

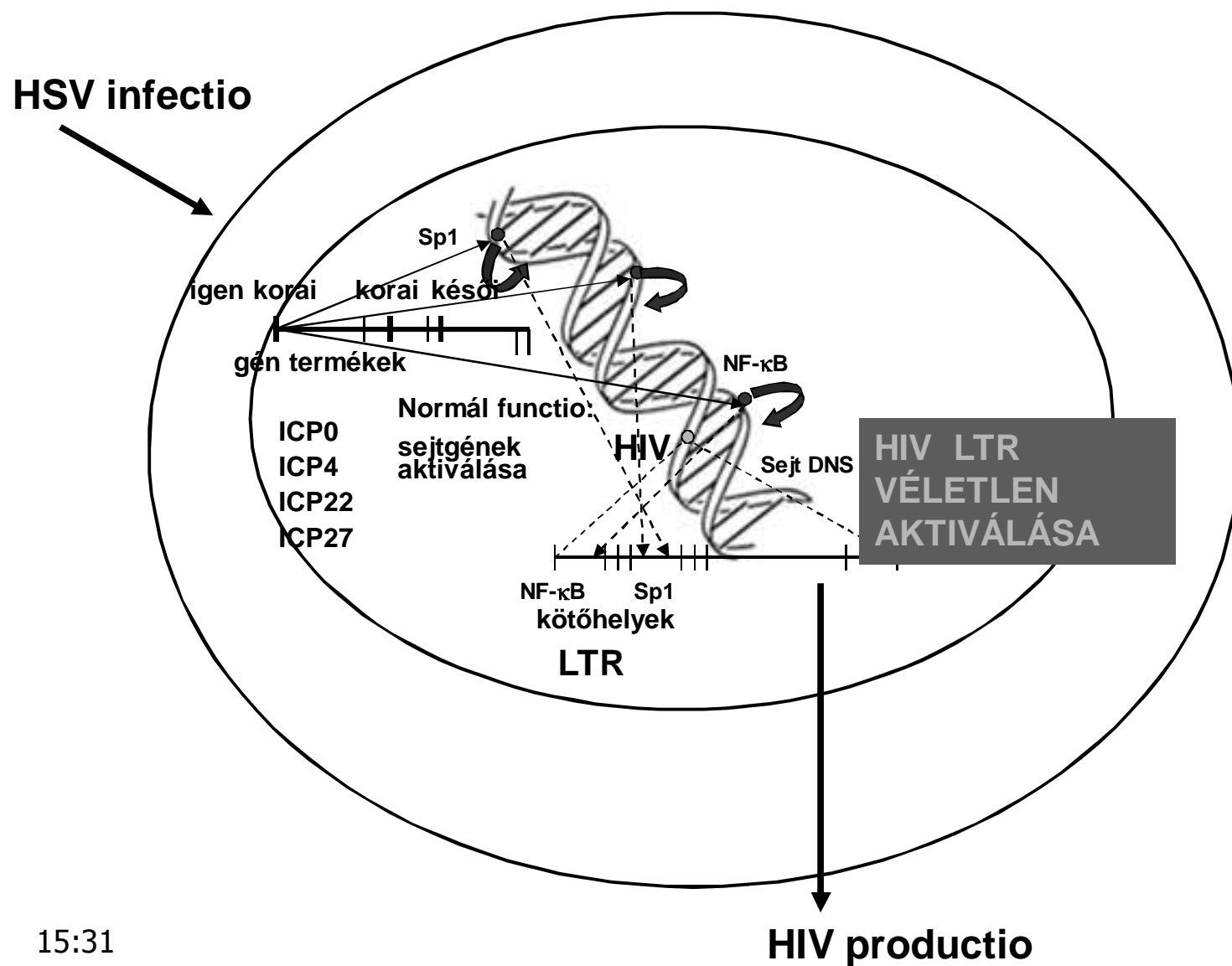
A FIV transzaktiválása

Dr. Ongrádi József

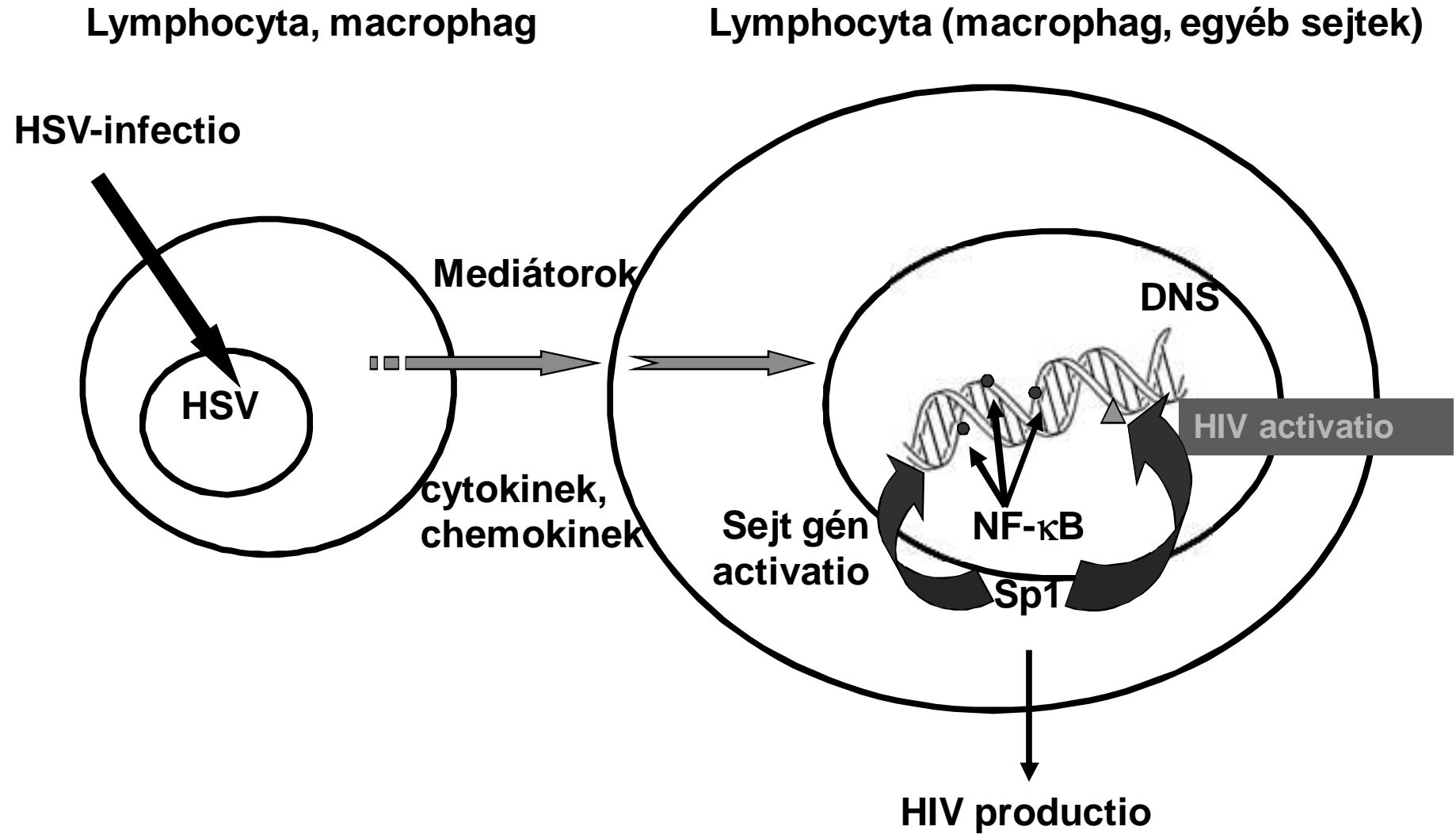
PhD kurzus

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet;
Budapest, 2017.

Vírus transzaktiválás egy sejten belül



Transzcelluláris transzaktiválás



HIV transzaktiváló heterológ vírusok

- HSV-1/2:** igen korai géntermékek (ICP0, 4, 27) HIV-LTR-t aktiválják (NF- κ B, Sp-1)
HIV-aktiváló cytokinek indukálása (TNF- α , IL-6)
immunszuppresszió (interferon- γ termelés elnyomása)
- CMV:** CD4/CD8 arány csökkenése
igen korai géntermékek (IE1, 2) a HIV-LTR-t, tat-ot aktiválják
macrophagokban HIV aktiváló cytokinek termelése
- HHV-6A:** CD4, CXCR4, RANTES, TNF- α termelésének fokozása
igen korai géntermékek (U16/17, U94, DR7) HIV-LTR-t aktiválják (NF- κ B)
HIV-aktiváló cytokinek indukálása (TNF- α , IL-6)
immunszuppresszió (IFN- γ , IL-2 termelés elnyomása)
- EBV:** immortalizált B lymphocyták HIV-fertőzés iránt fogékonyak
HIV aktiváló géntermékek (BZLF1, BRLF1, BMLF1, EBNA-2, LMP)
- HHV-8:** KIE2 géntermék aktiválja a HIV LTR-t
CD40 stimuláció CD4, CXCR4 expresszió B lymphocytákon
- Adenovírusok:** HIV-LTR, TATA, tar aktiváló Ad korai géntermékek
- Papovavírusok:** T antigén HIV-LTR aktiváló hatású
- Hepatitis B vírus:** X géntermék HIV-LTR aktiváló hatású (NF- κ B)
- Hepatitis C vírus, Hepatitis G vírus**
- HTLV-I:** tax géntermék HIV-LTR aktiváló hatású (NF- κ B)
- HERV, humán parvovírus B19, vaccinia vírus**

***Transzaktiválás és opportunistá
fertőzések viszonya***

VÍRUS TRANSZAKTIVÁLÁSI LÁNCOK



OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK

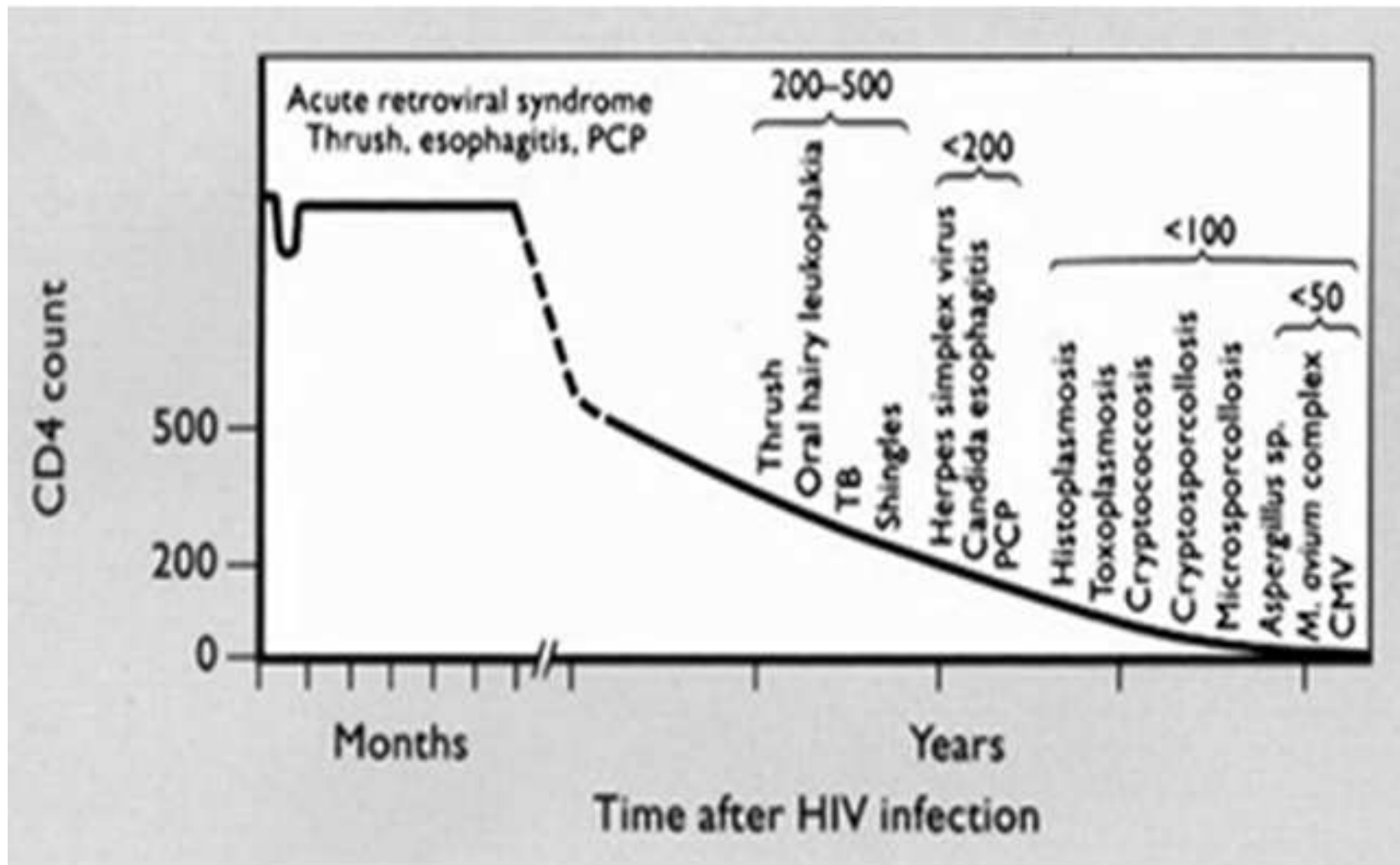


BOSZORKÁNY KÖR



HALÁLOS KOMPLIKÁCIÓK

AIDS: Opportunista fertőzések kialakulása



AIDS: Opportunista fertőzések

Bakteriális (nem Mycobacterium vagy Pneumocystis) eredetű ismétlődő tüdőgyulladások

Candidiasis (bronchusok, trachea, tüdők; oesophagus)

Coccidiomycosis (disseminált vagy extrapulmonáris)

Cryptococcosis (extrapulmonáris)

Cryptosporidiosis (krónikus intestinális, >1 hónap)

Cytomegalovírus betegség (nem a májban, lépben, nyirokcsomókban)

Cytomegalovírus retinitis (látás elvesztése)

Herpes simplex (krónikus fekélyek >1 hónap, bronchitis, pneumonitis, oesophagitis)

Histoplasmosis (disseminált vagy extrapulmonáris)

Isosporiasis (krónikus intestinális >1 hónap)

Kaposi sarcoma

Lymphomák (Burkitt lymphoma, immunoblastos, non-Hodgkin, agyban primér

Méhnyakrák (invazív)

Mycobacterium avium complex vagy M. kansasii (disseminált vagy extrapulmonáris)

Mycobacterium tuberculosis, bármely helyen (tüdőben vagy extrapulmonáris)

Mycobacterium, más vagy azonosítatlan faj (disseminált vagy extrapulmonáris)

Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)

Salmonella septicaemia, recurrent

Toxoplasmosis agyban

HIV Kutatás gyakorlati állatmodelljei

Macska AIDS (FAIDS)

- Egyetlen természetes kisállat modell
- Hasonló pathomechanizmus és klinikai lefolyás
- Emberi kórokozók vagy azok homológjaival fertőzés
- Kissé lassú progresszió

Emse makákó (*Macaca nemestrina*)

- SIV, HHV-6 és esetleg más emberi kórokozókkal fertőzés
- Hasonló pathomechanizmus és klinikai lefolyás
- Kissé lassú progresszió

Csimpánz

- Gyakorlatilag hozzáférhetetlen

Egér modellek

- Mesterkélt (pl. knockout, humanized)
- Rendszertanilag távol álló retrovírusok +/-

15:31 ember-pathogén heterológ vírusok

FIV és SIV modell összehasonlítása

TABLE 6. Comparison of the FIV-cat and SIV-macaque systems as models for AIDS studies

Factor	FIV	SIV	Factor	FIV	SIV
Logistical and operational aspects			In vivo infection		
Risk of contagion for operators	No	Yes	General understanding	Improving	Good
Natural virus-host system	Yes	No	Sexual transmission	?	?
Availability of naturally sick hosts	Abundant	No	Perinatal transmission	Rare	Rare
Supply of animal hosts	Abundant	Scarce	Experimental mucosal transmission	Yes	Yes
Cost of animal hosts	Moderate	High	Replication in CD4 ⁺ T cells	Yes	Yes
Housing and handling of animal hosts	Easy	Complex	Replication in other lymphocytes	?	No
Understanding of host's immune system	Poor	Poor	Replication in macrophages	Yes	Yes
Availability of reagents	Scarce	Good	Replication in dendritic cells	Yes	Yes
Similarity to HIV in:			Early invasion of CNS	Yes	Yes
Viral biology			Antigenemia	Yes	Yes
General understanding	Improving	Good	Antiviral immune responses	Vigorous	Irregular
Availability of infectious molecular clones	Yes	Yes	Antigenic drift	Likely	Yes
Virion morphology and biochemistry	Yes	Yes	Indefinite persistence	Yes	Yes
Percent similarity in nucleotide sequence	Low	About 50%	Increased virus load with progression	Likely	Yes
Genome organization	Partial	Yes	Existence of virulence variants	Yes	Yes
Genetic variation among isolates	Yes	Yes	Induced disease		
Grouping in envelope sequence subtypes	Yes	Yes	General understanding	Good	Good
Major cellular receptor	CD ₉ ? ^a	CD4	Primary disease	Irregular	Irregular
Replicative cycle	?	Yes	Incubation before full-blown pathology	Years	Months
Fusogenic activity	Yes	Yes	Variable clinical progression	Yes	Yes
Presence of linear neutralizing domain in V3	Yes	No	Diseases heralded by CD4 ⁺ T-cell loss	Yes	Yes
Sensitivity to RT inhibitors	Yes	Yes	Secondary and opportunistic infections	Yes	Yes
			Kaposi's sarcoma	No	No
			B-cell lymphomas and other tumors	Yes	Yes
			Neurological manifestations	Yes	Yes
			Wasting	Yes	Yes ⁹
			Exacerbation by cofactors	Yes	?

FIV és HIV összehasonlítása

COMPARATIVE PROPERTIES OF FIV AND HIV

	FIV	HIV
Transmission		
-blood contact	+	+
-mucosal contact	+	+
Target cell		
CD4 ⁺ T cell	+	+
Macrophage	+	+
Dendritic cell	+	+
Subset B cells	+	?
Microglia	+	+
Disease symptoms:		
Oral lesions	+	+
Lymphadenopathy	+	+
Neutropenia	+	+
CD4 T cell depletion	+	+
Hypergammaglobulinemia	+	+
Wasting, diarrhea	+	+
Secondary infections	+	+
CNS lesions	+	+

COMPARATIVE PROPERTIES OF FIV AND HIV

	FIV	HIV
Viral genes encoded		
Gag, Pol, Env, LTRs	+	+
Vif	+	+
Rev/RRE	+	+
Tat/TAR	-	+
Vpr	-	+
Vpu	-	+
OrfA	+	-
DU	+	-
Receptors utilized		
-primary binding receptor		
CD4	-	+
CD134	+	-
Heparans	+	+
-entry receptor		
CXCR4	+	+
CCR5	-	+
-other chemokine receptors	?	+

FIV molekuláris anatómiája

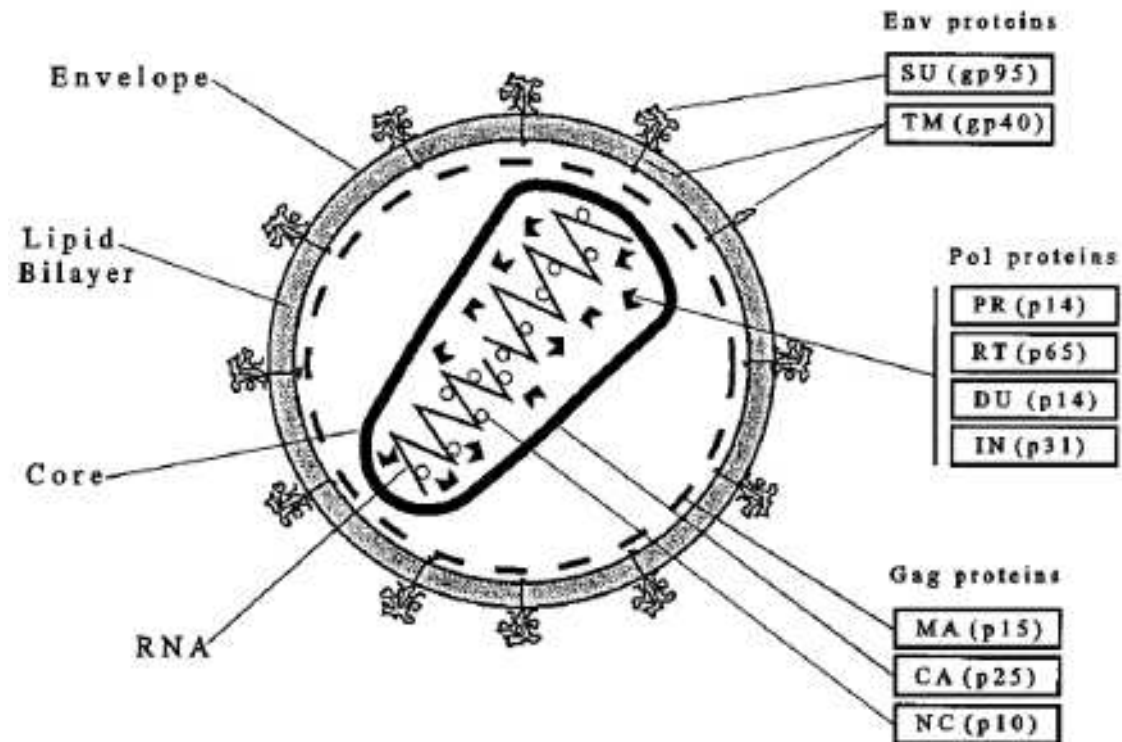
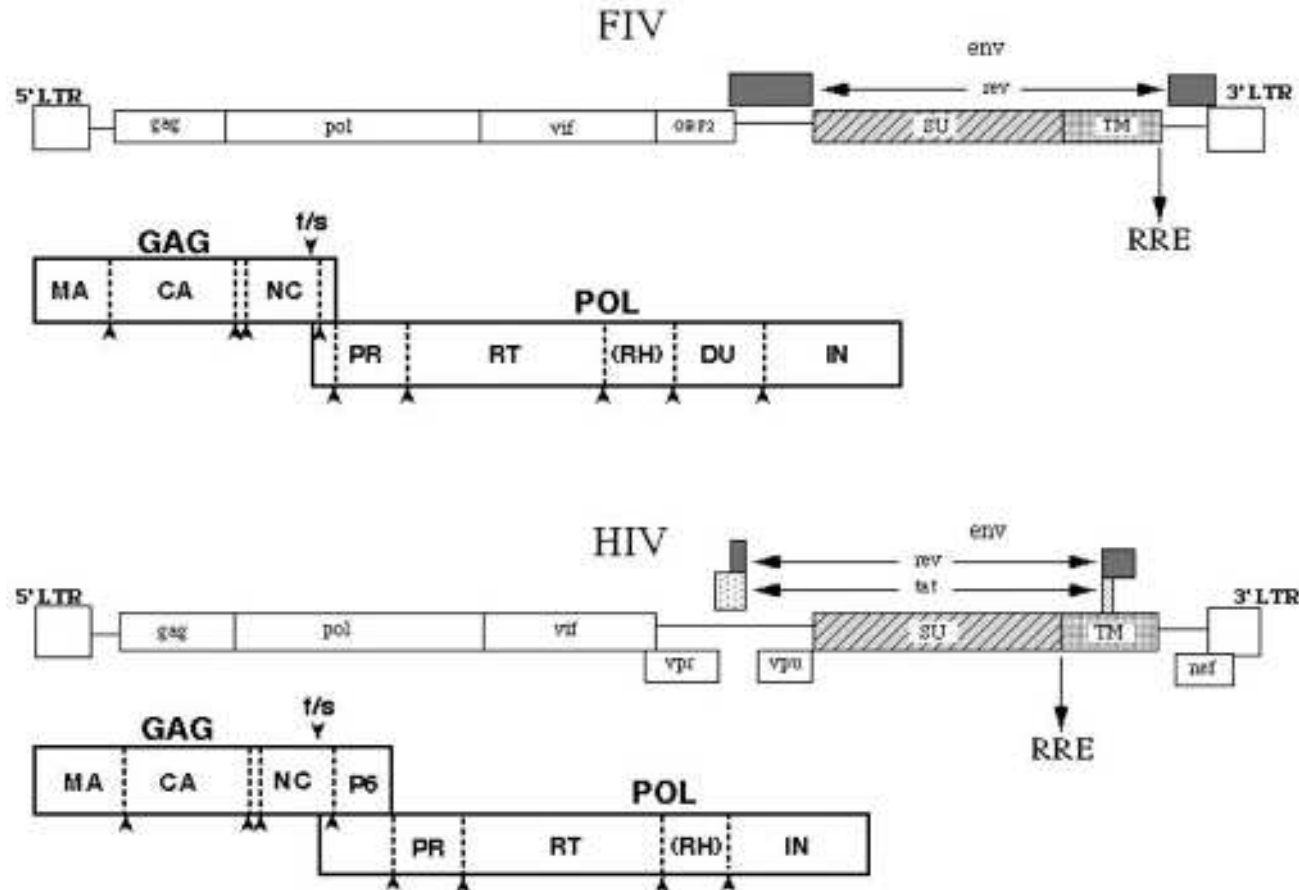


FIG. 1. Molecular anatomy of the FIV virion. Evidence for the presence of the integrase (IN) in the virion is still lacking. MA, matrix; NC, nucleocapsid. For abbreviations of the other viral proteins, see text.

Bendinelli M, et al.

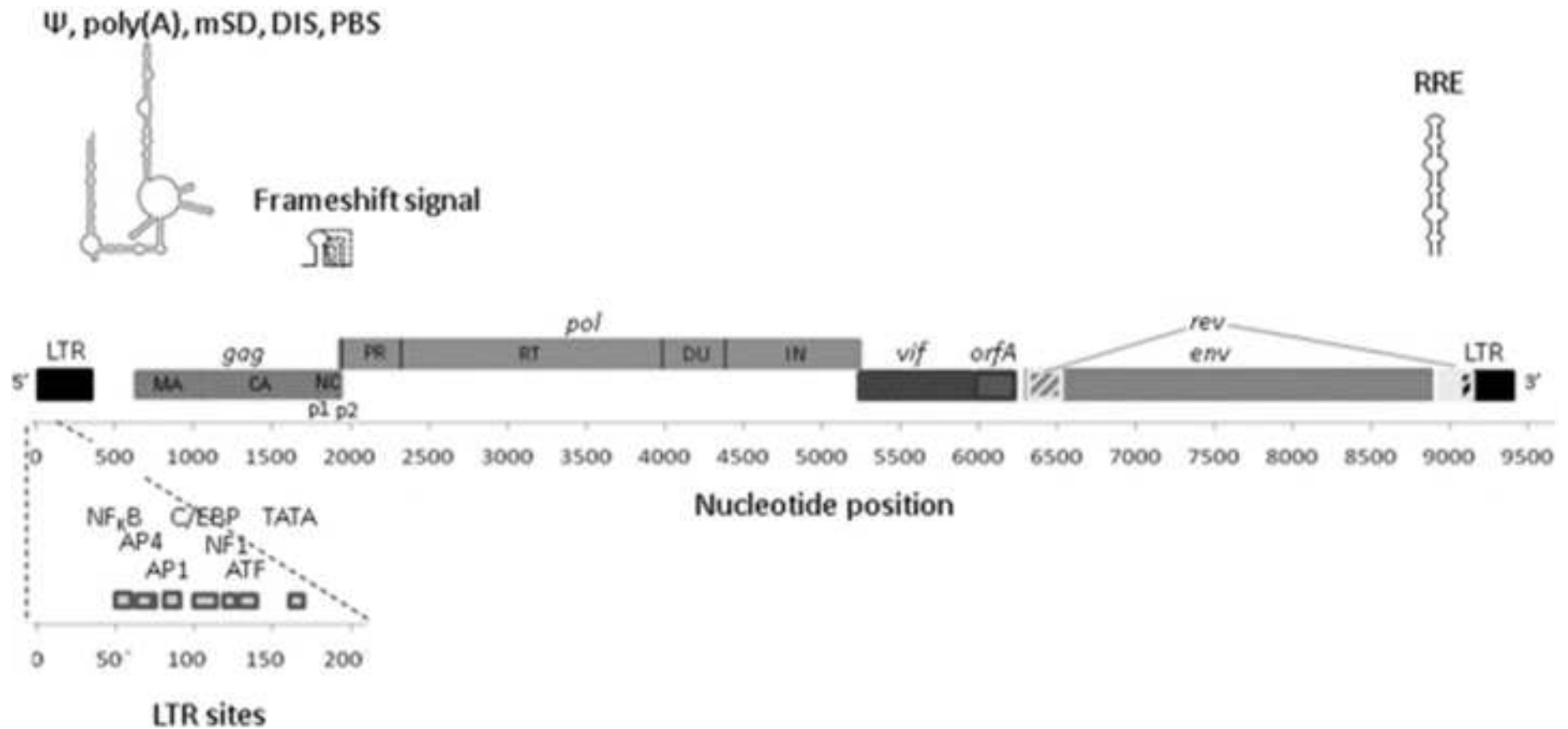
FIV és HIV génszerkezete



Elder. JH., et al. 2008.

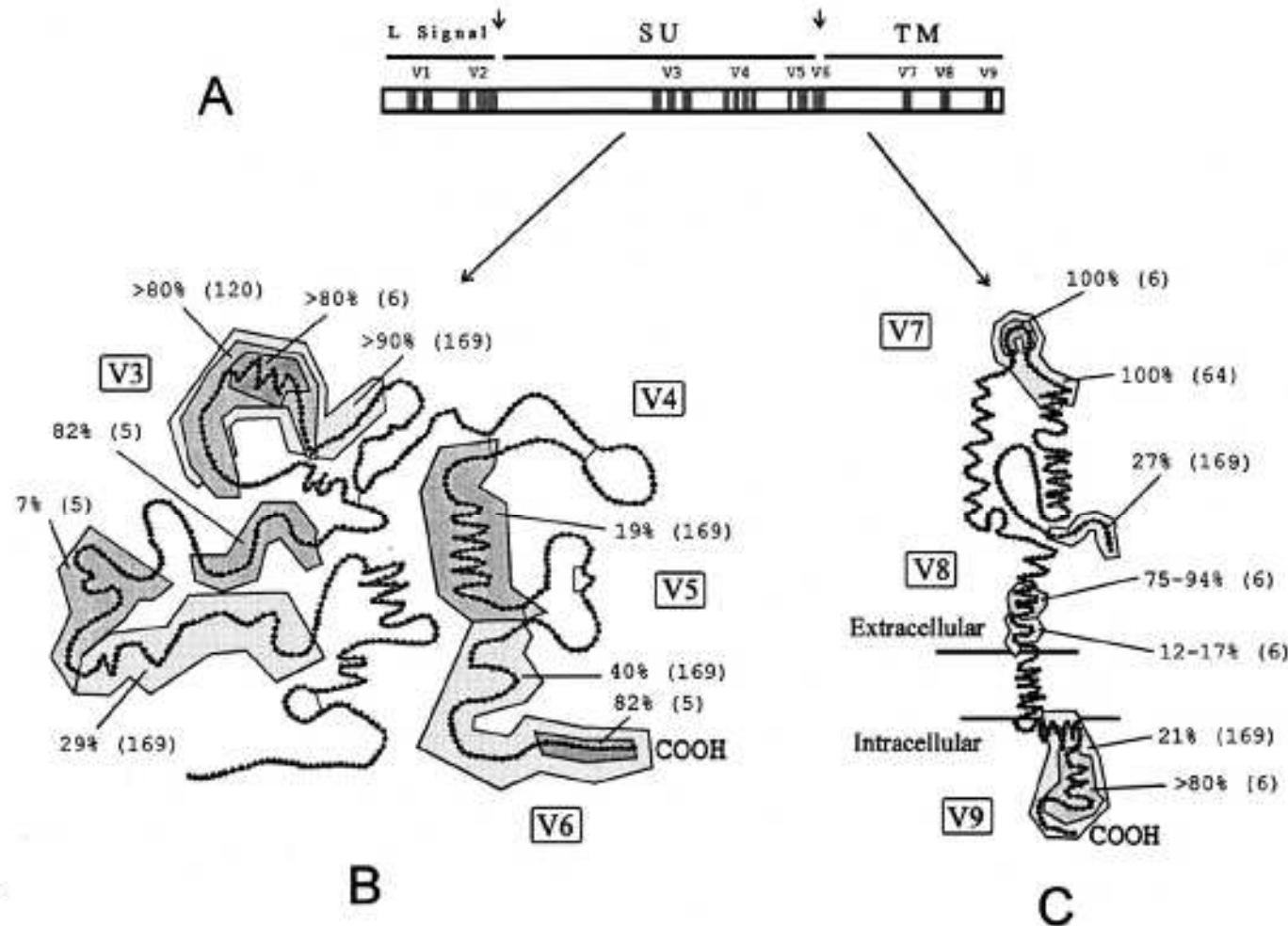
Comparison of the genomic structures of Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV). Diagrams are shown for each virus genome as present in the integrated provirus, with organization of each respective Gag-Pol polyprotein shown below. LTR, long terminal repeat; f/s, frameshift; RRE, rev response element; Orf2, open reading frame 2; Vif, viral infectivity factor

FIV részletes géntérképe



Kenyon JC, et al.

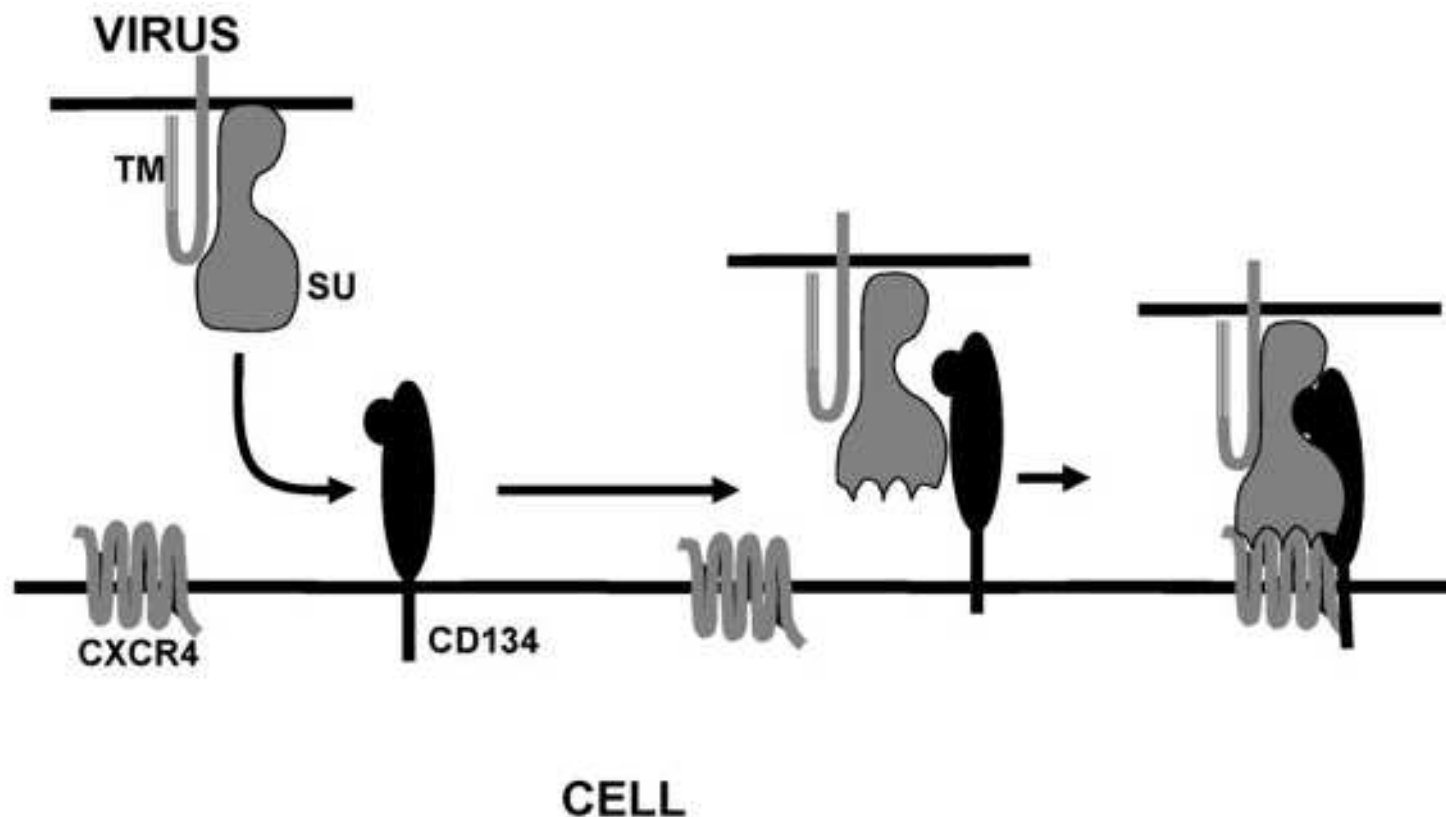
FIV boríték fehérjék



Bendinelli M, et al.

FIG. 2. *env* gene of FIV (A) and schematic structural models of the SU (B) and TM (C) glycoproteins of FIV (modified from reference 170 with permission of the publishers). Shaded segments in panel A represent the variable regions. Shaded boxes in panels B and C indicate the amino acid sequences that have been shown to be recognized by FIV-infected cat sera. The percentages of infected cat sera that reacted with the different regions are also given (references are given in parentheses).

FIV kötődése sejtreceptorhoz



Elder JH, et al. 2008.

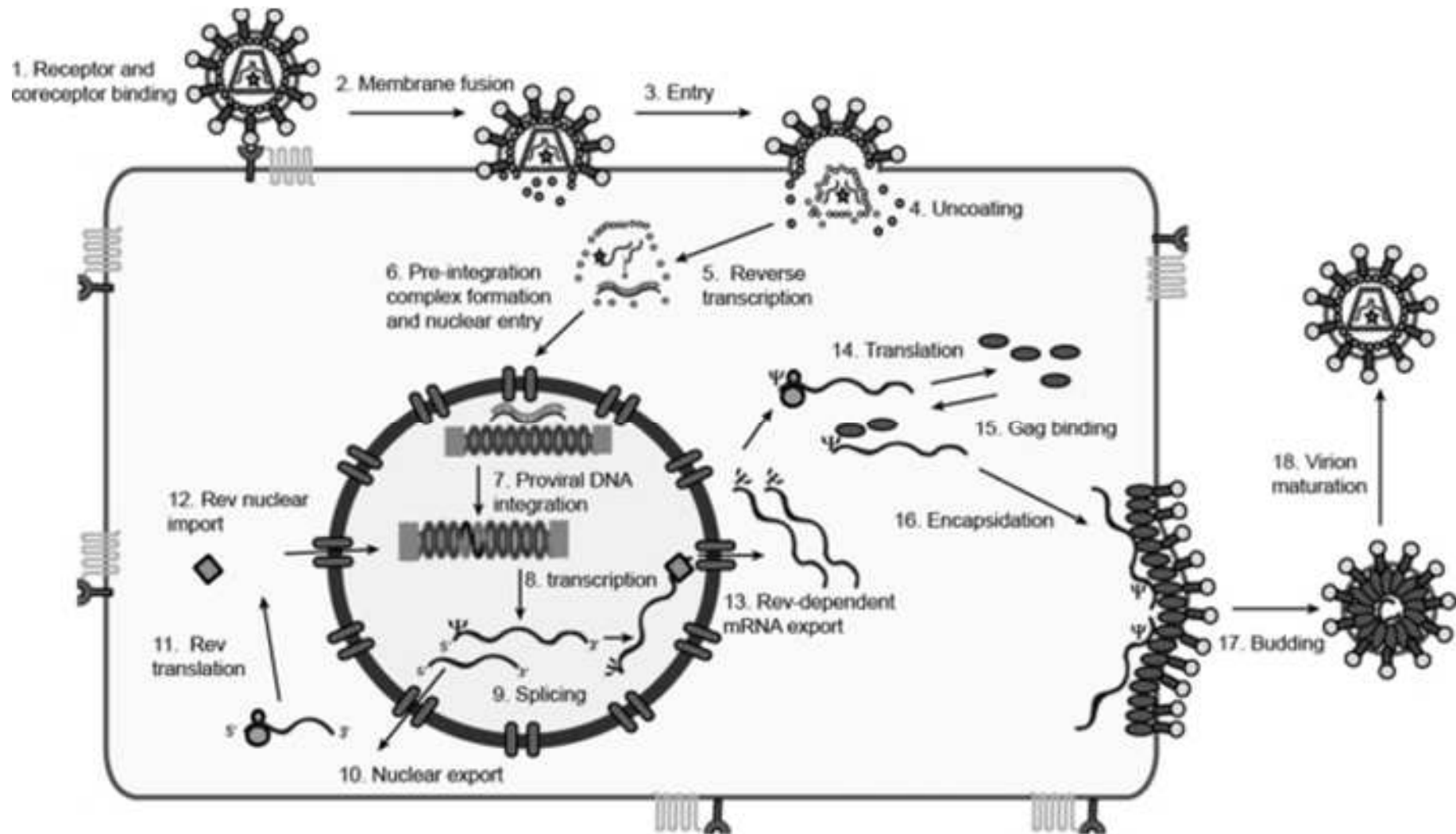
Illustration depicting receptor binding events during FIV infection. Primary binding to CD134 causes a conformational change in the FIV surface glycoprotein (SU), which facilitates higher affinity binding to the chemokine receptor, CXCR4. Subsequent fusion events involving the host cell membrane and the viral transmembrane protein, TM, occur to facilitate virus entry (not shown).

FLV fehérjék szerepe

Table 1. Major functions of the FLV proteins.

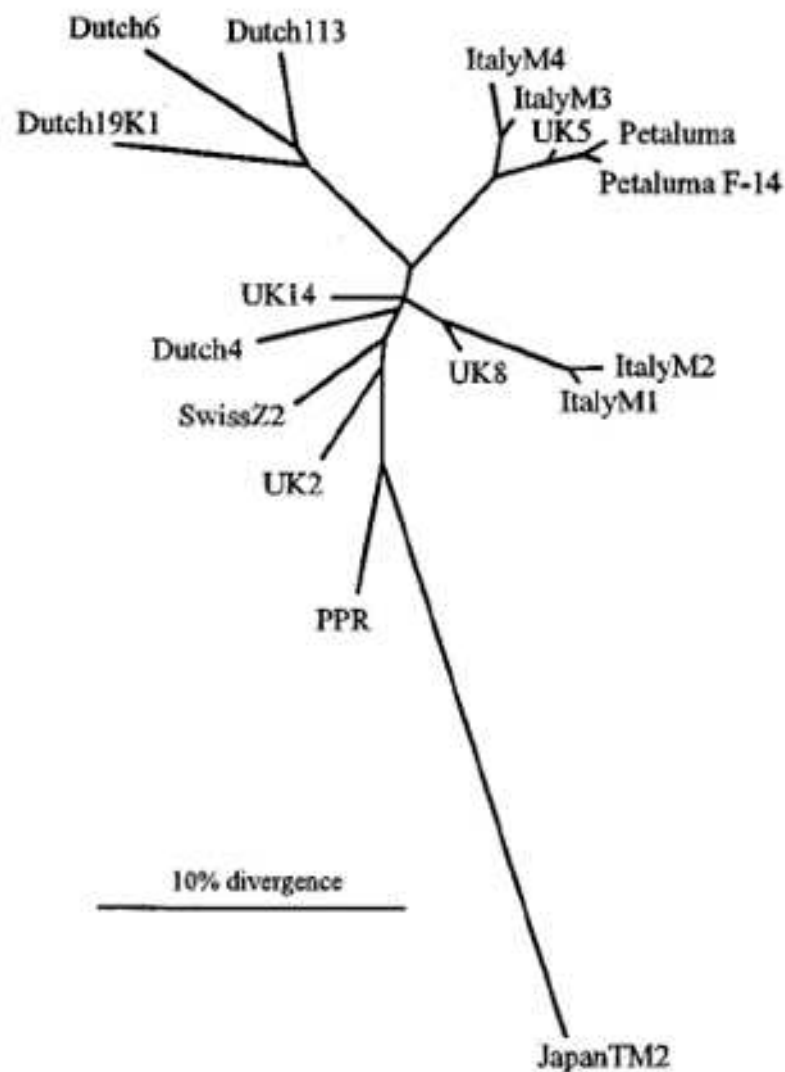
Protein Precursor	Functional Cleavage Products	Major Attributed Functions
Gag	Matrix	Virion structural protein
	Capsid	Virion structural protein
	Nucleocapsid	Binding to viral genome
Pol	Protease	Cleavage of Gag and Gag-Pol precursor proteins, leading to virion maturation
	Reverse Transcriptase	Reverse transcription of the genomic RNA into proviral DNA
	Deoxyuridine triphosphatase	Limitation of uracil misincorporation during reverse transcription
	Integrase	Integration of proviral DNA into host chromosome
Vif		Counteraction of host cell cytidine deaminases
OrfA		Possible roles in transcriptional activation, control of splicing, virion dissemination
Rev		Nuclear export of partially spliced /unspliced RNA transcripts
Env	Surface and transmembrane subunits	Virion attachment and entry into target cells

FIV szaporodása



Kenyon JC, et al.

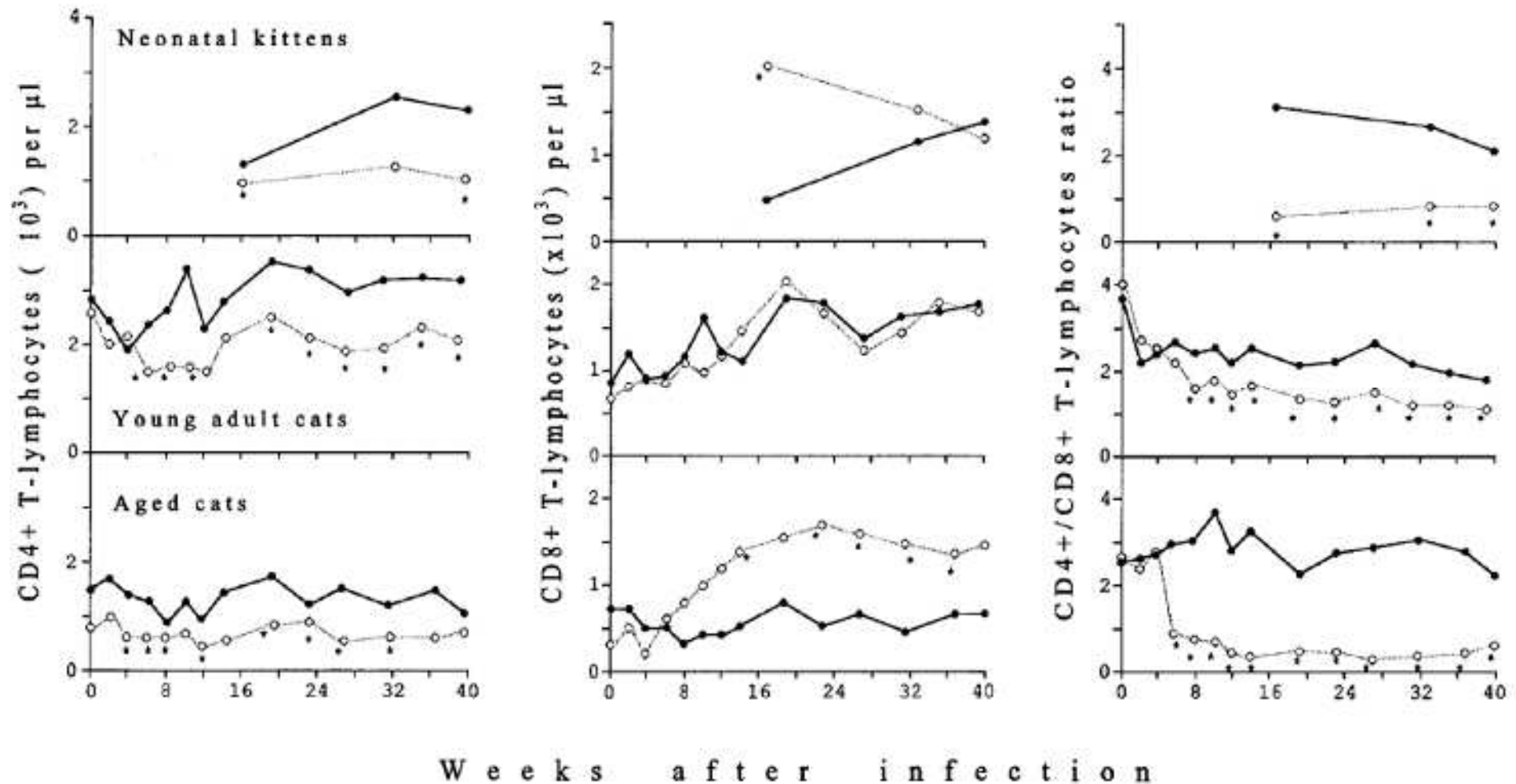
FIV izolátumok rokonsága



Bendinelli M, et al.

FIG. 5. Degree of relatedness among 17 FIV isolates. The maximum-likelihood phylogenetic tree based on 481-bp sequences of the *env* gene is shown (reproduced from reference 197 with permission of the publisher).

FIV fertőzés különböző életkorokban



Bendinelli M. et al.

FIG. 7. Mean absolute CD4⁺ T-lymphocyte counts, mean absolute CD8⁺ T-lymphocyte counts, and mean CD4⁺/CD8⁺ T-lymphocyte ratios of cats infected with FIV at birth, as young adults, or in old age. Datum points with a statistically significant difference between infected (○) and noninfected cats (●) are designated with an asterisk (reproduced from reference 68 with permission of the publisher).

Macska-AIDS stádiumai

TABLE 2. Stages in FIV infection

Stage	Clinical manifestations	Duration
Primary infection	None or transient, usually mild constitutional symptoms	Weeks to months
Asymptomatic carrier	None	Years
PGL ^a	Generalized lymphadenopathy and vague constitutional signs	Months?
ARC	Lymphadenopathy, secondary but not opportunistic chronic infections, weight loss of <20%	Months to years
FAIDS	Severe secondary and opportunistic chronic infections, tumors, wasting	Months

^a PGL, persistent generalized lymphadenopathy.

Bendinelli M, et al.

Table 1
Summary of literature reporting FIV-associated neoplasms.

Tumor type	Incidence of tumor type in FIV+ animals ^a	Site of neoplasia
Lymphoma:		
B cell	35/50 (70%)	Mediastinal (16%), alimentary (50%), renal (30%), nodal (38%), atypical (20%), blood (6%)
	7/8 (87%)	Kidney (3), hepatic (5), intestine (3), CNS (3), LN (3), lung (1), bone marrow (1), eye/heart/spleen (1)
	3/5 (60%)	Alimentary (2), renal (2), mesenteric LN (2), hepatic (2), lung (1)
	2/5 (40%)	Multicentric (1), alimentary (1)
	1/2 (50%)	–
T cell	13/50 (26%)	Mediastinal (16%), alimentary (50%), renal (30%), nodal (38%), atypical (20%), blood (6%)
	1/5 (20%)	Hepatosplenic
	1/2 (50%)	Multicentric (3), alimentary (1)
Non-B/non-T cell	2/50 (4%)	–
	2/5 (40%)	Thymic/mediastinal
Non-typed lymphoma	3/4 (75%)	–
	5/18 (27%)	Mandibular LN (1), mesenteric LN (1), kidney (1), liver (1), periorbital area (1)
	3/6 (50%)	–
	3/3 (100%)	Bone marrow (1), renal (2)
	2/2	–
Mast cell tumor	1/5 (20%)	Skin, spleen, mediastinal LN, bone marrow
Fibrosarcoma	1/4 (25%)	Periosteal
Squamous cell carcinoma	1/8 (12%)	Digit
	7/18 (39%)	Sublingual (2), mandible (2), nasal planum (3)
Myeloproliferative disease	5/18 (27%)	Bone marrow
	2/6 (33%)	Bone marrow
Mammary tumor	1/6 (16%)	Mammary tissue
Case reports:		
B cell lymphoma	2/2	Alimentary (1), hepatic/LN/diaphragm/omentum (1)
B cell lymphoma	1/1	Multicentric
B cell lymphoma	1/1	Renal/hepatic
B cell lymphoma	1/1	Renal
Non-typed lymphoma	1/1	Spine
Mast cell tumor	1/1	Right hock
Mast cell tumor	1/1	–

^a Incidence of specific tumor type examined in the cited study from FIV-positive individuals with neoplasia.

HIV ellenes gyógyszerek hatása FIV-re in vitro

TABLE 3. Established and potential anti-AIDS compounds tested for anti-FIV activity in vitro

Compound	Parameter(s) examined	Result	Reference(s)
HP 0.35 ^a	FIV replication in PBMC	Inhibition	73
AZT	FIV replication in thymocytes	Inhibition	48
	Cell killing	Inhibition	
	FIV replication in lymphoblastoid cells	Inhibition	222
	Cell killing	Inhibition	
PMEA ^c	Fusogenic activity ^b	No effect	137
	FIV replication in lymphoblastoid cells	Inhibition	
	FIV replication in thymocytes	Inhibition	
	FIV replication in CrFK cells	Inhibition	
ddI	FIV replication in lymphoblastoid cells	Inhibition	222
	Cell killing	Inhibition	
	Fusogenic activity	No effect	
ddA	FIV replication in CrFK cells	Inhibition	37
Pradimicina A	FIV replication in lymphoblastoid cells	Inhibition	222
	Cell killing	Inhibition	
	Fusogenic activity	Inhibition	
Heparin	FIV replication in lymphoblastoid cells	Inhibition	222
	Cell killing	Inhibition	
	Fusogenic activity	No effect	
Dextran sulfate 5,000 molecular wt	FIV antigen expression in lymphoblastoid cells	Inhibition	222
	Cell killing	Inhibition	
	Fusogenic activity	Inhibition	
500,000 molecular wt	FIV antigen expression in lymphoblastoid cells	Inhibition	222
	Cell killing	Inhibition	
	Fusogenic activity	Inhibition	
4-Amino-3,6-disulfonato-1,8-naphthalimide	FIV replication in lymphoid cells	Inhibition	196
ddCTP, encapsulated in cat erythrocytes	FIV replication in macrophages	Inhibition	127, 128
Derivatives of 4-amino-3,6-disulfonato-1	FIV replication in CrFK cells	Inhibition	196
8-Naphthalimide	Cell killing	Inhibition	196

^a Cephalosporin degradation product.

^b Determined by coculturing FIV-infected cells with human T-cell lymphotropic virus type 1-positive human MT-2 cells.

^c PMEA, 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine.

HIV ellenes gyógyszerek hatása FIV-re in vivo

TABLE 4. Established and potential anti-AIDS compounds tested for anti-FIV activity in vivo

Compound	Parameter(s) examined	Result	Reference(s)
AZT	Clinical symptoms CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio	Improvement Improvement	79
AZT	FIV burden in plasma FIV burden in PBMC	Transient reduction No effect	137
AZT, started before infection	Circulating CD4 ⁺ cells FIV burden in PBMC	Slowed decline Reduced	107
PMEA ^a	Clinical symptoms CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio	Improvement Improvement	79
PMEA, started before infection	FIV burden in PBMC Clinical symptoms	Reduction Improvement	48
PMEA, started before infection	FIV burden in PBMC	Reduction	179
Complex mannan polymer acemannan	Clinical symptoms Hematological parameters	Improvement Improvement	260
Cyclosporine	FIV burden in plasma FIV burden in PBMC	Transient reduction, followed by increase No effect	137
ddCTP, encapsulated in cat erythrocytes	FIV burden in macrophages FIV antigen-positive PBMC	Reduction Reduction	127, 128

^a PMEA, 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine.

FIV ellenes vakcinálási kísérletek

TABLE 5. Vaccination experiments performed with FIV

Vaccine	Challenge ^a	Protection		Reference(s) ^b
		Homologous	Heterologous	
Paraformaldehyde-fixed infected cells	Parenteral	Yes	ND ^c	257
Paraformaldehyde-inactivated cell-free pelleted whole virus	Parenteral	Yes	ND	257
Detergent-disrupted, gradient-purified, envelope-depleted virus	Parenteral	No	ND	88
Recombinant p24	Parenteral	No	ND	88
Glutaraldehyde- or beta-propiolactone-fixed infected cells	Parenteral	No	ND	86, 88
Paraformaldehyde-fixed infected cells	Parenteral	Yes	Yes	256
Paraformaldehyde-inactivated cell-free pelleted whole virus	Parenteral	Yes	Yes	256
Paraformaldehyde-fixed infected cells	Parenteral	Yes	Yes	76
Paraformaldehyde-fixed infected cells	Mucosal	No	No	76
Paraformaldehyde-fixed infected cells	Parenteral	Yes	No	89
Recombinant <i>env</i> gene product (<i>Escherichia coli</i>)	Parenteral	ND	No	125
Recombinant <i>env</i> gene product (baculovirus)	Parenteral	No	No	125
Paraformaldehyde-fixed infected cells or whole virus	Mucosal	Partial	ND	188
Paraformaldehyde-fixed infected cells	Parenteral	No	ND	242
Synthetic peptide of <i>env</i> V3 region	Parenteral	No	ND	121

^a Challenge was usually performed with 10 to 20 50% cat infectious doses.

^b Because this is a rapidly growing field, extensive reference is made to recently presented abstracts.

^c ND, not determined.

Bendinelli M, et al.

FIV társfertőzések kockázati tényezői

FIV: virulens törzsek

Macskák: Nem – kandúrok (harapás, nyál)

Kor

Életmód

kedvenc

zárt

kijáró

csavargó

Földrajzilag változó társfertőzések

vektorok

paraziták, férgek

újonnan behurcolt társfertőzések

(tenyészetek, nemzeti parkok)

Egyes társfertőzések hajlamosítanak további fertőzésekre

FIV: *Leishmania*, *mycoplasma*, gombák, koronavírus

FeLV: *Bartonella henselae*

VESZÉLYEZTETETT NAGYMACSKÁKBAN HASONLÓ PROBLÉMÁK!

Kettős és többes vírusfertőzések vizsgálata macskákban

Az epidemiológia keresztútjai

In vitro modell – AIDS/FAIDS

In vivo modell – AIDS/FAIDS

Macskák és gazdáik reverz zoonosis ill. zoonosis fertőzései

- Különös tekintettel immunszuppresszált gazdákra nézve

Macskák betegségeinek oki szerepe (immunszuppresszió, daganatok)

- FIV/FelV differenciál diagnosztikája

Macskák betegségeinek kezelése és gyógyítása

HIV gyógyszeres kezelés és vaccinálás kipróbálása

(FIV gyógyszeres kezelés és vaccinálás?)

Veszélyeztetett nagymacskákban preventio, diagnosztika, kezelés

A FIV és FHV-1 kölcsönhatásai

FHV-1: 1-es típusú macska herpesvírus

Kísérleti SPF macskák előzetes FIV fertőzése + FHV-1 felülfertőzés

- Súlyosabb herpesvírus-specifikus tünetek
- Tünetmentes FHV-1 ürítés és betegség tartama: nincs különbség
- IL-2R kifejeződés csökkenése
- MHC-II antigén termelés fokozódása
- **Átmeneti súlyos neutrophilia és lymphopenia**
- **- mind CD4+ mind CD8+ sejtek számának csökkenése**
- FHV-1 elleni gátolt IgM termelés, de IgG termelés változatlan
- Con-A és PWM indukálta lymphocytá blastogenesis átmenetileg csökken
 - PWM indukálta válasz hosszú idő alatt normalizálódik
 - FHV-1 antigénekre hosszabb ideig elnyújtott lymphocytá proliferáció
- FIV ellenes IgG termelésben nincs változás

FIV és FHV-1 közötti kölcsönhatások

FHV-1: Zárt tenyészetek > szabadon élő macskafélék

légúti fertőzések, uveitis (de gingivitis, retinitis nem)

T sejteket fertőz

FHV-1 + *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae* → uveitis

FHV-1 infectio/transfectio + FIV-LTR co-transfectio

Crandell feline kidney (CrFK) vagy

Felis catus whole fetus 4 /fcwf-4/ sejtekben

Produktív coinfectio

FIV: Orf-A ↔ HIV: tat

- FHV-1 ICP4 által aktivált FIV-LTR szekvenciák:
- -124 és -79, -63 és -23, 32 – 21, C/ EBP
mutáció: aktiválás és gátlás is lehet
- FHV-1, pseudorabies vírus (PRV), ló herpesvírus 1-es típusa (EHV-1)
szintetikus ICP4 homológjai gátolják a FIV-LTR aktiválódását
- Primér FHV-1 fertőzés aktiválhatja a FIV-et *in vivo*
- FHV-1 és *T. gondii* vagy *Bartonella henselae* együttes fertőzések
- **Más herpesvírusok FIV aktiváló szerepe???**

Macska adenovírus (FeAdV) és FIV kölcsönhatásainak lehetséges vizsgálata

In vivo és in vitro modellben FIV + FeAdV kölcsönhatás vizsgálható

Eddigi tanulmányok:

Macskák székletében adenovírus hexon DNS vizsgálata

(Lakatos B. et al. Magy. Állato. Lapja 119, 517, 1997)

- PCR pozitív székletminta tenyésztése HeLa sejteken
- - izolálás, identifikálás (IF, PCR, EM): FeAdV
- - emberi, majom, macska, sertés sejtekben szaporodás
(Ongrádi J. Am. J. Vet. Res. 60, 1463, 1999)
- - Hexon és fiber szekvenálása: HAdV-1 rokonság, de több mutáció!
(Pring-Akerblom, P., Ongrádi, J. GenBank Accession Number: AY512566
Pring-Akerblom, P., Ongrádi, J. GenBank Accession Number: AY518270)

FeAdV

Antitestek előfordulása macskákban

- **Európai** kijáró macskák: 9.8 – 20.3%
(Lakatos B., et al.: Magy. Állato. Lapja 51 (CXVIII), 543, 1996)
- **USA** kijáró macskák: 26% (Ongrádi et al. nem közölte)
- FIV sorozatos átoltásával SPF macskákban: 4/5
(Ongrádi J. et al.: In: HIV infection. Ed: K. Shaliendra Saxena, InTech, Rijeka, Croatia, 2012. In press)

FeAdV DNS kimutatása emberben

- **Japán:** kisgyermekben és macskájában FeAdV fiber és hexon homológ DNS–
- **Brazília:** nasopharyngeális váladékban (1/468) FeAdV hexon homológ DNS)

Gyakorlati felhasználás

- Avemar (FDA engedélyezett rákellenes étrendkiegészítő)
- -FIV replicatio gátlása
- FeAdV replicatiót nem gátolja
(Stercz B. et al: 11th International feline Retrovirus Research Symposium
Leipzig, 26-29 August 2012. Abstract book p. 137-138)

FIV és FeLV kölcsönhatásai

HIV/HTLV együttes fertőzés modellje

FeLV világméretű prevalencia: 1-8%, csökkenő tendencia

- magas prevalencia: Irán 14%, Thaiföld, Portugália: 24-26%
- alacsony prevalencia: Prince Edward Island: 0%

Macska tenyészetekben magasabb vagy alacsonyabb prevalencia

Kandúrokban gyakoribb (sebek ← nyál)

A korral együtt a prevalencia növekszik

Vertikális terjedés előfordulhat

FeLV-A, -B, -C, -D (rekombináció: FeLV-A + többi)

FeLV egymagában: súlyos immunszuppresszió, megrövidült élettartam

Viraemia, csontvelő károsodás (anaemia), daganatok

- FeLV fertőzött macskák FIV felülfertőzése: FIV kópiaszám magas, FAIDS gyors és súlyos lefolyása
- FeLV indukálta malignitások gyakoriak, súlyos leukopenia, CD4/CD8 arány gyorsan eltolódik

FIV + FeLV: kétirányú kölcsönhatás

15:31

FeLV és FIV kórokozó képessége

Table 2. Comparison of clinical signs and their main pathomechanism in feline leukemia virus-(FeLV-) infected and feline immunodeficiency virus-(FIV-) infected cats

Clinical syndrome	FeLV	FIV
Tumors	62-times as likely as in non-infected cats, direct role of FeLV, mainly T-cell lymphoma	5-times as likely as in non-infected cats, indirect role of FIV, mainly B-cell lymphoma
Bone marrow suppression	common, anemia, thrombocytopenia, neutropenia, pancytopenia, primary infection of bone marrow precursor cells and stroma cells	rare, mainly neutropenia, soluble factors inhibiting bone marrow function
Neurologic disorders	rare, direct influence of the virus, lymphoma and neurotoxic effects (of FeLV envelope glycoprotein)	rare, direct influence of the virus (specific FIV strains), impairment of astrocyte function
Immunodeficiency	common, several mechanisms, e.g., replication of virus in all bone marrow cells (including neutrophils), changes in cytokine pattern	common, several mechanisms, e.g., decrease in CD4 ⁺ cells, changes in cytokine pattern
Immune-mediated diseases	rare, e.g., immune-mediated hemolytic anemia	sometimes, hyperglobulinemia common with immune complex deposition leading to e.g., glomerulonephritis and uveitis
Stomatitis	common, multi-factorial disease	very common, multi-factorial disease

Hartmann K.

15:31

Együttes listeria és FIV fertőzés

***Listeria monocytogenes* (ember, macska)**

- Természetes immunitás gátlása

FIV fertőzött SPF macskák Listeria fertőzése

- Természetes ölüsejtek (NK), NKT, CD4+, CD8+ sejtek száma nem nőtt, apoptosis gyakoribb volt, Treg sejtszám nem változott
- Listeria fertőzés lassúbb eliminálása
- Langerhans sejtek száma változatlan, de IL-15 termelésük csökkent (NK aktivitás gátlása, anergia)

Következtetés

***Listeria monocytogenes* gátolja a primér retrovírus fertőzés elleni természetes immunitást → elősegíti FIV vagy HIV szóródását a szervezetben**

Macska haemoplasma és FIV

Emberi mycoplasma fertőzés → transzaktiválja a HIV-t

- Genitális *Mycoplasma hominis* fertőzés (pl. bakteriális vaginózis)
→ könnyebb HIV fertőzés → direkt HIV transzaktiválás (NF-κB, AP-1)

Macska haemotróp mycoplasma (haemoplasma)

M. haemofelis (MH), *Candidatus Mycoplasma haemominutus* (CMH),
Ca. M. turicensis (CMT)

CMH fertőzés hajlamosít FIV fertőzésre

FIV negatív macskák: CMH + MH

MH fertőzés nincs összefüggésben: tenyészet, nem, kor, klinikai állapot,
kedvenc/kijáró állat, vektorok (kullancs, bolha)

FIV pozitív macskák: MH, CMH, CMT

FIV/FeLV fertőzésben CMH anaemiát okoz (gyenge akut fázis reakció)

Kockázati tényező: kandúrok

Macskaharapás: MH + *Bartonella henselae* fertőzés

HIV fertőzött férfi: MH és *Bartonella henselae* co-infectio

SLE, anaemiás beteg: macska haemoplasma fertőzés

Macskák és kutyák: azonos szintű mycoplasma prevalencia

Macska mycobacterium és FLV fertőzés

Emberben HIV és agresszív mycobacterium fertőzések
(Fekete-Afrika!)

- sejtes immunitás gyengülése
- a mycobacteriumok vizsgálata nehézkes

***M. bovis, M. avium, M. microti*: emberben és macskában is!**

A jövőben érdemes lenne az együttthatást tanulmányozni!

FIV és Gram negatív baktériumok

HIV vagy FIV fertőzés in vivo →

macrophagok CXCL10 termelése fokozódik → agykárosodás

LPS csökkenti a CXCL10 termelést →

HIV vagy FIV neurovirulenciájának csökkenése

HHV-6A → cytokin vihar → HIV-1 transzaktiválásának fokozása

HHV-6A + LPS → megváltozott cytokin mintázat →

HIV-1 transzaktiválásának csökkenése

Biológiai jelentőség?

FIV és gombás fertőzések

Emberben és macskában egyaránt fertőzést okozhat:

Cryptococcus, Malassezia, Microsporum

	Microsporum gypseum / M. canis	Malassezia sp.	CD4 / CD8 arány
FIV – macska:	8,0%	28,6%	normális
FIV + macska:	8,5%	84,0%	alacsony

Kockázati tényezők: rossz helyi celluláris immunitás a bőrben

gombafertőzés elsődleges → FIV fertőzés elősegítése

FIV fertőzöttség → gombafertőzés megtelepedése

HIV-fertőzöttek bőrgombás fertőzéseinek vizsgálatára alkalmas modell

Macskák paraziták fertőzései

Macskák paraziták fertőzésének kockázati tényezői:

Más állatfajokkal érintkezés, nem szakszerű tenyésztés, kontaminált táplálék és tej, idős kor, vidéki illetve városi környezet

	Toxoplasma gondii	Leishmania sp.
	prevalencia	
Vidék	27,2%	
Város	10,4%	
Utcára kiengedett	17,1%	4,2%
Patkányokkal kapcsolat	19,6%	
Házilagos táplálék/tej	27,2%	

(Brazília; FIV/FeLV, *Neospora caninum* mentes állatok)

FIV és a parazitás fertőzések prevalenciája (%)

	Olaszország	Portugália	Kanada	Thaiföld	Kairó	Irán
FIV	6,6	10,2	5,2	20,1	33,9	19,2
FeLV	3,8	7,1	3,1	24,5	4,6	14,2
TG	30,5	24,2	29,8	10,1**	95,5***	32,1*****
Dirofilaria immitis	-	-	-	4,6	3,4	-
Egyéb	-	31,0*	-	-	****	-

* *Toxocara cati*, *Isospora felis*, *Ankylostoma stenocephalia*, *Toxascaris leonina*

**** TG seropozitivitás: 42,9% legalább egy további fertőzés (FIV/FeLV/bélparazita)**

*** Magas TG-antitest szint (> 1:640) : 57,4%

Oocyta ürítés (> 1:256)

**** Ürítés: Toxocara cati peték 37%
Cystoisospora felis peték 14%
Taenia sp. ízek 15%

Gyakori a többes parazita / féreg ürítés

******* TG hordozó macskák primér FIV vagy FeLV fertőzése → immunsuppresszió → stressz → TG ürítés**

Macskák FIV és parazitás fertőzései

FIV– macskák: celluláris immunitás féken tartja a *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*) fertőzést

FIV és / vagy FeLV fertőzés: Leishmania reaktiválódás

FIV- macskák: Leishmania + TG fertőzés együtt: nem szignifikáns

FIV+ macskák: Leishmania + TG fertőzés együtt: szignifikáns összefüggés

FIV és / vagy FeLV fertőzés: aktiválja a lappangó parazitás fertőzéseket

A macskák együttes fertőzése növeli az ember számára a zoonosis veszélyét!

FIV és paraziták együttes immunológiai hatásai

FIV+ parazita fertőzés → súlyosabb cytokin termelési zavar

FIV– TG fertőzés: fokozott IFN- γ , IL-2 és IL-12 termelés

FIV+ TG fertőzés: fokozott IFN- γ és IL-10, de változatlan IL-2 és IL-12 termelés

Hasonló eltérések FIV+ macskák Leishmania fertőzései esetén is

Lehetőségek: együttes fertőzéseket követő cytokin / chemokin dysregulatio vizsgálata kísérleti állatokban
sőt: magzatokban (veleszületett HIV fertőzés modellezése)

FIV, FeLV és heterológ mikroba fertőzések diagnosztikája

FIV: p24, p15 antigén – ELISA

Verifikáció: WB, IFA

FIV+ macska újszülöttjei (tej):

Vakcinált macskák + újszülöttjeik (tej)

} PCR alapú vizsgálatok
(szubtípus differenciálás lehetséges)

FeLV: p27 core antigen (fehérvérsejtekben) – ELISA

Verifikáció: IFA, PCR

FeLV+ macska újszülöttjei

Vakcinált macskák újszülöttjei

} p27 antigén

FHV-1: antigén és/vagy antitest kimutatás: ELISA

Egyéb fertőzések: rutin diagnosztikai eljárások

Szükséges: állatok áthelyezése, nagymacskák, immunkárosodott gazdák

Nehézségek: tulajdonosok vonakodnak a vizsgálatoktól

Jövő: multiplex PCR

„gene array” (DNS szinten)

FIV , FeLV és heterológ mikroba fertőzések megelőzése

Nemzeti és nemzetközi ajánlások – ellentmondók

International Vaccination Guidelines Group (IVGG)

European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD)

World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)

American Association of Feline Practitioners (AAFP)

gyártó cégek

„Core” vakcinák: FHV-1, FCV, FPV

súlyos, világszerte elterjedt fertőzésekkel szemben

újszülött macskáknak és többszöri emlékeztető oltás

„Non-core” vakcinák: földrajzi, élet, tartási körülményektől függő

FIV – vad A vagy B törzsek ellen bizonytalan hatás

FeLV – kijáró macskáknak feltétlenül

Fertőtlenítő szerek erőteljes hatása

Retrovírus fertőzött macskák nem vihetőek be fertőző ill. immunszuppresszált betegek

kórtermébe

Macskatulajdonosok, állatorvosok – nem ismerik, nem tartják be az ajánlásokat

HIV ellenes vakcinálás modellje FAIDS

FIV: emberi génterápia céljára vektor lehet

15:31

Ajánlott irodalom

Ongrádi J., Stercz B., Kövesdi V., Nagy K., Pistello M.

Interaction of FIV with heterologous microbes in the feline AIDS model

In: HIV infection. Ed: K. Shaliendra Saxena

InTech, Rijeka, Croatia, 2012

ISBN: 980-953-307-754-8

In press