

Patogeneza pryszczycy

GRAŻYNA PAPROCKA

Zakład Pryszczycy Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,
ul. Wodna 7, 98-220 Zduńska Wola

Paprocka G.

Pathogenesis of foot-and-mouth disease

Summary

Foot-and-mouth disease (FMD) is a highly contagious viral vesicular disease of cloven-hoofed animals of the Artiodactyla order. The disease is characterized by fever, lameness and vesicular lesions on the tongue, feet, snout and teats. It is generally accepted that primary infection of ruminants usually occurs by the respiratory route, whereas pigs are usually infected by the oral route. Pigs are much less susceptible to aerosol infection than cattle, yet they excrete far more aerosolized virus than cattle or sheep. In addition, cattle, sheep, and goats can become carriers.

The virus elicits a rapid humoral response in either infected or vaccinated animals. Virus-specific antibodies protect animals in a serotype-specific manner against reinfection, or against infection in the case of vaccination. Protection is correlated with a high levels of neutralizing antibodies. The role of cellular immunity in the protection of animals from FMD is still a matter of some controversy.

Keywords: FMD, virus infection, immunity

Pryszczycyca (foot-and-mouth disease – FMD) należy do chorób o najwyższej zaraźliwości, jest nieustannie groźna, trudna do kontroli i zwalczania. Świadczą o tym ostatnie ogniska m.in. w Wielkiej Brytanii, spowodowane przez wirus O1 BFS67, który wydostał się z zakładu produkującego szczepionkę (tab. 1). Na zakażenie podatne są zwierzęta z rzędu parzystokopytnych (*Artiodactyla*). Chorobę charakteryzuje podwyższona temperatura ciała oraz pęcherzyki na języku, w okolicy racic, na ryju i strzykach. U dorosłych zwierząt obserwuje się wyniszczenie organizmu, a u znacznego odsetka młodych występują padnięcia.

Patogenem wywołującym pryszczycę jest wirus z rodziny *Picornaviridae* rodzaj *Aphthovirus*. Genom wirusa pryszczycy (FMDV) stanowi pojedyncza, pozytywnie spolaryzowana nić RNA o długości około 8500 nukleotydów, którego organizację omówiono szczegółowo w innym artykule (23).

Chociaż wirus pryszczycy atakuje różne gatunki zwierząt racicowych, jego chorobotwórczość była badana głów-

nie u bydła i świń. Zakażenie bydła następuje przede wszystkim przez drogi oddechowe, może także nastąpić przez uszkodzoną skórę lub błony śluzowe, wtedy wymagana jest około 10 000 razy większa dawka wirusa (11). Wielokrotnie przyczyną wybuchu pryszczycy było zaszczepienie bydła szczepionką zawierającą antygen nie do końca zinaktywowany. Chore zwierzęta wydalają do środowiska olbrzymie ilości FMDV, którego głównym źródłem są nabłonki ścian pęcherzy, limfa, ślina, mleko, mocz, kał, nasienie. W wymienionych wydzielinach i wydalinach zarazek jest obecny już w okresie inkubacji choroby wynoszącym od 2 do 14 dni, w zależności od drogi zakażenia i dawki wirusa. Bydło rozsiewa jego duże ilości z wydychanym powietrzem, mogąc zakażać inne sztuki oraz różne gatunki zwierząt. Przyjmuje się, że rozprzestrzenianie FMDV drogą aerogenną jest ograniczone dla większości warunków atmosferycznych (temperatura, wilgotność) do 10 km. Wyniki szeregu badań sugerują, że tkanka płuc lub tkanki okolicy gardła są miejscami początkowej replikacji patogenu, z gwałtownym jego rozsiewaniem do nabłonków jamy ustnej i do dolnych części kończyn, prawdopodobnie za pośrednictwem komórek pochodzących od monocytów/makrofagów. U bydła zakażonego doświadczalnie aerozolem zawierającym wirus stwierdzono metodą hybrydyzacji *in situ* obecność FMDV w nabłonku pęcherzyków płucnych, tkance podnabłonkowej i tkance śródmiąższowej płuc już w pierwszych 24 godzinach od zakażenia. W okresie 72 godzin sygnał świadczący o obecności wirusa był wykrywany w komórkach nabłonka języka, podniebienia miękkiego, w migdałkach, węzłach chłonnych tchawicowo-oskrzelowych i w okolicy racic (7). Z innych badań wynika, że miejscem początkowej replikacji

Tab. 1. Ogniska pryszczycy (styczeń-wrzesień 2007 r.) wg www.oie.int/eng/info/hebdo/adsum.htm

Serotyp wirusa	Kraj
O	Afganistan, Arabia Saudyjska, Egipt, Etiopia, Iran, Izrael, Jemen, Kambodża, Kirgistan, Korea Płd., Mali, Pakistan, Turcja, Uganda, Wielka Brytania, Wietnam, Zjednoczone Emiraty Arabskie
A	Afganistan, Egipt, Etiopia, Iran, Kambodża, Laos, Mali, Sudan, Tajlandia, Turcja
Asia 1	Kirgistan, Korea Płd.
SAT 2	Sudan

wirusa u bydła są komórki nabłonka gardła, a nie płuc. Te różne obserwacje na temat, która okolica dróg oddechowych u bydła, przy ekspozycji kropelkowej, jest pierwotnym miejscem zakażenia, mogą wynikać ze zmiennych, takich jak: szczep wirusa, rozmiar cząsteczek aerozolu oraz sposób, w jaki został utworzony (2).

Generalnie przyjmuje się, że pierwotna infekcja u przeżuwaczy następuje przez drogi oddechowe, natomiast u świń przez drogi pokarmowe. Świnie zwykle ulegają zakażeniu po zjedzeniu pokarmu, ale także przez bezpośredni kontakt lub po umieszczeniu ich w środowisku, gdzie poprzednio trzymano zwierzęta zakażone (8).

Doustna dawka infekcyjna dla bydła i świń jest zbliżona, wynosi, odpowiednio, $10^{6,0}$ TCID₅₀ i $10^{5,0}$ TCID₅₀. Znacznie mniejsza ilość zarazka, około $10^{1,0}$ TCID₅₀, jest potrzebna do zakażenia bydła i owiec drogą oddechową, natomiast dla świń dawka ta wynosi $10^{2,6}$ TCID₅₀. Świnie są mniej podatne na wirusosnośne aerozole niż bydło, ale w przeciwieństwie do bydła wydzielają z wydychanym powietrzem znacznie więcej wirusa, do $10^{8,6}$ TCID₅₀ dziennie, bydło lub owce do $10^{5,4}$ TCID₅₀. W przypadku szczepu PanAsia jego potencjał do rozprzestrzeniania drogą aerogenną okazał się bardzo ograniczony. Ilość wirusa wydychanego przez świnie w ciągu 24 godzin wynosiła $10^{6,1}$ TCID₅₀ czyli 300 razy mniej niż najwyższy wynik uzyskany przez inne szczepy FMDV (24).

U świń najczęściej stwierdzane są zmiany w okolicach rąk, w innych miejscach występują rzadziej. Zmiany na języku są zwykle małe, trudniejsze do zauważenia niż u bydła. Początkowa replikacja wirusa odbywa się w miejscu jego wniknięcia po czym następuje gwałtowne rozprzestrzenianie się do większości miejsc pokrytych nabłonkiem. Interesujący jest fakt, że wirus może być wykrywany w miejscach, gdzie nie stwierdzono zmian klinicznych albo gdzie się one nie tworzą. Chociaż świnie wydalają znaczne ilości wirusa z wydychanym powietrzem, aktualne obserwacje świadczą o tym, że więcej replikacji odbywa się w błonie śluzowej nosa niż w płucach (22). U prosiąt ssących choroba może być śmiertelna z powodu zapalenia mięśnia sercowego. Miana TCID₅₀ FMDV w tkankach oraz wydzielinach bydła i świń przedstawia tab. 2.

Owce są bardzo wrażliwe na zakażenie aerogenne i mogą wydelać wirus tą samą drogą, jednak najłatwiej zakażają się przez kontakt. Pryszczycyca u owiec przebiega łagodnie, jest trudna do zauważenia i wykrycia. Pęcherze w jamie ustnej są stosunkowo niewielkie, podobnie kulawizna może być niezbyt silnie wyrażona. Są także informacje, że wśród owiec zakażonych, u 25% zmiany nie występowały, a u kolejnych 20% występował tylko jeden rodzaj zmian klinicznych (14). Z uwagi na trudne rozpoznawanie pryszczycy u owiec może się ona łatwo przenosić na inne zwierzęta przed jej rozpoznaniem.

U świń po przechorowaniu wirus szybko znika z organizmu, natomiast u znacznego odsetka bydła, owiec, kóz może pozostać w jamie gardłowej przez długi okres, te zwierzęta są zakażone bezobjawowo i są nosicielami. Zwierzęta szczepione mogą również zostać zakażone, jeżeli zetknęły się z infekcyjnym wirusem. Stan nosicielstwa u domowego bydła może trwać do 3,5 roku, u owiec i kóz do 9 miesięcy (2). Mechanizm powstawania i utrzymywania się nosicielstwa nie jest dobrze poznany. Alexander- sen i wsp. (1) sugerują istnienie dwóch mechanizmów

Tab. 2. Miana TCID₅₀ wirusa pryszczycy w tkankach oraz wydzielinach bydła i świń (wg 24)

Zwierzęta	Tkanka/ wydzielina	Stadium choroby	Miano
Bydło	pęcherze	objawy kliniczne w szczytowej fazie	$10^{9,6}$ TCID ₅₀ /g
	ślina	kilka godz. przed wystąpieniem objawów klinicznych	$10^{2,0}$ - $10^{3,75}$ TCID ₅₀ /ml
	ślina	objawy kliniczne w szczytowej fazie (obfita produkcja śliny)	$10^{5,25}$ - $10^{8,5}$ TCID ₅₀ /ml
	mleko	na 4 dni przed objawami klinicznymi	$10^{6,6}$ TCID ₅₀ /ml
	nasienie	objawy kliniczne w szczytowej fazie	$10^{6,2}$ TCID ₅₀ /ml
	skóra	do 5 dni po wirerii	$10^{3,6}$ pfu/g
Świnie	skóra (histologicznie normalna)	przed wystąpieniem objawów klinicznych (1-4 dni po zakażeniu)	$10^{9,0}$ TCID ₅₀ /g
	gardło		$10^{5,0}$ - $10^{6,0}$ TCID ₅₀ /g

Tab. 3. Wpływ temperatury i pH na czas inaktywacji wirusa pryszczycy (wg 24)

Temp.	pH 7,5		4°C	
	Temp.	Czas inaktywacji (90%)	pH	Czas inaktywacji (90%)
61°C		30 sek.	10,0	14 godz.
55°C		2 min.	9,0	1 tydzień
49°C		1 godz.	8,0	3 tygodnie
43°C		7 godz.	7,0-7,5	> 5 tygodni
37°C		21 godz.	6,5	14 godz.
20°C		11 dni	6,0	1 min.
4°C		18 tygodni	5,0	1 sek.

związanych z rozwojem tej infekcji w jamie gardłowej. Jeden z nich polega na zakażeniu przez FMDV komórek układu odpornościowego, takich jak makrofagi lub innych ważnych immunologicznie, co prowadziłoby do osłabienia odpowiedzi immunologicznej. Drugi mechanizm dotyczy wykorzystania odpowiedzi gospodarza w celu zapewnienia sobie przez wirus na długi okres sprzyjających warunków w przestrzeniach międzykomórkowych, możliwe, że poprzez sygnały cytokin. Podjęte badania nad wrodzoną reakcją immunologiczną powinny pomóc w wyjaśnieniu tego zjawiska, a być może – doprowadzić do opracowania metod umożliwiających eliminację tych zakażeń.

Jak już wspomniano, zakażone zwierzęta wydalają wirus pryszczycy, który przez pewien czas pozostaje aktywny, stanowiąc zagrożenie. W piśmiennictwie przedstawione są różne dane odnośnie do jego utrzymywania się poza organizmem. Czas ten zależy od pH, temperatury i wilgotności. Przeżywalność wirusa jest najwyższa w pH 7,2-7,6. W pH poniżej 6,0 i powyżej 9,0 zarazek ulega inaktywacji. FMDV jest wyjątkowo stabilny w niskich temperaturach, czas przetrwania progresywnie maleje, gdy tempera-

tura roślinie. Temperatura powyżej 50°C powoduje utratę infekcyjności, jednak niewielka liczba cząsteczek może pozostać oporna. Wpływ temperatury i pH na czas inaktywacji FMDV przedstawia tab. 3. Patogen jest wrażliwy na wysuszenie, najlepiej przeżywa w aerozolu, gdy wilgotność przekracza 70% (24). W środowisku zewnętrznym może długo zachować zakaźność, w płynnych odchodach do 100 dni, w sianie do 105 dni, w otrębach do 140 dni, w wełnie przeciętnie 18 dni, w ziemi pokrytej śniegiem powyżej 185 dni (4). Poubojowe dojrzewanie tuszy niszczy wirus w mięśniach, lecz w temperaturze 1-4°C może pozostać aktywny do 210 dni w szpiku kostnym, do 120 dni w węzłach chłonnych. Peklowanie i wędzenie oraz solenie mięsa nie likwidują FMDV, natomiast w zakażonym mleku jest inaktywowany podczas ogrzewania w temperaturze 100°C przez co najmniej 20 minut (10).

Czynniki zjadliwości

Każde z białek wirusa, strukturalnych i niestrukturalnych, każdy element wirusowego RNA oraz białek gospodarza uczestniczących w replikacji wirusa teoretycznie może być uważany za czynnik zjadliwości, ponieważ zmiany w tym czynniku lub jego brak mogą uniemożliwić replikację FMDV i wywołanie choroby. Czynniki bezpośrednio związane ze zjadliwością wirusa pryszczycy zostały omówione w wielu opracowaniach. Wiadomo od dawna, że receptory wirusa odgrywają główną rolę w tropizmie do tkanek i narządów, a zatem w patogenezie choroby. Proces wnikania FMDV do komórek uwarunkowany jest obecnością białka VP1 na jego zewnętrznej powierzchni. Za wiązanie się wirusa z komórką odpowiada konserwatywna sekwencja reszt aminokwasowych RGD (Arg-Gly-Asp) zlokalizowana na pętli G-H VP1. Receptory powierzchniowe komórki należące do integryn $\alpha\beta_1$, $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_6$, $\alpha\beta_8$ wiążą sekwencję RGD wirusa pryszczycy. Wirus ze zmutowaną lub usuniętą sekwencją RGD traci zdolność do namnażania w hodowli tkankowej i nie wywołuje choroby u zwierząt (18). Opisano również wykorzystywanie przez wirus pryszczycy alternatywnych receptorów, takich jak siarczan heparyny (HS) (27). Jeszcze bardziej interesujący jest fakt, że wirus serotypu O1 wyizolowany w Chinach, pasażowany w hodowli tkankowej był zdolny do replikacji w sposób niezależny od integryn i HS oraz do wywołania łagodnej postaci choroby u świń. Istnieje zatem możliwość, że nieintegrynowe receptory mogą być włączone w patogenezę choroby (30).

Inne badania dowiodły, że białko L^{pro} jest czynnikiem determinującym zjadliwość. Wirus typu A₂₂ z usuniętym L^{pro} (leaderless virus) okazał się niezjadliwy dla bydła i świń oraz niezdolny do przenoszenia na inne zwierzęta przebywające w tym samym pomieszczeniu. Po zakażeniu bydła aerozolem zawierającym leaderless virus wykazano jego obecność jedynie w nabłonku pęcherzyków płucnych. Należy sądzić, że replikacja wirusa w pierwotnym miejscu zakażenia przebiegała nieprawidłowo, uniemożliwiając dalszy rozwój procesu zakaźnego (25).

Rolę białka 3A w zjadliwości wirusa udowodniono podczas badań izolatu O/Taw/97, odpowiedzialnego za pryszczycę na Tajwanie w 1997 r. To był szczególny wybuch FMD, ponieważ nie zostało zaatakowane bydło, tylko świnie, u których choroba przebiegała z niezwykle wysoką śmiertelnością (13). Okazało się, że powodem zmniejsze-

nia zjadliwości dla bydła są zmiany genetyczne w regionie kodującym białko niestrukturalne 3A. Badania molekularne Beard i wsp. (6) ujawniły delecję w 10 kodonie białka 3A, w połowie końca C. Umieszczenie tej delecji było podobne do wykrytej u wirusa pryszczycy pasażowanego na zarodkach kurzych, który również przejawiał ograniczoną zjadliwość dla bydła (12). W oparciu o analizę wirusów krążących w środowisku przez ostatnie 30 lat wysunięto sugestię, że oprócz delecji za pojawienie się obserwowanego fenotypu mogą być odpowiedzialne mutacje w białku 3A, w regionie otaczającym delecję (15). Podstawa molekularna powstania fenotypu o zwiększonej zjadliwości dla świń mogła być związana z obniżeniem syntezy wirusowego RNA w większym stopniu w komórkach bydłych niż świń (21). Dotychczas nie ma jednak jasnego poglądu, dlaczego delecja miałaby bardziej naruszać replikację wirusa w komórkach bydłych. Natomiast Nunez i wsp. (20) zwrócili uwagę, że zamiana pojedynczego aminokwasu w białku 3A jest odpowiedzialna za adaptację wirusa pryszczycy do świń morskich. Mutacja ta była jednak zlokalizowana w innym regionie niż delecja związana z pojawieniem się fenotypu o zwiększonej zjadliwości dla świń.

Pojawiła się również sugestia, że wewnętrzne miejsca inicjacji translacji (struktury IRES) (23), a może też związane z nimi czynniki gospodarza mogą mieć wpływ na chorobotwórczość i zjadliwość pikornawirusów (16). W odniesieniu do FMDV zaobserwowano jego zwiększoną zjadliwość podczas pasażowania w hodowli komórek linii ciągłej BHK-21, którą, zdaniem autorów, mogły spowodować dwie mutacje wykryte w obrębie IRES (17). Wstępne wyniki kolejnych badań wykazały, że także swoiste dla wirusa pryszczycy białko ITAF45 wiążące IRES może odgrywać rolę w zjadliwości poprzez wpływ na tropizm patogenu do tkanek zwierząt podatnych gatunków (26).

Reakcja gospodarza

Wirus pryszczycy indukuje odpowiedź typu humoralnego zarówno u zwierząt zakażonych, jak i szczepionych. Swoiste przeciwciała chronią zwierzęta przed serotypowo specyficzną reinfekcją, a po szczepieniu zapewniają ochronę przed zakażeniem homologicznym serotypem wirusa. Skuteczna ochrona immunologiczna pojawia się między 7. a 14. dniem po zakażeniu lub szczepieniu i jest w zasadzie skorelowana z wysokim poziomem przeciwciał neutralizujących, u bydła immunoglobulina IgG1 dominuje nad IgG2. Odpowiedź jest skierowana do epitopów na trzech zewnętrznych białkach strukturalnych. W wydzielinach górnych dróg oddechowych pierwsze przeciwciała IgM, a następnie IgA i IgG pojawiają się już we wczesnej fazie, 2-3 dni po infekcji lub szczepieniu preparatem o dobrych właściwościach immunogennych (19).

Badania świadczące o zaangażowaniu przeciwciał w ochronę przeciwko FMDV są dobrze udokumentowane, natomiast rola odporności komórkowej w mechanizmach obrony zwierząt przed pryszczycą pozostaje nadal w sferze rozważań, chociaż przeprowadzono szereg doświadczeń. Została zaobserwowana odpowiedź przeciwwirusowa z udziałem swoistych komórek T CD4⁺ i CD8⁺ po zakażeniu lub szczepieniu bydła i świń. Badacze sugerują, że odporność typu komórkowego bierze udział

w oczyszczaniu organizmu z wirusa zwierząt nosicieli (5, 28).

Powstawanie przeciwciał przeciwko wirusowi pryszczycy u bydła i świń skorelowane jest z proliferacją limfocytów B (28), a u myszy zależy od komórek T (9). Natomiast Sanz-Parra i wsp. (29) stwierdzili, że immunizacja bydła i świń zdolnym do replikacji zrekombinowanym adenowirusem 5 (ADV5), wykazującym ekspresję prekursora białek kapsydowych – P1, nie stymulowała wytwarzania u zwierząt swoistych przeciwciał, a jednak zapewniała częściową ochronę przed zakażeniem doświadczalnym wirusem pryszczycy. Ponadto u świń zostały wykryte swoiste dla FMDV komórki T, u bydła tych badań nie wykonano.

Kolejne badania przeprowadzone u świń podczas ostrej fazy zakażenia wykazały przed wykryciem przeciwciał przejściową limfopenię do dwóch dni po infekcji z zaangażowaniem komórek T CD4⁺, CD8⁺ i CD4⁺/CD8⁺, zdaniem autorów nie związaną ani z zakażeniem komórek T, ani z apoptozą, która mogła być spowodowana zmianami mobilności limfocytów. Zarówno liczba limfocytów, jak i zaburzenia ich funkcji wracały do normalnego stanu w ciągu czterech dni po zakażeniu. Te wyniki potwierdzają udział komórek T w ochronie przed wirusem. Obniżenie się ich liczby oraz zaburzenia w funkcjonowaniu sprzyjają rozprzestrzenianiu się wirusa w organizmie gospodarza, a następnie jego wydalaniu do środowiska (5).

Powyższe dane wskazują na istotne znaczenie odporności komórkowej w obronie zwierząt przed zakażeniem wirusem pryszczycy, ale możliwe jest także, że wrodzona odpowiedź immunologiczna odpowiada za ochronę zaobserwowaną w tych badaniach. Ostatnio wzrosło zainteresowanie rolą tej odpowiedzi zarówno po zakażeniu, jak i po szczepieniu zwierząt. Badania z tego zakresu wykazały, że IFN- α , - β i - γ mogą brać udział w obronie gospodarza przeciwko zakażeniu wirusem pryszczycy. IFN jest jedną z pierwszych linii obrony komórek gospodarza przed zakażeniem wirusem i ma zdolność wywoływania błyskawicznej nieswoistej reakcji przeciwko wszystkim dotychczas badanym serotypom FMDV (1, 8). W reakcji obronnej oprócz interferonów mogą uczestniczyć również inne cytokiny. U świń szczepionych albo zakażonych i doświadczalnie zakażonych wzrastały po szczepieniu i/lub zakażeniu poziomy interleukiny 6 (IL-6), 8 (IL-8), 12 (IL-12). U świń szczepionych, zabezpieczonych przed zakażeniem kontaktowym poziom IL-12 był najwyższy, co może świadczyć o aktywacji monocytów/makrofagów (3).

Podsumowując można stwierdzić, że nieustanny postęp wiedzy o FMDV i wywoływanej przez niego chorobie oraz o reaktywności między wirusem a gospodarzem toruje drogę do unowocześniania metod kontroli, profilaktyki i zwalczania pryszczycy.

Piśmiennictwo

- Alexandersen S., Zhang Z., Donaldson A. I.: Aspects of the persistence of foot-and-mouth disease virus in animals – the carrier problem. *Microbes Infect.* 2002, 4, 1099-1100.
- Alexandersen S., Zhang Z., Donaldson A. I., Garland A. J.: The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J. Comp. Pathol.* 2003, 129, 1-36.
- Barnett P. V., Cox S. J., Aggarwal N., Gerber H., McCullough K. C.: Further studies on the early protective responses of pigs following immunisation with high potency foot and mouth disease vaccine. *Vaccine* 2002, 20, 3197-3208.
- Bartley L. M., Donnelly C. A., Anderson R. M.: Review of foot-and-mouth disease virus survival in animal excretions and on fomites. *Vet. Rec.* 2002, 151, 667-669.

- Bautista E. M., Ferman G. S., Golde W. T.: Induction of lymphopenia and inhibition of T cell function during acute infection of swine with foot and mouth disease virus (FMDV). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003, 92, 61-73.
- Beard C. W., Mason P. W.: Genetic determinants of altered virulence of Taiwanese foot-and-mouth disease virus. *J. Virol.* 2000, 74, 987-991.
- Brown C. C., Meyer R. F., Olander H. J., House C., Mebus C. A.: A pathogenesis study of foot-and-mouth disease in cattle, using in situ hybridization. *Can. J. Vet. Res.* 1992, 56, 189-193.
- Chinsangaram J., Koster M., Grubman M. J.: Inhibition of L-deleted foot-and-mouth disease virus replication by alpha/beta interferon involves double-stranded RNA-dependent protein kinase. *J. Virol.* 2001, 75, 5498-5503.
- Collen T., Pullen L., Doel T. R.: T cell-dependent induction of antibody against foot-and-mouth disease virus in a mouse model. *J. Gen. Virol.* 1989, 70, 395-403.
- Cottral G. E.: Persistence of foot-and-mouth disease virus in animals, their products and the environment. *Bull. Off. int. Epiz.* 1969, 71, 549-568.
- Donaldson A. I.: Foot-and-mouth disease: the principal features. *Irish Vet. J.* 1987, 41, 325-327.
- Giraud A. T., Beck E., Strebler K., Mello P. A., La Torre J. L., Scodeller E. A., Bergmann J. E.: Identification of a nucleotide deletion in parts of polypeptide 3A in two independent attenuated aphthovirus strains. *Virology* 1990, 177, 780-783.
- Huang C. C., Jong M. H., Lin S. Y.: Characteristics of foot-and-mouth disease virus in Taiwan. *J. Vet. Med. Sci.* 2000, 62, 677-679.
- Hughes G. J., Mioulet V., Kitching R. P., Woolhouse M. E., Alexandersen S., Donaldson A. I.: Foot-and mouth disease virus infection of sheep: implications for diagnosis and control. *Vet. Rec.* 2002, 150, 724-727.
- Knowles N. J., Davies P. R., Henry T., O'Donnell V., Pacheco J. M., Mason P. W.: Emergence in Asia of foot-and-mouth disease viruses with altered host range: characterization of alterations in the 3A protein. *J. Virol.* 2001, 75, 1551-1556.
- Malnou C. E., Poyry T. A., Jackson R. J., Kean K. M.: Poliovirus internal ribosome entry segment structure alterations that specifically affect function in neuronal cells: molecular genetic analysis. *J. Virol.* 2002, 76, 10617-10626.
- Martinez-Salas E., Saiz J. C., Davila M., Belsham G. J., Domingo E.: A single nucleotide substitution in the internal ribosome entry site of foot-and-mouth disease virus leads to enhanced cap-independent translation in vivo. *J. Virol.* 1993, 67, 3748-3755.
- Mason P. W., Rieder E., Baxt B.: RGD sequence of foot-and-mouth disease virus is essential for infecting cells via the natural receptor but can be bypassed by an antibody-dependent enhancement pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994, 91, 1932-1936.
- Mulcahy G., Gale C., Robertson P., Iyisan S., DiMarchi R. D., Doel T. R.: Isotypic responses of infected, virus-vaccinated and peptide-vaccinated cattle to foot-and-mouth disease virus. *Vaccine* 1990, 8, 249-256.
- Nunez J. I., Baranowski E., Molina N., Ruiz-Jarabo C. M., Sanchez C., Domingo E., Sobrino F.: A single amino acid substitution in nonstructural protein 3A can mediate adaptation of foot-and-mouth disease virus to the guinea pig. *J. Virol.* 2002, 75, 3977-3983.
- O'Donnell V. K., Pacheco J. M., Henry T. M., Mason P. W.: Subcellular distribution of the foot-and-mouth disease virus 3A protein in cells infected with viruses encoding wild-type and bovine-attenuated forms of 3A. *Virology* 2001, 287, 151-162.
- Oleksiewicz M. B., Donaldson A. I., Alexandersen S.: Development of a novel real-time RT-PCR assay for quantitation of foot-and-mouth disease virus in diverse porcine tissues. *J. Virol. Methods* 2001, 92, 23-35.
- Paprocka G.: Wirus pryszczycy i jego budowa molekularna. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 753-756.
- Pharo H. J.: Foot-and-mouth disease: an assessment of the risks facing New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 2002, 50, 46-55.
- Piccone M. E., Rieder E., Mason P. W., Grubman M. J.: The foot-and-mouth disease virus leader proteinase gene is not required for viral replication. *J. Virol.* 1995, 69, 5376-5382.
- Pilipenko E. V., Pestova T. V., Kolupaeva V. G., Khitrina E. V., Poperechnaya A. N., Agol V. I., Hellen C. U.: A cell cycle-dependent protein serves as a template-specific translation initiation factor. *Genes Dev.* 2000, 14, 2028-2045.
- Sa-Carvalho D., Rieder E., Baxt B., Rodarte R., Tanuri A., Mason P. W.: Tissue culture adaptation of foot-and-mouth disease virus selects viruses that bind to heparin and are attenuated in cattle. *J. Virol.* 1997, 71, 5115-5123.
- Saiz J. C., Rodriguez A., Gonzalez M., Alonso F., Sobrino F.: Heterotypic lymphoproliferative response in pigs vaccinated with foot-and-mouth disease virus. Involvement of isolated capsid proteins. *J. Gen. Virol.* 1992, 73, 2601-2607.
- Sanz-Parra A., Vazquez B., Sobrino F., Cox S. J., Ley V., Salt J. S.: Evidence of partial protection against foot-and-mouth disease in cattle immunized with a recombinant adenovirus vector expressing the precursor polypeptide (P1) of foot-and-mouth disease virus capsid proteins. *J. Gen. Virol.* 1999, 80, 671-679.
- Zhao Q., Pacheco J. M., Mason P. W.: Evaluation of genetically engineered derivatives of a Chinese strain of foot-and-mouth disease virus reveals a novel cell-binding site which functions in cell culture and in animals. *J. Virol.* 2003, 77, 3269-3280.