

돼지 썬코 바이러스 타입 2 (PCV2)의 유전형(Genotype)과 교차방어(Cross Protection)

돼지 썬코바이러스 2형 (PCV2)은 현재까지 8가지의 유전형 (PCV2a~PCV2h) 이 확인되었으며, 그 중 PCV2a, 2b, 2d가 전 세계적으로 광범위하게 분포되어 있습니다. 농장실험과 실험실 실험결과들은 PCV2a를 기반으로 만든 상용백신으로 다른 유전형에 대해 충분한 교차방어가 가능하다고 시사하고 있습니다.

Alessandra Marnie MG de Castro^{a,b} and Tanja Opriessnig^{c,d*}

^aComplexo Educacional Faculdades Metropolitana Unidas, Veterinária, Rua Ministro Nelson Hungria, 541, Real Parque, Morumbi, São Paulo, SP, Brazil

^bFaculdade Alvorada Rua Ulisses Cruz, 285, Tatuapé, 03077-000, São Paulo, SP, Brazil

^cThe Roslin Institute and The Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, Midlothian, UK

^dDepartment of Veterinary Diagnostic and Production Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, USA

*Corresponding author. Tel.: +44 (0)131 651 9177. E-mail address: Tanja.Opriessnig@roslin.ed.ac.uk

적색육 중에서 전세계적으로 가장 널리 소비되는 고기는 돼지고기입니다(McGlone, 2013). 향후 30-50년간 돼지 사육두수는 천천히 증가하여, 현재 수준대비 약 50% 정도 늘어난 후 안정화될 것으로 예측되고 있습니다. (McGlone, 2013).

지난 수십년간 양돈산업은 빠르게 성장하였고, 이는 집약적인 사육시스템, 엄격한 방역체계의 정착, 백신프로그램시행의 결과입니다(Kim *et al.*, 2005).

돼지 썬코바이러스 타입 2

Porcine circovirus type 2 (PCV2)는 현재까지 알려진 바이러스 중 가장 작은 바이러스중 하나로써 1998년에 발견된 이래로 널리 연구되어, 주요한 돼지 질병의 병원체중 하나로 인식되고 있습니다. (Ren *et al.*, 2016; Ouyang *et al.*, 2019).

PCV2는 이유직후 자돈에 빈혈, 체중감소, 설사, 황달, 림프절 종대 등을 일으키는 이유후전신소모증후군(PMWS)의 주요한 원인체로 알려져 있습니다. (Harding, 2004). PCV2에 감염된 돈군은 생산성이 떨어지고 경제적 손실이 지속되게 됩니다.



Artistdesign29/shutterstock.com

전염병의 예방은 집약적 사육을 하는 돼지농장에서 경제적 손실을 최소화하는데 가장 중요하고 핵심적인 사항입니다. 이는 보통 백신 접종, 항생제 사용, 사육관리방법의 변화를 통해 달성할 수 있습니다.

PCV2가 돼지 써코바이러스 관련 질환(PCVAD) (Opriessnig *et al.*, 2007; Opriessnig and Langohr, 2013)을 야기시키는 주요한 원인체 이지만, 돼지생식기호흡기증후군바이러스(PRRSV), 돼지파보바이러스(PPV), 유행성폐렴 (*Mycoplasma hyopneumoniae*)들도 PCV2의 감염을 증폭시키거나 PCVAD의 증상을 악화시키는 주요한 요인들입니다. (Dorr *et al.*, 2007; Gillespie *et al.*, 2009; Ouyang *et al.*, 2019).

PCV2의 악영향을 줄이기 위한 여러가지 방법들이 제안되었지만, 최초의 PCV2백신이 출시된 이후, 양돈업계에서는 상용화된 PCV2 백신을 사용하는 방법을 가장 많이 사용하고 있습니다. (Karuppannan and Opriessnig, 2017).

현재, PCVAD - porcine circovirus associated diseases 라는 용어는 돼지에 PCV2 감염으로 인한 임상증상을 통칭하는 용어입니다.

써코바이러스의 분류

PCV2 바이러스는 돼지에서 PCV1, PCV3와 함께 *Circovirus* 속(species), *Circoviridae*과(family)로 분류됩니다.

돼지의 써코바이러스중 PCV1은 1974년 돼지의 신장 세포주에서 최초로 발견되었고 (Tischer *et al.*, 1974), 그 후에 원형의 유전체를 가진 작은 DNA바이러스로 서술되었으며, 원형이란 뜻으로 써코바이러스(circovirus)로 명명되었습니다 (Tischer *et al.*, 1982). 이후에 PCV1은 돼지에서 비병원성으로 밝혀졌습니다(Tischer *et al.*, 1986).

써코바이러스는 포유류 세포내에서 자가증식이 가능한 가장 작은 바이러스로 알려져있습니다.

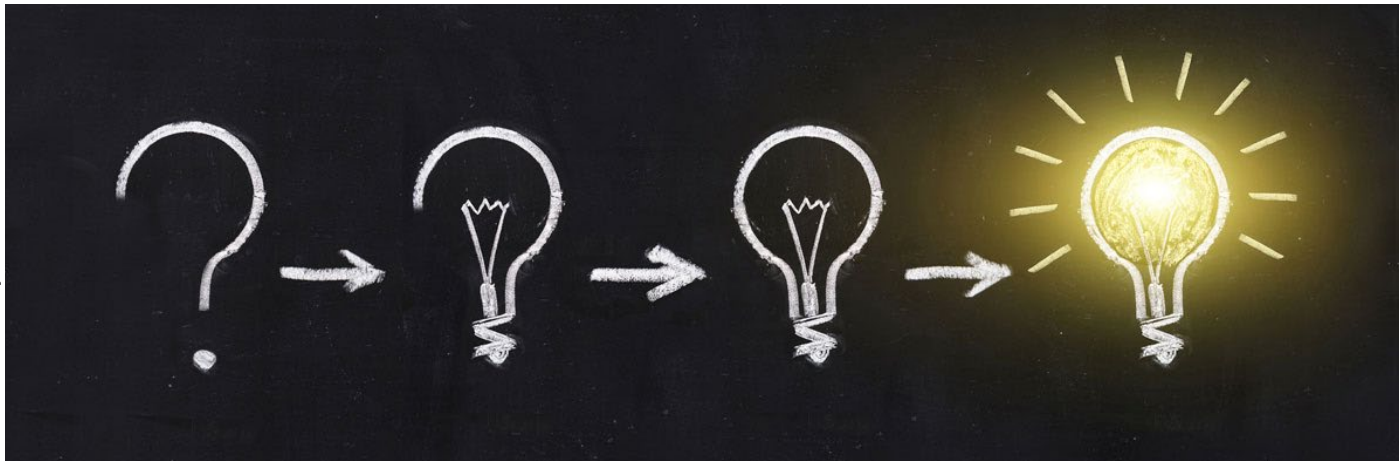
이유후전신소모성증후군 (PMWS-Postweaning multisystemic wasting syndrome)
 PMWS는 초기에 PCV2와 함께 연관되어 나타나는 임상증상 말하지만, PCV2가 종종 연관되어, 뒤이어 나타나는 폐렴, 번식실패, 장염 및 돼지피부염신증후군(PDNS) 들도 알려져 있습니다.



krumanop/shutterstock.com

PCV2는 1998년 PMWS에 감염된 돼지조직에서 최초로 확인되었고(Meehan *et al.*, 1998), PCV3는 그로부터 18년 후에 번식실패, 돼지피부염신증후군(PDNS), 전신질환을 보이는 돼지에서 확인되었습니다(Phan *et al.*, 2016; Palinski *et al.*, 2016).

향후 기술이 발전되어 민감도가 높아지고, 비용이 저렴한 병원체 확인기술(예: NGS)이 도입되면 돼지에서 또 다른 써코바이러스가 확인될 수도 있습니다.



Krivosheev Vitaly/shutterstock.com

KR-POR-210100002

PCV2

PCV2의 바이러스입자(virion)는 이십면체, 외피가 없고, 17nm직경으로, 패쇄된 단일가닥 DNA (single stranded closed DNA) 로서 1,766~1,768개의 nucleotide 를 가집니다. (그림1), (Lv *et al.*, 2014). 게놈(Genome)은 바이러스의 DNA 와 숙주세포의 상보적 DNA 를 이용하여 단백질을 Coding 합니다.

PCV2는 두개의 주요 ORF (Open Reading Frame)을 가지며, 이는 바이러스의 복제와 전파에 반드시 필요한 부분입니다.

- ORF1 : 복제(Replication)를 위한 정보
- ORF2 : 구조(Structural)를 이루는 단백질 정보

ORF1, ORF2가 합쳐서 PCV2 게놈의 약 93%를 형성합니다. (그림1) (Steinfeldt *et al.*, 2001; Finsterbusch and Mankertz, 2009; Cheung 2012; Lv *et al.*, 2014).

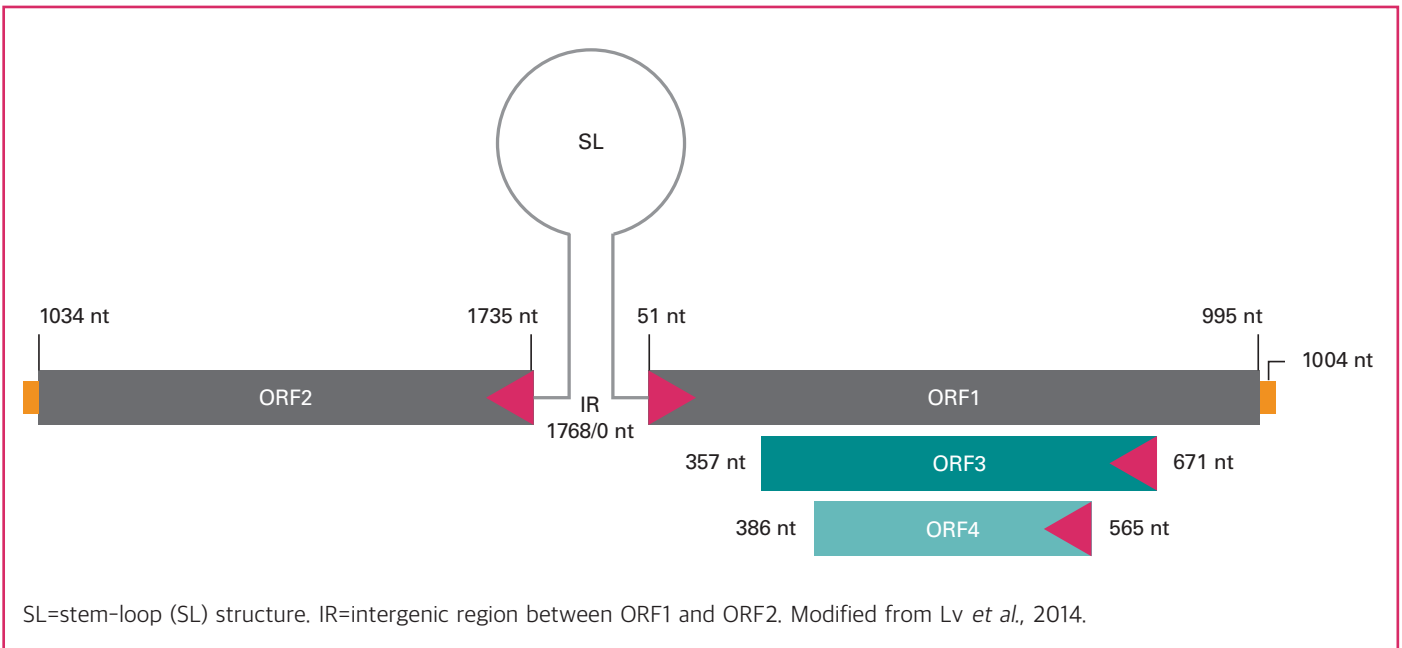


그림1. PCV2의 유전자모식도(GenBank Accession No. AF027217)는 두개의 주요 ORF를 보여줍니다. ORF1, ORF2 복제방향은 삼각형으로 표시하였습니다.

PCV2의 심각성

오늘날 PCV2는 높은 발병률로 전세계에 널리 퍼져있고, 대부분의 돼지에 감염되어 있습니다. PCV2는 북미(Harding 2004), 유럽(Allan *et al.*, 1998), 일본(Onuki *et al.*, 1999)에서 산발적인 PCVAD 발생과 함께 보고되었습니다.

PCV2는 2004~2006년 사이에 북미에서 대규모로 PCVAD가 발생한 이후, 전세계적으로 그 중요성이 알려졌습니다. (Carman *et al.*, 2006).

PCV2의 두가지 주요 ORF 중 ORF1은 분리 동정시 높게 보존되기에, 주로 ORF2에서 유전자가 변이됩니다. 지금까지 PCV2의 8가지 유전형이 확인되었고, (그림2), PCV2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h 로 나뉩니다(Bao *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2019; Franzo and Segalés, 2018).

북미에서 PCVAD발병

PCVAD의 발병은, 감염된 돈군내에서 이환율과 치사율이 50%까지 치솟는 결과를 낳았고, 이는 대규모의 PCV2 백신 접종으로 이어졌습니다. 백신을 사용하기 시작한 초기부터 PCV 백신은 매우 효과적인 것으로 증명되었습니다. 결과적으로 바이러스의 전세계적인 전파는 대폭 감소하였지만, 바이러스의 지역내 순환은 아직 지속되고 있습니다. (Ssemadaali *et al.*, 2015).

PCV2 유전형

- 1990년대에 PCV2a가 가장 유행하는 유전형이었으나 PCV2b가 2003년 전후로 가장 우세한 유전형이 되었습니다 (Patterson and Opriessnig, 2010).
- PCV2b는 치사율을 50% 까지 올리는 심각한 임상증상의 발현과 관련이 있습니다(Carman *et al.*, 2006).
- PCV2c는 1980년 덴마크에서 보관중인 샘플에서 확인되었고, 2010년 브라질 야생멧돼지의 샘플에서 확인되었습니다 (Dupont *et al.*, 2008; Franzo *et al.*, 2015).
- 2012~2016년 사이에, 두번째 유전형 전환이 이루어졌고, 이때 PCV2d가 전세계적으로 확산된 것이 확인되었습니다 (Xiao *et al.*, 2015).
- PCV2e는 2002년부터 2017년 사이에 미국, 멕시코, 중국에서 채취된 샘플에서 확인되었습니다 (Harmon *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2015; Davies *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2019).
- PCV2f는 중국과 인도에서 확인되었습니다.
- 2012년 베트남, 2009년 중국, 2015년 우크라이나에서 확인된 유전자형은 최근에 PCV2g로 재명명되었습니다 (Franzo and Segalés, 2018).
- 마지막으로 PCV2h는 중국과 베트남에서 확인되었습니다 (Franzo and Segalés, 2018).

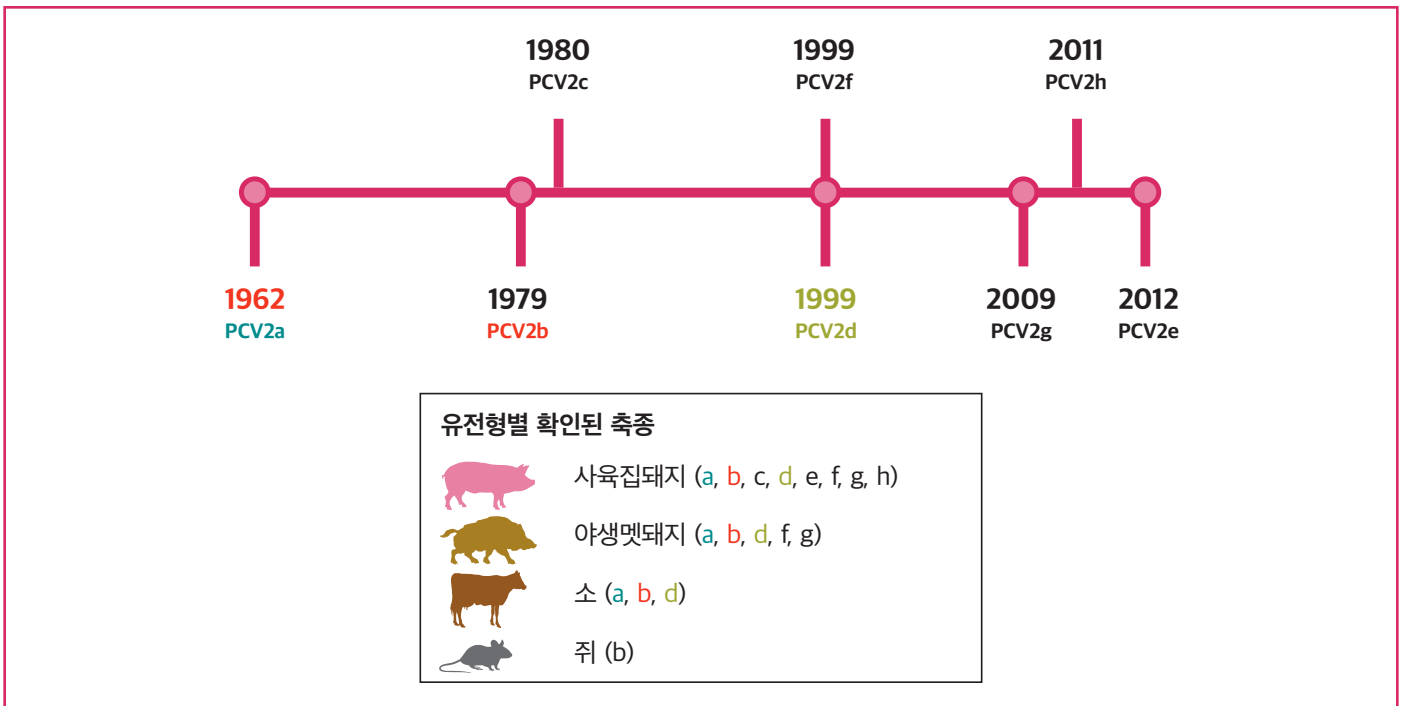


그림2. PCV2 유전형별 확인연도 및 각 유전형별 확인된 축종.

ORF2의 변이는 PCV2의 높은 변이율을 유발하고, 매년 각 유전자 자리마다 1.2×10^{-3} 에서 6.6×10^{-3} 정도의 변이가 발생하며, 이는 단일가닥 DNA 바이러스에서 가장 높은 변이율입니다(Firth *et al.*, 2009).

ORF2는 유전자 분석시 주로 이용되는 부분입니다. 이부분을 분석하여 PCV2를 서로 다른 유전형으로 구분합니다.

지난 최근의 5-8년 사이에 대부분의 PCV2 유전형이 발견되었지만, 이는 보관중이었던 샘플들에서 확인된 것들입니다. 주요 PCV2 유전형의 대략적인 확인연도는 그림 2에 요약되어 있습니다.

- PCV2c, 2e, 2f, 2g, 2h는 그 중요도가 낮다고 보고 있습니다.
- PCV2a, 2b, 2d는 여전히 전세계에서 발병율이 높은 유전형이며, 현재를 기준으로 임상적인 중요도가 높습니다.

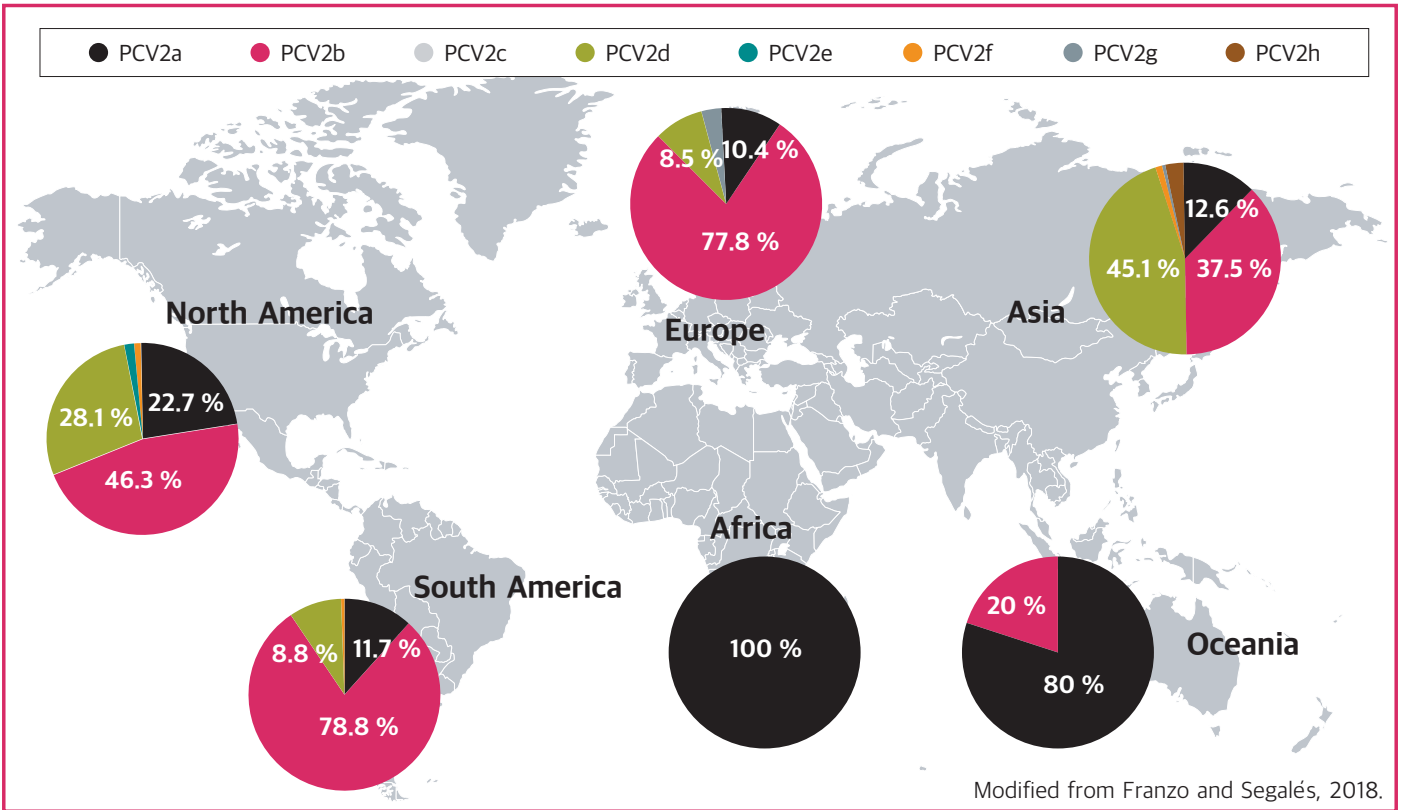


그림3. 주요 PCV2 genotype별 지정학적 분포 및 점유율.

백신교차방어

유럽에서는 2004년부터, 북미에서는 2006년부터 PCV2백신이 도입되었고, 그 후 곧 전세계적으로 상용화백신의 이용이 가능해졌습니다. 지역별로 상용화된 제품에 따라 차이가 있지만, PCV2백신은 자돈에서 2-5주령에 접종합니다. 농장에서 사용가능한 백신이 표1에 정리되어 있습니다. (각 나라별 허가된 제품에는 차이가 있음).

현재 가장 널리 사용되고 있는 백신은 PCV2a genotype에서 유래된 백신입니다(표1). 일반적으로 PCV2 백신의 효능은 백신 타입이나 제조에 쓰인 유전형에 관계없이 뛰어난 효과를 보입니다(표2). PCV2백신은 일반적으로 “Miracle Vaccine -기적의 백신”이라고 불립니다.

각기 다른 종류의 상용화된 PCV2 백신 프로토콜을 이용한 농장시험에서 얻어진 데이터를 바탕으로 아래와 같이 설명할 수 있습니다.

- 백신을 투여한 돈군에서는 여러 지표들이 향상됩니다. 백신을 투여하지 않은 대조군에 대비하여, 일당증체량과 도체중의 증가, 폐사율의 감소, 임상증상의 완화 등이 확인됩니다(Afghah et al., 2017).
- 여러 지표의 개선을 넘어서, 상용화된 PCV2백신은 PCV2 혈증의 감소, 돈군내 바이러스 혈증을 보이는 개체수 감소, 분변내 PCV2 바이러스의 감소를 보입니다(Afghah et al., 2017). 따라서 백신을 투여한 돈군에서는 PCV2의 체외 배출을 감소시키고, 전파율을 낮추어 PCV2 바이러스의 순환감염을 줄여줍니다.

농장시험에서 확인된 PCV2 백신 사용의 이점은 실험실 시험에서도 검증되었습니다. (실험실 실험항목으로 검증하기 어려운 일당증체량증가 및 사망율항목 제외).



C.Lotongkum/shutterstock.com

KR-POR-210100-002

| 백신 타입 | 상세내용 / 사용백터 | 사용된 PCV2 유전형 | 제조사 | 참조 | |
|---------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|--|----------------------------------|
| 바이러스 전체 | 불활화 | 2a | Merial | Pejsak <i>et al.</i> , 2010 | |
| | 불활화 | 2d | Virbac | www.freepatentsonline.com/9657063.html | |
| | 불활화, 키메라 ¹ | 2a | Zoetis | Fenaux <i>et al.</i> , 2004 | |
| | | 2a and 2b | | www.zoetis.com/products/pork/fostera-gold-pcv-mh/index.aspx | |
| 서브유닛 | 베콜로바이러스로 발현 | 2a ORF2 | Boehringer Ingelheim MSD | Fachinger <i>et al.</i> , 2008 Martelli <i>et al.</i> , 2011 | |
| | | 2b ORF2 | Ourofino | Opriessnig <i>et al.</i> , 2019 | |
| | 대장균으로 발현 | 2a ORF2 | 상용 백신 없음 | Xi <i>et al.</i> , 2016 | |
| | 가성광견병바이러스 | 2a ORF1-ORF2 fusion | | Ju <i>et al.</i> , 2005 | |
| | 아데노바이러스 | P2b ORF2 | | Zhang <i>et al.</i> , 2019 | |
| | 양배추 루퍼 애벌레 | 2a ORF2 | | Pérez-Martin <i>et al.</i> , 2010 | |
| | 알파바이러스 리플리콘 플랫폼 | 2d ORF2 | | | Opriessnig <i>et al.</i> , 2014b |

¹Open reading frame (ORF) 2 of PCV2 and ORF1 of PCV1.

표1. 생산된 PCV2 백신 타입. 제조사가 표 안에 기재되어 있으면, 그 백신은 상용화되어 있는 백신입니다. 각 나라별 허가된 제품은 국가별로 상이할 수 있습니다.

| 참조논문 | 사용 PCV2 주 | | 백신 효능과 방어력 측정 | | |
|--|-----------|------|---------------------------------------|----------------------|---|
| | 백신 | 공격접종 | 바이러스혈증 | 병변 점수 | 기타 관찰, 측정 |
| Opriessnig <i>et al.</i> 2008 Park <i>et al.</i> 2019 | 2a | 2a | 공격접종후 7일째 감소하여 실험종료시까지 유지 | 감소 | |
| Park <i>et al.</i> 2019 Rose <i>et al.</i> 2016 Seo <i>et al.</i> 2014 Opriessnig <i>et al.</i> 2013 Shen <i>et al.</i> 2010 | 2a | 2b | 공격접종후 평균 3log10 감소 또는 바이러스 혈증 완전히 사라짐 | 평균 72% 감소 | 백신접종 그룹에서 PCV2b 발현율 감소 |
| Opriessnig <i>et al.</i> 2014a, b Opriessnig <i>et al.</i> 2017 Park <i>et al.</i> 2019 Guo <i>et al.</i> 2015 Kolyvushko <i>et al.</i> 2019 | 2a | 2d | 감소 | 감소 | 백신접종그룹에서 PCV2d 전파감소 |
| Li <i>et al.</i> 2017 Huan <i>et al.</i> 2018 Opriessnig <i>et al.</i> 2013 | 2b | 2b | 감소 | 감소 | 조직, 분변스왑, 비강스왑에서 PCV2b 감소 |
| Huan <i>et al.</i> 2018 | 2b | 2d | 감소 | 5두중2두에서 양호~중등도 병변 보임 | 백신접종 돼지에서 PCV2d 항원 확인 비강스왑, 분변스왑에서 PCV2d 감소 |
| Li <i>et al.</i> 2017 | 2d | 2b | 감소 | 감소 | 비강스왑, 분변스왑에서 PCV2b 감소 |
| Opriessnig <i>et al.</i> 2014b | 2d | 2d | 100%감소 | 감소 | |

표2. 동종바이러스 또는 이종바이러스로 공격접종시 PCV2 백신 효능시험(실험실 조건 포함).

실험조건하에서의 검증

일반적으로, 실험 프로토콜상의 일정이 빠듯하거나, 각 그룹당 배정된 실험 두수가 적기 때문에, 각 지표들에 대해 반복적으로 동일한 결과를 확인하기 어렵습니다. 그럼에도 불구하고, PCV2 백신효능을 조사했던 다수의 실험 연구들은 아래와 같이 서술하고 있습니다(Seo *et al.*, 2014; Rose *et al.*, 2016; Opriessnig *et al.*, 2013; 2014 a, b, c).

- PCV2 바이러스 혈증의 감소
- 백신돈군과 비백신돈군의 병변점수 비교시 백신돈군의 PCV2 심각도나 바이러스 검출의 감소

최근 몇 년 사이에 PCV2b와 PCV2d의 발생이 증가하면서, PCV2a 유전형으로 만든 백신이 이종 PCV2에 대해서 방어할 수 있는지에 대한 우려가 높아졌습니다. **하지만 여러 연구의 농장실험결과는 상용화된 PCV2a 백신이 PCV2b, 2d에 대해 교차방어가 가능한 것을 여러 지표(임상학적, 바이러스학적, 면역학적, 병리학적 평가)를 통해 나타냅니다.** (Fachinger *et al.*, 2008; Lyoo *et al.*, 2011; Fraile *et al.*, 2012; Han *et al.*, 2013; Jeong *et al.*, 2015; Czyżewska-Dors *et al.*, 2018).

백신접종을 실시한 돈군에서 이종 PCV2 감염에 대한 임상 증상은 매우 드물게 확인되었고, 몇몇의 연구에서는 이종 PCV2에 의한 바이러스 혈증이 충분히 감소되었다고 보고 있습니다. (Rose *et al.*, 2016; Seo *et al.*, 2014) 하지만, 바이러스 혈증 감소에 대한 부분은 여전히 논쟁의 여지가 있습니다(Afghah *et al.*, 2017).

PCV2b, 2d 백신에 대한 적용실험의 상세 내용은 표2를 참고하십시오.



농장실험

PCV2a 백신접종이 미국에서 시행된 후, 무작위로 선택된 혈청샘플에서 PCV2a 발생율은 7.7%(129/1,675)인 반면, PCV2b는 8.4%(141/1,675)였습니다(Shen *et al.*, 2012).

그러나 PCV2 백신접종상태를 기준으로 그룹을 나누어 보면 아래와 같습니다.

- PCV2a 백신 접종 돈군의 혈청샘플에서 PCV2a는 검출되지 않았습니다(0/1,177).
- PCV2b는 9.9%(117/1,177) 양성입니다.

더 나아가, 백신 미접종돈군의 혈청을 기준으로 하면:

- PCV2a 양성율 34.1%(129/378)
- PCV2b 양성율 4.2%(16/378) (Shen *et al.*, 2012).

PCV2a 백신 접종 돈군은:

- PCV2b 또는 2d와 비교하여 PCV2a에 대한 중화항체의 수준이 더 높습니다.
- 세포성 면역의 지표인 IFN- γ 를 보면, PCV2a, 2b, 2d 각각의 IFN- γ 는 유전형이 다르더라도 비슷합니다. (Park *et al.*, 2019).

실험실적 PCV2b, 2d 백신들

1. 키메라 PCV1-2b 백신주를 제왕절개 후 초유를 급여하지 않은 자돈에게 접종하였고, 연이어 이 돼지에 PCV2a와 2b로 공격접종하였습니다(Beach *et al.*, 2010). 백신을 접종한 돼지에서, 공격접종 21일 후, 림프절 내 PCV2a의 바이러스양(viral load)이 PCV2b 보다 더 많았습니다(Beach *et al.*, 2010).
2. 돼지생식기호흡기증후군(PRRSV), 돼지파보바이러스, PCV2b에 혼합감염된 실험모델에서, PCV2a백신과 PCV2b 백신이 PCV2b 바이러스혈증에 대한 효과를 확인하기 위한 연구를 진행했습니다 (Opriessnig *et al.*, 2013). 백신비접종 돈군과 비교하여 PCV2b 바이러스를 공격접종 후, 혈청내 바이러스 부하(viral load) 억제율은 PCV2a 백신을 접종한 실험군의 경우 25%, PCV2b 백신을 접종한 실험군의 경우 100%를 나타내었습니다. (Opriessnig *et al.*, 2013).
3. 비상용화 PCV2d백신과 상용화 PCV2a백신을 PCV2d 챌린지 모델에서 시험한 결과 시험한 결과, 백신비접종 돈군과 비교하여 두 백신 모두 PCV2d에 대해 높은 효과를 나타냈습니다. (Opriessnig *et al.*, 2014b).
4. PCV2b와 2d를 기반으로 한 실험적인 불활화 키메라 PCV1-2백신으로 PCV2b 공격접종 시험을 하였습니다(Li *et al.*, 2017). PCV2 유전형이 백신에 존재하지만, 백신을 접종한 돼지에서는 백비접종인 돼지와 비교하여 높은 항체역가를 보였고, 혈청, 분변, 비강삼출물에서 PCV2b 바이러스가 더 적게 검출되었습니다. 하지만, PCV2d 백신을 접종한 5 두중 한마리는 공격접종 후 21일후에 바이러스 부하(viral load)의 측정이 가능할 정도로 바이러스가 검출되었습니다. (PCV2b 백신접종돼지 5두는 검출 되지 않음)(Li *et al.*, 2017).

결론

요약하면, PCV2는 지속적으로 진화하고 있으며, 정기적으로 모니터링 되어야 합니다. PCV2 바이러스의 진화패턴변화는, 전세계적으로 PCV 백신접종이 도입된 후 관찰되었습니다 (Franzo *et al.*, 2016). PCV2 백신접종은 증가하는 PCV2 바이러스의 돌연변이율과 연관이 있었으나(Franzo *et al.*, 2016), 몇몇 실험실 연구와 농장실험 결과에서는 이중 PCV2 바이러스에 대한 부분적 혹은 완벽한 교차방어가 가능함을 보여줬습니다.

참고 문헌

- Afghah Z, Webb B, Meng XJ, Ramamoorthy S. Ten years of PCV2 vaccines and vaccination: Is eradication a possibility? *Vet Microbiol.* 2017 Jul;206:21-28.
- Allan GM, McNeilly F, Kennedy S, Daft B, Clarke EG, Ellis JA, Haines DM, Meehan BM, Adair BM. Isolation of porcine circovirus-like viruses from pigs with a wasting disease in the USA and Europe. *J Vet Diagn Invest.* 1998 Jan;10(1):3-10.
- Bao F, Mi S, Luo Q, Guo H, Tu C, Zhu G, Gong W. Retrospective study of porcine circovirus type 2 infection reveals a novel genotype PCV2f. *Transbound Emerg Dis.* 2018 Apr;65(2):432-440.
- Beach NM, Ramamoorthy S, Opriessnig T, Wu SQ, Meng XJ. Novel chimeric porcine circovirus (PCV) with the capsid gene of the emerging PCV2b subtype cloned in the genomic backbone of the non-pathogenic PCV1 is attenuated *in vivo* and induces protective and cross-protective immunity against PCV2b and PCV2a subtypes in pigs. *Vaccine.* 2010 Dec 16;29(2):221-32.
- Carman S, McEwen B, DeLay J, van Dreumel T, Lusia P, Cai H, Fairles J. Porcine circovirus-2 associated disease in swine in Ontario (2004 to 2005). *Can Vet J.* 2006 Aug;47(8):761-2.
- Cheung AK. Porcine circovirus: transcription and DNA replication. *Virus Res.* 2012 Mar;164(1-2):46-53.
- Czyżewska-Dors EB, Dors A, Pomorska-Mól M, Podgórska K, Pejsak Z. Efficacy of the Porcine circovirus 2 (PCV2) vaccination under field conditions. *Vet Ital.* 2018 Sep 30;54(3):219-224.
- Davies B, Wang X, Dvorak CM, Marthaler D, Murtaugh MP. Diagnostic phylogenetics reveals a new Porcine circovirus 2 cluster. *Virus Res.* 2016 Jun 2;217:32-7.
- Dorr PM, Baker RB, Almond GW, Wayne SR, Gebreyes WA. Epidemiologic assessment of porcine circovirus type 2 coinfection with other pathogens in swine. *J Am Vet Med Assoc.* 2007 Jan 15;230(2):244-50.
- Dupont K, Nielsen EO, Baekbo P, Larsen LE. Genomic analysis of PCV2 isolates from Danish archives and a current PMWS case-control study supports a shift in genotypes with time. *Vet Microbiol.* 2008 Apr 1;128(1-2):56-64.
- Fachinger V, Bischoff R, Jedidia SB, Saalmüller A, Elbers K. The effect of vaccination against porcine circovirus type 2 in pigs suffering from porcine respiratory disease complex. *Vaccine.* 2008 Mar 10;26(11):1488-99.
- Fenaux M, Opriessnig T, Halbur PG, Elvinger F, Meng XJ. A chimeric porcine circovirus (PCV) with the immunogenic capsid gene of the pathogenic PCV type 2 (PCV2) cloned into the genomic backbone of the nonpathogenic PCV1 induces protective immunity against PCV2 infection in pigs. *J Virol.* 2004 Jun;78(12):6297-303.
- Finsterbusch T, Mankertz A. Porcine circoviruses-small but powerful. *Virus Res.* 2009 Aug;143(2):177-83.
- Firth C, Charleston MA, Duffy S, Shapiro B, Holmes EC. Insights into the evolutionary history of an emerging livestock pathogen: porcine circovirus 2. *J Virol.* 2009 Dec;83(24):12813-21.

- Fraile L, Grau-Roma L, Sarasola P, Sinovas N, Nofrarías M, López-Jimenez R, López-Soria S, Sibila M, Segalés J. Inactivated PCV2 one shot vaccine applied in 3-week-old piglets: improvement of production parameters and interaction with maternally derived immunity. *Vaccine*. 2012 Mar 2;30(11):1986-92.
- Franzo G, Cortey M, de Castro AM, Piovezan U, Szabo MP, Drigo M, Segalés J, Richtzenhain LJ. Genetic characterisation of Porcine circovirus type 2 (PCV2) strains from feral pigs in the Brazilian Pantanal: An opportunity to reconstruct the history of PCV2 evolution. *Vet Microbiol*. 2015 Jul 9;178(1-2):158-62.
- Franzo G, Segalés J. Porcine circovirus 2 (PCV-2) genotype update and proposal of a new genotyping methodology. *PLoS One*. 2018 Dec 6;13(12):e0208585.
- Franzo G, Tucciarone CM, Cecchinato M, Drigo M. Porcine circovirus type 2 (PCV2) evolution before and after the vaccination introduction: A large scale epidemiological study. *Sci Rep*. 2016 Dec 19;6:39458.
- Gillespie J, Opriessnig T, Meng XJ, Pelzer K, Buechner-Maxwell V. Porcine circovirus type 2 and porcine circovirus-associated disease. *J Vet Intern Med*. 2009 Nov-Dec;23(6):1151-63.
- Han K, Seo HW, Oh Y, Park C, Kang I, Jang H, Chae C. Efficacy of a piglet-specific commercial inactivated vaccine against Porcine circovirus type 2 in clinical field trials. *Can J Vet Res*. 2013 Jul;77(3):237-40.
- Harding JC. The clinical expression and emergence of porcine circovirus 2. *Vet Microbiol*. 2004 Feb 4;98(2):131-5. Review.
- Harmon KM, Gauger PC, Zhang J, Piñeyro PE, Dunn DD, Chriswell AJ. Whole-genome sequences of novel porcine circovirus type 2 viruses detected in swine from Mexico and the United States. *Genome Announc*. 2015 Dec 17;3(6). pii: e01315-15.
- Huan C, Fan M, Cheng Q, Wang X, Gao Q, Wang W, Gao S, Liu X. Evaluation of the Efficacy and cross-protective immunity of live-attenuated chimeric PCV1-2b Vaccine against PCV2b and PCV2d subtype challenge in pigs. *Front Microbiol*. 2018 Mar 15;9:455.
- Jeong J, Park C, Choi K, Chae C. Comparison of three commercial one-dose porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccines in a herd with concurrent circulation of PCV2b and mutant PCV2b. *Vet Microbiol*. 2015 May 15;177(1-2):43-52.
- Ju C, Fan H, Tan Y, Liu Z, Xi X, Cao S, Wu B, Chen H. Immunogenicity of a recombinant pseudorabies virus expressing ORF1-ORF2 fusion protein of porcine circovirus type 2. *Vet Microbiol*. 2005 Aug 30;109(3-4):179-90.
- Karuppanan AK, Opriessnig T. Porcine Circovirus Type 2 (PCV2) Vaccines in the Context of Current Molecular Epidemiology. *Viruses*. 2017 May 6;9(5).
- Kim YS, Kim SW, Weaver MA, Lee CY. Increasing the pig market weight: world trends, expected consequences and practical considerations. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2005 8(4): 590-600.
- Li J, Yu T, Zhang F, Wang X, Zhou J, Gao X, Gao S, Liu X. Inactivated chimeric porcine circovirus (PCV) 1-2 vaccines based on genotypes 2b and 2d exhibit similar immunological effectiveness in protecting pigs against challenge with PCV2b strain 0233. *Arch Virol*. 2017 Jan;162(1):235-246.
- Liu J, Wei C, Dai A, Lin Z, Fan K, Fan J, Liu J, Luo M, Yang X. Detection of PCV2e strains in Southeast China. *PeerJ*. 2018 Mar 27;6:e4476.
- Lyoo K, Joo H, Caldwell B, Kim H, Davies PR, Torrison J. Comparative efficacy of three commercial PCV2 vaccines in conventionally reared pigs. *Vet J*. 2011 Jul;189(1):58-62.
- Lv QZ, Guo KK, Zhang YM. Current understanding of genomic DNA of porcine circovirus type 2. *Virus Genes*. 2014 Aug;49(1):1-10.
- Martelli P, Ferrari L, Morganti M, De Angelis E, Bonilauri P, Guazzetti S, Caleffi A, Borghetti P. One dose of a porcine circovirus 2 subunit vaccine induces humoral and cell-mediated immunity and protects against porcine circovirus-associated disease under field conditions. *Vet Microbiol*. 2011 May 5;149(3-4):339-51.
- McGlone JJ. The Future of Pork Production in the World: Towards Sustainable, Welfare-Positive Systems. *Animals (Basel)*. 2013 May 15;3(2):401-15.
- Meehan BM, McNeilly F, Todd D, Kennedy S, Jewhurst VA, Ellis JA, Hassard LE, Clark EG, Haines DM, Allan GM. Characterization of novel circovirus DNAs associated with wasting syndromes in pigs. *J Gen Virol*. 1998 Sep;79 (Pt 9):2171-9.
- Onuki A, Abe K, Togashi K, Kawashima K, Taneichi A, Tsunemitsu H. Detection of porcine circovirus from lesions of a pig with wasting disease in Japan. *J Vet Med Sci*. 1999 Oct;61(10):1119-23.
- Opriessnig T, Meng XJ, Halbur PG. Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. *J Vet Diagn Invest*. 2007 Nov;19(6):591-615.
- Opriessnig T, Patterson AR, Elsener J, Meng XJ, Halbur PG. Influence of maternal antibodies on efficacy of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination to protect pigs from experimental infection with PCV2. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Mar;15(3):397-401.
- Opriessnig T, Langohr I. Current state of knowledge on porcine circovirus type 2-associated lesions. *Vet Pathol*. 2013 Jan;50(1):23-38.
- Opriessnig T, O'Neill K, Gerber PF, de Castro AM, Giménez-Lirola LG, Beach NM, Zhou L, Meng XJ, Wang C, Halbur PG. A PCV2 vaccine based on genotype 2b is more effective than a 2a-based vaccine to protect against PCV2b or combined PCV2a/2b viremia in pigs with concurrent PCV2, PRRSV and PPV infection. *Vaccine*. 2013 Jan 7;31(3):487-94.
- Opriessnig T, Gerber PF, Xiao CT, Halbur PG, Matzinger SR, Meng XJ. Commercial PCV2a-based vaccines are effective in protecting naturally PCV2b-infected finisher pigs against experimental challenge with a 2012 mutant PCV2. *Vaccine*. 2014a Jul 23;32(34):4342-8.
- Opriessnig T, Gerber PF, Xiao CT, Mogler M, Halbur PG. A commercial vaccine based on PCV2a and an experimental vaccine based on a variant mPCV2b are both effective in protecting pigs against challenge with a 2013 U.S. variant mPCV2b strain. *Vaccine*. 2014b Jan 3;32(2):230-7.

- Opriessnig T, Xiao CT, Gerber PF, Halbur PG, Matzinger SR, Meng XJ. Mutant USA strain of porcine circovirus type 2 (mPCV2) exhibits similar virulence to the classical PCV2a and PCV2b strains in caesarean-derived, colostrum-deprived pigs. *J Gen Virol*. 2014c Nov;95(Pt 11):2495-503.
- Opriessnig T, Xiao CT, Halbur PG, Gerber PF, Matzinger SR, Meng XJ. A commercial porcine circovirus (PCV) type 2a-based vaccine reduces PCV2d viremia and shedding and prevents PCV2d transmission to naïve pigs under experimental conditions. *Vaccine*. 2017 Jan 5;35(2):248-254.
- Opriessnig T, Castro AMMG, Karuppanan AK, Gauger PC, Halbur PG, Matzinger SR, Meng XJ. A Porcine circovirus type 2b (PCV2b)-based experimental vaccine is effective in the PCV2b-*Mycoplasma hyopneumoniae* coinfection pig model. *Vaccine*. 2019 Oct 16;37(44):6688-6695.
- Ouyang T, Zhang X, Liu X, Ren L. Co-Infection of Swine with Porcine Circovirus Type 2 and Other Swine Viruses. *Viruses*. 2019 Feb 21;11(2).
- Park KH, Oh T, Yang S, Cho H, Kang I, Chae C. Evaluation of a porcine circovirus type 2a (PCV2a) vaccine efficacy against experimental PCV2a, PCV2b, and PCV2d challenge. *Vet Microbiol*. 2019 Apr;231:87-92. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.03.002.
- Patterson AR, Opriessnig T. Epidemiology and horizontal transmission of porcine circovirus type 2 (PCV2). *Anim Health Res Rev*. 2010 Dec;11(2):217-34.
- Pejsak Z, Podgórska K, Truszczyński M, Karbowiak P, Stadejek T. Efficacy of different protocols of vaccination against porcine circovirus type 2 (PCV2) in a farm affected by postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2010 Dec;33(6):e1-5.
- Palinski R, Piñeyro P, Shang P, Yuan F, Guo R, Fang Y, Byers E, Hause BM. A novel porcine circovirus distantly related to known circoviruses is associated with porcine dermatitis and nephropathy syndrome and reproductive failure. *J Virol*. 2016 Dec 16;91(1).
- Pérez-Martín E, Gómez-Sebastián S, Argilagué JM, Sibila M, Fort M, Nofrarias M, Kurtz S, Escribano JM, Segalés J, Rodríguez F. Immunity conferred by an experimental vaccine based on the recombinant PCV2 Cap protein expressed in *Trichoplusia ni*-larvae. *Vaccine*. 2010 Mar 8;28(11):2340-9.
- Phan TG, Giannitti F, Rossow S, Marthaler D, Knutson TP, Li L, Deng X, Resende T, Vannucci F, Delwart E. Detection of a novel circovirus PCV3 in pigs with cardiac and multi-systemic inflammation. *Virol J*. 2016 Nov 11;13(1):184.
- Ren L, Chen X, Ouyang H. Interactions of porcine circovirus 2 with its hosts. *Virus Genes*. 2016 Aug;52(4):437-44.
- Rose N, Andraud M, Bigault L, Jestin A, Grasland B. A commercial PCV2a-based vaccine significantly reduces PCV2b transmission in experimental conditions. *Vaccine*. 2016 Jul 19;34(33):3738-45.
- Seo HW, Han K, Park C, Chae C. Clinical, virological, immunological and pathological evaluation of four porcine circovirus type 2 vaccines. *Vet J*. 2014 Apr;200(1):65-70.
- Shen HG, Beach NM, Huang YW, Halbur PG, Meng XJ, Opriessnig T. Comparison of commercial and experimental porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccines using a triple challenge with PCV2, porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV), and porcine parvovirus (PPV). *Vaccine*. 2010 Aug 23;28(37):5960-6.
- Shen HG, Halbur PG, Opriessnig T. Prevalence and phylogenetic analysis of the current porcine circovirus 2 genotypes after implementation of widespread vaccination programmes in the USA. *J Gen Virol*. 2012 Jun;93(Pt 6):1345-55.
- Ssemadaali MA, Ilha M, Ramamoorthy S. Genetic diversity of porcine circovirus type 2 and implications for detection and control. *Res Vet Sci*. 2015 Dec;103:179-86.
- Steinfeldt T, Finsterbusch T, Mankertz A. Rep and Rep' protein of porcine circovirus type 1 bind to the origin of replication *in vitro*. *Virology*. 2001 Dec 5;291(1):152-60.
- Tischer I, Gelderblom H, Vettermann W, Koch MA. A very small porcine virus with circular single-stranded DNA. *Nature*. 1982 Jan 7;295(5844):64-6.
- Tischer I, Rasch R, Tochtermann G. Characterization of papovavirus-and picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines. *Zentralbl Bakteriol Orig A*. 1974 Feb;226(2):153-67.
- Tischer I, Miels W, Wolff D, Vagt M, Griem W. Studies on epidemiology and pathogenicity of porcine circovirus. *Arch Virol*. 1986;91(3-4):271-6.
- Vincent IE, Carrasco CP, Guzylack-Piriou L, Herrmann B, McNeilly F, Allan GM, Summerfield A, McCullough KC. Subset-dependent modulation of dendritic cell activity by circovirus type 2. *Immunology*. 2005 Jul;115(3):388-98.
- Xi X, Mo X, Xiao Y, Yin B, Lv C, Wang Y, Sun Z, Yang Q, Yao Y, Xuan Y, Li X, Yuan YA, Tian K. Production of *Escherichia coli*-based virus-like particle vaccine against porcine circovirus type 2 challenge in piglets: Structure characterization and protective efficacy validation. *J Biotechnol*. 2016 Apr 10;223:8-12. doi: 10.1016/j.jbiotec.2016.02.025. Epub 2016 Feb 22.
- Xiao CT, Halbur PG, Opriessnig T. Global molecular genetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) sequences confirms the presence of four main PCV2 genotypes and reveals a rapid increase of PCV2d. *J Gen Virol*. 2015 Jul;96(Pt 7):1830-41. doi: 10.1099/vir.0.000100. Epub 2015 Feb 23.
- Yao J, Qin Y, Zeng Y, Ouyang K, Chen Y, Huang W, Wei Z. Genetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) strains between 2002 and 2016 reveals PCV2 mutant predominating in porcine population in Guangxi, China. *BMC Vet Res*. 2019 Apr 25;15(1):118. doi: 10.1186/s12917-019-1859-z.
- Zhang Z, Luo Y, Zhang Y, Guo K. Enhanced protective immune response to PCV2 adenovirus vaccine by fusion expression of Cap protein with InvC in pigs. *J Vet Sci*. 2019 Jul;20(4):e35. doi: 10.4142/jvs.2019.20.e35.