AVIARNI RETROVIRUS

* značilnosti
* se integrirajo v celico – rakasta obolenja, slabše priraščanje, poškodbe imuskega sistema (AIDS, atrofija timusa, BF)
* retrovirus tipa C:

→ aviarna levkoza (sarkoma virus – ALV) – mogoče izolirati

→ virus retikuloendetelioze (REV)

→ virus limfoproliferativne bolezni puranov (LPDV); značilen izključno za purane,

 samo molekularna detekcija je možna

* zgodovinska dejstva
* Roloff (Nemec) 1868: prvi opisani pojav neoplazem »limfosarkomota«
* Caporini (Italija) 1896: kokošja levkemija
* 1905: alevkemična limfadenoza
* po 1930 so bolezen raziskovali zelo intenzivno (lahko se prenaša tudi genetsko)
* kompleks aviarnih levkoz
* levkoze
* limfoidna levkoza (big liver disease, visceralni limfon, itd.)
* eritroblastoza (levkemija, eritrolevkoza, itd.)
* mieloblastoza (mileoidna levkoza)
* mielocitomatoza
* tumorji vezanega tkiva: fibromi, miksomi, hondromi, osteomi
* tumorji
* epitelialni tumorji: nefroni, nefroblastomi, hepatokarcinomi, adeno karcinomi
* enditelialni tumorji: hemangioni, angiosarkomi, endoteliomi, mesoteliomi
* osteopetrozi (spremembe na kosteh v diafizi – značilna stoja piščancev – povečana je rakasta sprememba na delu tibije)
* meningiomi
* gliomi
* ALV
* družina Retroviriadae
* virusi imajo ovojnico
* kapsida je ikozaedrična
* enovijačna RNA
* 80-145 nm, 8 nm izrastki na ovojnici
* genom:

→ gen gag (grupno specifičen antigen) – kodira beljakovine sredice in je

 najpomembnejši

→ gen pol (polimeraza) – kodira reverzno transkriptazo; najbolj važni gen za

 vključitev virusa v celico

→ gen env (envelope – ovojnica) – kodira glikoproteine virusne ovojnice (gp 85 -

 determinacija podskupin)

* v-onc: specifični onkogen: povzroči hiter nastanek rakastih sprememb (akutno potekajoča AL)
* virusi brez v-onc: počasi potekajoča AL
* podskupine virusov AL
* gen env (glikoprotein virusne ovojnice); gp 85 determinacija podskupin
* A, B, C, D, J (eksogeni virusi)

→ A in B sta najpogostejša onkogena virusa

→ prenos horizontalno in vertikalno

→ J je onkogen virus odkrit leta 2000, ki izraža masavno lifoidno levkozo; po dveh

 letih odkritja so jo izkoreninili

* E (prenaša samo genetsko in so prisotni pri vseh perutninah)
* F, G pri fazanih (nista še popolnoma determinirana)
* razdelitev glede na način prenosa
* glede na to kako se prenašajo, se ALV virusi klasificirajo v endogene in eksogene viruse
* eksogeni virusi: podtipi A, B, C, D in J, prenos horizontalen, delno vertikalen
* ??
* večina endogenih virusov je genetsko defektnih, ne posredujejo kompletnega genoma, ki je potreben za integracijo virona
* relikacija virusa
* infekcija celice nastane s pomočjo replikacije na membrani celice
* virusna RNA se sprosti v citoplazmo
* prepis virusne RNA v DNA – encim reverzna transkriptaza (vgradnja v genom celice)
* provirus (v celični genom vgrajen virusni genski material, ki se ob celični delitvi prenaša v hčerinske celice)
* traskripcija provirusa v virusno RNA, producira prekurzorske in matriks proteine, ki kontituirajo virion
* slika vnosa viruse v celico ???
* mehanizem transformacije celic
* počasi transformirajoči virusi: insercijska onkogeneza v-onc: retrovirus brez onkogenega s promotorji transkripcije (LTR ali tat) aktivira celični onkogen (protoonkogen – ohranjeni v evolucijskem razvoju različnih vrst, cca 40 v normalnih celicah)
* akutno-hitro transformirajoči virusi: transdukcija v-onc: retrovirus prenese v celico mutirani ali aktivirani onkogen. Posledica je, da se celice hitro rakavo spremenijo, pojav tumorjev kmalu po okužbi
* patogenost
* seva virusa (60)
* doze
* način vnosa (i/v, i/m – reagira drugače)
* starosti živali (pri horizontalni okužbi so najbolj občutljive mlade živali)
* vrste gostitelja (ALV- Gallus gallus)
* spol (za limfatično so bolj občutljive ♀, za retikuloendetelioze pa bolj ♂)
* genotip (odvisno ali se bo levkoza sploh razvila)
* gostitelji
* kokoši (limfoidna levkoza)
* ekspirementalno tudi fazani, race, gosi, purani
* nekateri sevi tudi pri sesalcih (tudi opicah, vendar se ni prenašala med opicami)
* način okužbe z eksogenimi virusi
* horizontalni vnos

→ pomemben takoj po izvalitvi, ko so živali najbolj dovzetne za okužbo

→ imunski odgovor

→ prehodna viremija

→ nekatere živali postanejo občasni vir okužbe za druge

→ neoplazme redke

* vertikalni prenos (epizootiološko zelo pomembni)

→ živali so imunološko tolerantne (ni protiteles) in so v stalni viremiji (stalno

 producirajo virus in ga širijo v okolico)

→ prenos okužbe na potomce

→ feces DSP vsebuje visoke koncentracije virusa

→ neoplazme pogoste

* okužba z endogenimi virusi
* virusna DNA je integrirana v celice
* viremija
* imunska toleranca za endogene viruse
* LL redka
* Slika: ?????
* eksogeni virusi ????
* kongenitalni prenos ????
* genotipski prenos ???
* limfoidna levkoza
* inkubacija

→ po okužbi embriov ali 1-14 dni starih piščancev klinični pojav običajno po 14 tednu

→ piščanci izločajo virus s fecesom

→ v primeru podskupine J 12-13 tednov

→ ciljne celice rakave preobrazbe so B limfociti

→ pojavnost levkoz višja pri živalih cepljenih proti MB s serotipom 2

* klinični znaki (nespecifični)

→ bleda do cianotična roža, neješčnost, splošna oslabelost, položaj pingvina (velika

 rakasta jetra in vranica)

* subklinična oblika

→ znižana nesnost, tumorji se ne pojavljajo, živali pa so izločevalke virusa

* patološke spremembe
* skoraj vedno so spremenjena jetra, tumorji tudi v vranici, ledvicah, srcu, gonadah, lastnem mozgu, mezenterijih, bursa fabricii
* tumorji sestojijo iz večjih limfoidnih celic, te nadomestijo zdrave celice, jih izrinejo, kompresija
* tumorsko spremenjene celice so limfoblasti B
* LL podtip J
* pojavnost kliničnega obolenja pri mladih živalih
* pato-anatomske spremembe:

→ difuzni ali nodularni tumorji jeter, vranice, kostno in hrustančno tkivo (reberni

 loki), tudi neoplazme srca, pljuč, vranice in ledvic ter mišičnine

→ tipično je tumorji na rebenih lokih in neoplazme mišičnine

* histološke spremembe

→ proliferacija tumorsko sprmenjenih limfoblastov in mieleobastov

* tabela

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| leta / prevelenca | starost ob pojavu patoloških znakov neoplazem | % neoplazem | histološka diagnoza |
| 1 / Ross | 37 tednov | 32,3  | Leukosis |
| 2 / Ross | 31 tednov | 42,7 (do 52 tedna) | Leukosis |
| 3 / Cobb\* | 27 tednov | 12,6 (do 35 tedna) | Leukosis |
| 4 / Ross\* | 24 tednov | 22,2 ?? | Nd xx |
| 5 / Ross\* | 20 tednov | ??? | Leukosis |
| 6 / Cobb\* | 13 tednov | ??? | Leukosis |

* eritroblastoza
* redka bolezen
* prizadete so običajno odrasle živali
* značilna je anemija – spremembe na eritrocitih, večje število nezrelih rdečih krvničk
* patološke spremembe: povečana jetra in vranica, tudi krvavitve v pulpi pernega folikla
* mileoidna levkoza
* gre za ekstravaskularno proliferacijo ???
* je sporadična bolezen, ki se pojavlja pri odraslih živalih
* mieloblastoza
* posledica sprememb na kostnem mozgu ali mielocitomatoza ???
* spremenjeni so lahko različni organi (jetra, organi, kosti, itd.)
* osteopetroza
* spremembe pretežno na cevastih kosteh nog in kril (diafizni del)
* gre za proliferacijo osteoblastov, ki rezultira v spremembah na diafizi
* primerjava

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| organ | LL | Eritroidna levkoza | Mieloidna levkoza | Mielocitomatoza |
| jetra | Zelo ↑, difuzni miliarni ali nodularni tumorji | Zmerno ↑, difuzna infiltracija, višnjevo rdeča barve | Zelo povečana, difuzna infiltracija | Rumeno-beli nodularni tumorji |
| vranica | Običajno ↑, difuzni miliarni ali nodularni tumorji | Pogosto ↑, višnjevo rdeče barve | Pogosto povečana, difuzni tumorji | Pogosto nodularni tumorji |
| BF | običajno↑, nodularni tumorji | Ni sprememb | Redko | Ni sprememb |
| kostni mozeg | Difuzni ali fokalni tumorji | Tekoče stanje, višnjeve rdeča barva | Difuzno rumeno-rjave infiltracija tumorjev | Pogosto infiltracija tumoroznih celic |
| ostali organi | Ledvica, ovarij, hrustančno in kostno tkivo |  | Ledvica, ovarij | Kosti, ledvica, pljuča, mišice |

* diagnostika ALV
* izolacija virusa in tipizacija virusa
* piščančji fibroblasti pripravljeni iz SPF piščancev linijh C/E in C/O prostih ALV
* PCR
* patološke in patohistološke spremembe
* določitev specifičnega skupinskega antigena (ELISA Ag)
* serološka testiranja na prisotnost protiteles proti gp 85 (ELISA Ab gp 85)
* zdravljenje
* ni vakcin, niti zdravil
* preventiva
* testiranje linij staršev na prisotnost virusnih antigenov
* valilna jajca živali, ki so izločevalke virusa, se uničijo – zmanjšana možnost okužbe
* kontrola na nivoju linij
* selekcija in genetska rezistenca
* genetska rezistenca
* rezistenca na virusno infekcijo
* rezistenca na nastajanje tumorjev
* avtosomalni lokusi odgovarjajo z odgovorom na infekcijo z ALV A, B, C in tudi D (soroden z B)
* aleli za dovzetnost ali rezistenco kostnega nastajanja na vsakem lokusu, vendar je dovzetnost dominatnejša od rezistence
* na podlagi fenotipa celic fibroblastov ali embriov ali piščancev je mogoče določiti, na katere podskupine virusov so soločene linije piščancev rezistence ali dovzetene
* diferencialna diagnoza
* Marekova bolezen
* nekatere pomembne karakteristike za Marekovo bolezen in LL

|  |  |
| --- | --- |
| Marekova bolezen | Levkoza |
| 6 tednov ali več | Redkeje pred 12 tednom |
| Pogosto paraliza | Nespecifični znaki |
| Pogosto pri več kot 5% živali | Redka pri več kot 5% (razen J sev) |
| Živci – da | Živci – ne |
| Tumorji jeter – perivaskularni | Tumorji jeter – modularni ali difuzni |
| Tumorji vranice – difuzni | Tumorji vranice – foklani |
| BF – interfolikularni tumorji/ atrofija folikolv | BF – intrafolikularni tumorji |
| CŽS – da | CŽS – ne |
| Limfoidna proliferacija – kože in pernih foliklov – da | Limfatična proliferacija kože in pernih folikolv – ne |
| Tip celic: pleomorfne limfoidne celice  | Tip celic: limfoblasti |
| ??? | Kategorija neoplastičnih limfoidnih celic  |

* retikuloendotelioza
* REV virus, ki spada med C tipe onkogenih virusov v družino Retroviridae
* 1 serotip, patotip
* T sev (pri piščancih in puranih)
* piščančji sincicijski virus
* virus nekroze vranice
* račji anemija virus
* pojavljanje
* pri piščancih, puranih in drugih vrstah perutnine (race, gosi, fazani, japonske prepelice)
* bolezen potrjena v Avstraliji, Izraelu na Japonskem in v ZDA
* vnos:

→ horizontalna infekcija: s kontaktom (feces, druge telesne tekočine, stelja)

→ vertikalni prenos

* inkubacija: 6-21 dni
* akutna oblika

→ okužene živali razvijejo tumorje jeter, vranice

→ tumorji se lahko pojavijo tudi na drugih organih kot so pankreas, gonadah, srce in

 ledvica

→ v krvi pride do padca heterofilcev in do naraščanja limfocitov

* kronična oblika

→ proliferacija limfoidnih neoplazem po različnih organih, vendar ne v BF (spremembe

 so podobne kot pri MB)

→ limfomi B celic (vključno z BF) zelo podobne temu, kar najdemo pri limfoidni levkozi;

 latentan faza 4-10 mesecev, podobno tudi pri puranih

→ runting sindrom; atrofija BF in timusa in povečanje živcev, slabše operjenje,

 proventrikulitis, enteritis, anemija, nekroza jeter in vranice

* limfoproliferativna bolezen puranov (LPD)
* prvič ugotovljena 1972 v Veliki Britaniji
* povzročitelj: retrovirus tip C
* okužba: horizontalno
* klinični znaki

→ obolevajo odraščajoči purani (7-18 tednov)

→ depresija

→ nenadni pogin

* patologija in patogeneza

→ viremija nastopi 5 dni po infekciji perzistira več tednov

→ močno ↑ marmorirana vranica

→ ↑ jetra z miliranimi vozlički

→ miliarni ali difuzni tumorji tudi na ledvicah, gonadah, steni črevesja, pankreasu, in

 pljuč

→ levkocitoza ali levkopenija

* diagnostika

→ nemogoče je virus izolirati na katerikoli tkivnih kulturah ali kokošjih embrijih

→ ni imunološkega odgovora

→ patološke in histološke preiskave

→ PCR

* diferencialna diagnoza

→ retikuloendotelioza in vprašljiva je Marekova bolezen