakażenia ALV na cechy produkcyjne drobiu

Zakażenia egzogennymi ALV są szeroko rozpowszechnione w stadach brojlerów i kur, ale śmiertelność z powodu białaczki i innych nowotworów jest zwykle niska, rzędu 1 do 2%. Jednak nienowotworowe, subkliniczne infekcje mogą skutkować znacznymi stratami ekonomicznymi wynikającymi ze zmniejszonej wydajności, spadku masy ciała u brojlerów, zmiany wieku dojrzałości płciowej u niosek, obniżenia produkcji jaj i masy jaj, negatywnego wpływu na płodność oraz wylęgowość (57).

Z kolei endogenne wirusy mogą również wpływać na cechy produkcyjne drobiu poprzez interakcję z egzogennymi ALV, a także bezpośrednio, jeśli endogeny wirus ulega ekspresji w postaci zakaźnej (58).

Postacie kliniczne i zmiany sekcyjne w zakażeniu ALV

Białaczka limfatyczna (lymphoid leukosis, LL) jest najczęściej spotykaną postacią białaczki ptaków (75%). Występuje u kurcząt w wieku powyżej czterech miesięcy i jest najczęściej wywołwana przez ALV z podgrup A i B. Zmiany w postaci rozszanych lub guzkowatych ognisk nowotworowych lokalizują się w wątrobie (26,7% przypadków), która stanowi drugi, po śledzionie, narząd docelowy w przebiegu LL (59).

Guzy nowotworowe są różnej wielkości, szare lub białokremowe, lite, na przekroju słoninowate, charakteryzują się ekspansywnym wzrostem. W obrazie mikroskopowym obserwuje się jednolitą populację nowotworowo zmienionych limfoblastów, które nie naciekają pomiędzy hepatocytami, lecz tworzą masy uciskające mięsz, otaczane przez komórki podobne do fibroblastów. W przypadku LL naciek nowotworowy jest zlokalizowany pozanaczyniowo. Czasami, z powodu nasilonej autolizy, dochodzi do pyknozy jąder komórek nowotworowych, które należy odróżnić od małych limfocytów. Ogniska chłoniaka w białaczce limfatycznej są mniej podatne na szybką autolizę (60, 61). Białaczkę limfatyczną najczęściej różnicuje się z chorobą Mareka oraz retikuloendotheliozą (tabela 1).

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa białaczki limfatycznej, choroby Mareka oraz retikuloendotheliozy

Kryteria	Białaczka limfatyczna	Choroba Mareka	Retikuloendothelioza
Czynnik etiologiczny	retowirus (wirus ssRNA)	herpeswirus (wirus dsDNA)	retowirus (wirus ssRNA)
Transmisja	pionowa (ważniejsza) oraz pozioma	pozioma (skeratyzowane komórki naskórka)	pionowa i pozioma
Wrażliwość na zakażenie (wiek)	powyżej 16 tygodni	każdy wiek od 2 tyg. życia (brojlery) 12–24 tydzień życia (nioski)	powyżej 16 tygodni
Śmiertelność	niska (1–4%)	wysoka (5–100%)	średnia (do 16%)
Objawy kliniczne			
Wychudzenie	obecne	obecne	obecne
Brak apetytu	obecny	obecny	obecne
Porażenia (skrzydeł i/lub kończyn miednicznych)	brak	obecne	brak
Zmiany w gałce ocznej	brak	obecne	brak
Zmiany na skórze („gęsia skórka”)	brak	obecne	brak
Zmiany na grzebieniu	obecne	brak	brak
Wodobrzusze	obecne	brak	brak
Zniekształcenia w obrębie głowy, piersi i nóg	sporadyczne	brak	brak
Zaburzenia opierzenia („nakanuke”)	brak	brak	obecne
Zmiany anatomopatologiczne			
Zmiany nowotworowe w narządach mięsnych	obecne	obecne	obecne
Guzy nowotworowe torby Fabrycjusza	obecne	brak	brak
Zanik torby Fabrycjusza	brak	obecna	obecna
Zgrubienie ściany żołądka gruczołowego oraz owrzodzenia	brak	obecne	obecne owrzodzenia
Zmiany w splotach nerwów kulszowych i barkowych	brak	obecne	powiększenie nerwów obwodowych
Zapalenie jelit	brak	brak	sporadycznie
Guzy w skórze oraz w mięśniach prążkowanych	brak	sporadyczne	brak
Zmiany mikroskopowe			
Nacieki limfocytarne nerwów	brak	obecne	występują rzadko
Guzy wątroby	skupione lub rozproszone, otoczone warstwą komórek podobnych do fibroblastów	okołonaczyniowe	podobne do guzów białaczki limfatycznej o charakterze ogniskowym
Torba Fabrycjusza	powiększenie grudek limfatycznych, nacieki limfocytarne	zanik grudek limfatycznych	zanik torby Fabrycjusza
Proliferacja limfocytów w brodawkach piór	brak	obecna	brak
Rozmaz krwi	obecne limfoblasty		
Cytologia zmian nowotworowych	limfoblasty	pleomorficzne komórki limfoidalne; limfoblasty; limfocyty małe, średnie, duże; komórki plazmatyczne; bazofile; komórki siateczki	limfoblasty
Kategoria limfoidalnych komórek nowotworowych	typ B	typ T	typ B

Białaczka erytrocytarna (erytroblastoza, ER)

Występuje przede wszystkim u dorosłych kur. Jest rzadkim, sporadycznym nowotworem komórek erytroidalnych lub jest wywoływana przez szczepy ALV z podgrupy J. Choroba powoduje nieznaczny stopień powiększenia wątroby, wylewy krwi, niekiedy pęknięcie narządu i obecność krwi w jamie ciała. Nerki są często powiększone, barwy jaskrawo-żółtej. Wątroba jest konsystencji miękkiej, przyjmuje ciemnożółtą lub brązową zabarwienie, w związku z występowaniem niedojrzałych postaci komórek linii czerwono-krwinkowej, tj. erytroblastów w naczyńkach zatokowych (leukemia). W śledzionie erytroblasty gromadzą się w miążdże czerwonej, a w szpiku są widoczne silnie powiększone sinusoidy wypełnione erytroblastami. Erytrostaza wewnątrznaczyniowa jest cechą charakterystyczną dla ER (59, 60, 61).

Białaczka szpikowa (myeloid leukemia, ML)

Rozwija się w następstwie zakażenia szczepami ALV z podgrupy J, w postaci mieloblastozy i mielocytomatozy. Przypadki ML występują głównie u kur ras mięsnych (pierwsza postać głównie u dorosłych, druga – u młodszych ptaków), obie powodują hepatomegalię. W mieloblastozie powierzchnia wątroby wyglądem przypomina tzw. skórę marokańską, w związku z występowaniem żółtoszarych ziarnistych guzków. Histopatologicznie stwierdza się rozsiane nacieki złożone z niedojrzałych mielocytów (dominują mieloblasty, promielocyty). Często obserwowane są figury podziałów mitotycznych. Nowotworowe komórki linii mieloidalnej gromadzą się pozanaczyniowo oraz w obrębie naczyń zatokowych (leukemia). Z kolei w mielocytomatozie powstają żółtawobiałe zmiany o wyglądzie rozlanym lub nieznacznie guzowatym. Złożone są z dobrze zróżnicowanych mielocytów zawierających w cytoplazmie kwasochłonne ziarnistości, chociaż mogą występować również guzy z mieloblastów. Nacieki gromadzą się zarówno poza naczyńkami krwionośnymi, jak i wewnątrz nich (leukemia). Białaczka szpikowa może także przebiegać razem z erytroblastozą.

Odpowiedź immunologiczna w zakażeniach ALV

Odpowiedź humoralna, za pośrednictwem specyficznych przeciwciał neutralizujących, jest podstawową odpornością ochronną przeciwko reowirusom. Można to wyraźnie wykazać we wrodzonych zakażeniach ALV przenoszonych przez jaja, gdzie brak przeciwciał neutralizujących jest zwykle związany z wysokim poziomem wirusii i wydalaniem wirusa (62).

Większość przeciwciał neutralizujących jest skierowana przeciwko epitopom antygenów osłonki wirusowej. Przeciwciała, wiążąc antygen wirusowy, powodują zmianę jego konformacji i zablokowanie łączy z receptorem na komórce docelowej. Neutralizacja ALV specyficzna dla podgrupy jest związana

z podjednostką gp85 białka osłonki, szczególnie z pięcioma skupiskami regionów zmiennych w tej domenie. Warianty antygenowe, które wymykają się neutralizacji wirusa, wykazują mutacje w tym regionie (63, 64). Przeciwciała nieneutralizujące mogą również wpływać na przebieg zakażenia reowirusami poprzez mechanizmy cytotoxycywności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC; 65).

Rozwój nowotworu w następstwie zakażenia wirusem onkogennym, jak wirus mięsaka Rousa (RSV), zależy także od podatności uwarunkowanej genetycznie, związanej z układem zgodności tkankowej MHC klasy I (MHC B) ptaków, o czym świadczą różna zapadalność na ten nowotwór w liniach kurcząt o różnych haplotypach (66). Regresję guzów u kurcząt linii opornych determinuje dominujący gen R-Rs-1, zlokalizowany w obrębie MHC (66). Konserwatywne motywy peptydowe białek RSV, które wiążą się z MHC, chronią przed wzrostem guza u kurcząt o haplocie B-F12 (124).

W odporności przeciwnowotworowej w przebiegu zakażenia RSV ważną rolę pełnią też limfocyty cytotoxycywny T CD8⁺ (71). Potwierdził to brak regresji guzów u tymektomizowanych kurcząt i przepiórek (73). Także komórki odporności wrodzonej kurcząt, jak komórki NK i makrofagi, biorą udział w zwalczaniu nowotworów spowodowanych przez ALSV. Wykazano, że linie komórkowe transformowane ALV (np. LSCC-RP9) są niszczone przez komórki NK (74).

Epidemiologia i zwalczanie ALV

W gospodarstwach źródłem egzogennych ALV są odchody i wydzieliny kurcząt. U niosek wirus może być przekazywany wertykalnie. Wówczas ich pisklęta, trwale zakażone, pozostają w stanie tolerancji immunologicznej wobec ALV, a także w stanie trwałej wirusii, stanowiąc źródło zakażenia dla innych ptaków w stadzie (74). Horyzontalne rozprzestrzenianie się egzogennych ALV przez kontakt ptaków zwykle prowadzi do humoralnej odpowiedzi immunologicznej i wytworzenia przeciwciał neutralizujących wirus (52).

Ogólnie uważa się, że zakażone koguty nie przenoszą ALV wraz ze spermą. W zawartości steku jednodniowych piskląt z wrodzonym zakażeniem ALV znajdują się duże ilości wirusa, co stanowi poważne zagrożenie dla innych, kłujących się piskląt (1). Ptaki zakażone pionowo są bardziej narażone na rozwój nowotworu niż ptaki zakażone horyzontalnie, przez kontakt. Nie opracowano dotychczas szczepionek do zwalczania ALV.

Selekcja w stadach pod kątem genetycznej oporności na infekcje ALV była stosowana przez firmy zajmujące się hodowlą drobiu, ale obecnie hodowcy najczęściej stosują programy eliminowania ALV ze swoich stad (75). Schematy te mają na celu zapobieganie pionowemu przenoszeniu ALV z pokolenia na pokolenie oraz zapobieganie reinfekcji. Metoda wykorzystuje fakt, że kury niośki, które przenoszą ALV na swoje potomstwo, można zidentyfikować poprzez wykrycie antygeny gs swoistego dla podgrupy ALV w wymazach z kloaki lub w białku jaja,

przy użyciu komercyjnego testu ELISA. W zależności od pożądanej intensywności działań, ogólny schemat zwalczania może obejmować kombinację różnych procedur:

- 1) Podstawowa procedura polegająca na selekcji jaj zapłodnionych aż do uzyskania pokolenia kur ujemnych, które nie wydają ALV w odchodach i nie przekazują wirusa pionowo. Testy wymazowe są zwykle wykonywane u niosek na kilka tygodni przed rozpoczęciem nieśności, zaś testy na obecność gs w białku jaja są stosowane na pierwszych jajach (często dwóch) zniesionych przez kurę.
- 2) Eliminacja ze stada niosek, które pozostają w stanie wiremii.
- 3) Izolowanie kluczujących się piskląt w małych grupach, w klatkach wyłożonych drutem, bez ręcznego określania płci oraz szczepienia różnych grup rodowodowych wspólną igłą, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się infekcji.
- 4) Badanie wymazów ze steku nowo wyklutych piskląt na obecność antygeny gs i eliminacja samic z wynikiem dodatnim.
- 5) Hodowla kurcząt i kur niosek w stadach wolnych od ALV w warunkach izolacji.
- 6) Badanie wymazów ze steku oraz nasienia kogutów na obecność antygeny gs ALV i eliminacja ptaków z wynikiem dodatnim.

Stosując takie procedury i schematy postępowania zarówno w stadzie reprodukcyjnym, jak i mięsnym, hodowcy byli w stanie w ciągu kilku pokoleń znacznie zmniejszyć występowanie infekcji ALV (28, 76). Całkowite wyeliminowanie tych wirusów jest jednak trudniejsze i wymaga bardzo rozbudowanych programów testowych. Istnieją bowiem dowody, że transmisja ALV przez jajo może wystąpić również przy ujemnym wyniku testu na obecność antygeny gs u nioski (77). Zastosowanie testów genetycznych opartych na RT-PCR i PCR może okazać się znacznie bardziej wartościowe (1).

Piśmiennictwo

1. Payne L.N.: Retrovirus-induced disease in poultry. *Poultry Science*. 1998, **77**(8), 1204–12.
2. Coffin J. M.: Structure and classification of retroviruses. *The Retroviridae*. Vol. 1. J. Levy, ed. Plenum Press, New York, NY, 1992, 19–49.
3. Theilen G. H., Zeigel R. E., and Twiehaus M. J.: Biological studies with RE virus (strain T) that induces reticuloendotheliosis in turkeys, chickens and Japanese quail. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996, **37**, 731–743.
4. Biggs P. M., McDougall J. S., Frazier J. A., and Milne B. S.: Lymphoproliferative disease of turkeys. 1. Clinical aspects. *Avian Pathol.* 1978, **7**, 131–139.
5. Hanafusa T., Hanafusa H., Metroka C. E., Hayward W. S., Rettenmier C. W., Sawyer R. C., Dougherty R. M., and Di Stefano H. S.: Pheasant virus: New class of ribodex- yvirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1976, **73**, 1333–1337.
6. Justice J., Beemona K. L.: Avian retroviral replication. *Elsevier. Virus replication in animals and plants* Volume 3, Issue 6, 2013, 601–706.
7. Li D., Qin L., Gao H., Yang B., Liu W., Qi X., Wang Y., Zeng X., Liu S., Wang X.: Avian leukosis virus subgroups A nad B infection in wild birds of Northeast China. *Vet Microbiol.* 2013 **163**, 257–263.
8. Beard J. W.: Biology of avian oncornaviruses. *Viral Oncology*. G. Klein, ed. Raven Press, New York, NY, 1980, 55–57.
9. Purchase H. G.: The pathogenesis and pathology of neoplasms caused by avian leukosis viruses. *Avian Leukosis*. De Boer G. F., ed. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, MA, 1987, 171–196.
10. Payne L. N., Fadly A. M.: Leukosis/sarcoma group. *Diseases of Poultry* 10th ed. B. W. Calnek, H. J. Barnes, C. W. Beard, L. R. McDougald, and Y. M. Saif, ed. Iowa State University Press, Ames, IA, 1997, 414–466.
11. Kung H.-J., Mairle N. J.: Molecular basis of oncogenesis by non-acute avian retroviruses. *Avian Leukosis*. G. F. De Boer, ed. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, MA, 198, 77–99.
12. Neiman, P.: Retrovirus-induced B cell neoplasia in the Bursa of Fabricius. *Adv. Immunol.* 1994, **56**, 467–484.
13. Hayward, W. S.: Multiple stages in avian leukosis virus-induced B cell lymphoma. *Retroviruses and Disease*. Hanafusa H., Pinter A., and Pullman M. E., ed. Academic Press, San Diego, CA, 1989, 57–65.
14. Payne G.S., Bishop J.M., Varmus H.E.: Multiple arrangements of viral DNA and an activated host oncogene in bursal lymphomas. *Nature*. 1982, **295**, 209–214.
15. Noori-Dalooi M. R., Swift R.A., Kung H.J., Crittenden L.B., Witter R.L.: Specific integration of REV proviruses in avian bursal lymphomas. *Nature* 1981, **294**, 574–576.
16. Clurman BE, Hayward WS: Multiple proto-oncogene activations in avian leukosis virus-induced lymphomas: evidence for stage-specific events. *Mol Cell Biol.* 1989, **9**, 2657–2664.
17. Yang F, Xian R.R., Li Y., Polony T.S., Beemon K.L.: Telomerase reverse transcriptase expression elevated by avian leukosis virus integration in B cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007, **104**, 18952–18957.
18. Bacon L. D., Witter R. L., Fadly A. M.: Augmentation of retrovirus-induced lymphoid leukemia by Marek's disease herpesvirus in white leghorn chickens. *J. Virol.* 1989, **63**, 504–512.
19. Fadly A. M., Witter R. L.: Effects of age at infection with serotype 2 Marek's disease virus on enhancement of avian leukosis virus-induced lymphomas. *Avian Pathol.* 1993, **22**, 565–576.
20. Fung Y.-K., Lewis W. G., Crittenden L. B., Kung H.-J.: Activation of the cellular oncogene c-erbB by LTR insertion: Molecular basis for the induction of erythroblastosis by avian leukosis virus. *Cell.* 1983, **33**, 357–368.
21. Payne L.N., Gillespie A.M., Howes K.: Myeloid leukaemogenicity and transmission of the HPRS-103 strain of avian leukosis virus. *Leukemia*. 1992, **6**, 1167–1176.
22. Graf, T., Beug H.: Avian leukemia viruses. Interactions with their target cells in vivo and in vitro. *Biochim. Biophys. Acta.* 1978, **516**, 269–299.
23. Enrietto P. J., Hayman M. J.: Structure and virus associated oncogenes of avian sarcoma and leukemia virus. *Avian Leukosis* G. F. De Boer, ed. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, MA, 1987, 29–46.
24. Payne L. N., Gillespie A. M., Howes K.: Recovery of acutely transforming viruses from myeloid leukemia induced by the HPRS-103 strain of avian leukosis virus. *Avian Dis.* 1993, **37**, 438–450.
25. Hihara H., Yamamoto H., Shimohira H., Arai K., Shimizu T.: Avian erythroblastosis virus isolated from chick erythroblastosis induced by lymphatic leukemia virus subgroup A. *J. Natl. Cancer Inst.* 1983, **70**, 891–897.
26. Wang, L.-H., Hanafusa H.: Avian sarcoma viruses. *Virus Res.* 1988, **9**, 159–203.
27. Weiss R., Teich N., Varmus H., Coffin J.: RNA Tumor Viruses. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1982, 209–260.
28. Payne L. N., Brown S. R., Bumstead N., Howes K., Frazier J. A., Thoulous M. E.: A novel subgroup of exogenous avian leukosis virus in chickens. *J. Gen. Virol.* 1991, **72**, 801–807.
29. Bai J., Howes K., Payne L. N., Skinner M. A.: Sequence of host-range determinants in the env gene of a full-length infectious proviral clone of exogenous avian leukosis virus HPRS-103 confirms that it represents a new subgroup (designated J). *J. Gen. Virol.* 1995b, **76**, 181–187.
30. Venugopal K.: Avian leukosis virus subgroup J: a rapidly evolving group of oncogenic retroviruses. *Res Vet Sci.* 1999, **67**, 113–119.
31. Smith L.M., Toye A.A., Howes K., Bumstead N., Payne L.N., Venugopal K.: Novel endogenous retroviral sequences in the chicken genome closely related to HPRS-103 (subgroup J) avian leukosis virus. *J Gen Virol.* 1999, **80**(Pt 1), 261–268.
32. Sacco M.A., Flannery D.M., Howes K., Venugopal K.: Avian endogenous retrovirus EAV-HP shares regions of identity with avian leukosis virus subgroup J and the avian retrotransposon ART-CH. *J Virol.* 2000, **74**, 1296–1306.
33. Cheng Z., Liu J., Cui Z., Zhang L.: Tumors associated with avian leukosis virus subgroup J in layer hens during 2007 to 2009 in China. *J Vet Med. Sci Jpn Soc Vet Sci.* 2010, **72**, 1027–1033
34. Bova C. A., Manfredi J. P., Swanson R.: Env genes of avian retroviruses: nucleotide sequence and molecular recombinants define host range determinants. *Virology.* 1986, **152**, 343–354.
35. Chai N., Bates P.: Na⁺/H⁺ exchanger type 1 is a receptor for pathogenic subgroup J avian leukosis virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006, **103**, 5531–5536.
36. Brojatsch J., Naughton J., Rolls M.M., Zingler K., Young J.A.: CAR1, a TNFR-related protein, is a cellular receptor for cytopathic avian leukosis-sarcoma viruses and mediates apoptosis. *Cell* 1996, **87**, 845–855.
37. Adkins H.B., Brojatsch J., Young J.A.: 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**, 3572–3578.
38. Barnard R.J.O., Young J.A.T.: Alpharetrovirus envelope-receptor interactions. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003, **281**, 107–136.
 39. Dougherty R.M., Di Stefano H.S.: Sites of avian leukosis virus multiplication in congenitally infected chickens. *Cancer Res.* 1967, **27**, 322–332.
 40. Williams S.M., Fitzgerald S.D., Reed W.M., Lee L.F., Fadly A.M.: Tissue tropism and bursal transformation ability of subgroup J avian leukosis virus in White Leghorn chickens. *Avian Dis.* 2004, **48**, 921–927.
 41. Lewis P.F., Emerman M.: Passage through mitosis is required for oncoretroviruses but not for the human immunodeficiency virus. *J Virol.* 1994, **68**, 510–516.
 42. Temin H.M.: Studies on carcinogenesis by avian sarcoma viruses. VI. Differential multiplication of uninfected and of converted cells in response to insulin. *J Cell Physiol.* 1967, **69**, 377–384.
 43. Hatzioannou T., Goff S.P.: Infection of nondividing cells by Rous sarcoma virus. *J Virol.* 2001, **75**, 9526–9531.
 44. Katz R.A., Greger J.G., Darby K., Boimel P., Rall G.F., Skalka A.M.: Transduction of interphase cells by avian sarcoma virus. *J Virol* 2002, **76**: 5422–5434.
 45. Greger J.G., Katz R.A., Taganov K., Rall G.F., Skalka A.M.: Transduction of terminally differentiated neurons by avian sarcoma virus. *J Virol.* 2004, **78**, 902–4906.
 46. Katz R.A., Greger J.G., Skalka A.M.: Effects of cell cycle status on early events in retroviral replication. *J Cell Biochem.* 2005, **94**, 880–889.
 47. Andrade M.D., Sauter M.M., Boland K., Goldstein A.D., Hussein M., Skalka A.M.: Nuclear import of avian sarcoma virus integrase is facilitated by host cell factors. *Retrovirology.* 2008, **5**, 73.
 48. Barr S.D., Leipzig J., Shinn P., Ecker J.R., Bushman F.D.: Integration targeting by avian sarcoma-leukosis virus and human immunodeficiency virus in the chicken genome. *J Virol.* 2005, **79**, 12035–12044.
 49. Bates P., Young J. A., Varmus H. E. A receptor for subgroup A Rous sarcoma virus is related to the low density lipoprotein receptor. *Cell.* 1993, **74**, 1043–1051.
 50. Brojatsch J., Naughton J., Rolls M. M., Zingler K., Young J.A.T.: CAR1, a TNFR-related protein, is a cellular receptor for cytopathic avian leukosis-sarcoma viruses and mediates apoptosis. *Cell.* 1996, **87**, 845–855.
 51. Crittenden L. B.: Exogenous and endogenous leukosis virus genes—a review. *Avian Pathol.* 1981, **10**, 101–112.
 52. Payne L. N.: Epizootiology of avian leukosis virus infections. Avian Leukosis. G. F. De Boer, ed. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, MA. 1987, 47–75.
 53. Crittenden L.B.: Retroviral elements in the genome of the chicken: Implications for poultry genetics and breeding. *Cri. Rev. Poult. Biol.* 1991, **3**, 73–109.
 54. Crittenden L.B., Fadly A.M., Smith E.J.: Effect of endogenous leukosis virus genes on response to infection with avian leukosis and reticuloendotheliosis viruses. *Avian Dis.* 1982, **26**, 279–294.
 55. Crittenden, L.B., Smith E.J., Fadly A.M.: Influence of endogenous viral (ev) gene expression and strain of exogenous avian leukosis virus (ALV) on mortality and ALV infection and shedding in chickens. *Avian Dis.* 1984, **28**, 1037–1056.
 56. Crittenden L.B., McMahan S., Halpern M.S., Fadly A.M.: Embryonic infection with the endogenous avian leukosis virus Rous associated virus-0 alters responses to exogenous avian leukosis virus infection. *J Virol.* 1987, **61**, 722–725.
 57. Gavora J. S.: Influence of avian leukosis virus infection on production and mortality and the role of genetic selection in the control of lymphoid leukosis. Avian Leukosis, G. F. De Boer, ed. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, MA, 1987, 241–260.
 58. Gavora J.S., Kuhnlein U., Crittenden L.B., Spencer J.L., Sabour M.P.: Endogenous viral genes: association with reduced egg production rate, and egg size in White Leghorns. *Poultry Sci.* 1991, **70**, 618–623.
 59. Balachandran C., Pazhanivel N., Vairamuthu S., Manohar B.: Marek's disease and lymphoid leucosis in chicken - a histopathological survey. *Tamil. Nadu J. Vet. Anim. Sci.* 2009, **5**, 167–170.
 60. Payne L.N., Venugopal K.: Neoplastic diseases: Marek's disease, lymphoid leukosis, and reticuloendotheliosis. Diseases of Poultry: World Trade and Public Health Implications. Scientific and Technical Review. Off Int Epiz. 2000, **19**, 564.
 61. Randall C.J., Reece R.L. (edit.) Liver. W: Color Atlas Of Avian Histopathology. 1st ed. Mosby-Wolfe, Edinburgh, U.K, 1996, 118–124.
 62. Fadly A.M., Nair V. Leukosis/Sarcoma Group Y.M. Saif, A.M. Fadly, J.R. Glisson, L.R. McDougald, L.K. Nolan, D.E. Swayne (Eds.), Diseases of Poultry (12th ed.), Blackwell, Ames, IA. 2008, 514–568.
 63. Venugopal K., Smith L.M., Howes K., Payne L.N.: Antigenic variants of J subgroup avian leukosis virus: sequence analysis reveals multiple changes in the env gene. *J. Gen. Virol.* 1998, **79**, 757–766.
 64. Pandiri A.R., Mays J.K., Silva R.F., Hunt H.D., Reed W.M., Fadly A.M.: Subgroup J avian leukosis virus neutralizing antibody escape variants contribute to viral persistence in meat-type chickens. *Avian Dis.*, 2010, **54**, 848–856.
 65. Lamon E.W., Shaw M.W., Goodson S., Lidin B., Walia A.S., Fuson E.W.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the Moloney sarcoma virus system: differential activity of IgG and IgM with different subpopulations of lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 1977, **145**, 302–313.
 66. Taylor Jr. R.L.: Major histocompatibility (B) complex control of responses against Rous sarcomas. *Poultry Sci.*, 2004, **83**, 638–649.
 67. Pinard-van der Laan M.H., Soubieux D., Merat L., Bouret D., Luneau G., Dambrine G., Thoraval P.: Genetic analysis of a divergent selection for resistance to Rous sarcomas in chickens. *Genet. Sel. Evol.*, 2004, **36**, 65–81.
 68. Prharaj N., Beaumont C., Dambrine G., Soubieux D., Mérat L., Bouret D., Luneau G., Alletru J.M., Pinard-Van der Laan M.H., Thoraval P., Mignon-Gasteau S.: Genetic analysis of the growth curve of Rous sarcoma virus-induced tumors in chickens. *Poultry Sci.*, 2004, **83**, 1479–1488a.
 69. Schulten E.S., Briles W.E., Taylor Jr. R.L.: Rous sarcoma growth in lines congenic for major histocompatibility (B) complex recombinants. *Poultry Sci.*, 2009, **88**, 1601–1607.
 70. Suzuki K., Matsumoto T., Kobayashi E., Uenishi H., Churkina I., Plastow G., Yamashita H., Hamasima N., Mitsuhashi T.: Genotypes of chicken major histocompatibility complex B locus associated with regression of Rous sarcoma virus J-strain tumors. *Poultry Sci.*, 2010, **89**, 651–657.
 71. Hofmann A., Plachy J., Hunt L., Kaufman J., Hala K.: v-src oncogene-specific carboxy-terminal peptide is immunoprotective against Rous sarcoma growth in chickens with MHC class I allele B-F12. *Vaccine*, 2003, **21**, 4694–4699.
 72. Gelman I.H., Khan S., Hanafusa H.: Morphological transformation, tumorigenicity and src-specific cytotoxic T-lymphocyte-mediated tumor immunity induced by murine 3T3 cells expressing src oncogenes encoding novel non-myristylated N-terminal domains. *Oncogene*, 1993, **8**, 2995–3004.
 73. Yamanouchi K., Hayami M., Miyakura S., Fukuda A., Kobune F.: Cellular immunity induced by rous sarcoma virus in Japanese quail. II. Effect of thymectomy and bursectomy on oncogenesis of rous sarcoma virus. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 1971, **24**, 1–8.
 74. Sharma J.M., Okazaki W.: Natural killer cell activity in chickens: target cell analysis and effect of antithymocyte serum on effector cells. *Infect. Immun.*, 1981, **31**, 1078–1085.
 75. Spencer J. L., Crittenden L. B., Burmester B. R., Okazaki W., Witter R. L.: Lymphoid leukosis: interrelations among virus infections in hens, eggs, embryos and chicks. *Avian Dis.* 1977, **21**, 331–345.
 76. Okazaki, W., Burmester B. R., Fadly A. M., Chase W. B.: An evaluation of methods for eradication of avian leukosis virus from a commercial breeder flock. *Avian Dis.* 1979, **23**, 688–697.
 77. Ignjatovic, J.: Congenital transmission of avian leukosis virus in the absence of detectable shedding of group specific antigen. *Aust. Vet. J.*, 1990, **67**, 299–301.

Lek. wet. mgr inż. Karolina Piekarska,
e-mail: karolina_piekarska85@wp.pl