

Zespół nabytego niedoboru odporności była

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Niedobory odporności i związane z nimi choroby ludzi oraz zwierząt są znane od dawna. Ale dopiero pojawienie się epidemii zespołu nabytego niedoboru odporności (acquired immune deficiency syndrome – AIDS) u ludzi zintensyfikowało badania nad przyczynami i mechanizmami niedoborów immunologicznych (**tab. 1**).

Wykazano, że pierwotne (wrodzone) niedobory odporności są efektem defektów genetycznych, podczas gdy niedobory wtórne (nabyte) są skutkiem działania czynników zewnętrznych (głód, zatrucia) lub współistnienia innych chorób. We wrodzonych niedoborach odporności defekty dotyczą limfocytów B, limfocytów T, fagocytów,

składników dopełniacza, względnie kilku rodzajów komórek odpornościowych.

Wśród niedoborów immunologicznych nabytych jedną z najczęściej spotykanych przyczyn zmniejszenia odporności, oprócz niedożywienia i intoksykacji, są zakażenia wirusowe. W niedoborach kalorycznych najbardziej upośledzone są funkcje fagocytarne, produkcja cytokin i SIgA oraz dopełniacza. Czynność układu immunologicznego również ulega osłabieniu w chorobach nowotworowych, gruźlicy, przewlekłych chorobach nerek, w efekcie działania czynników jatrogennych (terapia lekami immunosupresyjnymi) i w zatruciach.

Bardzo ważną przyczyną niedoborów immunologicznych nabytych są czynniki

zakaźne, u człowieka zakażenie wirusami HIV-1 (human immune deficiency virus), HIV-2 oraz w odrze, gruźnicy i malarii. U zwierząt upośledzenie czynności układu immunologicznego jest efektem zakażenia wirusami z grupy VI (ssRNA-RT) z rodziny Retroviridae, rodzaju Lentivirus (1), które są przyczyną niedokrwistości zakaźnej koni (NZK), niedoboru immunologicznego małp (simian immune deficiency virus-SIV), niedoboru immunologicznego kotów (feline immune deficiency virus – FIV). Należą tu też lentiwirusy małych przeżuwaczy (small ruminant lentiviruses – SRLV), wśród nich wirus choroby maedi-visna oraz wirus zapalenia stawów i mózgu kóz (caprine arthritis-encephalitis virus – CAEV; 2), lentiwirus pum, wirus nabytego niedoboru odporności bydła (bovine immune deficiency virus – BIV) oraz wirus choroby Jembrana (Jembrana disease virus – JDV; 3, 4).

Epidemiologia

Przypadki zachorowań krów wśród objawów limfocytozy i ogólnego wyniszczenia zwróciły uwagę pod koniec lat 90. XX w. na podobieństwo tych objawów chorobowych do występujących w zakażeniach u innych gatunków zwierząt i u człowieka na tle zakażenia wirusami wywołującymi wtórne niedobory odporności. Wirus wyizolowany w 1969 r. z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej i tkanki limfaticznej chorych krów w Luizjanie (5) i dwa wirusy na Florydzie początkowo oznaczono jako wirus bydła podobny do wirusa visna

(bovine visna – like virus), a w końcu uznano, na podstawie podobieństwa genetycznego i immunologicznego do wirusa HIV oraz SIV, za odrębny wirus bydła o właściwościach podobnych do wirusa nabytego niedoboru odporności (BIV-like; 6). Ostatecznie określono go jako wirus nabytego niedoboru odporności bydła (bovine immunodeficiency virus – BIV). Wykazuje on wspólne cechy morfologiczne, antygenowe i strukturę genomu z wirusem HIV-1 oraz innymi lentiwirusami. W hodowli komórek płodów bydłych indukuje tworzenie dużych syncytiów, zakażenia jawne oraz zakażenia latentne (7). W oparciu o technikę PCR, Southern blot, hybrydyzację, występowanie prowirusowego DNA oraz charakterystykę białek antygenowych wirusa wykazano, że BIV replikuje się w limfocytach T i B oraz w granulocytach i monocytach. Komórki te pełnią też rolę rezerwuarów wirusa BIV.

Na zakażenie BIV jest wrażliwe wyłącznie bydło, natomiast udało się zakażenie doświadczalne u królików, owiec, kóz, myszy, szczurów i świnek morskich. W jednym przypadku stwierdzono u owcy przebywającej w pomieszczeniu z chorymi krowami obecność przeciwciał przeciwko BIV. Chociaż istnieje możliwość zakażenia hodowli komórek człowieka przez BIV, dotychczas wyklucza się charakter zoonotyczny tego wirusa. Brak charakteru zoonotycznego BIV wyjaśniają Petroski i wsp. (8) oraz Zhang i wsp. (9). Genom lentiwirusów, z wyjątkiem wirusa niedokrwistości zakaźnej koni, indukuje syntezę kompleksu białek vif, który jest konieczny do zakażenia ssaków i replikacji wirusa (8).

Bovine acquired immunodeficiency syndrome

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The purpose of this paper was to present secondary immunological disorder of an infectious origin in cattle. The bovine immunodeficiency virus (BIV), is a lentivirus of the Retroviridae family, which is known to infect cattle worldwide. BIV shares morphological, genetic, antigenic, and biologic properties with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and other lentiviruses including equine infectious anemia virus (EIAV), simian immunodeficiency viruses (SIV), feline immunodeficiency virus (FIV), caprine arthritis encephalitis virus (CAEV), maedi-visna virus and especially with Jembrana disease virus (JDV), the cause of an acute disease in Bali cattle (*Bos javanicus*). Very little is known about BIV impact on animal health status, about pathogenesis of disease and mode of virus transmission. BIV is considered as non-pathogenic in target species. In cattle and buffalos BIV infection is associated with persistent lymphocytosis, lymphoid hyperplasia, neurological disorders, weight loss, diminished milk production and frequent opportunistic bacterial infections.

Although the association of BIV with clinical disease is still controversial it may be suggested that it participates, as a major etiological agent, in bovine acquired immunodeficiency syndrome (BAIS).

Keywords: bovine immunodeficiency virus, lentivirus, molecular biology, animal health.

Tabela 1. Porównanie zespołu nabytego niedoboru odporności u ludzi i bydła

	Zespół nabytego niedoboru odporności u ludzi	Zespół nabytego niedoboru odporności u bydła
Etiologia	lentiwirus HIV-1, HIV-2	lentiwirus BIV
Komórki docelowe wirusa	limfocyty CD4+, głównie Th, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne	limfocyty CD3+, CD4+, CD8+, monocyty, komórki dendrytyczne
CD4/CD8	z reguły spadek poniżej 1	spadek
Patogenność	człowiek	bydło
Transmisja	krew, kontakty seksualne, transplantacje	siara i mleka, krew, nasienie, kontakty bezpośrednie, droga aerozolowa, owady krwiopijne
Okres utajenia	0,5–3 lata lub więcej	kilka lat
Objawy uszkodzenia układu immunologicznego	+	+
Objawy kliniczne	powiększenie węzłów chłonnych, objawy grypopodobne, wyniszczenie	powiększenie węzłów chłonnych, limfocytoza, zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, wyniszczenie, spadek mleczności, zespół porażenia poporodowego
Zakażenia oportunistyczne	bakteryjne, grzybicze	bakteryjne, grzybicze, wirusowe
Choroby wskaźnikowe	zapalenie płuc, grzybica przewodu pokarmowego, nowotwory, mięsak Kaposiego	grzybica skóry, zakażenia bakteryjne racic, błon śluzowych i gruczołu mlekowego, neuropatie, ronienia
Śmiertelność	100% osób nieleczonych	brak danych

Vif wirusa BIV niszczy wyłącznie białka A3 komórek bydła restrykcyjne dla BIV, a nie działa na białka A3 człowieka i przypuszcza się, że dlatego nie jest patogenny dla człowieka (9). BIV nie ma także właściwości onkogennych.

Dotychczas zakażenia wirusem BIV nie łączono z konkretną jednostką chorobową lub z zespołem chorobowym, podobnie jak u człowieka łączy się zakażenie wirusem HIV z AIDS. Zakażeniu wirusem BIV u bydła objawia się uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, limfocytozą, zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (10), postępującym wyniszczeniem, spadkiem mleczności, zespołem porażenia poporodowego (11) i obniżonej blastogenezy limfocytów (12). W każdym przypadku następstwem zakażenia u krów przez BIV jest długo trwająca limfocytoza, spadek masy ciała oraz obecność wtórnych zakażeń spowodowanych przez bakterie oportunistyczne oraz wirusy (13, 14). Króliki zakażone doświadczalnie BIV chorują wśród ciężkich i kończących się śmiercią zaburzeń czynności układu immunologicznego. Zaburzenia o podobnym charakterze występują u ludzi zakażonych wirusem HIV, małą zakażonych wirusem niedoboru immunologicznego małą lub kotów zakażonych wirusem niedoboru immunologicznego kotów.

Zakażenie wywołane przez BIV usposabia bydło nie tylko do zakażeń bakteriami oportunistycznymi, ale też do zakażeń innymi wirusami, np. wirusem białaczki bydła, wirusem choroby błon śluzowych i wirusem zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy. Świadczą o tym często spotykane u tych samych osobników zakażenia wywołane przez BIV i inne wirusy bydła, a także wtórne zakażenia bakteryjne.

Zakażenia bydła przez BIV występują w wielu krajach, dotyczą one w niektórych państwach nawet 90% stad, ale przy niewielkim lub umiarkowanym odsetku seroreagentów w stadach (15). Wyniki badań ogłoszone w 1994 r. dotyczące częstotliwości bydła reagującego na BIV w Kanadzie dotyczące 928 surowic krów z 265 stad w prowincji Ontario wykazały, że w każdym stadzie liczba seroreagentów wahała się od 1 do 13. Przeciwciała przeciwko BIV występowały u 5,5% krów, w 18,1% stad była przynajmniej jedna sztuka reagująca dodatnio (16). Serokonwersja ma zwykle miejsce po 2–4 tygodniach po zakażeniu, przy czym dominuje odpowiedź immunologiczna przeciwko białku kapsydu p26 BIV. W późniejszej fazie choroby najczęściej występuje zakażenie latentne, które charakteryzuje się stałą obecnością prowirusowego DNA w zakażonej komórce oraz brakiem możliwości wyizolowania wirusa.

W Europie zakażenia dotyczą 2,5–10% stad bydła. W Belgii testem immunofluorescencji stwierdzono 4% seroreagentów, przy czym reakcja była słabo dodatnia, w Niemczech 6,6% bydła reagowało w teście ELISA, we Francji 5% w teście Western blot, a w Holandii 1,4% bydła reagowało pozytywnie w teście immunofluorescencji i Western blot. Natomiast w Polsce przeciwciała przeciwko BIV stwierdzono u 5–15% bydła mlecznego, chociaż w niektórych stadach liczba seroreagentów obejmowała 30–40% zwierząt w stadzie (17). W oparciu o badania genomiczne i serologiczne stwierdzono zakażenia wirusem BIV u bydła w USA, Australii, we Włoszech, w Japonii, Korei, Pakistanie i Brazylia (18, 19, 20).

Zakażenie BIV może szerzyć się kilkoma drogami: za pośrednictwem siary i mleka, krwi, kontaktów bezpośrednich drogą aerozolonową i za pośrednictwem owadów krwio pijnych oraz nasienia (21). Występowanie BIV w komórkach krwi umożliwia transmisję wirusa drogą jatrogenną i za pośrednictwem owadów krwio pijnych jako mechanicznych wektorów. Leukocyty nasienia buhajów są ważnym rezerwuarem BIV i dlatego sztuczna inseminacja zanieczyszczonym przez wirus nasieniem jest ważną drogą szerzenia się zakażenia w stadach. Nadal wyklucza się możliwość przeniesienia zakażenia za pośrednictwem transferu zarodków. Możliwy jest natomiast pionowy transfer zakażenia drogą transplacentarną.

Charakterystyka wirusa BIV

Wirus niedoboru odporności bydła (BIV), który można uznać za przyczynę zespołu nabytego braku odporności bydła (bovine acquired immunodeficiency syndrome – BAIDS), nazwanego tak przez analogię do AIDS wywołanego przez wirus HIV, należy do rodziny Retroviridae rodzaju Lentivirus. Linearny genom BIV składa się z dwóch identycznych kopii RNA (ss-RNA) o dodatniej polarności, masie 8960 bp i zawiera trzy geny kodujące białka strukturalne wspólne dla retrowirusów (Gag, Pol, Env) oraz geny regulatorowe kodujące białka regulacyjne (vif – czynnik zakaźności, tat – czynnik aktywujący transkrypcję, re v – regulator ekspresji wirusa, vpy i tmx; 22, 23). Tat reguluje ekspresję wirusa na poziomie transkrypcyjnym. Białka strukturalne Gag stanowią główny składnik kapsydu wirusa i występują w ilości 2000–4000 kopii/winion. Białka Pol odpowiadają za syntezę prowirusowego DNA i jego integrację z DNA komórki gospodarza, podczas gdy składnik SU białka Env umożliwia przyłączenie wirusa do komórki docelowej.

Wirion o kształcie zbliżonym do kuli o średnicy 120–130 nm pokrywa dwuwarstwowa otoczka lipidowa wyposażona w glikoproteinowe wypustki (gp45 i gp100). Białko kapsydu p25 jest głównym białkiem antygenowym BIV. Dwa znane dotychczas izolaty wirusa niedoboru immunologicznego bydła, R29 i FL112, należą do jednego serotypu. Geny retrowirusów mają charakter nieciągły, dzięki czemu BIV charakteryzuje się dużym stopniem zmienności, przy czym nawet u tego samego zwierzęcia mogą występować różne formy wirusa. Liczne punktowe mutacje i delecje występują najczęściej w otwartej ramce kodującej pol i env. Na zmienność genomu wpływa też presja selekcyjna w trakcie replikacji wirusa (24). Zmienność antygenowa umożliwia lentiwirusom unikać kontroli immunologicznej i szybką ich replikację. Białko powierzchniowe otoczki SU ulega częściej zmianom, co ma wpływ na tropizm wirusa (25).

Transkrypcja genów zintegrowanego prowirusa jest regulowana przez LTR (powtarzalną sekwencję końcową), która znajduje się na obydwu końcach prowirusowego DNA wbudowanego w genom komórki. LTR zawiera promotory, induktory i terminatory transkrypcji. Internalizacja BIV-Tat w zakażonych komórkach wpływa na komórki sąsiednie i umożliwia replikację wirusa (26).

Wirus jest wrażliwy na działanie temperatury. Temperatura 470°C działająca przez 30 min oraz pasteuryzacja niska i wysoka inaktywują wirus (27).

Patogeneza

BIV, podobnie jak HIV, zakaża *in vivo* głównie monocyty, makrofagi i limfocyty (28). BIV wykorzystuje limfocyty CD3+, CD4+, CD8+ i komórki $\gamma\delta$ -T oraz B (29). Testem PCR, hybrydyzacją, testem Southern blot i badaniami nad transkryptazą stwierdzono prowirusowy DNA w limfocytach B i monocytach w ostrym stadium zakażenia (30). W rozpoznaniu uczestniczy fragment glikoproteiny otoczkowej gp100 obejmujący wysoce konserwatywne regiony łańcucha karboksylowego. W cytoplazmie zakażonej komórki ma miejsce przepisywanie materiału genetycznego wirusa z RNA na kopie komplementarnego DNA. Na matrycy jednej nici RNA odwrotna transkryptaza (RT) syntetyzuje komplementarną nić DNA, używając tRNA. Do latencji dochodzi, gdy zakażony limfocyt po podziale staje się komórką pamięci i przechodzi w stan spoczynku. Zakażenie latentne może utrzymywać się latami w organizmie bydła oraz bawołów i uaktywnić się pod wpływem stresu.

Ponieważ komórkami aktywnie wytwarzającymi BIV są limfocyty T pomocnicze

(Th), dochodzi do ich niszczenia zarówno bezpośrednio przez wirus, jak i przez limfocyty cytotoksyczne (Tc; 23).

Nadal nie jest jasne, czy zakażenie naturalne wywołane u bydła przez BIV wpływa na stan zdrowia zwierząt. Jednak wyniki zakażeń doświadczalnych świadczą o zmniejszeniu sprawności układu immunologicznego i predyspozycji do rozwoju wtórnych zakażeń. Wieloletnie badania stad bydła mlecznego o dużej liczbie seroreagentów wykazało występowanie wtórnych zakażeń wpływających niekorzystnie na wydajność mleczną, co potwierdza negatywny wpływ zakażenia BIV na zdrowie (31). Przejściowa limfocytoza i obrzęk węzłów chłonnych występuje u cieląt zakażonych szczepem R-29 BIV (10). W oparciu o testy blastogenezy, badanie aktywności neutrofilów i charakter zmian histopatologicznych u zakażonych sztuk wysnuto wniosek, że BIV działa tylko w niewielkim stopniu immunosupresyjnie, a w pewnych sytuacjach całkiem nie wywiera tego działania (32). Obniżenie stosunku CD4/CD8 oraz nasilenie proliferacji limfocytów u cieląt w okresie 2–6 tygodni po zakażeniu BIV (33) przemawia jednak za immunosupresyjnym wpływem zakażenia. Zmniejsza się przy tym nasilenie odpowiedzi immunologicznej na szczepienie wirusem błon śluzowych bydła oraz wirusem wirusowej biegunki bydła. Obniżenie stosunku CD4/CD8 potwierdzają obserwacje Brujeni i wsp. (34) przeprowadzone na krowach rasy holenderskiej. U zakażonych krów stosunek ten wynosił 1,43, a u zdrowych 2,45 (34).

U doświadczalnie zakażonych cieląt prowirusowy DNA względnie wirusowy RNA występuje w limfocytach krwi, śledziony i węzłów chłonnych, w komórkach płuc, neuronach i hepatocytach. Spektrum zakażeń BIV jest szerokie, wirus z łatwością replikuje się w fibroblastach płuc i śledziony płodów bydła, pierwotnych komórkach wywodzących się z mózgu, spłotu naczyń i naczynek, jąder, grasicy, nerek, błon maziowych stawów płodów bydła, tworząc syncytja oraz niszcząc komórki. Długo trwającą replikację wirusa można uzyskać na linii komórkowej grasicy psa (Cf2Th).

Limfadenopatia która, rozwija się w procesie zakażenia, jest następstwem intensywnej produkcji przeciwciał i odkładania kompleksów antygenowych w komórkach, zaś limfocytoza jest spowodowana wzrostem stężenia IL-6 pobudzającej poliklonalną ekspansję limfocytów B. Efektem jest nabyty niedobór odporności, który cechuje się limfopenią, zaburzeniem czynności makrofagów i komórek dendrytycznych. W organizmie o obniżonej sprawności immunologicznej z łatwością rozwijają

się wtórne zakażenia bakteryjne, a także zakażenia wirusowe.

Humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna

Niewiele badań poświęcono odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach wywołanych przez BIV. Odpowiedź serologiczna na zakażenie doświadczalne u cieląt szczepem BIV R-29 pojawia się po 2 tygodniach. Dominują przeciwciała dla białka wirusowego p26, które pojawiają się jako pierwsze i utrzymują się przez 1,5–2 lat. Ze względu na ich specyficzność badanie w kierunku obecności tych przeciwciał wykorzystuje się w testach serologicznych (Western blot, ELISA, immunofluorescencja) do wykrywania zakażenia BIV (35). Następnie są produkowane przeciwciała przeciwko glikoproteinom otoczki wirusa gp110, p55, gp 42 (transmembranowego fragmentu otoczki wirusa), p18 i p13 (nukleokapsydowej części gag). Przeciwciała przeciwko gp42 utrzymują się przez 3,5–4 lata (36). Zakażenie BIV indukuje istotny wzrost swoistej proliferacji limfocytów na antygeny BIV w okresie 2–6 tygodni po zakażeniu oraz spadek stosunku CD4/CD8 w okresie 2–7 tygodni po zakażeniu (33).

Objawy kliniczne

Latentne zakażenie BIV może utrzymywać się przez wiele lat, nie wywołując żadnych objawów. Stres indukuje przejście zakażenia latentnego w zakażenie jawne. Brak jest jednak objawów patognomicznych u zakażonego bydła i bawołów. W każdym przypadku dominuje immunosupresja o różnym nasileniu. Świadczą o niej liczne oporne na leczenie zakażenia bakteryjne i grzybicze skóry, zapalenia racic, tkanki łącznej i błon śluzowych, w których dominuje *Streptococcus bovis*, zakażenia gruczołu mlekowego wywołane przez *S. agalactiae*, *S. uberis* i *Corynebacterium*. Ponadto występują neuropatie, ronienia, częste zakażenia poporodowe i spadek mleczności (10, 11, 32), zaleganie poporodowe (37), a także limfadenopatia, limfocytoza, opóźnienie odpowiedzi immunologicznej na obce antygeny, obniżenie zdolności fagocytarnej, osłabienie aktywności neutrofilów zaangażowanych w cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał.

Pogląd o braku patogenności BIV trudno więc utrzymać, ponieważ izoluje się go z przypadków chorobowych i istnieją liczne dane wskazujące na działanie immunosupresyjne tego wirusa. Być może, że BIV jest odmianą o małej patogenności lub w niektórych sytuacjach niepatogenną odmianą wirusa choroby Jembrana (JDV),

który powoduje ostrą chorobę u *Bos javanicus* na wyspie Bali. Chorobę cechuje limfocytoza, limfadenopatia, wybroczyność w narządach wewnętrznych i wysoka śmiertelność, bo dochodząca do około 15% (38). Obydwa wirusy przy zastosowaniu obecnie dostępnych metod serologicznych są trudne do odróżnienia (39). Istnieją co najmniej trzy różne antygenowo determinanty białka kapsydu wspólne dla BIV i JDV, ale jak stwierdzono ostatnio, przynajmniej jeden epitop przeciwciała monoklonalnego dla białka kapsydu jest specyficzny dla BIV (40, 41). Stosując monoklonalne przeciwciała (MAB 10H1) przeciwki białku Gag BIV, zidentyfikowano ten specyficzny epitop nieobecny u JDV w N-terminalnym o 6,4 kDa zakończeniu białka kapsydu Gag o masie 29 kDa (42).

Zmiany anatomopatologiczne

Węzły chłonne chorych zwierząt są powiększone, przekrwione i pokryte wybroczynami. Ma miejsce rozrost grudek chłonnych w węzłach chłonnych, śledzionie, migdałkach i tkance limfatycznej przewodu pokarmowego. W mózgu stwierdza się nacieki okołonaczyniowe komórek jednojądrzastych. Czasami obserwuje się rozrost limfocytów w grasicy, węzłach chłonnych i mózgu (43). Występują okołonaczyniowe nacieki limfocytarne, rzadziej komórek plazmatycznych i makrofagów w oponach mózgu, mózgu, mózdzku i rdzeniu kręgowym. Spada liczba limfocytów T w obszarach grasiczozależnych węzłów chłonnych i śledziony (14).

Rozpoznanie

W rozpoznaniu zakażenia BIV wykorzystuje się izolację wirusa, testy serologiczne, metody biologii molekularnej. Izolacja wirusa, która w przypadku wielu chorób wirusowych jest standardem diagnostycznym, w przypadku BIV jest mało przydatna. Do celów izolacji wykorzystuje się hodowlę komórek śledziony płodów cieląt, płuc płodów cieląt oraz komórki zarodków królika (44). W rutynowych badaniach diagnostycznych jest wykorzystywany test ELISA oraz Western blot. Większość testów serologicznych wykorzystuje rekombinowane białka wirusa, głównie p26 kapsydu, lub transmembranowe białka zrekombinowanego bakulowirusa z genem gag BIV (45) bądź z antygenem przygotowanym z syntetycznych peptydów.

Metoda PCR umożliwia wykrycie kopii prowirusowego DNA BIV w komórkach jednojądrzastych już 5 dnia po zakażeniu (46, 47). Najlepsze efekty uzyskuje się

z nested PCR, ale jest potrzeba równoczesnej amplifikacji regionów pol i en celem eliminacji wyników fałszywie ujemnych spowodowanych zróżnicowaniem genetycznym szczepów BIV. W Indiach celem wykrycia BIV w mleku i we krwi wykorzystano specyficzne startery dla regionu gag genomu BIV w semi-nested PCR i w analizie restrykcyjnej (48).

Postępowanie

Dotychczas zakażenie BIV nie jest traktowane jako odrębna jednostka chorobowa, stąd postępowanie ogranicza się do powszechnie stosowanych zaleceń w chorobach zakaźnych.

Piśmiennictwo

- Baltimore D.: Expression of animal virus genomes. *Bacteriol. Rev.* 1971, **35**, 235–241.
- Iwan E., Szczotka M., Kuźmak J.: Retrowirusy i ich znaczenie w zakażeniach zwierząt. *Zycie Wet.* 2015, **90**, 86–89.
- Van de Woude S., Hageman C.L., Hoover E.A.: Domestic cats infected with lion or puma lentivirus developed anti-feline immunodeficiency virus immune responses. *J. Acquir. Immun. Defect. Syndr.* 2003, **34**, 20–31.
- Sandeep Bhatia, Patil S.S., Sood R.: Bovine immunodeficiency virus: a lentiviral infection. *Indian J. Virol.* 2013, **24**, 332–341.
- Van der Maaten M.J., Boothe A.D., Seger C.L.: Isolation of a virus from cattle with persistent lymphocytosis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1972, **49**, 1649–1657.
- Suarez D.L., van der Maaten M.J., Wood C., Whetstone C.C.A.: Isolation and characterization of new wild-type isolates of a bovine lentivirus. *J. Virol.* 1993, **67**, 5051–5055.
- Ekberink H., Horzinek M.C.: Animal immunodeficiency viruses. *Vet. Microbiol.* 1992, **33**, 311–331.
- Petroski M.D., Deshaies R.J.: Function and regulation of cullin-RING ubiquitin ligases. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2005, **6**, 9–20.
- Zhang W., Wang H., Li S., Liu X., Liu G., Harris R.S., Yu X-F.: Cellular requirements for bovine immunodeficiency virus Vif-mediated inactivation bovine APOBEC3 proteins. *J. Virol.* 2014, **88**, 12528–12540.
- Carpenter S., Miller L.D., Alexandersen S., Whetstone C.A., van der Maaten M.J., Viuff B., Wannemuehler Y., Miller J.M., Roth J.A.: Characterization of early pathogenic effects after experimental infection of calves with bovine immunodeficiency-like virus. *J. Virol.* 1992, **66**, 1074–1083.
- Martin S.J., Neill P.O., Billello J.A.: Lymphocyte transformation abnormalities in bovine immunodeficiency-like virus infected calves. *Immunol. Lett.* 1991, **27**, 81–84.
- Walder R., Kalvathev Z., Tobin G.J., Barrios M.N., Garzaro D.J., Gonda M.A.: Possible role of bovine immunodeficiency-like virus in bovine paraplegic syndrome: evidence from immunochemical, virological and seroprevalence studies. *Res. Virol.* 1995, **146**, 313–323.
- Bouillant A.M., Archambault D.: Bovine immunodeficiency virus: a short review. *Ann. Rech. Vet.* 1990, **21**, 239–250.
- Snider T.G., Luther D.G., Jenny B.F., Hoyt P.G., Battles J.K., Ennis W.H., Balady J., Blas-Machado U., Lemarchand T.X., Gonda M.A.: Encephalitis, lymphoid tissue depletion and secondary diseases associated with bovine immunodeficiency virus in a dairy herd. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1996, **19**, 117–131.
- Horzinek M., Keldermans L., Stuurman T., Black J., Herrewegh A., Sillekens P., Koolen M.: Bovine immunodeficiency virus: immunochemical characterization and serological survey. *J. Gen. Virol.* 1991, **72**, 2923–2928.
- McNab W.B., Jacobs R.M., Smith H.E.: A serological survey for bovine immunodeficiency-like virus in Ontario dairy cattle and association between test results, production records and mangement practice. *Can. J. Vet. Res.* 1994, **58**, 36–41.
- Kostro K., Gliński Z. (red.): Ochrona zdrowia i terapia chorób zakaźnych zwierząt gospodarskich. I. Choroby zakaźne bydła. Wydawnictwo UP w Lublinie. 2013, 325–329.
- Burkala E.J., Ellis T.M., Voigt V., Wilcox G.E.: Serological evidence of an Australian bovine lentivirus. *Vet. Microbiol.* 1999, **68**, 171–177.
- Meas S., Seto J., Sugimoto C., Bahksh M., Riaz M., Sato T., Naem K., Ohashi K., Onuma M.: Infection of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in water buffalo and cattle populations in Pakistan. *J. Vet. Med. Sci.* 2000, **62**, 329–331.
- Meas S., Ryas J., Faria N.A., Usui T., Teraoka Y., Mulenga A., Chang K.S., Masuda A., Madryga C.R., Ohash K., Omma M., Ruas Faia J.: Seroprevalence and molecular evidence for the presence of bovine immunodeficiency virus in Brazilian cattle. *Jpn J. Vet. Res.* 2002, **50**, 145–152.
- Ellis T., Robinson W., Wilcox G.: Effect of colostrum deprivation of goat kids on the natural transmission of caprine retrovirus infection. *Aust. Vet. J.* 1983, **60**, 326–329.
- Garvey K.J., Obsrste M.S., Esler J.E., Braun M.J., Gonda M.A.: Nucleotide sequence and genome organization of biologically active proviruses of the bovine immunodeficiency-like virus. *Virology* 1990, **175**, 391–409.
- Gonda M.A., Luther D.G., Fong S.E., Tobin G.J.: Bovine immunodeficiency virus molecular biology and virus-host interactions. *Virus Res.* 1994, **32**, 155–181.
- Mansky L.M.: Retrovirus mutation rates and their role in genetic variation. *J. Gen. Virol.* 1998, **79**, 1337–1345.
- Coffin J.M.: Genetic diversity and evolution of retroviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1992, **176**, 143–164.
- Deng G., Su Y., Mu J., Sha R., Geng Y., Qiao W., Chen Q.: Molecular basis of the internalization of bovine immunodeficiency virus Tat protein. *Virus Genes.* 2008, **36**, 85–94.
- Moore E.C., Keil D., Cyr Koats K.St.: Thermal inactivation of bovine immunodeficiency virus. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996, **62**, 4280–4283.
- Gonda M.A., Braun M.J., Carter S.G., Kost T.A., Bess J.W. Jr., Arthur L.O., van der Maaten M.J.: Characterization and molecular cloning of a bovine lentivirus related to human immunodeficiency virus. *Nature* 1987, **330**, 388–391.
- Whetstone C.A., Suarez D.L., Miller J.M., Pesch B.A., Harp J.A.: Bovine lentivirus induces early transient B-cell proliferation in experimentally inoculated cattle and appears to be pantropic. *J. Virol.* 1997, **71**, 640–644.
- Heaton P.R., Johnstone P., Brownlie J.: Investigation of the cellular tropism of bovine immunodeficiency-like virus. *Res. Vet. Sci.* 1998, **65**, 33–40.
- Snider T.G., Hoyt P.G., Jenny B.F., Coats K.S., Luther D.G., Storts R.W., Battles J.K., Gonda M.A.: Natural and experimental bovine immunodeficiency virus infection in cattle. *Vet. Clin. North. Amer. Food. Anim. Pract.* 1997, **13**, 151–176.
- Flamming K., van der Maaten M., Whetstone C., Carpenter S., Frank D., Roth J.: Effect of bovine immunodeficiency-like virus infection on immune function in experimentally infected cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1993, **36**, 91–105.
- Zhang S., Wood C., Xue W., Krunkenberg S.M., Minocha H.C.: Immune suppression in calves with bovine immunodeficiency virus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1997, **4**, 232–235.
- Brujeni G.N., Poorbazargani T.T., Nadin-Davis S., To-looie M., Barjesteh N.: Bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus and their infection in Iranian Holstein cattle. *J. Infect. Dev. Ctries* 2–10, **4**, 576–579.
- Whetstone C.A., van der Maaten M.J., Black J.W.: Humoral immune response to the bovine immunodeficiency-like virus in experimentally and naturally infected cattle. *J. Virol.* 1990, **64**, 3557–3561.
- Abed Y., Archambault D.A.: Viral transmembrane recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of bovine immunodeficiency virus infection. *J. Virol. Methods.* 2000, **85**, 109–116.
- Walder R., Kalvathev Z., Tobin G.J., Barrios M.N., Garzaro D.J., Gonda M.A.: Possible role of bovine immunodeficiency-like virus in bovine paraplegic syndrome: evidence from immunochemical, virological and seroprevalence studies. *Res. Virol.* 1995, **146**, 313–323.
- Desport M., Lewis J.: Jembrana disease virus: host responses, viral dynamics and disease control. *Curr. HIV Res.* 2010, **8**, 53–65.
- Kertayadnya G., Wilcox G.E., Soeharsono S., Hartaning-sih N., Coelen R.J., Cook R.D., Collins M.E., Brownlie J.: Characteristics of a retrovirus associated with Jembrana disease in Bali cattle. *J. Gen. Virol.* 1993, **74**, 1765–1778.
- Zheng L., Zhang S., Wood C., Kapil S., Wilcox G.E., Loughim T.A., Minocha H.C.: Differentiation of two bovine lentiviruses by a monoclonal antibody on the basis of epitope specificity. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001, **2**, 283–287.
- Bhatia S., Patil S.S., Sood R.: Bovine immunodeficiency virus: a lentiviral infection. *Indian J. Virol.* 2013, **24**, 332–341.
- Lu M., Zheng L., Mitchell K., Kapil S., Wood C., Minocha H.: Unique epitope of bovine immunodeficiency virus gag protein spans the cleavage site between p16 (MA) and p2L. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002, **9**, 1277–1281.
- Sider T.G., Coats K.S., Storts R.W., Grave K.F., Cooper C.R., Hoyt P.G., Luther D.G., Jenny B.F.: Natural bovine lentivirus type 1 infection in Holstein dairy cattle. Lymphoid tissue lesions. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2003, **26**, 1–15.
- Hidalgo G., Flores M., Bonilla J.A.: Detection and isolation of bovine immunodeficiency-like virus (BIV) in dairy herds of Costa Rica. *Zentralbl. VetMed. B.* 1995, **42**, 155–161.
- Rasmussen L., Battles J.K., Ennis W.H., Nagashima K., Gonda M.A.: Characterization of virus-like particles produced by a recombinant baculovirus containing the gag gene of the bovine immunodeficiency virus. *Virology* 1990, **178**, 435–451.
- Suarez D.L., van der Maaten M., Whetstone C.A.: Improved early and long-term detection of bovine lentivirus by a nested polymerase chain reaction test in experimentally infected calves. *Amer. J. Vet. Res.* 1995, **56**, 579–586.
- Zhang S., Troyer D.L., Kapil S., Zheng L., Kennedy G., Weiss M., Xue W., Wood C., Minocha H.C.: Detection of proviral DNA of bovine immunodeficiency virus in bovine tissues by polymerase chain reaction (PCR) and PCR in situ hybridization. *Virology* 1997, **236**, 249–257.
- Patil S.S., Pattanaik B., Mishra N., Banumathi N., Dubey R., Pradhan H.K.: Detection of proviral genomic sequence of bovine immunodeficiency virus in Indian cattle. *Curr. Sci.* 2003, **84**, 563–566.