



鸡马立克病病毒的进化及疫苗研究进展

葛成菲, 陆杭琼, 刘长军*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 动物疫病防控全国重点实验室, 哈尔滨 150069

* 联系人, E-mail: liuchangjun@caas.cn

收稿日期: 2023-06-29; 接受日期: 2023-09-27; 网络版发表日期: 2023-12-07

国家自然科学基金(批准号: U20A2061, 32170170)资助

摘要 鸡马立克病(Marek's disease, MD)是由鸡马立克病病毒(Marek's disease virus, MDV)引起的一种鸡的传染性、淋巴组织增生性疾病, 其主要临床症状表现为T淋巴细胞瘤、免疫抑制和神经麻痹。MD在世界各地养禽国家和地区广泛流行, 对养禽业造成了巨大的经济损失。MD主要依靠疫苗免疫预防。防控面临的最大问题是MDV不断向更强毒力方向的进化, 导致疫苗需要不断更新。本文介绍了国内外MDV的进化和相应疫苗的研究进展。

关键词 鸡, 鸡马立克病, 流行, 进化, 疫苗免疫, 毒株, 血清型

鸡马立克病(Marek's disease, MD)是一种鸡的高度传染性疾病, 在鸡群中广泛存在。该病以快速发生淋巴细胞肿瘤、免疫抑制和麻痹为特征。病原为鸡马立克病病毒(Marek's disease virus, MDV), 是一种 α -疱疹病毒, 属于MDV病毒属。自1907年发现该病以来, MD在世界各地养禽国家和地区广泛流行, 对养禽业造成了巨大的经济损失。初期采用疫苗免疫预防, 取得了非常好的预防效果。但是随着家禽养殖模式的不断变化和受疫苗免疫压力的影响, MDV野毒株不断进化, 不断突破不同疫苗毒株的免疫保护, MD仍然是家禽养殖的一个重大问题。本文介绍了国内外MD的进化及防控研究中的主要进展。

1 MD的流行概况

MD由匈牙利兽医病理学家Jozsef Marek在1907年

首次报道, 随后Campbell和Biggs^[1]在1966年举行的第一届世界禽病会议上正式将该病命名为鸡马立克氏病。MD广泛流行于世界各地养禽的国家和地区。在过去的100年里, 随着家禽业向集约化生产方式的转变, 病毒和宿主之间平衡共存的状态发生了很大的转变, Jozsef Marek所描述的原始疾病在严重程度和临床表现上发生了显著变化, 从一种地方性的轻度麻痹综合征转变为一种在世界范围内分布的高度传染性肿瘤性疾病。伴随着疾病特征的转变, 家禽生产实践也发生了重大变化。中国同世界其他养禽地区一样, 经历了20世纪70年代末~80年代初和90年代前、中期的两次MD大暴发。目前, 该病估计每年将给全球家禽业造成的损失超过10亿~20亿美元。虽然实行MD普遍性免疫, 每一代疫苗的免疫原性都优于前代疫苗, 但每一代接种后都将出现毒性更强的一波病毒, 能够突破前一代疫苗诱导的免疫。目前国外自从普遍使用CVI988株疫苗

引用格式: 葛成菲, 陆杭琼, 刘长军. 鸡马立克病病毒的进化及疫苗研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1722–1732

Ge C F, Lu H Q, Liu C J. Progress in the evolution and vaccine research of Marek's disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1722–1732, doi: 10.1360/SSV-2023-0129

后, MDV变异的报道较少. 中国由于巨大的养殖规模和多样性的养殖方式, MDV呈现显著进化, MD处于“经常性偶发”状态, 甚至在2010年前后以及最近5年发生大面积流行^[2,3]. MD仍然是危害养禽业的一个重大问题.

1.1 MDV致病性的改变

MDV的感染和致病是非常复杂的, 感染鸡可能发生淋巴瘤、神经病变、鸡麻痹、皮肤白血病、失明和眼部病变, 产生淋巴变性综合征、中枢神经综合征、血管综合征等一系列病理变化, 涉及感染引起的变性反应、炎症反应以及肿瘤细胞转化带来的致肿瘤作用等不同的病理反应. 早期, 研究者根据MD的临床症状将其划分为4个类型: 神经型、皮肤型、内脏型以及眼型. 但是这种简单的划分很难和病原的致病力建立起密切的联系. 单一的临床表型可能涉及到同一MDV引起的不同病理反应; 同时同一MDV也可能引起不同的临床表型. 另外, 宿主也会对MDV感染造成的病理变化产生影响. 不同品系鸡对MDV的抗性差异非常大. 鸡只感染MDV的日龄、处于应激状态和混合感染等因素也会产生不同的病理变化. 鉴于以上原因, Witter^[4,5]依据不同疫苗对病毒的保护力和产生的病理反应, 通过与原型毒株对比来鉴定病毒分离株的病理型. MDV分为四类病毒群, 分别为温和型(mild MDV, mMDV)、强毒型(virulent MDV, vMDV)、超强毒型(very virulent MDV, vvMDV)和特超强毒型(very virulent plus MDV, vv+ MDV)^[6,7]. 这种划分方法被大多数人所认可.

进化是生物学中的一个基本过程, 病毒能够适应环境的不断变化、朝利于自身发展方向进化. 20世纪60年代初, 家禽养殖向高度密集型的转变, 改变了家禽饲养场的环境, 密度较大的环境促进了病毒的初步进化^[8]. 第一代MD疫苗, 异源的火鸡疱疹病毒(herpesvirus of turkey, HVT)疫苗引入使用, 在短时间内控制了该病. 但同时促进了毒株毒力进一步的增强以及更多毒力毒株的出现. 20世纪80年代, 国外分离得到的MDV毒株, 如ALA-1, Md-5和RB-1B, 对HVT接种的鸡具有更强的毒力, 这些分离株被定义为超强毒力(vvMDV)的病理类型^[9]. 在20世纪80年代末出现了更强毒力的vv+ MDV致病型, 预示着毒力的进一步转变. 在引入更有效的CVI988疫苗之前, 这些毒株持续

地给家禽业造成重大的经济损失. Witter^[6]系统分析了1987~1995年间从美国不同地区分离的MDV毒株的病理型特征和毒力, 认为MDV在持续地向更强毒力方向进化. 1996年, Venugopal等人分离到一系列高毒力的欧洲MDV分离株, 如C12/130, MR36和MR48等. 其后续研究中发现, 在鸡只感染后约10天内可引起严重的溶细胞性疾病, 且死亡率高达70%~100%^[10,11]. Buscaglia等人^[12]、Goodwin和Antillon^[13]以及Kross等人^[14]也报道了可诱导严重早期溶细胞性疾病的类似高毒力分离株. 在所有这些病例中, 溶细胞性疾病和早期死亡主要是由于胸腺和法氏囊等原发性淋巴组织的广泛萎缩性变化引起的. Barrow等人^[11,15]发现, 相比之下, 感染HPRS-16等经典毒株的禽类的萎缩性变化和早期死亡的程度明显较低, 表明淋巴萎缩可能与MDV毒力增加相关. 1997年, 韩国20周龄左右鸡群暴发MD, 发病率由之前的不到3%上升至14.4%, Sung^[16]从发病鸡群中分离得到KOMD-IC株, 发现鸡只在感染KOMD-IC株后, 体重大幅减轻, 法氏囊受到严重抑制, 萎缩明显. 此外, KOMD-IC毒株也引起了更高的MD肿瘤发病率. 接种血清1型(MDV-1, Gallid alphaherpesvirus 2, GaAHV2)疫苗的雏鸡对KOMD-IC株不能产生完全的疫苗保护力. KOMD-IC株毒力的增强, 表明MD在韩国的暴发与MDV毒力进化密切相关.

近年来, 中国养殖鸡群大多使用高效MD疫苗免疫, 但是MD仍然时有发生. 一个主要原因是中国流行的MDV毒株发生了变化. Zhang等人^[17]在2009~2013年期间, 从中国发生MD鸡群中分离了44株MDV分离株, 对其中3株的致病性分析发现, 3株MDV分离株MD发病率高于参考毒株GA株, 但致死率低于GA株. CVI988疫苗对其中2株的保护指数有所下降. 提示中国MDV分离毒株毒力有上升的趋势. Zhang等人^[18]也对2011年的3个MDV分离株LCC株、LLY株和LTS株进行了分析, 显示CVI988疫苗对3株病毒的保护指数分别为85.7, 92.3和66.7. 保护指数介于0~100之间, 一般情况下, 保护指数低于70, 则认为是保护效果不好. 因此, 表明LTS株可以突破CVI988疫苗的免疫保护. 同时, 3个毒株均具有体内高复制力的特性. 这些结果表明, 中国分离株的致病特性呈现多样性, 存在CVI988疫苗不能保护的毒株在流行. Sun等人^[19]对1个2015年的中国MDV分离株BS/15株进行了致病性分析. BS/15株对SPF鸡的致病力和致死率低于参考毒株Md5株(vv

MDV), 但是可以突破CVI988疫苗和“814”疫苗的免疫保护, 这两种疫苗是可以对Md5株提供完全保护的. 这种“致病力和疫苗保护力背离”的现象, 提示中国流行的MDV毒株的进化模式可能已经改变, 不再同步地增强毒力和疫苗抗性. BS/15株还表现出高复制力和“晚毒力(致病性滞后)”的特点. Yu等人^[20]对2株2018年的中国MDV分离株AH/1807株和DH/18株的致病性进行了研究. AH/1807株分离于商品蛋鸡群, DH/18株分离于商品肉鸡群. 使用SPF鸡进行致病性分析时发现, AH/1807株的致死率和肿瘤发生率均高于DH/18株, 而CVI988疫苗可对AH/1807株提供完全保护, 但不能保护DH/18株对SPF鸡的攻击. 免疫分析表明, DH/18株能够诱导更强的免疫抑制作用, 这可能与它能够突破疫苗免疫保护相关.

按照Witter等人对MDV致病型的划分方法, 目前国内外已经存在能够突破CVI988疫苗免疫保护的毒株, 并且MDV毒力增强和疫苗抗性是同步的. 欧美、印度等国家报道了几株可突破CVI988疫苗的MDV, 而近些年中国MDV分离株的研究表明, 中国的MDV致病性已经发生了显著的变化, 存在CVI988疫苗不能保护的毒株流行. 同时也显示中国的流行毒株呈现多样性的特征. 上述研究也发现, 能够突破CVI988疫苗保护的MDV分离株, 同时具有高致病力、高肿瘤率和高致死率, 但它们大多具有更高的体内复制能力, 这也可能是它们诱导更强免疫抑制作用的原因^[21,22].

1.2 MDV的分子演化

MDV的基因组较大, 给全基因组测序增加了难度. 早期一般是通过对主要致病基因和其他功能基因的序列差异分析来推测可能与MDV流行毒株毒力增强有关的序列, 或是揭示进化规律. *Meq*基因是MDV最主要的致肿瘤和致病基因, 多用于MDV的毒力和进化分析. 早期研究表明, *Meq*基因的不同多态性和点突变似乎与毒力相关, 富含脯氨酸的重复序列(PRRs)中存在点突变的MDV, 一般均具有较高的毒力^[23-25]. 近些年, 中国MDV发生的报道较多, 更多的新型MDV毒株不断出现, 有关MDV分子进化的研究报道较多. 王玉霞等人^[26]对台湾永嘉南地区80~90日龄的土鸡检测分析发现, 美国株和中国株在进化分支上各自独立. Zhang等人^[27]对2006~2008年的19株MDV中国分离毒株的*Meq*基因分析发现, 中国毒株位于独立的进化分

支, 并且中国毒株基因型可能存在差异. Tian等人^[28]在2008~2010年间, 从四川省已接种疫苗的鸡群中分离出18种MDV毒株. 同源学分析表明, *Meq*基因中的四个氨基酸突变完全符合中国流行MDV的进化规律, 并证明中国流行的MDV毒株是独立进化的. 2010~2011年, Yu等人^[2]将17个新河南分离株与中国MDV毒株进行分子特征分析. 该研究发现, 与美国MDV强毒株相比, 大多数中国分离株在*Meq*中含有保守的氨基酸点突变, 如E77, A115, A139, R176和A217. 然而, 在中国, 59或60-aa的插入仅在少数温和型MDV中发现, 而在强毒型MDV中未曾发现. 进一步分析表明, 不同基因型的MDV已经在中国流行, 而对于MDV强毒株, 其最近的进化可能受到地理限制. Zhang等人^[17]对2009~2013年的44株MDV中国分离毒株的*Meq*进行分析, 首次发现15.9%(7/44)的毒株的*meq*基因在88位发生氨基酸替代突变, 由苏氨酸变为丙氨酸, 预示着中国的MDV发生了进一步的分子变化. Deng等人^[29]分析了1964~2020年间220个MDV分离毒株的*Meq*基因, 发现在1995~2020年部分的中国野毒株可能起源于20世纪80年代的国外. 2017~2020年期间, 中国南方毒株中出现具有vv+ MDV分子特征的突变晚于北方.

MDV基因组编码众多的基因, 单一或少数基因的分析是不充分的, 这些数据还不能够充分揭示MDV流行毒株在分子水平上的进化规律和趋势, 也难以揭示毒株进化和变异的分子基础. Zhang等人^[30]在2011年首次发表了中国的疫苗株“814”株的全基因组测序. 随后Cheng等人^[31]解析了中国的1个分离株LMS株的全基因组, 发现了中国分离的MDV毒株可能位于一个独立的进化分支. Liu等人^[32]在2017年对6个MDV分离毒株(LCC, LTS, WC/1203, JL/1404, CC/1409和HS/1412)和1个早期的中国MDV强毒株J-1株进行了全基因组分析, 发现中国MDV的1个共有的基因特征; 并首次在基因组水平上证实, 在过去20年间, 中国MDV分离株的基因组发生显著的进化, 并位于一个独立的进化分支. Su等人^[33]发现, 中国分离株GX0101株与英国C12/130分离株具有更高的同源性. Trimpert等人^[34]对22个完整或接近完整的MDV基因组进行了分析, 证实MDV的进化率远高于HSV-1和猫乳头瘤病毒, 这可能是MDV毒性增加的一个重要原因. Li等人^[35]在2006~2018年对26株中国分离毒株进行全基因组测定,

并将其与1964~2018年间三大洲(亚洲、欧洲和北美洲)所收录的32株MDV流行毒株的基因序列进行分析. 他们发现MDV进化具有明显的地理特征, 欧、亚毒株的同源性更高, 与北美毒株的进化距离更长、进化方向不同. 目前流行的MDV亚洲毒株具有独立的进化分支, 其祖先更可能是欧洲毒株, 亚洲毒株比欧洲毒株进化速度更快, 并发现重组事件在MDV的进化过程中是十分普遍的. 重组毒株能够持续发生重组, 演化出更多MDV新型毒株. He等人^[36]分离到一株通过从CVI988疫苗株重组中衍生出来的毒株, 证明MDV野毒株和疫苗株发生重组. Zhang等人^[37]通过全基因组序列发现了6个自然重组MDV毒株, 证实它们均为CVI988疫苗毒株骨架和野毒株的独特短区发生重组. 也证实这种重组毒株具有非常高的体内复制能力, 但不引起明显的MD发生. 这些是自然界中存在疫苗株和毒力株之间重组的直接证据.

上述研究表明, MDV已经发生显著的分子进化, 与其他相似的疱疹病毒相比, 进化速率更快. 中国MDV位于一个独立的进化分支, 具有更快的进化速度, 并频繁发生病毒间的重组, 产生更多的新型毒株. 提示在MD的防控中可能会面临更多的难题.

2 MD疫苗的研究进展

疫苗免疫是防控MD的主要措施, 疫苗的发展随着MDV毒力进化历经了几个阶段. MDV的3种血清型毒株(MDV-1, MDV-2和HVT)都曾被作为疫苗. MD疫苗按照对不同毒力MDV的抗性和发展年代, 大体可以分为四代. 第一代MD疫苗是包括3种血清型毒株在内的、最早应用的疫苗, 主要指应用最为广泛的HVT异源疫苗. 二代疫苗是基于不同血清型毒株的免疫协同作用, 由2种或3种血清型毒株联合做成的多价疫苗. 三代疫苗是为了应对vv+ MDV, 从原有疫苗库中筛选出来的、免疫原性更好的CVI988/Rispens(CVI988)疫苗和“814”疫苗, 它们均为MDV-1毒株, 均具有“自然弱毒株”属性, 后经适当驯化培育. 这三代疫苗都是应用传统的体外适应性传代方法培育的, 称为经典疫苗. 第四代MD疫苗是指以基因缺失疫苗为主的新型基因工程疫苗. MD疫苗的发展见图1.

2.1 经典疫苗

MD对集约化养禽业造成严重损失. 该病是世界性传染病, 中国也普遍存在. 20世纪60年代末, 研究人员成功分离出MDV自然野毒株, 不久后英国、美国及

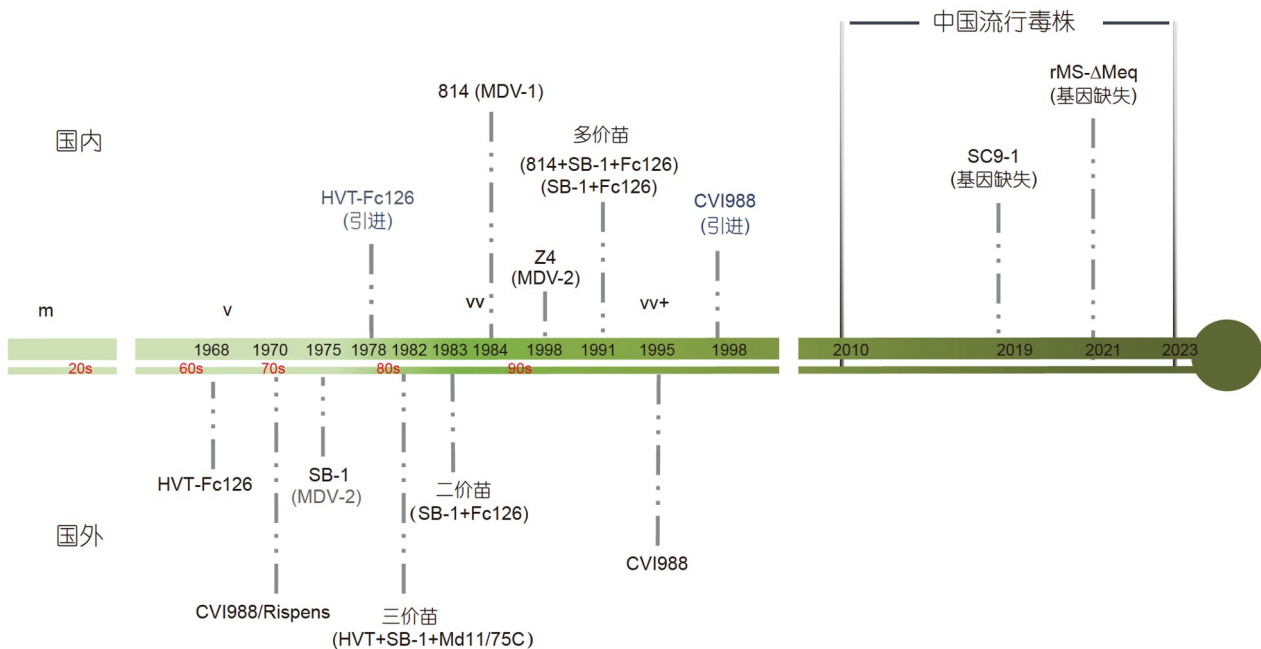


图1 MD疫苗研制进展

Figure 1 Progress in the vaccine research of Marek's disease

荷兰相继研制出防控MD第一代疫苗。1968年, Zanella等人^[38]首次从火鸡上分离得到HVT WTHV-1株。随后Witter等人^[39]从美国印第安纳州某火鸡场分离得到Fc-126株。1969年, Kimber等人从Witter公司购入Fc-126株并将其开发为商品化疫苗HVT Fc-126。同年, Ralapanawe等人^[40]将血清1型vMDV HPRS-16株利用鸡胚肾细胞(chicken kidney cells, CKC)传代33代致弱, 得到第一个商品化疫苗HPRS-16/Att。该疫苗曾主要在欧洲地区使用, 在使用一段时间后被HVT疫苗取代。1970年, Bill Okazaki等人研制的HVT疫苗, 广泛应用于美国及其他国家。1970年, Rispens等人^[41]将中等毒力MDV血清1型毒株通过鸭胚成纤维细胞(duck embryo fibroblast, DEF)连续传代26~35代致弱, 研制成CVI988/Rispens疫苗。但该疫苗最初仅在荷兰使用, 直到1990年后才得到广泛应用。1978中国引进了HVT (Fc126株)疫苗用于临床, 取得一定的预防效果。1975年, Billow等人将MDV分为两种血清型, 其中SB-1株被划分为MDV血清2型(MDV serotype 2, MDV-2)^[5]。1978年, Schat和Calnek^[42]指出MDV-2为非致病性毒株, 不引起鸡产生可见淋巴瘤和神经病变, 并可对MDV强毒株提供特异性免疫保护。SB-1株是第一个被通过可以用于制备疫苗的MDV-2毒株, 但其作为单价苗使用对vvMDV毒株疫苗保护力低, 易受母源抗体的影响^[43]。中国农业科学院哈尔滨兽医研究所于1984年研制了中国第一个的MD弱毒疫苗“814”株。童昆周等人^[44]从多年未发生MD的鸡场分离到两株自然弱毒株K株和S株, K株在鸡胚皮肤细胞(chicken embryo skin, CES)上传代培育, 研制成“814”疫苗。“814”疫苗免疫原性显著高于同期疫苗, 免疫效力比HVT疫苗提高28.5%。免疫效力不受同源和异源的母源抗体的明显干扰。对易感品种鸡, 仅1/21(4%)的接种鸡产生轻微组织学变化; 而同期的CVI988疫苗可造成28.5%的易感鸡产生组织病理学损伤。1988年江苏农学院黄仕霞等人^[45]分离出的MDV-2自然弱毒株Z4株, 1993年用作疫苗。

1980年, 随着MDV毒力不断进化, 美国首先发生HVT疫苗免疫失败的情况, 从免疫失败的鸡群中分离到Md5超强毒株, 随后其他大规模应用HVT疫苗免疫的国家相继出现该情况。1982年, Witter和Lee^[46]研制出HVT+SB-1+Md11/75C三价疫苗, 可对不同MDV毒力毒株提供疫苗保护, 且保护效力比任一单价疫苗更

高。研究者将此现象称为疫苗保护协同效应, 该效应是20世纪80年代开发MD二价苗的基础。同时开启了MD二代疫苗的时代。1983年, 美国学者将MDV血清2型SB-1株和血清3型HVT Fc126株合用研制成MD二价苗, 发现其疫苗保护效力较单价疫苗更高, 进一步证实了这种协同作用的存在^[46,47]。但该作用与构成多价苗的毒株血清型关系很大, 血清2型和血清3型合用免疫协调作用可得到明显增强。以HVT疫苗为基础研制出综合各种血清型保护作用的多价疫苗, 如CVI988+HVT, SB-1+HVT, 301B/1+HVT, Z4+CVI988和814+HVT等二价疫苗和814+SB-1+HVT, Md111/75C+SB-1+HVT及CVI988+SB-1+HVT等三价疫苗。

随着养禽业向规模化养殖的改变以及不断更新的疫苗的使用, MDV向更强的毒力方向进化。到90年代前、中期, 因为更强毒力MDV毒株的出现, MD导致损失又一次大幅增加。绝大多数MD疫苗都不能对vv+型MDV提供有效保护, 一些疫苗株因免疫保护欠佳而逐渐减少使用。在这种情况下, 第三代MD疫苗得到发展和应用。研究人员通过对当时的疫苗毒株进行筛选, 找到一个MDV自然分离株CVI988株^[48], 使用该疫苗后才将MD控制住。1997年, 澳大利亚从法国进口了CVI988/Rispens疫苗株成功控制了MD的暴发, 但随后发现雏鸡在免疫该疫苗7天内持续向外排毒, 该疫苗株极易传播给未接种疫苗的鸡只^[24], 且在易感鸡中存在毒力残留。为消除其残留毒力, Davison和Nair^[49]将其传代致弱为CVI988 Clone, 并在鸡上继续回传6代得到CVI988 Clone/R6, 发现有毒力增强的情况。经Witter等人证实此毒株保护效率与CVI988相近, 明显低于CVI988/Rispens, 各国已经很少应用。CVI988/Rispens目前仍然是世界养鸡业发达国家普遍应用的疫苗。1998年北京市农林科学院畜牧兽医研究所引进了CVI988/Rispens疫苗。长期的使用和研究发现, 分离自中国的“814”疫苗同样能够对部分MD流行毒株提供疫苗保护。CVI988/Rispens疫苗和“814”疫苗是国内使用的两个主要毒株。

2.2 新型基因工程疫苗

应用经典的疫苗研制方法, 如在体外细胞培养中连续传代致弱的方法, 已经研制一些有效的MD疫苗。然而这类研究方法比较低效, 而且疫苗毒株的效力和安全性难以兼顾^[50-52]。应用传统方法开发出来的疫苗,

免疫效力可能已经接近生物学的阈值。尽管MD经典疫苗在减少该病造成的损失方面取得了成功,但MD仍然对养禽业构成严重威胁。MDV毒力持续的进化,不断突破不同疫苗的免疫保护。第三代疫苗CVI988和“814”疫苗是广泛使用的疫苗,但一些研究表明它们对一些野毒株的免疫保护力在下降^[18,40]。在中国不同省份,接种HVT,“814”或CVI988疫苗的种鸡和蛋鸡中经常报道有MD的发生,并且已经分离和鉴定了众多的MDV野毒株^[2,17~22,53,54]。Zhang等人^[18,27]的研究表明,CVI988疫苗对7株具有不同致病特性的中国MDV分离株产生了差异性的免疫保护效果,另有报道了多株中国MDV分离株突破了CVI988疫苗的保护作用^[2,18~22]。这些结果表明,中国流行着可以导致疫苗免疫失败的MDV变异毒株,因此对开发新疫苗有更大的需求。疫苗开发需要新的策略,提高疫苗免疫效力的策略大概可分为两种,一是提升现有疫苗的潜力,二是开发新型疫苗^[55,56]。前一种是通过修饰现有疫苗的“启动子/增强子”序列,或者将疫苗在鸡体内回归传代,以改变MD疫苗株基因表达或改善其复制能力,从而提高保护作用^[30,57]。后一种策略是研制新型的疫苗。研制新型的MD高效疫苗是非常重要的。

MDV为大型疱疹病毒,引起的免疫反应非常复杂,并且涉及病毒的众多基因。缺失关键的致肿瘤或致病基因,而保留绝大多数病毒基因,可以更多地保留病毒株的免疫原性。因此,构建基因缺失疫苗是目前最有前途的方法。MDV基因组编码的*Meq*基因是MDV致肿瘤的最核心基因,适合作为删除的靶基因。Silva等人^[58]、Lupiani等人^[59]分别采用cosmid黏粒或细菌人工染色体(bacterial artificial chromosome, BAC)技术构建了*Meq*基因缺失毒株rMd5Δ*Meq*。Su等人^[60,61]利用同样的技术成功地构建了GX0101的*Meq*基因缺失株SC9-1疫苗,其攻毒保护率显著高于CVI988/Rispens株疫苗。与CVI988疫苗相比,这些重组毒株提供了更好的保护效果,但它们存在一些缺陷,例如rMd5Δ*Meq*可引起胸腺和法氏囊萎缩以及降低复制能力^[62~64]。

国外开展MD基因缺失疫苗的研究较早,但由于使用CVI988/Rispens疫苗免疫失败的病例较少,以及开发的缺失疫苗存在一些不足,目前尚没有这类疫苗上市应用。1个由中国农业科学院哈尔滨兽医研究所研制的基因缺失疫苗rMDV-MS-Δ*Meq*(简称rMS-Δ*Meq*)株^[65],在2021年投入使用。该疫苗使用2007年分

离的中国MDV毒株LMS毒株作为亲本病毒。LMS毒株在体内和体外的复制能力比其他分离株更强^[66],与中国MDV新毒株进化关系更接近^[67]。在使用高剂量(5000 PFU)的vvMDV评价该疫苗时,PI为90.9,显著高于对照疫苗CVI988/Rispens株(PI为54.5)。rMS-Δ*Meq*疫苗对中国的1个分离株LCC株免疫保护效果与CVI988/Rispens疫苗相当(PI分别为86.4%和81.8%);而使用另外1个分离株LTS株进行评价时,rMS-Δ*Meq*株的免疫保护力(PI为100)显著高于CVI988/Rispens疫苗(PI为68.2)。另外1个前文提及的、由山东农业大学研制的基因缺失疫苗SC9-1株也于2019年投入使用。在临床应用效果比较研究中显示,SC9-1株疫苗攻毒保护率分别为100%(35/35)与97.1%(34/35),显著高于CVI988/Rispens株疫苗的71.4%(25/35)与77.1%(27/35)($P<0.05$)^[68]。

MD基因缺失疫苗主要是用于防控毒力更强或能够突破经典MD疫苗免疫保护的新型MDV毒株。另一类MD新型基因工程疫苗主要是以MDV作为活病毒载体的多联疫苗。MDV作为疱疹病毒科的一员,基因组较大,可供外源基因插入或替换的复制非必需基因多,是一种理想的、具有众多潜在优势的构建重组活载体疫苗的病毒载体,可达到“一针多防”的免疫效果。利用MDV-1和HVT作为载体表达的外源基因构建重组毒都有成功的案例。Iqbal^[69]利用BAC操作技术将高致病性H7N1型禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)的HA基因插入HVT基因组中,重组毒在为MDV强毒提供有效保护的同时,还能保护高致病性AIV病毒。以HVT为载体研制的防控传染性法氏囊病(infectious bursal disease virus, IBD)、新城疫(Newcastle disease-virus, ND)、鸡传染性喉气管炎(infectious laryngotracheitis virus, ILT)和禽流感(avian influenza, AI)等疾病的二联或者三联疫苗,目前已经投入使用或接近使用^[69~86]。目前使用最广泛的HVT载体疫苗是法国推出的表达IBDV VP2蛋白的HVT重组二联疫苗,该疫苗对IBD保护效果良好。表达NDV的F蛋白、IBDV的VP2蛋白和AIV的H5亚型的HA抗原的重组HVT疫苗在美国、巴西等国家获得批准使用。

除了HVT,MDV-1疫苗毒株也被开发用于疫苗载体。Sonoda等人^[85]构建的利用MDV gB启动子表达NDV的F基因的CVI988重组病毒,可长时间保护商品鸡免MDV和NDV感染。Sakaguchi等人^[86]构建了表达

NDV F蛋白的重组MDV1(rMDV1), 1日龄SPF鸡接种rMDV1后, 4周龄时几乎所有鸡都能抵抗NDV强毒, 而对MDV强毒攻击的保护率为100%。Tsukamoto等人^[72]应用MDV CVI988株表达IBDV VP2基因, 构建重组病毒rMDV-VP2, 对IBDV超强毒的保护率为42%。Li等人^[73,74]利用Fosmid黏粒系统将IBDV VP2基因插入MDV血清1型“814”株中, 构建rMDV-VP2重组毒株, 对vvIBDV(very virulent IBDV)的保护效果与商品化Vaxxitek HVT-IBD疫苗一致, 也可以有效抵抗vvMDV。

MD基因工程疫苗对MDV毒株在很大程度上提供了有效防控, 也为家禽免疫的“一针多防”、提高防控和生产效率提供了技术上的支撑。

3 结语

Witter^[10]将MD比作病毒与宿主(鸡)之间不断的战斗, 双方都有自己的武器来战胜另一方。广泛使用疫苗去应对病毒的同时, 病毒也在逐渐进化, 不断突破疫苗免疫保护。近些年已经证实, MD疫苗的免疫压力以及疫苗与病毒之间、病毒和病毒之间的不断重组, 直接导致了MDV的进化, 并且以较快的速度进化。值得注意的一个问题是, MD疫苗免疫后, MDV野毒株仍可以体内复制。虽然MD疫苗能够诱导免疫反应, 防止疾病发生, 但不能通过免疫阻止野毒株的感染。这也可能是MDV持续进化的一个重要原因。在未来很长时间内, MDV的持续进化和疫苗的不断更新仍然是MD防控中面临的主要问题。

参考文献

- 1 Biggs P M. Avian leukosis and Marek's disease. In: Thirteenth World's Poultry Congress Symposium Papers. 1966. 91–118
- 2 Yu Z H, Teng M, Luo J, et al. Molecular characteristics and evolutionary analysis of field Marek's disease virus prevalent in vaccinated chicken flocks in recent years in China. *Virus Genes*, 2013, 47: 282–291
- 3 Zheng L P, Teng M, Li G X, et al. Current epidemiology and co-infections of avian immunosuppressive and neoplastic diseases in chicken flocks in central China. *Viruses*, 2022, 14: 2599
- 4 Witter R L. Very virulent Marek's disease viruses: importance and control. *World's Poult Sci*, 1989, 45: 60–65
- 5 Witter R L. Marek's disease: the continuing struggle between pathogen and host. *Vet J*, 2005, 170: 149–150
- 6 Witter R L. Increased virulence of Marek's disease virus field isolates. *Avian Dis*, 1997, 41: 149–163
- 7 Witter R L, Calnek B W, Buscaglia C, et al. Classification of Marek's disease viruses according to pathotype: philosophy and methodology. *Avian Pathol*, 2005, 34: 75–90
- 8 Nair V. Evolution of Marek's disease—A paradigm for incessant race between the pathogen and the host. *Vet J*, 2005, 170: 175–183
- 9 Witter R L. Characteristics of Marek's disease viruses isolated from vaccinated commercial chicken flocks: association of viral pathotype with lymphoma frequency. *Avian Dis*, 1983, 27: 113
- 10 Witter R L. Marek's disease vaccines—past, present and future. In: Current Progress on Marek's Disease Research, Proceedings of the 6th International Symposium on Marek's Disease, American Association of Avian Pathologist. Pennsylvania. 2001. 1–9
- 11 Barrow A, Venugopal K. Molecular characteristics of very virulent European MDV isolates. *Acta Virol*, 1999, 43: 90–93
- 12 Buscaglia C, Nervi P, Garbi J L. Isolation of very virulent strains of Marek's disease virus from vaccinated chickens in Argentina. In: Proceedings of 44th Western Poultry Disease Conference. Sacramento. 1995. 53–57
- 13 Goodwin M A, Antillon A. Necrotizing herpesvirus bursitis, thymusitis, and splenitis in chickens. *Avian Dis*, 1995, 39: 444
- 14 Kross I, Davis P J, Shilleto R W. Isolation of highly cytolytic MDV strains from Germany and Spain. *Avian Pathol*, 1998, 27: 313–315
- 15 Calnek B W, Harris R W, Buscaglia C, et al. Relationship between the immunosuppressive potential and the pathotype of Marek's disease virus isolates. *Avian Dis*, 1998, 42: 124
- 16 Sung H W. Recent increase of Marek's disease in Korea related to the virulence increase of the virus. *Avian Dis*, 2002, 46: 517–524
- 17 Zhang Y, Lv H, Bao K, et al. Molecular and pathogenicity characterization of Gallid herpesvirus 2 newly isolated in China from 2009 to 2013. *Virus Genes*, 2016, 52: 51–60
- 18 Zhang Y, Li Z, Bao K, et al. Pathogenic characteristics of Marek's disease virus field strains prevalent in China and the effectiveness of existing vaccines against them. *Vet Microbiol*, 2015, 177: 62–68

- 19 Sun G, Zhang Y, Lv H, et al. A Chinese variant Marek's disease virus strain with divergence between virulence and vaccine resistance. *Viruses*, 2017, 9: 71
- 20 Yu Z H, Zhang Y P, Lan X G, et al. Differences in pathogenicity and vaccine resistance discovered between two epidemic strains of Marek's disease virus in China. *Viruses*, 2023, 15: 945
- 21 Teng M, Zheng L P, Li H Z, et al. Pathogenicity and pathotype analysis of Henan isolates of Marek's disease virus reveal long-term circulation of highly virulent MDV variant in China. *Viruses*, 2022, 14: 1651
- 22 Liu J L, Teng M, Zheng L P, et al. Emerging hypervirulent Marek's disease virus variants significantly overcome protection conferred by commercial vaccines. *Viruses*, 2023, 15: 1434
- 23 Shamblin C E, Greene N, Arumugaswami V, et al. Comparative analysis of Marek's disease virus (MDV) glycoprotein-, lytic antigen pp38- and transformation antigen Meq-encoding genes: association of meq mutations with MDVs of high virulence. *Vet Microbiol*, 2004, 102: 147–167
- 24 Renz K G, Cooke J, Clarke N, et al. Pathotyping of Australian isolates of Marek's disease virus and association of pathogenicity with *meq* gene polymorphism. *Avian Pathol*, 2012, 41: 161–176
- 25 Spatz S J, Silva R F. Sequence determination of variable regions within the genomes of gallid herpesvirus-2 pathotypes. *Arch Virol*, 2007, 152: 1665–1678
- 26 Wang Y X. Molecular epidemiological investigation and sequence analysis of the pathogenic *Meq* gene of Marek's disease in the Yunjianan area of Taiwan (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Xi'an: Northwest A&F University, 2016 [王玉霞. 台湾云嘉南地区鸡马立克病的分子流行病学调查及其病原*Meq*基因序列分析. 硕士学位论文. 西安: 西北农林科技大学, 2016]
- 27 Zhang Y, Liu C, Zhang F, et al. Sequence analysis of the *Meq* gene in the predominant Marek's disease virus strains isolated in China during 2006–2008. *Virus Genes*, 2011, 43: 353–357
- 28 Tian M, Zhao Y, Lin Y, et al. Comparative analysis of oncogenic genes revealed unique evolutionary features of field Marek's disease virus prevalent in recent years in China. *Virol J*, 2011, 8: 121
- 29 Deng Q, Shi M, Li Q, et al. Analysis of the evolution and transmission dynamics of the field MDV in China during the years 1995–2020, indicating the emergence of a unique cluster with the molecular characteristics of vv+ MDV that has become endemic in southern China. *Transbound Emerg Dis*, 2021, 68: 3574–3587
- 30 Zhang F, Liu C J, Zhang Y P, et al. Comparative full-length sequence analysis of Marek's disease virus vaccine strain 814. *Arch Virol*, 2012, 157: 177–183
- 31 Cheng Y, Cong F, Zhang Y, et al. Genome sequence determination and analysis of a Chinese virulent strain, LMS, of Gallid herpesvirus type 2. *Virus Genes*, 2012, 45: 56–62
- 32 Liu A L, Liu C J, Zhang Y P, et al. Mutational analysis of Meq, RLORF4, RLORF12 and 132bpr genes of epidemic Marek's disease virus strains highly passaged on chicken embryo fibroblast (in Chinese). *Chin J Virol*, 2009, 25: 368–375 [刘爱玲, 刘长军, 张艳萍, 等. 鸡马立克氏病病毒流行毒株高代次细胞毒株Meq、RLORF4、RLORF12及132bpr基因变异分析. 病毒学报, 2009, 25: 368–375]
- 33 Su S, Cui N, Cui Z, et al. Complete genome sequence of a recombinant Marek's disease virus field strain with one reticuloendotheliosis virus long terminal repeat insert. *J Virol*, 2012, 86: 13818–13819
- 34 Trimper J, Groenke N, Jenckel M, et al. A phylogenomic analysis of Marek's disease virus reveals independent paths to virulence in Eurasia and North America. *Evolary Appl*, 2017, 10: 1091–1101
- 35 Li K, Yu Z, Lan X, et al. Complete genome analysis reveals evolutionary history and temporal dynamics of Marek's disease virus. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1046832
- 36 He L, Li J, Peng P, et al. Genomic analysis of a Chinese MDV strain derived from vaccine strain CVI988 through recombination. *Infect Genet Evol*, 2020, 78: 104045
- 37 Zhang Y, Lan X, Wang Y, et al. Emerging natural recombinant Marek's disease virus between vaccine and virulence strains and their pathogenicity. *Transbound Emerg Dis*, 2022, 69: e1702–e1709
- 38 Zanella A, Granelli G. Marek's disease control: comparative efficacy of cell-associated and cell-free lyophilized HVT vaccine. *Avian Pathol*, 1974, 3: 45–50
- 39 Witter R L, Nazerian K, Purchase H G, et al. Isolation from turkeys of a cell-associated herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus. *Am J Vet Res*, 1970, 31: 525–538
- 40 Ralapanawe S, Walkden-Brown S W, Renz K G, et al. Protection provided by Rispens CVI988 vaccine against Marek's disease virus isolates of

- different pathotypes and early prediction of vaccine take and MD outcome. *Avian Pathol*, 2016, 45: 26–37
- 41 Rispens B H, van Vloten H, Mastenbroek N, et al. Control of Marek's disease in the Netherlands. II. Field trials on vaccination with an avirulent strain (CVI 988) of Marek's disease virus. *Avian Dis*, 1972, 16: 126–138
- 42 Schat K A, Calnek B W. Characterization of an apparently nononcogenic Marek's disease virus. *J Natl Cancer Inst*, 1978, 60: 1075–1082
- 43 Baigent S J, Smith L P, Nair V K, et al. Vaccinal control of Marek's disease: current challenges, and future strategies to maximize protection. *Vet Immunol Immunopathol*, 2006, 112: 78–86
- 44 Tong K Z, Lin Y H, Xu Y W, et al. A study on the immunization of chicken Marek's Disease (MD)—Cultivation and immunological testing of MD virus weakened vaccine strains (in Chinese). *Chin J Anim Vet Sci*, 1984, 2: 34–41 [童昆周, 林英华, 徐宜为, 等. 鸡马立克氏病(MD)免疫的研究——MD病毒弱毒疫苗株的培育和免疫试验. *畜牧兽医学报*, 1984, 2: 34–41]
- 45 Huang S X, Liu X F, Zhang R K, et al. Isolation and identification of a non-toxic strain Z4 of chicken Marek's virus type II (in Chinese). *Chin J Virol*, 1988, 6: 131–136 [黄仕霞, 刘秀梵, 张如宽. 鸡马立克氏病毒II型无毒株Z4的分离和鉴定. *病毒学报*, 1988, 6: 131–136]
- 46 Witter R L, Lee L F. Polyvalent Marek's disease vaccines: Safety, efficacy and protective synergism in chickens with maternal antibodies. *Avian Pathol*, 1984, 13: 75–92
- 47 Calnek B W, Schat K A, Peckham M C, et al. Field trials with a bivalent vaccine (HVT and SB-1) against Marek's disease. *Avian Dis*, 1983, 27: 844
- 48 Rispens B H, van Vloten H, Mastenbroek N, et al. Control of Marek's disease in the Netherlands. I. Isolation of an avirulent Marek's disease virus (strain CVI 988) and its use in laboratory vaccination trials. *Avian Dis*, 1972, 16: 108
- 49 Davison F, Nair V. Use of Marek's disease vaccines: could they be driving the virus to increasing virulence? *Expert Rev Vaccines*, 2005, 4: 77–88
- 50 Witter R L, Lee L F, Fadly A M. Characteristics of CVI988/Rispens and R2/23, two prototype vaccine strains of serotype 1 Marek's disease virus. *Avian Dis*, 1995, 39: 269
- 51 de Boer G F, Groenendal J E, Boerrieger H M, et al. Protective efficacy of Marek's disease virus (MDV) CVI-988 CEF 65 clone C against challenge infection with three very virulent MDV strains. *Avian Dis*, 1986, 30: 276
- 52 Pol J M A, Kok G L, Oei H L, et al. Pathogenicity studies with plaque-purified preparations of Marek's disease virus strain CVI-988. *Avian Dis*, 1986, 30: 271
- 53 Teng L, Wei P, Song Z, et al. Molecular epidemiological investigation of Marek's disease virus from Guangxi, China. *Arch Virol*, 2011, 156: 203–206
- 54 Cui N, Su S, Sun P, et al. Isolation and pathogenic analysis of virulent Marek's disease virus field strain in China. *Poult Sci*, 2016, 95: 1521–1528
- 55 Lupiani B, Lee L F, Kreager K S, et al. 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
- 56 Witter R L, Kreager K S. Serotype 1 viruses modified by backpassage or insertional mutagenesis: approaching the threshold of vaccine efficacy in Marek's disease. *Avian Dis*, 2004, 48: 768–782
- 57 Lv H, Zhang Y, Sun G, et al. Genetic evolution of Gallid herpesvirus 2 isolated in China. *Infect Genet Evol*, 2017, 51: 263–274
- 58 Silva R F, Dunn J R, Cheng H H, et al. A MEQ-deleted Marek's disease virus cloned as a bacterial artificial chromosome is a highly efficacious vaccine. *Avian Dis*, 2010, 54: 862–869
- 59 Lupiani B, Lee L F, Cui X, et al. Marek's disease virus-encoded Meq gene is involved in transformation of lymphocytes but is dispensable for replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 11815–11820
- 60 Su S, Cui N, Zhou Y, et al. A recombinant field strain of Marek's disease (MD) virus with reticuloendotheliosis virus long terminal repeat insert lacking the meq gene as a vaccine against MD. *Vaccine*, 2015, 33: 596–603
- 61 Su S, Cui N, Li J, et al. Deletion of the BAC sequences from recombinant meq-null Marek's disease (MD) virus increases immunosuppression while maintaining protective efficacy against MD. *Poult Sci*, 2016, 95: 1504–1512
- 62 Lee L F, Lupiani B, Silva R F, et al. Recombinant Marek's disease virus (MDV) lacking the Meq oncogene confers protection against challenge with a very virulent plus strain of MDV. *Vaccine*, 2008, 26: 1887–1892
- 63 Lee L F, Kreager K S, Arango J, et al. Comparative evaluation of vaccine efficacy of recombinant Marek's disease virus vaccine lacking *Meq* oncogene in commercial chickens. *Vaccine*, 2010, 28: 1294–1299
- 64 Lee L F, Heidari M, Zhang H, et al. Cell culture attenuation eliminates rMd5ΔMeq-induced bursal and thymic atrophy and renders the mutant virus as an effective and safe vaccine against Marek's disease. *Vaccine*, 2012, 30: 5151–5158

- 65 Zhang Y, Liu C, Yan F, et al. Recombinant Gallid herpesvirus 2 with interrupted meq genes confers safe and efficacious protection against virulent field strains. *Vaccine*, 2017, 35: 4695–4701
- 66 Shi W S, Liu C J, Zhang Y P, et al. Cloning and sequence analysis of the *Meq* gene of 4 Marek's disease virus isolates from China (in Chinese). *Chin J Virol*, 2008, 24: 117–125 [施维松, 刘长军, 张艳萍, 等. 4株鸡马立克氏病病毒国内分离株*Meq*基因的克隆与序列分析. 病毒学报, 2008, 24: 117–125]
- 67 Meurens F, Schynts F, Keil G M, et al. Superinfection prevents recombination of the alphaherpesvirus bovine herpesvirus 1. *J Virol*, 2004, 78: 3872–3879
- 68 Yan W G, Tu J, Liu Y Y, et al. Comparative study on the clinical application effect of chicken Marek's disease *meq* gene deletion vaccine (SC9-1 strain) (in Chinese). *China Poult*, 2018, 40: 1004–6364 [颜文光, 屠颀, 刘云迎, 等. 鸡马立克氏病*meq*基因缺失疫苗(SC9-1株)的临床应用效果比较研究. 中国家禽, 2018, 40: 1004–6364]
- 69 Iqbal M. Progress toward the development of polyvalent vaccination strategies against multiple viral infections in chickens using herpesvirus of turkeys as vector. *Bioengineered*, 2012, 3: 222–226
- 70 Dartel R, Bublot M, Laplace E, et al. Herpesvirus of Turkey recombinant viruses expressing infectious bursal disease virus (IBDV) VP2 immunogen induce protection against an IBDV virulent challenge in chickens. *Virology*, 1995, 211: 481–490
- 71 Tsukamoto K, Kojima C, Komori Y, et al. Protection of chickens against very virulent infectious bursal disease virus (IBDV) and Marek's disease virus (MDV) with a recombinant MDV expressing IBDV VP2. *Virology*, 1999, 257: 352–362
- 72 Tsukamoto K, Saito S, Saeki S, et al. Complete, long-lasting protection against lethal infectious bursal disease virus challenge by a single vaccination with an avian herpesvirus vector expressing VP2 antigens. *J Virol*, 2002, 76: 5637–5645
- 73 Li K. Research on recombinant Marek's disease virus or vector vaccine expressing the VP2 gene of infectious bursal disease virus in chickens (in Chinese). Postdoctoral Research Report of the Chinese Academy of Agricultural Sciences. Harbin. 2018 [李凯. 表达鸡传染性法氏囊病病毒VP2基因的重组马立克氏病病毒或载体疫苗研究. 中国农业科学院博士后研究报告. 哈尔滨. 2018]
- 74 Li K, Liu Y, Liu C, et al. Recombinant Marek's disease virus type 1 provides full protection against very virulent Marek's and infectious bursal disease viruses in chickens. *Sci Rep*, 2016, 6: 39263
- 75 Yan S, Cui H Y, Li Q Z, et al. Construction and identification of a recombinant Marek's disease virus expressing the F protein of Newcastle disease virus (in Chinese). *Chin J Prev Vet Med*, 2012, 34: 423–427 [闫帅, 崔红玉, 李巧珍, 等. 表达新城疫病毒F蛋白的重组马立克氏病病毒的构建及其鉴定. 中国预防兽医学报, 2012, 34: 423–427]
- 76 Sun P, Li S F, Sun F S, et al. Construction of NDF-F gene recombinant Marek's disease virus and its replication in and out of chickens (in Chinese). *Chin J Virol*, 2015, 31: 341–347 [孙鹏, 李思菲, 孙芙寿, 等. 表达NDF-F基因重组马立克氏病病毒的构建及其在鸡体内外的复制. 病毒学报, 2015, 31: 341–347]
- 77 Zhang Z, Ma C, Zhao P, et al. Construction of recombinant Marek's disease virus (rMDV) co-expressing AIV-H9N2-NA and NDV-F genes under control of MDV's own bi-directional promoter. *PLoS ONE*, 2014, 9: e90677
- 78 Okamura H, Sakaguchi M, Yokogawa K, et al. Lack of contact transmission of recombinant Marek's disease virus type 1 expressing the fusion protein of Newcastle disease virus. *Vaccine*, 2001, 20: 483–489
- 79 Gimeno I M, Cortes A L, Faiz N M, et al. Evaluation of the protection efficacy of a serotype 1 Marek's disease virus-vectored bivalent vaccine against infectious laryngotracheitis and Marek's disease. *Avian Dis*, 2015, 59: 255–262
- 80 Li Y Q, Yang J, Luo C B, et al. Construction of a recombinant Marek's disease virus expressing the M2 gene of avian influenza virus (in Chinese). *China Biotechnol*, 2007, 29: 24–30 [李永清, 杨敬, 罗长保, 等. 表达禽流感病毒M2基因的重组马立克氏病病毒的构建. 中国生物工程杂志, 2007, 29: 24–30]
- 81 Li X Q, Wu Y T, Xu X J, et al. Construction of a recombinant Marek's disease virus expressing the HA gene of H5 subtype avian influenza virus (in Chinese). *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2009, 29: 1264–1268 [郇晓琼, 吴艳涛, 徐晓静, 等. 表达H5亚型禽流感病毒HA基因的重组马立克氏病病毒的构建. 中国兽医学报, 2009, 29: 1264–1268]
- 82 Cui H, Gao H, Cui X, et al. Avirulent Marek's disease virus type 1 strain 814 vectored vaccine expressing avian influenza (AI) virus H5 haemagglutinin induced better protection than turkey herpesvirus vectored AI vaccine. *PLoS ONE*, 2013, 8: e53340
- 83 Zhang Z, Chen W, Ma C, et al. Construction of recombinant Marek's disease virus (MDV) lacking the *meq* oncogene and co-expressing AIV-H9N2 HA and NA genes under control of exogenous promoters. *J Biotechnol*, 2014, 181: 45–54
- 84 Bertran K, Kassa A, Criado M F, et al. Efficacy of recombinant Marek's disease virus vectored vaccines with computationally optimized broadly

- reactive antigen (COBRA) hemagglutinin insert against genetically diverse H5 high pathogenicity avian influenza viruses. [Vaccine](#), 2021, 39: 1933–1942
- 85 Sonoda K, Sakaguchi M, Okamura H, et al. Development of an effective polyvalent vaccine against both Marek's and Newcastle diseases based on recombinant Marek's disease virus type 1 in commercial chickens with maternal antibodies. [J Virol](#), 2000, 74: 3217–3226
- 86 Sakaguchi M, Nakamura H, Sonoda K, et al. Protection of chickens with or without maternal antibodies against both Marek's and Newcastle diseases by one-time vaccination with recombinant vaccine of Marek's disease virus type 1. [Vaccine](#), 1998, 16: 472–479

Progress in the evolution and vaccine research of Marek's disease

GE ChengFei, LU HangQiong & LIU ChangJun

National Key Laboratory for Animal Disease Prevention and Control, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, China

Marek's disease (MD) is an infectious and lymphoid hyperplasia disease of chicken caused by Marek's disease virus (MDV), and characterized by T-lymphoid tumors, immunosuppression, and paralysis. MD is a widespread disease of chickens in poultry farming countries and regions around the world, causing huge economic losses to the poultry industry. Control of the disease mainly relies on vaccine immunization, and it is a challenge because of the continuous evolution of MDV towards stronger virulence, which leads to the need for vaccines to be constantly updated. This article introduces the research progress of evolution and vaccines of MD.

chicken, Marek's disease, epidemic, evolution, vaccine immunization, strain, serotype

doi: [10.1360/SSV-2023-0129](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0129)