

Artículo de revisión

Marek Disease Virus: molecular approach to the virus and host immune response

Virus de la Enfermedad de Marek: aproximación molecular al virus y respuesta inmune del hospedero

Vírus da doença de Marek: abordagem molecular do vírus e a resposta imune do hospedeiro

Pablo Andrés Lopera Toro¹ ✉ MV, cPhD [CvLAC](#), Juan Carlos Rodríguez-Lecompte² PhD [CvLAC](#)

Fecha correspondencia:

Recibido: 16 de julio de 2015.

Aceptado: 27 de septiembre de 2016.

Forma de citar:

Lopera Toro PA, Rodríguez-Lecompte JC. Virus de la Enfermedad de Marek: aproximación molecular al virus y respuesta inmune del hospedero. Rev. CES Med. Zootec. 2016; Vol 11 (3): 71-85.

Open access

© Copyright

Creative commons

Éthics of publications

Peer review

Open Journal System

e-ISSN 1900-9607

Sobre los autores:

¹ Estudiante Doctorado en Ciencias Animales. Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Agrarias, Medellín, Colombia.

² Profesor Asociado en Inmunología y Patología Aviar. Department of Pathology and Microbiology, Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Charlottetown, P.E.I.

Comparte



Abstract

Marek's disease virus affects dramatically the production of broiler chicken, hens breeding and commercial due to lost causes for carcass condemnation, presence of tumors and high mortality. Give them us derivatives by the VEM they affect significant economic losses in the poultry industry worldwide and impact the comprehensive management of poultry health and health in general. The genetic and molecular characteristics of the VEM highlight the diversity of the genome in each of the 3 serotypes of the virus; genes involved in pathogenicity, evasion of the immune response and replication strategies are consistent with the difficulty of their infection control. Viral latency and the pump of the immune response of the host, particularly the control of type I interferons, are the mechanism to help the perpetuation in the poultry and thus hamper their effective environmental control. All those conditions have allowed that the virus evolves to forms more virulent that with the use of the vaccines current does not provide a protection adequate against these; for this reason, it is necessary to reconsider current vaccination plans to improve the immune response of active type, particularly involving cell type, to control his evasion and control on the immune system.

Keywords: *Gallid Herpesvirus 2, Immune system, Interferon type 1, Marek's disease, Viral latency, Virulence.*

Resumen

El virus de la enfermedad de Marek afecta dramáticamente la producción de pollo de engorde, gallinas comerciales y reproductoras debido a las perdidas causas por decomisos en mataderos, presencia de tumores y alta mortalidad. Los daños derivados por el VEM repercuten en pérdidas económicas significativas en la industria avícola mundial e impactan el manejo integral de la sanidad y salud avícola en general. Las características genéticas y moleculares del VEM resaltan la diversidad genómica en cada uno de los tres serotipos del virus; genes involucrados en sus estrategias de replicación, patogenicidad y evasión de la respuesta inmune son consistentes con la dificultad del control de su infección. La latencia viral

y la evasión de la respuesta inmune del hospedero, particularmente el control de interferones tipo I, son los mecanismos que ayudan a la perpetuación en las granjas avícolas y por ende dificultan su efectivo control medio ambiental. Todas esas condiciones han permitido que el virus evolucione a formas más virulentas que con el uso de las vacunas actuales no proporcionen una protección adecuada contra estas; por eso, se hace necesario replantear los planes actuales de vacunación para mejorar la respuesta inmune de tipo activo, involucrando particularmente la de tipo celular, para controlar su evasión y control sobre el sistema inmune.

Palabras clave: *Gallid Herpesvirus 2, Sistema inmune, Interferón tipo 1, Enfermedad de Marek, Latencia viral, Virulencia (Recurso: MeSH).*

Resumo

O vírus da doença de Marek afeta drasticamente a produção de frango de engorda, galinhas poedeiras comerciais e reprodução devido a estas causas perdidas por convulsões em matadouros, presença de tumores e alta mortalidade. Derivados pelo VEM que afetem perdas económicas significativas na indústria avícola em todo o mundo e afetar o gerenciamento abrangente de saúde das aves e saúde em geral. As características genéticas e moleculares do VEM destacam a diversidade do genoma em cada um dos 3 sorotipos do vírus; genes envolvidos em suas estratégias de replicação, patogenicidade e evasão da resposta imune são consistentes com a dificuldade do controle de sua infecção. Latência viral e a bomba da resposta imune do hospedeiro, especialmente o controle de interferons do tipo I, são o mecanismo para ajudar a perpetuação em aves de capoeira e, assim, dificultar o seu controle ambiental eficaz. Todas essas condições permitiram que o vírus evolui para formas mais virulentas que com o uso das vacinas atuais não fornece uma proteção adequada contra estes; por isso, é necessário faz-los repensar corrente de planos de vacinação para melhorar o imune resposta do tipo ativo, envolvendo particularmente o de célula do tipo, para controlar sua evasão e controle sobre o imunológico do sistema.

Palavras-chave: *Gallid Herpesvírus 2 sistema imune, interferão tipo 1, doença de Marek, a latência virai, virulencia.*

Introducción

El virus de la Enfermedad de Marek (VEM) es uno de los agentes infecciosos aviares con mayor impacto en la producción de pollo de engorde y gallina ponedora, la Enfermedad de Marek (EM) es causada por este agente y tiene gran importancia en muchos países ya que se pueden presentar decomisos y mortalidad que afectan la economía de la industria avícola [30](#)

Las características genéticas y moleculares del VEM han sido evaluadas y documentadas a través publicaciones científicas, las cuales reportan en consenso la diversidad genética que poseen cada uno de los serotipos del virus, las características genéticas hacen que este virus tenga singulares estrategias en su replicación, las cuales afectan considerablemente la respuesta inmune del ave a la infección y la efectividad en controlar su infección y diseminación debido principalmente a la producción de interferones que actúan directamente sobre la respuesta inmune innata contra el virus [29](#), [30](#). Esto permite que el virus evolucione en el tiempo evitando su exposición al sistema inmune, impidiendo su eliminación del hospedero e incrementado su patogénesis [46](#), [50](#).

El objetivo de esta revisión es dar a conocer las diferentes características moleculares del virus de la enfermedad de Marek y cuáles son los genes implicados en la patogénesis.

Herpesvirus

Los herpesvirus pertenecen a la familia *Herpesvirinae* y están divididos en subfamilias (alfa) α -herpesviridae, (beta) β -herpesviridae y (gamma) γ -herpesviridae, tienen la habilidad de establecer una infección permanente en su hospedero y son ubicuos en humanos y animales [1, 31, 41](#).

Poseen la capacidad de generar infecciones asintomáticas en individuos sanos, sin embargo cuando se presenta la infección clínica pueden causar enfermedad significativa comprometiendo varios sistemas orgánicos de las aves y en principal instancia el sistema inmune de las aves infectadas [1, 29](#).

Los herpesvirus se han encontrado a través del tiempo durante la coevolución con los mamíferos y han adquirido numerosos genes que codifican proteínas con una función importante en la evasión de las vías de la respuesta inmune, tal como la activación de la infección por largo tiempo (latencia viral) dentro de las células del hospedero, y la expresión de citoquinas quimiotácticas capaces de activar mecanismos con los cuales pueden infectar los linfocitos T cuando son llamados a cumplir funciones propias de defensa en un órgano en particular [1, 51](#).

Virus de la Enfermedad de Marek y clasificación patotípica

El VEM tiene propiedades linfotrópicas similares a las de los *Gammaherpesvirus* [2](#), sin embargo, su estructura molecular y organización genómica son similares a los de los *Alfaherpesvirus* [3, 41](#).

El VEM también llamado *Gallid Herpesvirus tipo 2* (GaHV-2) posee tres serotipos que se diferencian por su genoma, 1) las cepas del serotipo 1 son oncogénicas infecta pollos y gallinas tales como la GA Md11 y Md5; 2) el serotipo 2 infecta pollos y gallinas y la cepa más conocida es la SB-1 y 3) el serotipo 3 Herpesvirus de Pavo (HVT), infecta pavos. Los serotipos 2 y 3 son no oncogénicos y no tienen capacidad patogénica alta como el serotipo 1 [3, 35, 49, 61](#).

Las cepas del serotipo 1 del VEM tienen la habilidad para inducir lesiones linfoproliferativas en nervios, hígado, riñón, bazo, sistema reproductivo, corazón, piel y proventrículo [14](#). Estas lesiones están influenciadas por la presencia de infiltrado linfocitario lo que ha demostrado que a medida que la cepa se hace más virulenta el infiltrado linfocitario es mayor lo que puede conducir a la atrofia del timo y la bursa; esta característica ha servido para prever que todas estas cepas han tenido una evolución continua en el tiempo para cambiar su virulencia [30, 50, 54, 61](#), lo que sugiere que los tres serotipos pueden desarrollar rápidamente características biológicas y moleculares alteradas, indicando que pueden existir mutaciones espontáneas en su genoma [15, 16, 17](#).

Los cambios en la virulencia en las cepas del VEM han sido reconocidos desde 1970 y siguen progresando hasta ahora gracias a una serie de estudios sobre factores relacionados al virus y al hospedero [14](#).

La virulencia se ha relacionado íntimamente con la clasificación patotípica, en la cual se designan cuatro tipos de virus relacionados como medio (mVEM), virulento (vVEM), muy virulento (vvVEM) y muy virulento plus (vv+VEM), actualmente se sospecha de la presencia de patotipos que exceden la virulencia de vv+VEM y se ha informado por lo menos de una de esas cepas, la 584A [2](#), [18](#), [32](#), [36](#).

Características genómicas y proteómicas del virus de la enfermedad de Marek

El genoma del VEM está compuesto por una doble cadena de ADN, en su estructura posee regiones únicas largas (UL) y regiones únicas cortas (US), rodeadas por regiones invertidas repetidas largas y cortas. La longitud del genoma de cada uno de los serotipos varía, siendo el serotipo 1 el más largo [3](#).

En la secuencia de eventos desde la entrada del virus a la célula hasta su salida, describiremos los genes que están involucrados en estos procesos:

El gen LORF4 (UL1) tiene un importante papel en la entrada del virus a la célula, ya que codifica para la formación de glicoproteínas de superficie: la interacción del virus con la célula permite que se una el complejo glicoproteína L (gL) con la glicoproteína H (gH) del virus para la interacción con los receptores nectina 1 de la célula hospedera [4](#), [45](#).

Luego de la entrada del virus a la célula, este debe de realizar un recorrido por su interior para llegar al núcleo en donde se replica, pasando por el citoplasma a través de la unión con el citoesqueleto para luego introducir su genoma por el poro nuclear para unirse episomalmente al genoma del hospedero, allí comienza el proceso de transcripción, en estos mecanismos no son muy conocidos los genes virales que intervienen en el transporte intracelular del virus.

Después del proceso de transcripción de genes del virus comienza la formación de proteínas que ayudan en la transformación lo que permite el desarrollo de tumores linfoides en las aves; los genes UL39, y UL41 tienen actividad transcripcional en la fase temprana de la infección⁵. Se reconoce claramente a Meq como un gen importante por su actividad oncogénica, un homólogo de oncogenes fos y jun, expresados durante la infección latente y cumplen un papel importante en la transformación de células T [5](#), [6](#), [51](#).

Meq también puede bloquear la apoptosis de las células latentemente infectadas y es transactivador de la expresión génica dependiendo de sus compañeros de dimerización y sitios de unión del genoma del VEM [6](#). Otros genes virales colaboran con el mantenimiento y difusión del VEM, es el caso de v-TR [7](#); así como UL14 puede funcionar en la replicación del virus y la transformación celular y la formación de tumores [8](#).

En la latencia del VEM participan diferentes genes para inducir este proceso, los transcritos asociados a latencia (LATs) que se asignan en antisentido al gen ICP4 [9](#), [51](#). La pp38 es una fosfoproteína que se expresa en células líticamente infectadas y células tumorales, está implicada en la reactivación de la latencia viral⁵, [51](#). Otro gen implicado en la reactivación de la latencia es el gen de la ribonucleótido reductasa (RR) el cual también es necesario en la patogénesis viral¹⁰, [51](#).

El gen ICP22 ha sido descrito como transactivador y desempeña un papel en la regulación génica post-transcripcional inhibiendo el Splicing del virus y la célula hospedera ¹¹.

Los genes asociados con parálisis transitoria (TP) podrían desempeñar un papel crucial en la inducción de lesiones patológicas que se encuentran en los tejidos nerviosos de las aves; el gen UL44 o glicoproteína (gC) y UL13, son esenciales para la transmisión horizontal ^{4, 5}.

El gen US3 codifica para una proteína quinasa de serina/threonine y el gen UL49.5, codifica una proteína de envoltura/tegumento no glicosilada, ambos implicados en la regulación del Complejo Mayor de Histocompatibilidad - MHC clase I ⁵. El VEM posee un gen el cual codifica una interleucina viral, la vIL8 es una quimocina CXCL implicada en la infección citolítica temprana y atracción celular, estos genes pueden estar involucrados en la modulación de la replicación viral o respuesta inmune del hospedero ^{13, 34, 43}.

Patogénesis de la Enfermedad de Marek

El ingreso al hospedero se realiza por inhalación del virus, el cual se encuentra presente en su forma libre de células en la descamación de la piel y en el folículo plumoso de las aves infectadas ^{20, 29}.

Una vez en el interior del ave ([Figura 1](#)), el virus es transportado a los pulmones y es capturado por los macrófagos alveolares, transportado y transferido a linfocitos B, posteriormente por mecanismos de presentación antigénica es transferido a los linfocitos T, en donde comienza a replicarse y puede comenzar la transformación de las células ^{20, 31, 39}.

En los linfocitos T, el VEM puede permanecer en estado de latencia por tiempo indeterminado hasta que ocurran cambios celulares que permitan al virus reactivar el proceso de replicación y su ciclo patogénico ^{20, 51}.

Para que el virus entre a las células es necesario que interactúe con Rab11A la cual pertenece a la familia de las Rab GTPasas que son mediadoras en la formación de vesículas, tráfico y fusión del virus con la membrana de la célula, esto permite el transporte intracelular del VEM ²⁰, luego la replicación y al final de la cual, es excretado en las células del folículo plumoso ²¹, permitiéndole al virus permanecer por largos periodos tiempo en el ambiente bien sea en el polvo o la exfoliación epitelial (caspa) que se encuentra en los galpones y llegar eventualmente a transmitirse de una parvada a otra dentro de las granjas.

Signos clínicos de la Enfermedad de Marek

La enfermedad de Marek comprende inmunosupresión, parálisis, debilidad crónica desarrollo de linfomas y ceguera, los síntomas varían en severidad según la cepa del virus, el genotipo del ave y el estatus vacunal, en algunas ocasiones puede haber muerte de las aves susceptibles o de las que no son vacunadas ⁶¹, los signos clínicos característicos son polineuritis y parálisis de las alas o las patas, inmunosupresión por la colonización del virus en órganos linfoides tales como bursa de Fabricio, timo y bazo lo cual impide que haya una buena respuesta a la vacunación contra diferentes agentes infecciosos, pueden presentar problemas oculares debido al daño que se presenta en el iris (iridociclitis) y la enfermedad neoplásica visceral ^{17, 19, 29}.

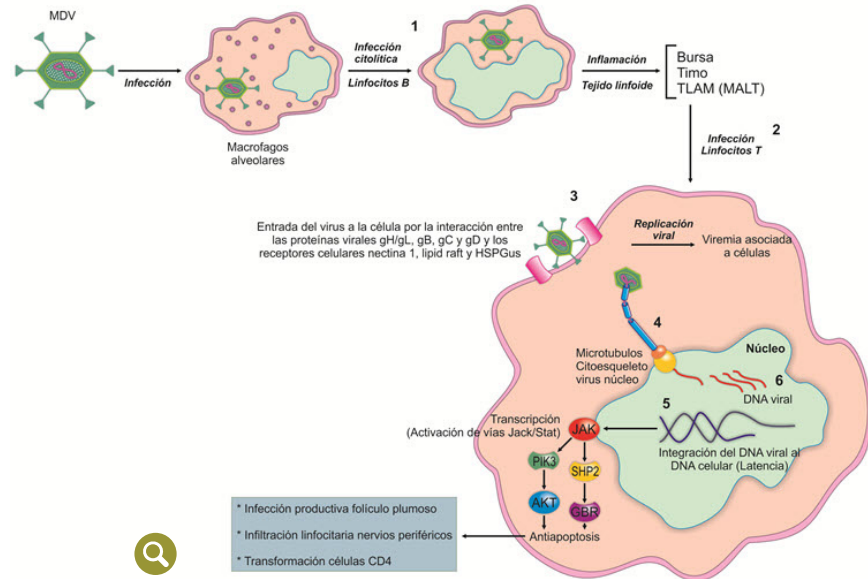


Figura 1. Secuencias de eventos celulares y virales durante la infección del virus de la Enfermedad de Marek.

1. En los estadios iniciales de la infección el VEM hace un tránsito no replicativo en macrófagos y linfocitos B en tejido linfático (Bolsa de Fabricio, Timo, Tejido linfático asociado a las mucosas (MALT)); 2. Se genera una reacción inflamatoria con la migración de linfocitos T, los cuales son la célula blanco del VEM; 3. Las proteínas virales estructurales *gH/gL*, *gB*, *gC* y *gD* interactúan con receptores celulares de *nectina 1*, *lipid raft* y *HSPG* facilitando la infección; 4. La cápside viral migra hasta los poros nucleares donde libera el ácido nucleico viral (ADN) hacia el núcleo celular; 5. La replicación viral nuclear puede activar bien sea la vía Jack/Stat o fosfoproteinkinasa que estimula la producción de transcritos de genes anti-apoptóticos que favorecen la transformación de las células T CD4; 6. La presencia del ADN viral alrededor del núcleo (Episomal) es la forma típica de presencia continua del virus en la célula infectada conocida como latencia; esto le permite al virus reactivarse en condiciones de estrés celular y generar nuevos viriones infecciosos que infectaran más células [39](#), [48](#), [51](#).

Vacunación contra el virus de la Enfermedad de Marek

Desde 1970 se han implementado planes de vacunación para controlar la enfermedad, los métodos utilizados para la inmunización de las aves se basan en la aplicación de la vacuna *in ovo* al día 18 del periodo embrionario o por vía subcutánea al primer día de nacidas, actualmente se tienen varios esquemas de vacunación dependiendo de la condición geográfica y epidemiológica de la enfermedad, la vacuna Rispens o CVI988 es la más efectiva contra VEM muy virulento (vv) y muy virulento + (vv+), la vacunación de aves con HVT o SB-1 también previene la EM, pero es menos efectivo contra cepas vv y vv+ [16](#), [17](#), [22](#), [31](#), [42](#). La infección de linfocitos B y T por los virus vacunales interfiere con los procesos de infección de VEM virulentos lo que contribuye con un efecto protector. Otro componente benéfico de las vacunas es la interferencia con la infección de cepas virulentas en el Epitelio del Folículo Plumoso de las aves lo que resulta en una disminución en la transmisión del virus [61](#). Los diferentes manejos de las vacunas tales como la disminución de la dosis a aplicar, la dilución de la vacuna y la mezcla con antibióticos pueden determinar un efecto poco protector de la vacuna en las aves [38](#), [17](#), [23](#).

Respuesta inmune frente a la infección por el VEM

Los mecanismos de inmunidad celular y humoral que genera la vacunación con la cepa HVT contra VEM se manifiestan principalmente por la reducción de los niveles de infección latente, potencian los efectos de las células asesinas naturales (NK) para destruir linfocitos B infectados con virus, ayudan en la producción de interferón gamma por las NK o macrófagos lo que genera una actividad antiviral y la producción de linfocitos T citotóxicos antígeno específicos, lo que ayuda en el desarrollo de la respuesta inmune de memoria de tipo celular, además de ayudar a eliminar células infectadas con MDV en un periodo de 3-7 días después de la vacunación [21, 37](#).

Los macrófagos activados pueden transportar el VEM desde el sitio de infección en los pulmones a órganos linfoides primarios y secundarios [2](#), los macrófagos inhiben la replicación viral a través de la producción de óxido nítrico (NO) lo que consecuentemente ayuda al control viral y la reducción de los tumores producidos en la EM; la respuesta de los macrófagos es mediada o potenciada por el factor de crecimiento mielocítico de las gallinas que permite incrementar la tasa de diferenciación de monocitos a macrófagos en tejidos y el aumentar en número de granulocitos (heterófilos en aves), lo que resulta en un aumento de los procesos inflamatorios de resolución contra patógenos mediante la fagocitosis y producción de NO [9, 25](#)

Las citoquinas que se forman en las células por el estímulo e interacción entre células inmunes y la presencia del virus, en primera instancia son los interferones de tipo 1 (INF-1), IFN- γ , IFN- α e IFN- β y actúan como potentes reguladores del sistema inmune innato a través del potenciamiento de las células NK citotóxicas [24](#)

Las células NK son la primera línea de defensa del sistema inmune innato y adquirido para eliminar células infectadas por el virus; después del reconocimiento mediante receptores de superficie de cambios en el CMH I o del reconocimiento de antígenos virales mediante anticuerpos unidos a sus receptores en las NKs, estas inician un proceso citotóxico; las células NK poseen enzimas tipo serinas y otras proteasas que inducen la formación de poros en la membrana celular y activan un proceso enzimático lítico (por medio de las perforinas y granzinas) que destruyen células infectadas mediante apoptosis. Este proceso es importante en la respuesta inmune de las aves ante la infección con cepas muy virulentas del virus de la enfermedad de Marek [25](#).

La producción de CXCL14 y RANTES se expresan en células tumorales de la EM, estas interleucinas son reguladas en cerebro, bazo y pulmones después de la infección con VEM [2](#). Adicionalmente, cuando hay infección por cepas del VEM del serotipo 1, en sangre se presenta un bloqueo en la inducción de la transcripción de genes de INF al primer día post infección generando una inmunosupresión relacionada con la oncogenicidad viral [20](#).

La respuesta de CD8+ (CTL) contra varias glicoproteínas de envoltura tiene un papel importante en el control de la infección del VEM, el fenotipo CTL expresado en aves es determinado por la expresión de CD3+ CD4- CD8+ TCR $\alpha\beta$ 1 igual al fenotipo expresado por células citotóxicas cuando hay inducción por cepas vacunales no oncogénicas de VEM; este tipo de respuesta CTL también tiene un papel importante en la resistencia genética a EM ya que puede ser expresada fenotípicamente en aves resistentes a la enfermedad debido a la reasociación genética al momento de formar las células específicas en la inmunidad adquirida [24, 33](#).

Ha sido reconocido que la respuesta inmune de las aves contra el VEM es más fuerte contra cepas vacunales atenuadas del serotipo 1, que contra cepas de campo, lo que demuestra las diferencias antigénicas del virus ¹⁰.

Además de la respuesta por parte de las CD4+ ayudantes (Th₂) que reconocen los péptidos en la superficie de las células B a través del CMH II, las células CD8+ citotóxicas actúan bien sea en células infectadas con virus o células tumorales; es de resaltar que el VEM es estrictamente asociado a células y la respuesta mediada por anticuerpos no es considerada como la más importante comparada con la mediada por células Th ²⁵.

En la respuesta inmune contra el VEM también se producen en el bazo, cerebro y sangre citoquinas de tipo Th1 (IL-2, INF- γ , IL-12, IL-15, IL-16 e IL-18) y de tipo Th2 (IL-3, IL-4, IL-13 y Factor de Crecimiento Transformante β) que pueden ser reconocidas en la fase citolítica temprana, latente y citolítica tardía y ayudan a modificar el desarrollo tumoral en gallinas infectadas con cepas oncogénicas altamente virulentas del VEM ².

Existe una correlación positiva entre la replicación del VEM en la mucosa respiratoria y la expresión de TLRs lo que lleva a pensar que ciertos PAMPs derivados de la infección por VEM interactúan con los patrones de receptores reconocimiento presentes en las en gallinas infectadas ²⁴.

Genes asociados con la susceptibilidad y resistencia a la enfermedad

Son muchos los genes de las aves de los cuales se especula que están relacionados con la respuesta inmune e involucrados en la resistencia o la susceptibilidad frente al VEM, todos son sobre-expresados durante el proceso de replicación viral al interior de la célula y pueden inducir la formación de proteínas que ayudan al cambio morfológico de la célula ^{40, 58} (Figura 2),

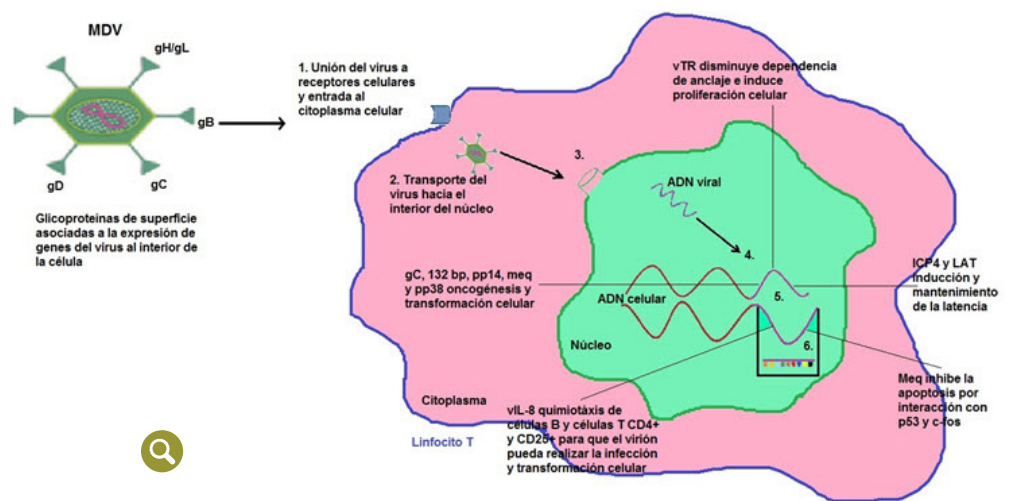


Figura 2: Genes virales asociados al desarrollo de linfomas y a evasión de la respuesta inmune contra el virus.

Uno de los mayores efectos que tienen los genes asociados al virus es la de producir factores quimotáticos de células T para poder infectarlas permitiendo que se presente la enfermedad tumoral en las aves; algunos de los genes involucrados en la resistencia al VEM son la hormona de crecimiento (*GH*), antígeno 2 de células madre (*SCA2*) o precursor de antígeno de Linfocito (*LY6E*), cadena B del complejo mayor de histocompatibilidad por medio de la reducción de la expresión de las glicoproteínas del CMH B clase I (*BLB* o *CD74*), *CD79B* durante la replicación lítica viral como mecanismo de la evasión de la respuesta inmune, esta reducción en la expresión de las moléculas en la superficie celular no se presenta durante la latencia, sin embargo una expresión genómica mínima viral y la integración a los telómeros de la célula hospedera son suficientes para la evasión de la respuesta inmune [27](#), [47](#), [61](#).

Durante el proceso de defensa del hospedero contra el virus para permitir que el sistema inmune del ave pueda montar una respuesta efectiva genes como *CTLA4*, Interferón de tipo 1 (*IFNA*), Interferón tipo 2 (*IFNG*), interleucinas y receptores de interleucinas (*IL-6*, *IL-8*, *IL-13R2A* e *IL18*)[59](#), [60](#), quimoquinas proinflamatoria (*CCLi7*, *CCL12*, *CCLi6*, *CCLi3*, *CCL17* y *CCL19*), respuesta factor regulatorio de interferón (*IRF1*, *IFIH*, *IFIT-Like*), óxido nítrico sintetasa inducible (*NOS2A*), Proteína específica de quiescencia (*P20K*), proteasa proinflamatoria granzina A (*GZMA*), receptor *TLR3*, *TLR1B*, *TLR15* y *TLR21*, Lisozimas (*LYG2*), avidina (*AVD*), *IRG1*, *MDV1*, genes mitocondriales que codifican fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, *NADH* deshidrogenasa subunidad 4, concavalina A, factor de mantenimiento de la latencia (*LMF*) actúan durante el proceso de defensa contra el virus y los efectos citopáticos sobre las células hospederas [19](#), [56](#), [58](#).

El virus de la enfermedad de Marek entra a la célula y es transportado al núcleo en donde el genoma viral se une al genoma celular en las zonas episomales de los cromosomas (pasos 1, 2, 3 y 4) 5. Representa la transcripción del DNA viral, 6. Representa los genes virales *gC*, 132 bp, *pp38*, *pp14*, *Meq*, *ICP4*, *vIL-8*, *LAT* y *vTR*, estos genes están involucrados en los cambios morfológicos de los linfocitos T, la oncogénesis viral y la latencia viral

La hipótesis por la cual algunos de los genes activados generan resistencia a la EM en las aves se debe a: 1) la expresión de los genes puede causar pérdida de la capacidad receptor del VEM para unirse a las células; 2) Las células NK ayudan a eliminar las células infectadas, 3) afectar el ciclo de vida del virus y 4) prevenir la transformación de células infectadas [24](#), [25](#), [28](#).

Los genes asociados a susceptibilidad a la EM tales como: *IgG-H*, Beta defensinas (*AvBD1*, *AvBD2* y *AvBD4*), genes de matriz de metaloproteínas (*MMP2*, *MMP7* y *MMP13*), lectinas y colectinas (*CLEC3B*, *COLEC10* y *COLEC12*), receptores de quimoquinas (*CCR6*), moléculas de adhesión *AMIGO2*, moléculas de superficie de células dendríticas [*TIM4* (molécula estimuladora de células Th2)], Colágeno tipo XII (*COLI2A1* y *SLC40A1*), reguladores de apoptosis, genes involucrados en la formación y mantenimiento de uniones apretadas requeridas para el contacto célula-célula²⁴ afectan vías de señalización de la respuesta inmune innata para tales como: Interacción citoquina-receptor, receptores *TLRs*, vías de señalización *JAK-STAT* como mecanismo de evasión de la respuesta inmune y una mejor capacidad del virus para causar lesiones, las líneas de aves con mayor susceptibilidad al VEM son las líneas de aves provenientes directamente de los cruces realizados con la estirpe Leghorn [28](#).

La mayor asociación entre la resistencia genética a la enfermedad está dada por la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH); donde las gallinas con los haplotipos B¹, B⁴, B⁵, B¹², B¹³, B¹⁵ y B¹⁹ del CMH son altamente susceptibles a los tumores ⁵² gallinas con haplotipos B⁶ y B¹⁴ tienen moderada resistencia a VEM y las aves con haplotipos B², B⁹ y B²¹ del CMH son muy resistentes [26, 50, 58](#).

Conclusión

El VEM tiene gran importancia en la industria avícola debido a que no solamente presenta enfermedad clínica en las aves, si no que repercute en la susceptibilidad de las aves a la presentación de enfermedad por otros agentes infecciosos debido a la inmunodepresión inducida por el virus; la infección del virus a las células del sistema inmune afecta tanto su número como su capacidad de responder a los antígenos circundantes. Adicional a su condición de latencia en el huésped, el mecanismo de la modificación/mutación del genoma del VEM resalta su patogénesis, garantizándole su replicación, excreción y diseminación entre los lotes de aves.

En la replicación del virus intervienen componentes celulares que hacen que el virus cambie sus características de patogenicidad y adquiera mecanismos que garantizan su supervivencia por mucho tiempo en el hospedero, es el caso de la latencia para poder reactivarse en virus necesita en momentos de cambios intracelulares y causar enfermedad clínica, mecanismo que hace importante a este agente, debido a que no se ha controlado esta capacidad del virus para permanecer en la célula y causar daños

El VEM ha llevado a que se estudie ampliamente durante el desarrollo de las diferentes líneas genéticas, ya que estas tienen características que las pueden hacer susceptibles o resistentes al agente y no pueden desarrollar una respuesta productiva para evitar los signos clínicos y las pérdidas económicas que genera la enfermedad en el mundo, por esto se han creado muchos grupos en el mundo dedicados a investigar sobre las diversas características genómicas del virus y como las aves pueden responder de manera más eficaz y entender mejor la respuesta adaptativa del sistema inmune frente al agente.

Referencias

1. Stack G, Stacey MA, Humphreys IR. (2012) Herpesvirus exploitation of host immune inhibitory pathways. *Viruses*; 4 (8): 1182-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446756/>
2. Gimeno IM. (2008) Marek's disease vaccines: a solution for today but a worry for tomorrow? *Vaccine*; 26 Suppl 3:C31-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773529>
3. Heidari M, Huebner M, Kireev D, Silva RF. (2008) Transcriptional profiling of Marek's disease virus genes during cytolytic and latent infection. *Virus Genes*; 36 (2): 383-92 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266100>
4. Lakshmanan N, Lamont SJ. (1998) Rfp-Y region polymorphism and Marek's disease resistance in multitrait immunocompetence-selected chicken lines. *Poult Sci*; 77(4):538-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9565235>

5. Jarosinski KW, Osterrieder N. (2010) Further analysis of Marek's disease virus horizontal transmission confirms that U(L)44 (gC) and U(L)13 protein kinase activity are essential, while U(S)2 is nonessential. *J Virol*; 84(15):7911-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484497>
6. Chhab N, Egerer A, Veiga I, Jarosinski KW, Osterrieder N. (2010) Viral control of vTR expression is critical for efficient formation and dissemination of lymphoma induced by Marek's disease virus (MDV). *Vet Res*; 41(5):56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423696>
7. Cheng Y, Cong F, Zhang YP, Li ZJ, Xu NN, Hou GY, Liu CJ. (2012) Genome sequence determination and analysis of a Chinese virulent strain, LMS, of Gallid herpesvirus type 2. *Virus Genes*; 45 (1):56-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476905>
8. Hunt HD, Dunn JR. (2013). The influence of host genetics on Marek's disease virus evolution. *Avian Dis*; 57 (2 Suppl):474-82. [search](#)
9. Heier BT, Jarp J. (2000) Risk factors for Marek's disease and mortality in white Leghorns in Norway. *Prev Vet Med* 28; 44(3-4):153-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760399>
10. Lu Z, Qin A, Qian K, Chen X, Jin W, Zhu Y, Eltahir YM (2010). Proteomic analysis of the host response in the bursa of Fabricius of chickens infected with Marek's disease virus. *Virus Res*; 153(2):250-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723570>
11. Nazerian K. (1973) Oncogenesis of Marek's disease. *Cancer Res*; 33(6):1427-30. Review. No abstract available.
12. Kermani-Arab V, Moll T, Cho BR, Davis WC, Lu YS. (1975) Effect of cyclophosphamide on the response of chickens to a virulent strain of Marek's disease virus. *Infect Immun*; 12(5):1058-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/172451>
13. De Laney DB, Jones AE, Zerbes M, Tannock GA. (1995) Isolation of serotype 1 Marek's disease viruses from vaccinated Australian flocks. *Vet Microbiol*; 46(1-3):213-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545959>
14. World Organization for Animal Health. (2012). The world animal health information system. Paris, France.
15. Chang KS, Lee SI, Ohashi K, Ibrahim A, Onuma M. (2002). The detection of the meq gene in chicken infected with Marek's disease virus serotype 1. *J Vet Med Sci*; 64(5):413-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12069073>
16. Parvizi P, Abdul-Careem MF, Haq K, Thantrige-Don N, Schat KA, Sharif S. (2010) Immune responses against Marek's disease virus. *Anim Health Res Rev*; 11(2):123-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087575>
17. Xu S, Xue C, Li J, Bi Y, Cao Y. (2011) Marek's disease virus type 1 microRNA miR-M3 suppresses cisplatin-induced apoptosis by targeting Smad2 of the transforming growth factor beta signal pathway. *J Virol*; 85(1):276-85.

18. Calnek BW. (1972) Effects of passive antibody on early pathogenesis of Marek's disease. *Infect Immun*; 6(2):193-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC422514/>
19. Haq K, Brisbin JT, Thantrige-Don N, Heidari M, Sharif S. (2010) Transcriptome and proteome profiling of host responses to Marek's disease virus in chickens. *Vet Immunol Immunopathol*; 138(4):292-302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067815>
20. Teng LQ, Wei P, Song ZB, He JJ, Cui ZZ. (2011) Molecular epidemiological investigation of Marek's disease virus from Guangxi, China. *Arch Virol*; 156(2):203-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21053030>
21. Lee LF, Heidari M, Sun A, Zhang H, Lupiani B, et al. (2013) Identification and In Vitro Characterization of a Marek's Disease Virus-Encoded Ribonucleotide Reductase. *Avian Diseases*; 57(2):178-187. http://www.jstor.org/stable/23526418?seq=1#page_scan_tab_contents
22. Murata S, Chang KS, Yamamoto Y, Okada T, Lee SI, et al. (2011) Detection of the virulent Marek's disease virus genome from feather tips of wild geese in Japan and the Far East region of Russia. *Arch Virol*; 152(8):1523-6.
23. Carvallo FR, French RA, Gilbert-Marcheterre K, Risatti G, Dunn JR, et al. (2011) Mortality of one-week-old chickens during naturally occurring Marek's disease virus infection. *Vet Pathol*; 48(5):993-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239693>
24. Zhang F, Liu CJ, Zhang YP, Li ZJ, Liu AL, et al. (2012) Comparative full-length sequence analysis of Marek's disease virus vaccine strain 814. *Arch Virol*; 157(1):177-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984218>
25. Biggs PM. The Leeuwenhoek Lecture, (1997). Marek's disease herpesvirus: oncogenesis and prevention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 29; 352 (1364):1951-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451743>
26. Lee LF. (1972) Induction of deoxyribonucleic acid synthesis and the oncogenicity of Marek's disease virus. *J Virol*; 10(2):167-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5073927>
27. Wajid SJ, Katz ME, Renz KG, Walkden-Brown SW. (2013) Prevalence of Marek's Disease Virus in Different Chicken Populations in Iraq and Indicative Virulence Based on Sequence Variation in the EcoRI-Q (meq) Gene. *Avian Diseases*; 57:562-568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901776>
28. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. (2010). The microRNA pathway and cancer. *Cancer Sci*; 101(11):2309-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726859>
29. Abdul-Careem MF, Javaheri-Vayeghan A, Shanmuganathan S, Haghghi HR, Read LR, et al. (2009) Establishment of an aerosol-based Marek's disease virus infection model. *Avian Dis*; 53 (3):387-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19848077>

30. Atkins KE, Read AF, Savill NJ, Renz KG, Walkden-Brown SW, et al. (2011) Modelling Marek's disease virus (MDV) infection: parameter estimates for mortality rate and infectiousness. *BMC Vet Res*; 11; 7:70. <http://link.springer.com/article/10.1186/1746-6148-7-70>
31. Baaten BJ, Butter C, Davison TF. (2004) Study of host-pathogen interactions to identify sustainable vaccine strategies to Marek's disease. *Vet Immunol Immunopathol*; 100(3-4):165-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207454>
32. Buscaglia C, Nervi P, Risso M. (2004) Characterization of four very virulent Argentinian strains of Marek's disease virus and the influence of one of those isolates on synergism between Marek's disease vaccine viruses. *Avian Pathol*; 33(2):190-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15276986>
33. Butter C, Staines K, Baaten B, Smith L, Davison TF. (2007) Route of challenge is critical in determining the clinical outcome of infection with a very virulent oncogenic herpesvirus, Marek's disease virus. *Avian Pathol*; 36(2):93-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479368>
34. Cui X, Lee LF, Reed WM, Kung HJ, Reddy SM. (2004) Marek's disease virus-encoded vIL-8 gene is involved in early cytolytic infection but dispensable for establishment of latency. *J Virol*; 78(9):4753-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078957>
35. Deem SL, Rivera-Parra JL, Parker PG. (2012) Health evaluation of Galapagos Hawks (*Buteo galapagoensis*) on Santiago Island, Galapagos. *J Wildl Dis*; 48(1):39-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247372>
36. Dudnikova E, Norkina S, Vlasov A, Slobodchuk A, Lee LF, et al. (2007) Evaluation of Marek's disease field isolates by the "best fit" pathotyping assay. *Avian Pathol*; 36(2):135-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479374>
37. Fakhrul Islam AF, Walkden-Brown SW, Groves PJ, Underwood GJ. (2008) Kinetics of Marek's disease virus (MDV) infection in broiler chickens 1: effect of varying vaccination to challenge interval on vaccinal protection and load of MDV and herpesvirus of turkey in the spleen and feather dander over time. *Avian Pathol*; 37(3):225-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568648>
38. Gimeno IM, Cortes AL, Montiel ER, Lemiere S, Pandiri AK. (2011) Effect of diluting Marek's disease vaccines on the outcomes of Marek's disease virus infection when challenged with highly virulent Marek's disease viruses. *Avian Dis*; 55(2):263-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793444>
39. Haridy M, Goryo M, Sasaki J, Okada K. (2009) Pathological and immunohistochemical study of chickens with co-infection of Marek's disease virus and chicken anaemia virus. *Avian Pathol*; 38(6):469-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937536>
40. Hu X, Qin A, Miao J, Xu W, Yu C, et al. (2013) Transcriptional profile of Marek's disease virus genes in chicken thymus during different phases of MDV infection. *Arch Virol*; 158(8):1787-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494227>

41. Islam A, Cheetham BF, Mahony TJ, Young PL, Walkden-Brown SW. (2006) Absolute quantitation of Marek's disease virus and Herpesvirus of turkeys in chicken lymphocyte, feather tip and dust samples using real-time PCR. *J Virol Methods*; 132(1-2):127-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16290211>
42. Islam T, Renz KG, Walkden-Brown SW, Ralapanawe S. (2013) Viral Kinetics, Shedding Profile, and Transmission of Serotype 1 Marek's Disease Vaccine Rispens/CVI988 in Maternal Antibody-Free Chickens. *Avian Diseases*; 57(2s1):454-463.
43. Jarosinski KW, Schat KA. (2007) Multiple alternative splicing to exons II and III of viral interleukin-8 (vIL-8) in the Marek's disease virus genome: the importance of vIL-8 exon I. *Virus Genes*; 34(1):9-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927116>
44. Kamil JP, Tischer BK, Trapp S, Nair VK, Osterrieder N, et al. (2005) vLIP, a viral lipase homologue, is a virulence factor of Marek's disease virus. *J Virol*; 79(11):6984-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890938>
45. Kim T, Hunt HD, Cheng HH. (2010) Marek's disease viruses lacking either R-LORF10 or LORF4 have altered virulence in chickens. *Virus Genes*; 40(3):410-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229182>
46. Laurent S, Esnault E, Rasschaert D. (2004). Single-nucleotide polymorphisms in two Marek's disease virus genes (Meq and god): application to a retrospective molecular epidemiology study (1982-1999) in France. *J Gen Virol*; 85(Pt 6):1387-92. <http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.79782-0>
47. Meydan H, Yildiz MA, Dodgson JB, Cheng HH. (2011) Allele-specific expression analysis reveals CD79B has a cis-acting regulatory element that responds to Marek's disease virus infection in chickens. *Poult Sci*; 90(6):1206-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597060>
48. Morissette G, Flamand L. (2010) Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol*; 84(23):12100-9.
49. Murata S, Hayashi Y, Kato A, Isezaki M, Takasaki S, et al. (2012) Surveillance of Marek's disease virus in migratory and sedentary birds in Hokkaido, Japan. *Vet J*; 192(3):538-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908212>
50. Nair V. (2005) Evolution of Marek's disease -- a paradigm for incessant race between the pathogen and the host. *Vet J*; 170(2):175-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129338>
51. Nair V. (2013) Latency and tumorigenesis in Marek's disease. *Avian Dis*; 57 (2 Suppl): 360-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901747>
52. Smith J, Sadeyen JR, Paton IR, Hocking PM, Salmon N, et al. (2011) Systems analysis of immune responses in Marek's disease virus-infected chickens identifies a gene involved in susceptibility and highlights a possible novel pathogenicity mechanism. *J Virol*; 85(21):11146-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865384>

53. Tian M, Zhao Y, Lin Y, Zou N, Liu C, et al. (2011) Comparative analysis of oncogenic genes revealed unique evolutionary features of field Marek's disease virus prevalent in recent years in China. *Virology*; 15; 8:121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068976/>
54. Witter RL, Calnek BW, Buscaglia C, Gimeno IM, Schat KA. (2005) Classification of Marek's disease viruses according to pathotype: philosophy and methodology. *Avian Pathol*; 34(2):75-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16191686>
55. Woźniakowski G, Samorek-Salamonowicz E, Kozdruń W. (2011) Molecular characteristics of Polish field strains of Marek's disease herpesvirus isolated from vaccinated chickens. *Acta Vet Scand*; 14; 53:10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045350/>
56. Yu, Y., Luo, J., Mitra, A., Chang, S., Tian, F., Zhang, H., Song, J. (2011). Temporal transcriptome changes induced by MDV in marek's disease-resistant and -susceptible inbred chickens. *BMC Genomics*, 12(1), 501.
57. Zhang, X., Wu, Y., Huang, Y., & Liu, X. (2012). Protection conferred by a recombinant Marek's disease virus that expresses the spike protein from infectious bronchitis virus in specific pathogen-free chicken. *Virology Journal*, 9(1), 85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447679/>
58. Hu, X., Qin, A., Xu, W., Wu, G., Li, D., Qian, K. Ye, J. (2015). Transcriptional analysis of host responses to Marek's disease virus infection in chicken thymus. *Intervirolgy*, 58(2), 95–105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677615>
59. Heidari, M., Zhang, H. M., & Sharif, S. (2008). Marek's disease virus induces Th-2 activity during cytolytic infection. *Viral Immunology*, 21(2), 203–14. <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2007.0078>
60. Parvizi, P., Brisbin, J. T., Read, L. R., & Sharif, S. (2015). Cytokine Gene Expression in Lung Mononuclear Cells of Chickens Vaccinated with Herpesvirus of Turkeys and Infected with Marek's Disease Virus. *Viral Immunology*, 28(9), 538–43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447971>
61. Mcpherson, M. C., & Delany, M. E. (2008). Virus and host genomic, molecular, and cellular interactions during Marek's disease pathogenesis and oncogenesis, (Mdv), 412–429.