

Wirusy onkogenne drobiu. Część II. Wirus retikuloendoteliozy oraz zespół proliferacyjny indyków

Karolina Piekarska, Wojciech Kozdruń, Jowita Samanta Niczyporuk

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

Poultry oncogenic viruses. Part II. Reticuloendotheliosis virus and lymphoproliferative disease virus in turkey

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

Avian reticuloendotheliosis (RE), is a neoplastic disease of poultry caused by reticuloendotheliosis virus. The occurrence of RE in both chickens and turkeys has an immunosuppressive effect and may lead to vaccination failures. Avian reticuloendotheliosis virus (REV), is widely distributed in different kinds of birds, causing subclinical infections. Another important issue adhering to this disease is contamination of vaccines against fowl pox (FP) and Marek's disease (MD) with REV. Standard criteria used for diagnosis include history, clinical signs, gross necropsy, and histopathology. There are no efficient vaccines against RE nor treatment. A rare neoplastic disease of turkeys known as lymphoproliferative disease (LPDV), that has been reported in USA, Europe and Israel, is induced by type-C retrovirus associated with tumors in a number of organs in domestic turkeys (*Meleagris gallopavo*).

Keywords: reticuloendotheliosis, REV, lymphoma, lymphoproliferative disease, turkey, LPDV.

Wirus retikuloendoteliozy

Wirus retikuloendoteliozy (REV) jest patogennym ptasim gammaretowirusem, który zakaża ptaki na całym świecie. Przebieg kliniczny retikuloendoteliozy (RE) może być podobny do innych chorób nowotworowych, w tym choroby Mareka (MD), białaczki limfatycznej (LL) czy białaczki ptaków wywołanej wirusem z podgrupy J (ALV-J). W przeciwieństwie do wirusa białaczki ptaków, wirus retikuloendoteliozy jest zdolny do zakażenia drobiu, ptactwa lądowego, ptactwa wodnego, w tym kurcząt, indyków, kaczek, gęsi, bażantów, przepiórek japońskich, pawii i kur preriowych (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Częstość występowania retikuloendoteliozy została określona w stadach kurcząt, kaczek i indyków w różnych krajach. Seroprevalencja była częstsza w stadach starszych ptaków. Obecny stan występowania RE w określa się jako powszechny w USA, Chinach, Argentynie i Egipcie. W Polsce w ok. 96% stad kurcząt zakażonych wirusem choroby Mareka (MDV) stwierdzano obecność materiału genetycznego REV (5, 6, 8, 9).

Wirusy retikuloendoteliozy należą do rodziny wirusów *Retroviridae*. Te jednoniciowe wirusy RNA replikują się przez pośredni DNA, który jest zintegrowany z genomem gospodarza. Wirusy siateczki śródbłonka należą do podrodziny *Orthoretrovirinae* i rodzaju *Gammaretrovirus*. Członkowie rodziny

wirusów siateczki śródbłonka obejmują: REV-T wirus związany z retikuloendoteliozą (REV-A), wirus martwicy śledziony kaczek Trager (TDSNV) i wirus syncytialny kurcząt (CSV). Wirusy siateczki śródbłonka należą do jednej grupy interferencyjnej i można je podzielić na trzy odrębne grupy antygenowe, w tym podtyp I (170A), podtyp II (SNV), podtyp III (CSV) na podstawie ich reaktywności z przeciwciałami monoklonalnymi.

Genom nieuszkodzonego (kompetentnego pod względem replikacji) szczepu REV-A ma 9,0 kbp i koduje specyficzne dla grupy regiony antygeny (*gag*), proteazy (*pro*), polimerazy (*pol*) i otoczki (*env*) flankowane długimi końcowymi powtórzeniami (LTR), podczas gdy wadliwa replikacja (wymaga pomocy w replikacji i jest związana z nowotworami) REV-T jest o 3,3 kbp krótsza z powodu usunięcia par zasad między złączami *env*, *gag* i *pol* (9).

Wirusy retikuloendoteliozy są bliżej spokrewnione z tym, co historycznie określano jako retowirusy ssaków typu C i małych typów D, niż z innymi ptasimi retowirusami, typu ASLV.

Zgodnie z tą klasyfikacją odwrotna transkryптаza kodowana przez wirusy retikuloendoteliozy wykazuje preferencję dla Mn²⁺ zamiast Mg²⁺. Białko otoczki wirusów siateczki śródbłonka ma 42% identyczności z białkami otoczki małych retowirusów typu D i niektórych wirusów typu C, takich jak endogenny wirus pawiana (BaEV). Jednak sekwencje *gag* i *pol* wirusów siateczki śródbłonka są homologiczne do tych z retowirusów typu C, ale różnią się od wirusów typu D. Ponadto wirusy retikuloendoteliozy wykorzystują ten sam receptor komórkowy, co retowirusy ssaczego typu C (RD-114, BaEV i HERV-W) oraz małego typu D (SRV-1, -2, -3, -4 i -5). Ich homologia z retowirusami ssaków doprowadziła do hipotezy, że wirusy siateczki śródbłonka wywodzą się od wspólnego przodka ssaków wirusów typu C, które przystosowały się do gatunków ptaków.

REV posiada zdolność integrowania prowirusowego DNA z genomem większych wirusów DNA, w tym wirusa choroby Mareka (MDV) czy wirusa ospy drobiu (10, 11, 12, 13, 14).

Zakażenie REV prowadzi do szeregu patologicznych zespołów, w tym: immunosupresji, nienowotworowych zmian chorobowych u kurcząt i kaczek, zbiorczo określanymi jako zespół wyniszczenia i karłowatości, dwa rodzaje przewlekłej choroby nowotworowej u kurcząt i innego drobiu (chłoniak z komórek T i B) oraz ostry nowotwór z komórek retikulum (*reticuloendotheliosis*), rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*) i gruczolakorak

(adenocarcinoma). Spontaniczny chłoniak (*lymphoma*) wywołany wirusem retikuloendoteliozy występuje rzadko i wiąże się z przedłużonym okresem utajenia zgodnym z mutagenезą insercyjną, jako mechanizmem indukcji nowotworu. Mechanizmy immunosupresji wywołanej wirusem retikuloendoteliozy i opóźnienia wzrostu nie są dobrze scharakteryzowane (15, 16, 17).

Transmisja zakażeń

Zakażenie REV może być przenoszone drogą poziomą poprzez bezpośredni kontakt między ptakami, pośrednio przez niektóre owady, takie jak komary (*Culex pipiens*) lub muchy (*Musca domestica*), a także drogą pionową przez jaja (18, 19, 20). Wirus został również wyizolowany eksperymentalnie z kleszczy *Triatoma infestans* i *Ornithodoros moubata* (21), natomiast próby namnażania REV w hodowlach komórkowych pochodzących od komara *Aedes albopictus* zakończyły się niepowodzeniem (18). Nieskuteczna dezynfekcja może prowadzić do utrzymywania się cząstek REV w ściółce lub pozostałościach ptasich płynów ustrojowych na fermie. Ryzyko przeniesienia REV istnieje pomimo tego, że wirus jest raczej labilny, ponieważ jego wiriony są szybko inaktywowane w środowisku (22).

Szczep z defektem replikacji T-REV

Szczep T-REV pochodzący od indyka z dużymi zmianami białaczkowymi został wyizolowany w 1958 r. Szczep T ma delekcje genetyczne w regionach *gag*, *pol* i *env* oraz substytucję w regionie *env* zidentyfikowaną jako gen transformujący (*v-rel*), najprawdopodobniej pochodzącą z onkogenu komórkowego *c-rel* obecnego w normalnych komórkach u indyka i wymaga nieuszkodzonego wirusa REV-A jako wirusa pomocniczego, aby umożliwić mu replikację (23).

Szczep T-REV różni się od innych REV tym, że podobnie jak ostro transformująca ALV jest szybko i wysoce onkogenny u kurcząt *in vivo* i *in vitro*. Szczep wirusa T powoduje śmierć zakażonych piskląt w ciągu 1 do 3 tygodni w wyniku rozległej proliferacji prymitywnych komórek mezenchymalnych lub siateczkowo-śródbłonkowych. Prawdopodobnie istnieje więcej niż jeden typ komórek docelowych, w tym zarówno niedojrzałe komórki B, jak i komórki T.

Tak zwany ostry nowotwór komórek siateczki (*reticuloendotheliosis*) jest eksperymentalną chorobą kurcząt i nie ma znanego naturalnie występującego odpowiednika.

Replikacja REV *in vitro*

Namnażanie REV jest możliwe w fibroblastach zarodków kurzych (CEF) lub fibroblastach zarodków kaczych (DEF) oraz w kilku innych liniach komórkowych pochodzenia ptasiego (9). Efekt cytopatyczny (CPE) wraz z tworzeniem wielopostaciowych syncytiów wywołanych przez wirusa jest raczej słabo wyrażony. Potwierdzono, że wirus namnaża się w komórkach nerki szczura, komórkach płuc

norek, komórkach bydłych, komórkach mięsaka psa D17 i komórkach grasicy psa Cf2 (24). Skuteczny test łysinkowy został opisany przez Cho (25) w chemicznie transformowanej linii QT35 pochodzącej z fibroblastów przepiórki japońskiej. Dotychczasowe próby namnożenia REV w komórkach pochodzenia ludzkiego były nieskuteczne, prawdopodobnie z powodu niezdolności wirusa do wiązania się z receptorem powierzchniowym (26).

Odpowiedź immunologiczna

Podobnie jak w przypadku ALV, przeciwciała neutralizujące odgrywają ważną rolę w odporności na zakażenie REV. Za najważniejsze uważa się przeciwciała przeciwko gp90 wirusa.

Odporność komórkowa jest uważana za główny element odpowiedzi przy zakażeniach REV, ponieważ REV był używany jako ważny model do badania specyficznych dla wirusa, ograniczonych do MHC odpowiedzi CTL u kurcząt (27, 28).

Tymektomia piskląt zwiększyła śmiertelność indukowaną przez REV u ptaków prowokowanych wirusem szczepu T, co sugeruje, że odpowiedzi komórkowe są ważne dla immunoprotekcji (29). Komórki NK mogą również wpływać na odpowiedź immunologiczną anty-REV. Wykazano również, że *v-rel* indukuje ekspresję MHC klasy I i II oraz receptora interleukiny-2 (IL-2R) skuteczniej niż *c-rel* (30).

Objawy kliniczne oraz zmiany sekcyjne

Jedynym swoistym objawem klinicznym może być nieprawidłowe upierzenie dotkniętych ptaków, zwane „zespołem nakanuke”. Jest to nieprawidłowe upierzenie, w którym haczyki piór skrzydeł przylegają do stosiny pióra. Zostało ono zaobserwowane w stadach szczepionych szczepionkami zanieczyszczonymi REV.

REV ma wpływ immunosupresyjny na układ odpornościowy gospodarza poprzez hamowanie funkcji limfocytów T lub B oraz endoteliocytów (3). Powoduje dysfunkcję śledziony oraz zanik bursy Fabrycjusza i grasicy (1). Można również zaobserwować owrzodzenie żołądka gruczołowego, zapalenie jelit lub martwicę śledziony i wątroby oraz powiększenie nerwów obwodowych.

Pochodzenie guzów wywołanych przez REV jest związane z komórkami B i są spowodowane insercyjną aktywacją komórkowego *myc* onkogenu. Eksperymentalnie indukowano również chłoniaki pozakaletkowe pochodzące z limfocytów T, z okresami utajonymi wynoszącymi zaledwie sześć tygodni, obejmującymi grasicę, wątrobę, serce i śledzionę (8). U indyków guzy przypominają chłoniaki wywołujące się limfocytów T, jednak jak dotąd ich immunofenotyp nie został ustalony. Z kolei u kurcząt zmiany w wątrobie przypominają chłoniaki w przebiegu LL. Szczep wirusa REV z defektem genetycznym (REV-T) jest odpowiedzialny za ostry nowotwór komórek siateczki, czyli retikuloendoteliozę (*reticuloendotheliosis*). Jedynie po zakażeniu doświadczalnym obserwowano powiększenie wątroby wynikające

z występowania rozsianych lub ogniskowych nacieków proliferujących komórek siateczki, niekiedy limfocytów. Niedojrzałe komórki układu monocytarno-makrofagowego charakteryzują się pęcherzykowym, dużym jądrem komórkowym z wyraźnym jąderkiem. Ogniska nowotworowe sąsiadują z ogniskami martwicy. Dotychczas terenowy szczep REV-T nie został poznany (1).

Diagnostyka retikuloendoteliozy

Obecnie diagnostyka obejmuje izolację REV w hodowli CEF, DEF lub QT35 oraz na młodych pisklętach przepiórek japońskich, gęsi, kaczek, indyków, bażantów i perliczek. Jednak wirus REV jest stosunkowo niska, dlatego identyfikacja wirusa może być trudna i czasochłonna.

Inne techniki laboratoryjne to odczyn precypitacji dyfuzyjnej w żelu agarozowym (AGID; 31), test immunoenzymatyczny (ELISA; 32), immunofluorescencję (33), test wiązania dopełniacza (34), RT-PCR i LAMP (9). Najbardziej czułe są testy PCR, LAMP oraz testy immunofluorescencyjne.

Epidemiologia i zwalczanie

Serologiczne dowody zakażenia REV wykryto w znacznej części komercyjnych stad niosek, brojlerów i indyków w USA, zwykle bez objawów klinicznych lub szkodliwego wpływu na wydajność. Czasami jednak u indyków, kurcząt i innych gatunków obserwowano naturalnie występującego chłoniaka związanego z REV.

REV jest przenoszony zarówno poziomo przez kontakt z zakażonymi kurczętami i indykami, jak i pionowo. Transmisja pionowa może również wystąpić od zakażonych samców kurcząt i indyków. Nie ma dowodów na genetyczną transmisję REV. Ze względu na zazwyczaj sporadyczny i subkliniczny charakter infekcji REV, nie były konieczne żadne procedury kontrolne; jednakże jest prawdopodobne, że eradykację można osiągnąć przez zapobieganie transmisji wertykalnej poprzez badanie próbek białka jaja na obecność antygeny REV *gs*, badanie samców i hodowlę potomstwa w izolacji.

Intrygującym niedawnym odkryciem jest dowód na obecność sekwencji genetycznych REV zintegrowanych czasami z genomem wirusa choroby Mareka (11). To odkrycie stwarza możliwość, że patogenność wirusa choroby Mareka może zostać zmodyfikowana, a także że REV (i być może inne genomy retrovirusów) mogą być przenoszone w obrębie genomu wirusa choroby Mareka.

Zespół proliferacyjny indyków

Wirus choroby limfoproliferacyjnej (LPDV) jest egzogennym retowirusem, który indukuje zespół nowotworowy u indyków domowych (*Meleagris gallopavo*), powodując powstawanie guzów limfoidalnych w wielu narządach (2).

Choroba limfoproliferacyjna indyków została po raz pierwszy opisana w 1972 r. w Wielkiej Brytanii.

W ciągu kilku lat od jego rozpoznania ogniska LPDV udokumentowano w innych krajach europejskich, a także w Izraelu i w 2009 r. w USA (2, 16, 35).

Badania nad wirusem były utrudnione przez brak systemu hodowli *in vitro*, a charakterystyka LPDV zależała od wirusa przygotowanego z tkanek zakażonych indyków. Sugerowano ewolucyjny związek między genami *pol* LPDV i ALSV, ale poza tym LPDV uznano za niezwiązany z ALSV i REV. Sekwencje specyficzne dla LPDV nie są obecne w normalnych komórkach indyckich, co wskazuje, że wirus nie jest endogenny u indyków.

Epidemiologia

U indyków hodowlanych choroba spowodowana zakażeniem LPDV została po raz pierwszy odnotowywana u ptaków w wieku ok. 8 do 10 tyg., ze zmienną śmiertelnością w stadzie, która może osiągnąć 25% (36). Charakterystyczną zmianą zakażenia LPDV jest pleomorficzny naciek limfocytów, w tym limfoblastów zmieszanych z komórkami plazmatycznymi i monocytowymi komórkami siateczkowatymi w wielu tkankach. Najczęściej dotkniętymi narządami są śledziona, grasica, trzustka i wątroba, chociaż mniejsze zmiany ogniskowe mogą występować w wielu innych tkankach (2).

Eksperymentalnie wykazano, że LPDV zakaża zarówno indyki, jak i kurczęta. Nie stwierdzono go natomiast u kaczek i gęsi, co sugeruje, że naturalny zakres żywicieli wirusa może być ograniczony do ptaków z rodzaju *Galliformes*, który obejmuje również ptaki łowne, takie jak bażanty, przepiórki i cietrzewie.

W warunkach doświadczalnych wirus pojawia się ok. dwa tygodnie po zakażeniu i może utrzymywać się do 10 miesięcy, a transmisja pozioma może wystąpić wśród ptaków pozostających w bliskim kontakcie. Nie wiadomo, w jaki sposób wirus jest przenoszony w naturze (np. przenoszony przez wektory, transmisja pozioma lub pionowa; 37).

Z diagnostycznego punktu widzenia identyfikacja LPDV jest utrudniona przez niemożność wyizolowania i namnażania wirusa w odpowiednim systemie hodowlanym, w tym jajach z zarodkami, pierwotnych hodowlach komórkowych i ustalonych liniach komórkowych (36).

Podobnie jak „wolno transformujące” egzogenne szczepy wirusa białaczki ptaków (ALV) LPDV jest wirusem nowotworowym niezawierającym onkogenu, zdolnym do replikacji (1). Chociaż szereg przełomowych badań przeprowadzonych w Izraelu i Wielkiej Brytanii dostarczyło wglądu w genetykę molekularną, patogenność i tropizm komórkowy LPDV, zakres jego różnorodności genetycznej i źródło pojawienia się pozostają nieznane (37).

Objawy kliniczne, zmiany sekcyjne i mikroskopowe

Naturalnie choroba występuje u indyków między 7 a 8 tygodniem życia. Choroba charakteryzuje się wychudzeniem, a zmiany makroskopowe obejmują

narośla rozrostowe nieopierzonej skóry głowy i nóg, splenomegalię (śledziona ma barwę od białej do jasnoróżowej), obecność jasnobrązowych guzków w wątrobie oraz rozlane lub guzowate pogrubienie ściany jelita.

Mikroskopowo stwierdza się nacieki nowotworowych komórek limfoidalnych w tkankach wielu narządów, w tym wątroby, nerek, płuc, śledziony, przewodu pokarmowego, skóry, serca, mózgu, nadnerczy, trzustki oraz mięśni szkieletowych. Okrągłe komórki nowotworowe morfologicznie zgodne z limfocytami (często zmieszane ze zmienną liczbą komórek plazmatycznych, limfoblastami i retikulocytami) tworzą gęste komórkowe płaty, które rozszerzają leżący poniżej mięszsz narządów mezenchymatycznych. Komórki nowotworowe mogą też tworzyć zlewające się guzki (najczęściej w skórze) i agregaty okołonaczyniowe. Populacje komórek nowotworowych zazwyczaj są pleomorficzne, a komórki mają skąpą, kwasochłoną cytoplazmę i okrągłe, hiperchromatyczne jądra z niewidocznymi jąderkami i rzadkimi lub sporadycznymi figurami mitotycznymi. Ogniska martwicze zazwyczaj rozproszone są w skórze oraz wątrobie (38). Eksperymentalnie zmiany limfoproliferacyjne obserwuje się w śledzionie i grasicy 14 dni po zakażeniu 4-tygodniowych indyków. Częstość występowania choroby jest wyższa u piskląt zakażonych w wieku czterech tygodni niż w wieku jednego dnia i charakteryzuje się uporczywą wiremią, immunosupresją i hipergammaglobulinemią. Charakter choroby limfoproliferacyjnej pozostaje do ustalenia. LPDV może rozprzestrzeniać się przez kontakt, ale poza tym niewiele wiadomo na temat epidemiologii choroby. Zwalczanie polega na eliminacji zakażonych indyków.

Diagnostyka

Obecnie najlepszą metodą diagnostyczną LPDV są techniki PCR, charakteryzujące się wysoką czułością i specyficznością. Obecnie nie ma testów serologicznych.

Piśmiennictwo

- 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.
- 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.
- Etienne L., Emerman M.: The mongoose, the pheasant, the pox, and the retrovirus. *PLoS Biol.* 2013, 11(8), e1001641.
- Khordadmehr M., Firouzmandi M., Zehtab-Najafi M., Shahbazi R.: Naturally occurring co-infection of avian leukosis virus (subgroups A-E) and reticuloendotheliosis virus in green peafowls *Pavo muticus*. *Braz. J. Poult. Sci.* 2017, 19, 609.
- Buscaglia C.: Mixed infections of Marek's disease and reticuloendotheliosis viruses in layer flocks in Argentina. *Avian Dis.* 2013, 57, 569-571.
- Cheng Z., Zhang H., Wang G., Liu Q., Liu J., Guo H., Zhou E.: Investigations of avian leukosis virus subgroup J and reticuloendotheliosis virus infections in broiler breeders in China. *Isr. J. Vet. Med.* 2011, 66, 34-42.
- Fadly A.M., Smith E.J.: Isolation and some characteristics of a subgroup J-like avian leukosis virus associated with myeloid leukosis in meat-type chickens in the United States. *Avian Dis.* 1999, 43, 391-400.
- El-Sebelgy M.M., Ahmed B.M., Ata N.S., Hussein H.A.: Molecular detection and characterization of reticuloendotheliosis virus in broiler breeder chickens with visceral tumors in Egypt. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2014, 2, 21-26.
- Woźniakowski G., Mamczur A., Samorek-Salamonowicz E.: Common occurrence of Gallid herpesvirus-2 with reticuloendotheliosis virus in chickens caused by possible contamination of vaccine stocks. *J. Appl. Microbiol.* 2015, 118, 803-808.
- Diallo I.S., MacKenzie M.A., Spradbrow P.B., Robinson W.F.: Field isolates of fowlpox virus contaminated with reticuloendotheliosis virus. *Avian Pathol.* 1998, 27, 60-66.
- Isfort R. J., Witter R., Kung H.-J.: Retrovirus insertion into herpesviruses. *Trends in Microbiol.* 1994, 2, 174-177.
- Koo B.S., Lee H.R., Jeon E.O., Jang H.S., Han M.S., Min K.C., Lee S.B., Kim J.J., Mo I.P.: An outbreak of lymphomas in a layer chicken flock previously infected with fowlpox virus containing integrated reticuloendotheliosis virus. *Avian Dis.* 2013, 57, 812-817.
- Lupiani B., Lee L.F., Kreager K.S., Witter R.L., Reddy S.M.: Insertion of reticuloendotheliosis virus long terminal repeat into the genome of CVI988 strain of Marek's disease virus results in enhanced growth and protection. *Avian Dis.* 2013, 57, 427-431.
- Mays J.K., Silva R.F., Kim T., Fadly A.M.: Insertion of reticuloendotheliosis virus long terminal repeat into a bacterial artificial chromosome clone of a very virulent Marek's disease virus alters its pathogenicity. *Avian Pathol.* 2012, 41, 259-265.
- Bagust T.J.: Reticuloendotheliosis virus. In: *Virus Infections of Birds*. J. B. McFerran and M. S. McNulty, ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 1993, 437-454.
- McDougall J.S.: Tumour viruses of turkeys. In: *Virus Infections of Birds*. J.B. McFerran and M.S. McNulty, ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1993, 455-463.
- Witter R.L.: Reticuloendotheliosis. In: *Disease 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, 467-484.
- Davidson I., Braverman Y.: Insect contribution to horizontal transmission of reticuloendotheliosis virus. *J. Med. Entomol.* 2005, 42, 128-133.
- Motha M.X.J., Egerton J.R.: Vertical transmission of reticuloendotheliosis virus in chickens. *Avian Pathol.* 1987, 16, 141-147.
- Wei K., Sun Z., Zhu S., Guo W., Sheng P., Wang Z., Zhao C., Zhao Q., Zhu V.: Probable congenital transmission of reticuloendotheliosis virus caused by vaccination with contaminated vaccines. *PLoS One.* 2012, 7, e43422.
- Thompson K.D., Fischer R.G., Luecke D.H.: Quantitative infectivity studies of avian reticuloendotheliosis virus (strain T) in certain hematophagous arthropods. *J. Med. Entomol.* 1971, 8, 486-490.
- Niewiadomska A.M., Gifford R.J.: The extraordinary evolutionary history of the reticuloendotheliosis viruses. *PLoS Biol.* 2013, 11, e1001642.
- Li J., Yang C., Li Q., Li H., Xia Y., Liu D., Yu K., Yang H.: Complete genome sequence of reticuloendotheliosis virus strain MD-2, isolated from a turkey herpesvirus vaccine contaminated. *Genome Announc.* 2013, 1, 5. Doi:10.1128/genomeA.00785-13.
- Rice N.R., Hiebsch R.R., Gonda M.A., Bose H.R., Gilden R.V.: Genome of reticuloendotheliosis virus: Characterization by use of cloned proviral DNA. *J. Virol.* 1982, 42, 237-252.
- Cho B.R.: Cytopathic effects and focus formation by reticuloendotheliosis viruses in a quail fibroblast cell line. *Avian Dis.* 1983, 27, 261-270.
- Gautier R., Jiang A., Rousseau V., Dornburg R., Jaffredo T.: Avian reticuloendotheliosis virus strain A and spleen necrosis virus do not infect human cells. *J. Virol.* 2000, 74, 518-522.
- Omar A.R., Schat K.A.: Characterization of Marek's disease herpesvirus-specific cytotoxic T lymphocytes in chickens inoculated with a non-oncogenic vaccine strain of MDV. *Immunology.* 1997, 90, 579-585.
- Markowski-Grimsrud C.J., Schat K.A.: Cytotoxic T lymphocyte responses to Marek's disease herpesvirus-encoded glycoproteins. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2002, 90, 133-144.
- Linna T.J., Hu C.P., Thompson K.D.: Development of systemic and local tumors induced by avian reticuloendotheliosis virus after thymectomy or bursectomy. *J. Nat. Cancer Inst.* 1974, 53, 847-854.
- D. Weinstock, Schat K.A., Calnek B.W.: Cytotoxic T lymphocytes in reticuloendotheliosis virus-infected chickens. *Eur. J. Immunol.* 1989, 19, 267-272.
- Ianoconescu M.: Reticuloendotheliosis antigen for agar gel precipitation test. *Avian Pathol.* 1977, 6, 259-267.
- Ignjatovic J., Fahey K.J., Bagust T.J.: An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of reticuloendotheliosis virus infection in chickens. *Avian Pathol.* 1987, 16, 609-621.
- Witter R.L., Purchase H.G., Burgoyne G.H.: Peripheral nerve lesions similar to those of Marek's disease in chickens inoculated with reticuloendotheliosis virus. *J. Nat. Canc. Inst.* 1970, 45, 567-577.

PRACE POGLĄDOWE

34. Smith E.J., Solomon J.J., Witter R.L.: Complement-fixation test for reticuloendotheliosis viruses: limits of sensitivity in infected avian cells. *Avian Dis.* 1977, **21**, 612–22.
35. Biggs P.M.: Lymphoproliferative disease of turkeys. In: 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, 485–489.
36. Gazit A., Yaniv A.: Lymphoproliferative disease virus of turkeys (Retroviridae) In: Granoff A., Webster R. G., editors. Encyclopedia of Virology. 2nd edition Academic Press; San Diego: 1999, 911–915.
37. Zimber A., Perk K., Ianconescu M., Yegana Y., Gazit A., Yaniv A.: Lymphoproliferative disease of turkeys: pathogenesis, viraemia and serum protein analysis following infection. *Avian Pathol.* 1983, **12**, 101–116.
38. Allison A.B, Keel M. K., Philips J.E., Cartoceti A.N., Munk B.A., Nemeth N.M., Welsh T.I., Thomas J.M., Crum J.,M., Lichtenwalner A.B., Fadly M., Zavala G., Holmes E.C., Brown J.D.: Avian oncogenesis induced by lymphoproliferative disease virus: a neglected or emerging retroviral pathogen? *Virology.* 2014, **0**, 2–12.

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