

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 retikuloendotelioze (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 limfadenoma
 - 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 (mieleoidna levkoza)
 - mielocitomatoza
 - tumorji vezanega tkiva: fibromi, miksomii, hondromi, osteomi
- tumorji
 - epitelialni tumorji: nefroni, nefroblastomi, hepatokarcinomi, adeno karcinomi
 - endotelialni 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 Retroviridae
 - 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 onkogeni 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 vertikalni
 - ??
 - 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)
 - transkripcija provirusa v virusno RNA, producira prekurzorske in matriksne proteine, ki kontituirajo virion
 - slika vnosa virusa v celico ???
- mehanizem transformacije celic
 - počasni 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 retikuloendoteliozo pa bolj ♂)
 - genotip (odvisno ali se bo levkoza sploh razvila)
- gostitelji
 - kokoši (limfoidna levkoza)
 - eksperimentalno 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 oslabeledost, 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, višnjevo 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 pripravljani iz SPF piščancev linij 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 dominantnejša 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 – fokalni
BF – interfolikularni tumorji/ atrofija foliklov	BF – intrafolikularni tumorji
CŽS – da	CŽS – ne
Limfoidna proliferacija – kože in pernih foliklov – da	Limfatična proliferacija kože in pernih foliklov – 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 kokošnjih embrijih
 - ni imunološkega odgovora
 - patološke in histološke preiskave
 - PCR
 - diferencialna diagnoza
 - retikuloendotelioza in vprašljiva je Marekova bolezen