

Gumborói betegség vírusának genetikai és patológiai sokszínűsége

Megfigyelések újabb európai törzsek megjelenéséről

Mató Tamás, Tatár-Kis Tímea, Palya Vilmos
Tudományos Támogató Igazgatóság
Ceva-Phylaxia Budapest



A kórokozó: Fertőző bursitis vírus

- **Rendszertan:**

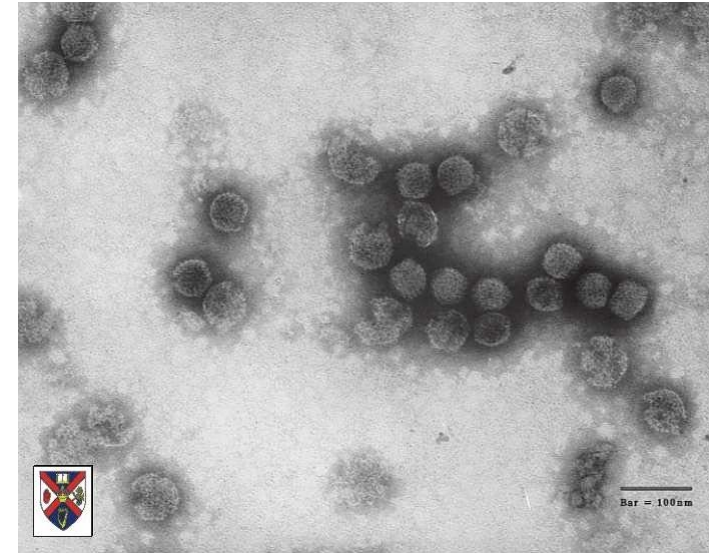
Család: Birnaviridae

Genus: Avibirnavirus

- **A vírus tulajdonságai**

- Kapszid: 60nm átmérőjű, burok nélküli, ikozaéderes szimmetriájú
- Genom: Dupla szálú RNS, Két genom szegmens (A és B)

Szegmens A



Prof. Steward McNulty, Queen's University of Belfast

Szegmens B

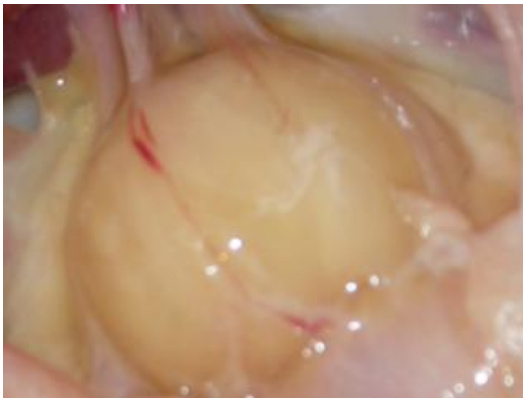


Patotípusok

- **Klasszikus virulens törzsek (classical virulent, cv)**
- **Nagyvirulenciájú törzsek (very virulent, vv)**
- **Szubklinikai törzsek**
 - **Mezei vírusok (pl. antigén variánsok)**
 - **Attenuált vakcinavírusok**

Patotípusok

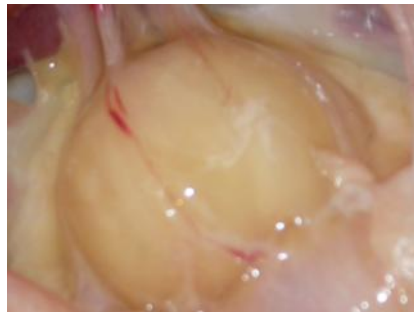
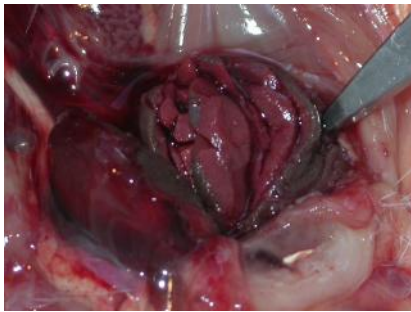
- **Klasszikus virulens törzsek (classical virulent, cv)**
 - Súlyos bursa károsodás:
 - Heveny szakaszban ödéma és vérzéses bursa
 - Idült szakaszban korlátozott mértékű regeneráció
 - Közepesen magas maternális ellenanyagszint szükséges a bursa károsodás kivédéséhez.



Patotípusok

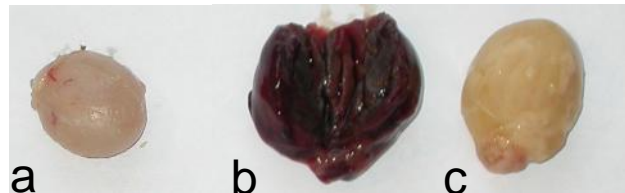
- **Nagyvirulenciájú törzsek (very virulent, vv)**

- Súlyos bursa károsodás, nagyon korlátozott mértékű regenerációval
 - Gyulladásos sejtes beszűrődés, cytotoxikus sejtek jelentős megjelenése ⇒ ödéma, kocsonyás bursa körüli izzadmány; pontszerű/kiterjedt bevérzések (akár az egész bursára kiterjedt)



3 nappal fertőzés után:

(a) Kontroll, (b) vérzéses burza,
(c) ödémás burza kocsonyás
izzadmány



Bevérzés mellizomban

- Általános tünetek (pl. vese és máj degeneráció, vérzések a vázizmokban)
- Csak magas maternális ellenanyagszint tudja meggátolni a bursa károsodás kialakulását.

Patotípusok

- **Nagyvirulenciájú törzsek**

- Magas elhullás a fogékony állományokban (a standardizált ráfertőző rendszerek esetén is törzsenként nagyon különböző mortalitás; kisebb mortalitást okozó törzsek esetén összemérhető klasszikus virulenssel)

törzs	besorolás	elhullás
F52/70	klasszikus virulens	36%
Cu-1wt	klasszikus virulens	54%
849VB	nagyvirulenciájú	91%
96108	nagyvirulenciájú	91%
Harbin	nagyvirulenciájú	58%
HK46	nagyvirulenciájú	63%
GX	nagyvirulenciájú	57%
Henan1	nagyvirulenciájú	42%

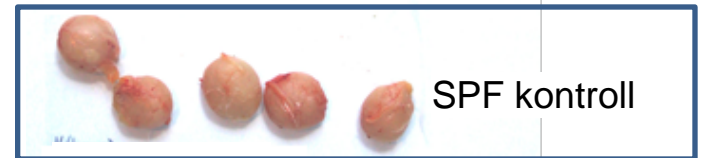
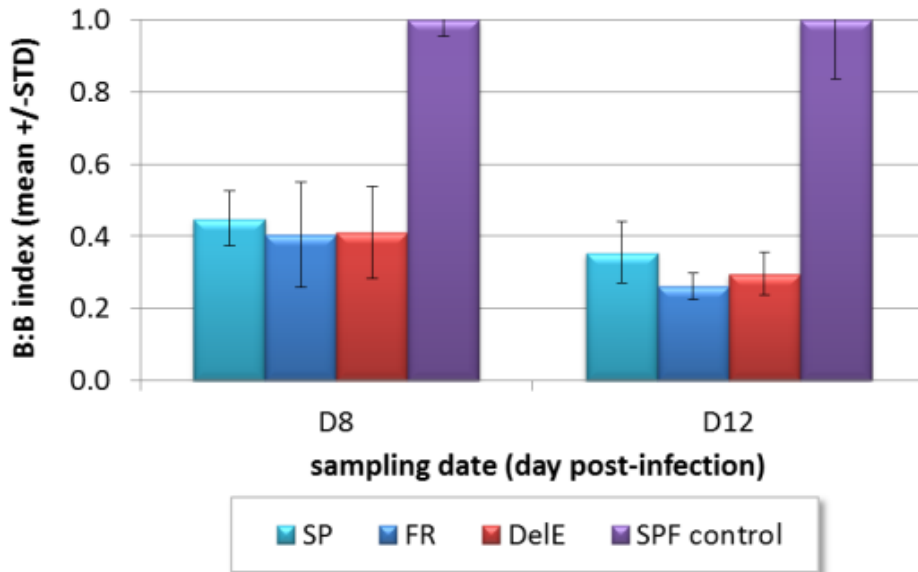


*Forrás: van den Berg et al. 2004
Avian Pathol. 33(5) 470-
5 hetes SPF csirkén, 10^5 EID₅₀
dózis*

Patotípusok

• Szubklinikai törzsek

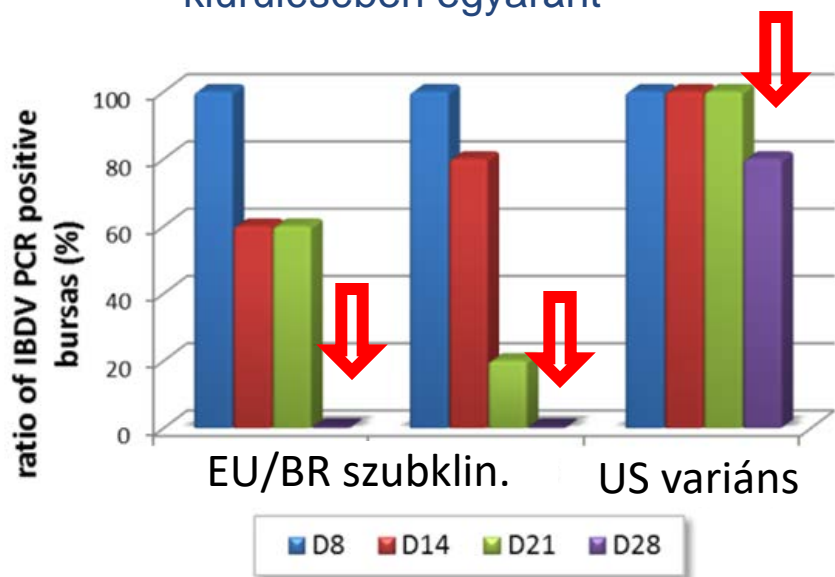
- Nincs klinikai tünet vagy elhullás
- Enyhébb bursa károsodás: intenzív, gyors lymphocyta kiürülés
- gyulladás nélkül, vagy nagyon enyhe gyulladáisos sejtes beszűrődéssel
 - ⇒ Nincs kifejezett ödéma vagy bursa körüli izzadmány; nincs bevérzés
 - ⇒ Jó/jobb regenerálódási képesség, mint cv/vv vírusoknál
 - folliculáris szerkezet megmarad, lymphocyták vissza tudnak települni
 - az átvészelt állatok többségében a bursa mérete egész életre kisebb marad, de funkcionálisan regenerálódik



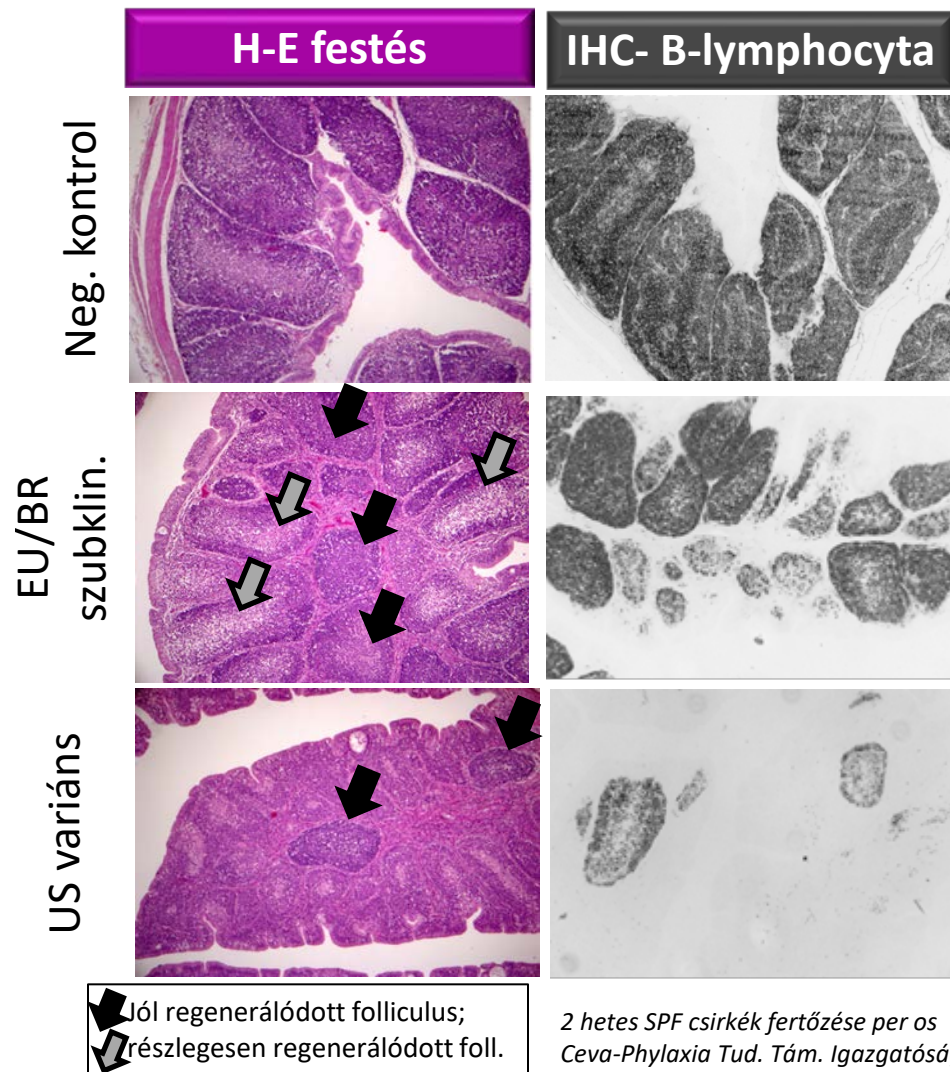
Forrás: Patogenitási vizsgálat 5 hetes SPF csirkében; mintavétel: 8 dpi (Ceva-Phylaxia Tudományos Támogató Igazgatóság)

Patotípusok

- Szubklinikai törzsek (folyt.)
 - Bursa regenerálódás mértéke és dinamikája eltérő a szubklinikai törzsek csoportjai között
Ez a különbség megnyilvánul a lymphocyta visszatelepülés mértékében és az IBDV kiürülésében egyaránt



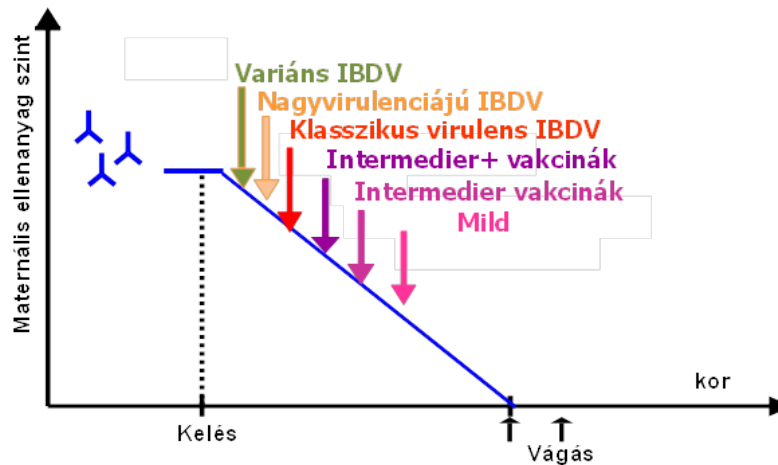
B-lymphocyta visszatelepülés mértéke SPF csikében 4 héttel fertőzést követően



2 hetes SPF csikék fertőzése per os
Ceva-Phylaxia Tud. Tám. Igazgatóság

Patogenitás kifejeződését befolyásoló tényezők

- **Fertőző dózis**
- **Állatok kora**
 - 3-6 hetes korban a legfogékonyabb
- **Hasznosítási típus**
 - A tojóhibridek fogékonyabbak, mint a húshibridek
- **Maternális immunitás**



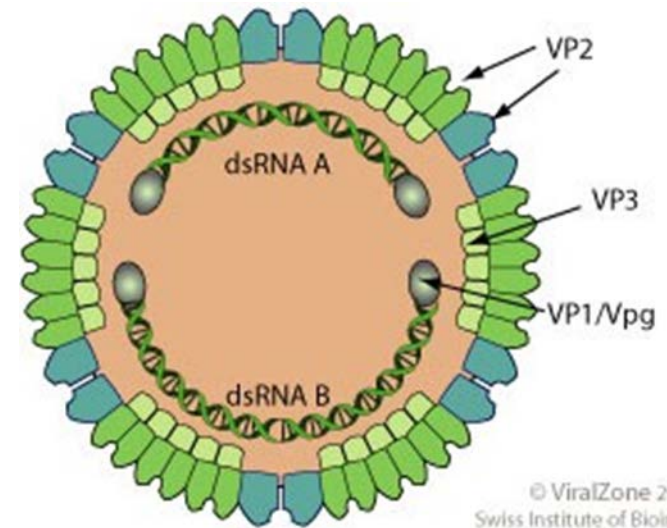
- **Egyéb immunszuppresszív ágensek jelenléte**
 - CAV (mind a CAV mind az IBDV patogenitása nő)



Genetikai sokszínűség-bevezetés

- Szegmens A

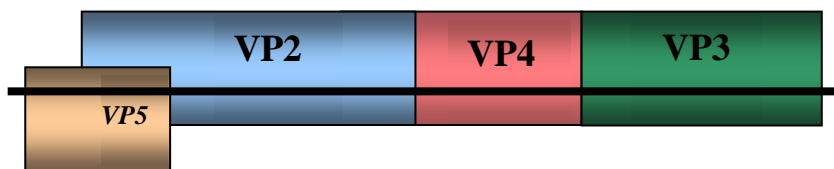
- Kis ORF: VP5 nem strukturális fehérje
- Nagy ORF: poliprotein
 - VP2 fő kapszid fehérje, fő neutralizáló epitópok
 - VP4 proteáz, poliprotein érése
 - VP3 belső kapszid fehérje, kapszid összeszerelődése



- Szegmens B

- Egy ORF: VP1, RNS függő RNS polimeráz

Szegmens A

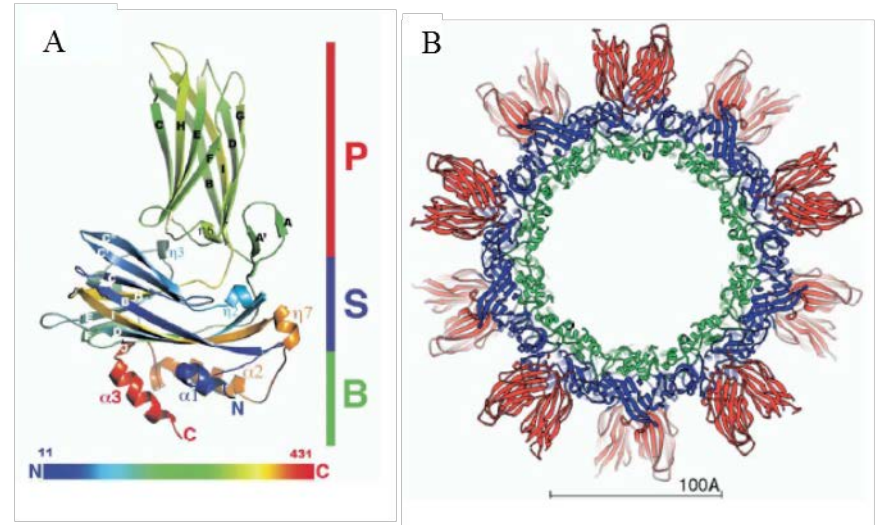


Szegmens B



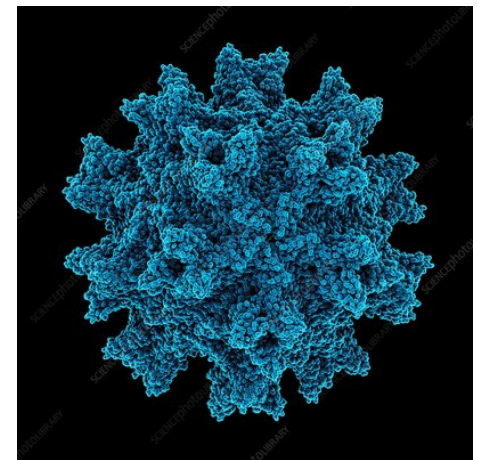
Genetikai sokszínűség-bevezetés (VP2)

- A VP2 fehérjét három fő domén alkotja:
 - alap (B, base),
 - héj (S, shell),
 - nyúlvány (P, projection)



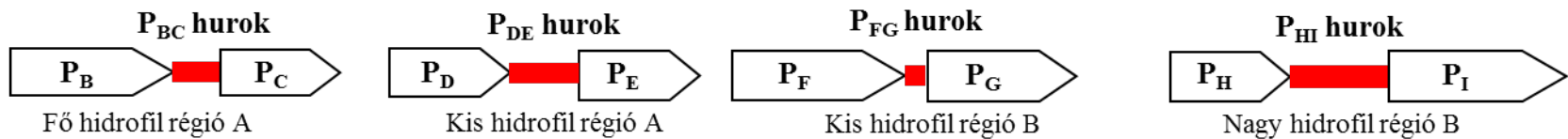
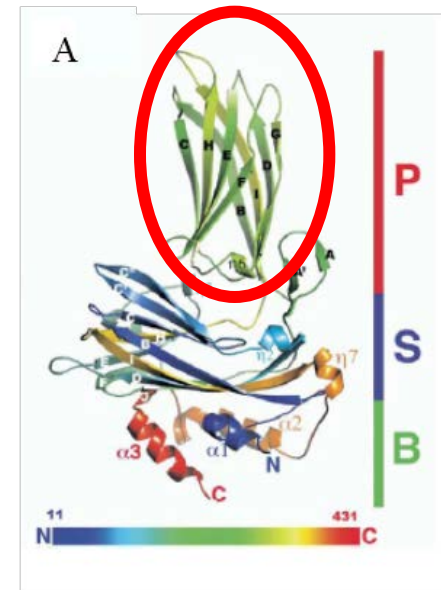
P domén-receptorok

- Célsajt-spektrum, fertőzés hatékonysága
- neutralizáló ellenanyagok kötőhelyei (konformációs epitópok)



Genetikai sokszínűség-bevezetés (VP2)

- A nyúlványok felépítéséért felelős 4 hurok aminosav szekvenciáját a VP2 gén hipervariábilis szakasza kódolja ⇒ ezt a régiót használjuk rutin genetikai jellemzésre
- Teljes genom szekvencia viszonylag kevés törzsről meghatározott

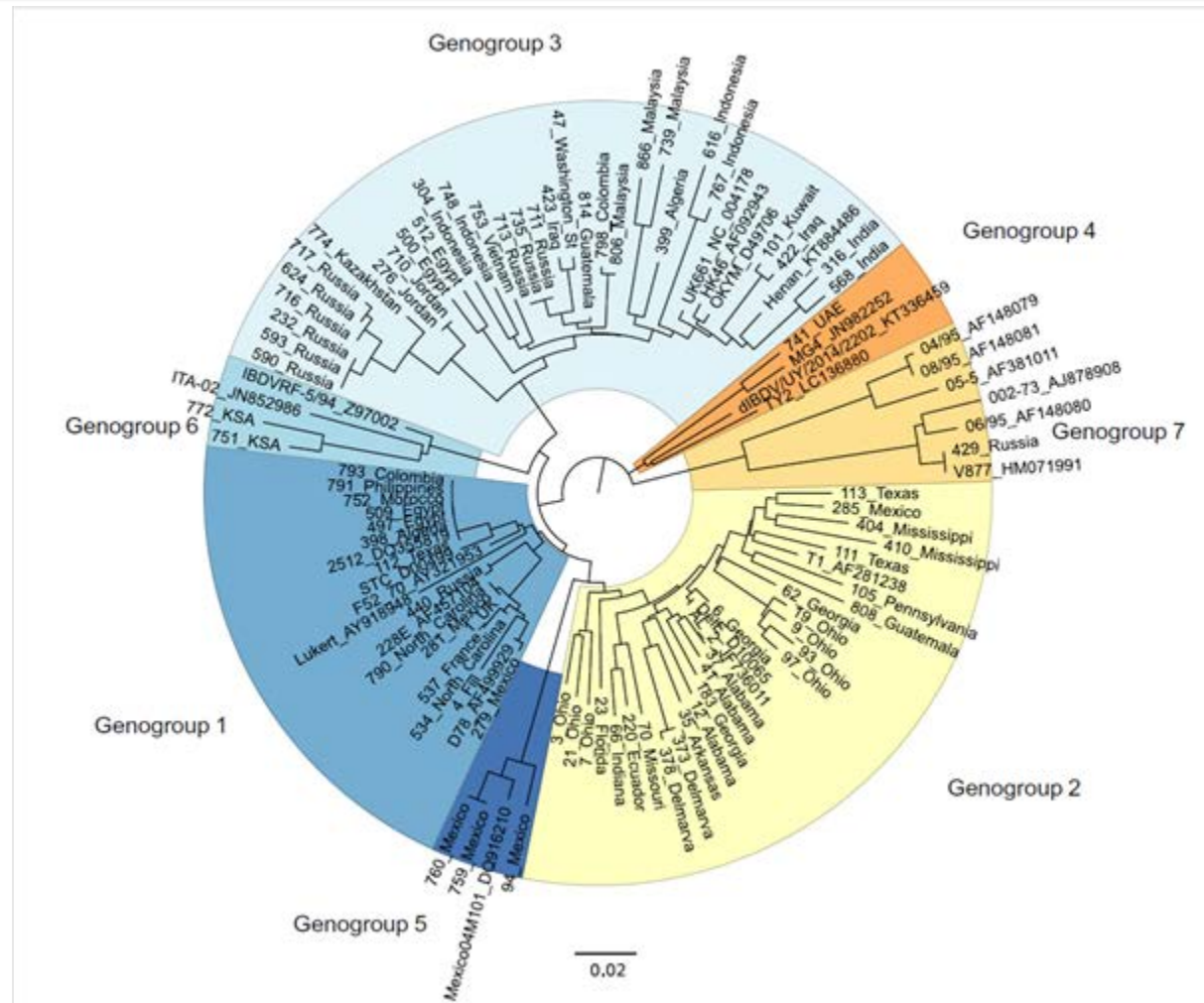


	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330	340	
52/70GB	TAA	DDYQFSSQYQ	PGGV	TITLFSANID	AITSLSIGGELV	QTSVQGLVLG	GATIYLI	GFDTAVITRA	VAADNCL	TAGTDN	LMFPNLV	IPTEITQ	PITSIKLE	IVTSKSGGQ	AGDQMSWSASGSLAVTIHGGNYPG
UK661/86GB			A.			I.					I.	S.			
VarE/85US		N.	T.		V.	K.	S.		N.		I.		D.	E.	
2512/Tw			L.		V.			T.			I.				
D78					V.		H.		T.	N.	T.			R.	
P7/78Hu		S.			V.	G.		D.		N.					
00273/73Au				N.	V.			N.	V.	T.	T.	G.		S.	V.

Referencia: Coulibaly et. al. 2005. Cell. 120:761-772.

Legújabb genetikai csoportosítás

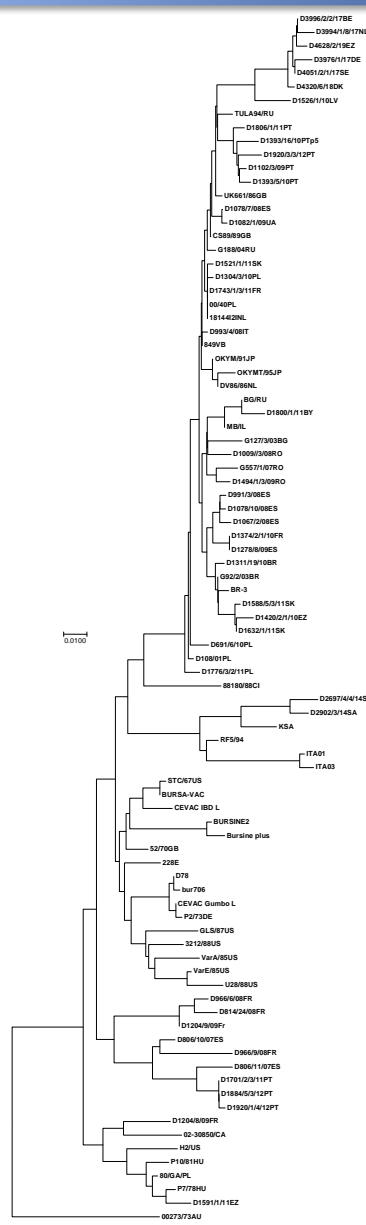
- **1. genetikai csoport**
Klasszikus virulens és vakcinák
- **2. genetikai csoport**
USA variáns törzsek
- **3. genetikai csoport**
Nagyvirulenciájú törzsek
- **4. genetikai csoport**
Szubklinikai törzsek
- **5. genetikai csoport**
Mexikói variáns törzsek
- **6. genetikai csoport**
ITA variáns törzsek
- **7. genetikai csoport**
Ausztrál törzsek



Részleges VP2 nt szekvencia alapján történő genetikai csoportosítás

Forrás: Michel and Jackwood 2017. Arch. Virol. 162:3661-.

Molekuláris járványtani helyzet Európában



Nagyvirulenciájú IBDV
3. Genetikai csoport

ITA variáns IBDV
6. Genetikai csoport

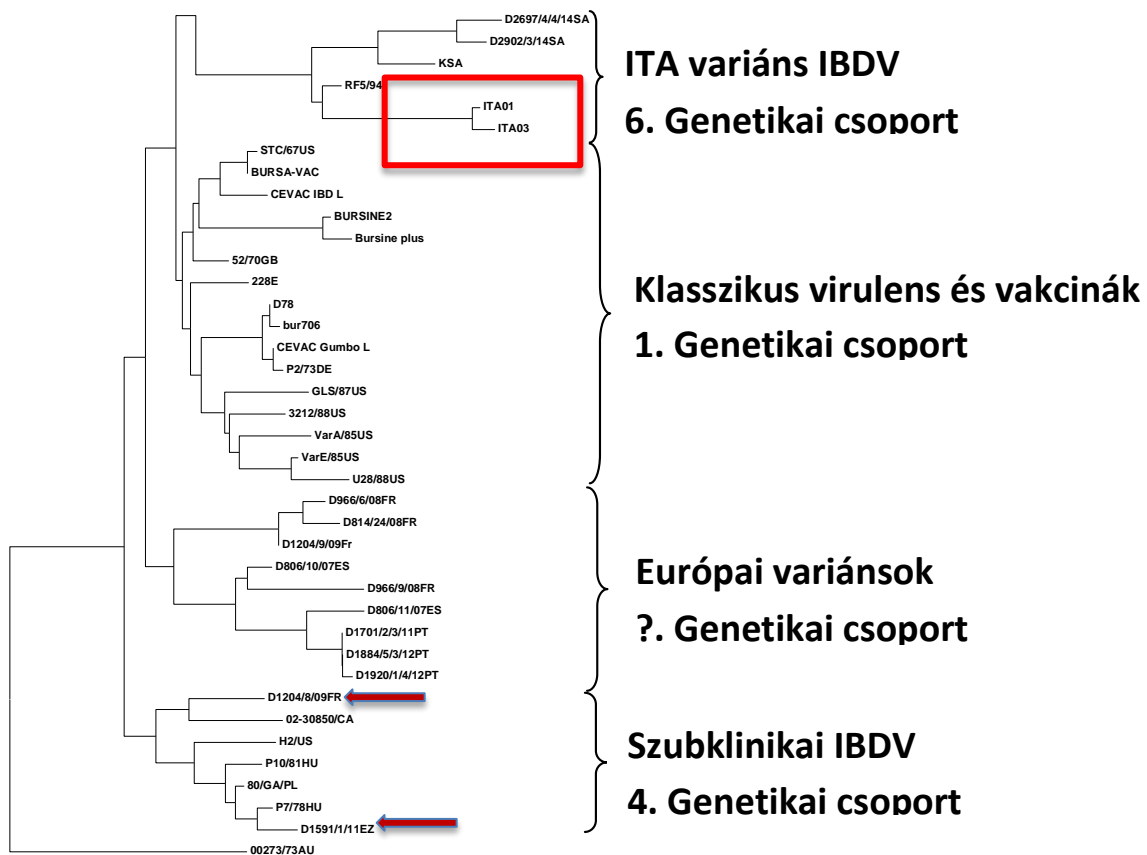
Klasszikus virulens és vakcinák
1. Genetikai csoport

Európai variánsok
?. Genetikai csoport

Szubklinikai IBDV
4. Genetikai csoport

Molekuláris járványtani helyzet Európában

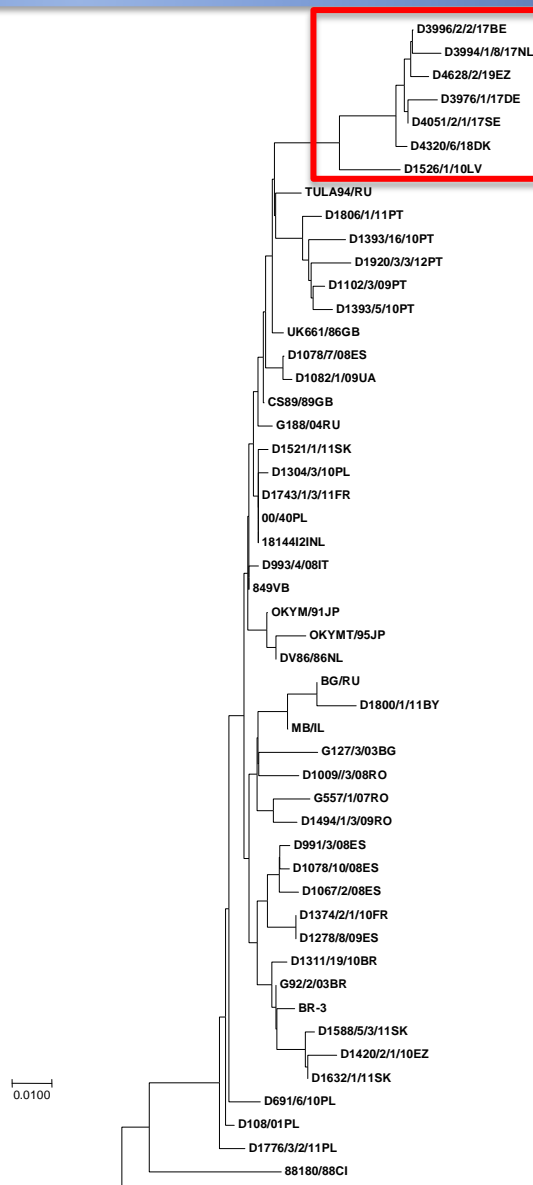
- Franciaországban, Portugáliában és Spanyolországban variáns IBDV törzsek, az amerikai variánsokkal rokonok (nem elterjedt)
- 2016-ban Olaszországban klinikai tüneteket nem okozó, genetikailag különálló ITA variáns törzseket írtak le
- Nagyon ritkán még szubklinikai törzsek is fellelhetők



Molekuláris járványtani helyzet Európában

- Európában ma már csak sporadikusan fordul elő nagyvirulenciájú IBDV
- Svédországban, Dániában, Hollandiában, Belgiumban, Németországban és Csehországban új, alacsony patogenitású IBDV törzsek terjedtek el, melyek rutin genetikai vizsgálat alapján (genetikai markerek 222A, 256I, 249I és 299S) a nagyvirulenciájú törzsekkel mutatnak rokonságot.

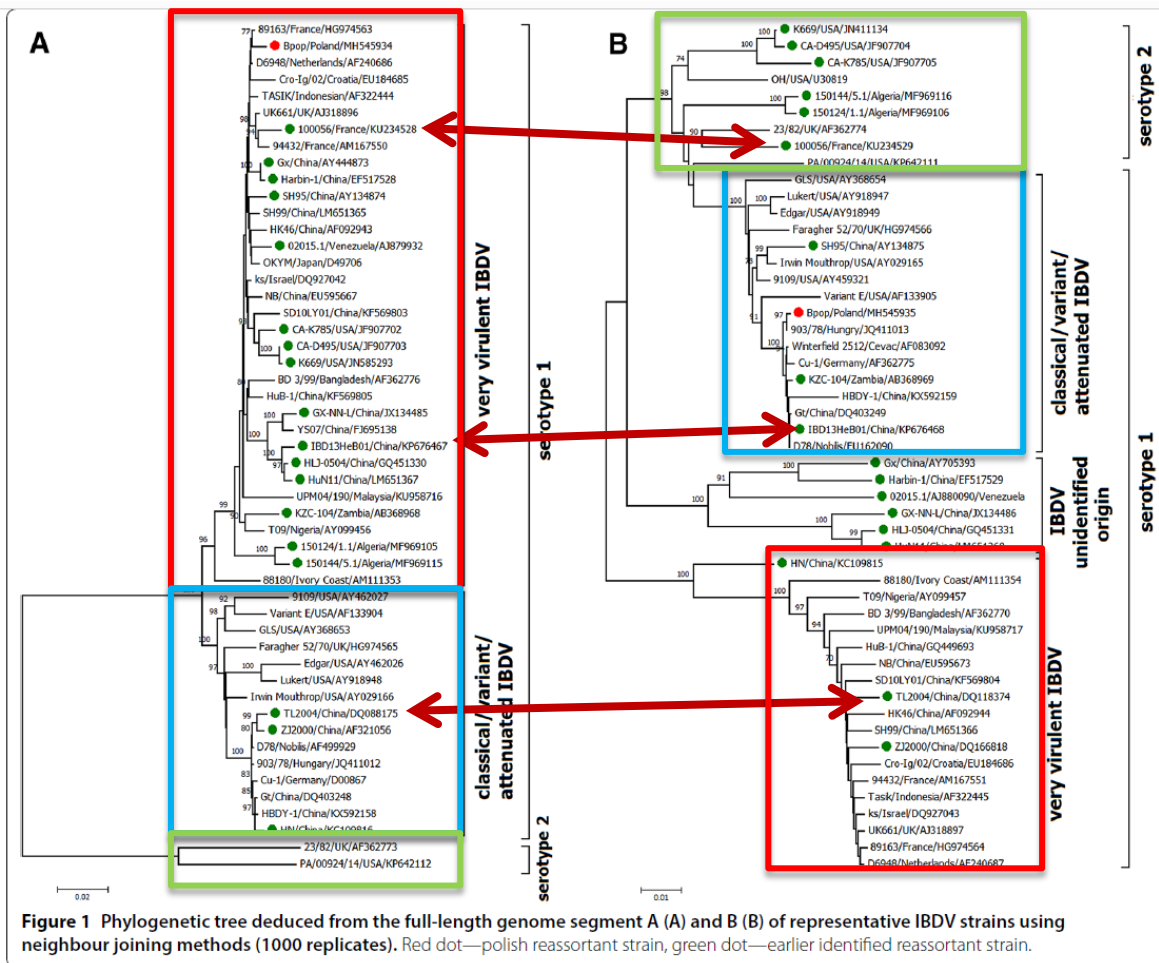
⇒ Reasszortáció??



Nagyvirulenciájú IBDV
3. Genetikai csoport

Reasszortánsok

- A szegmens: **vvIBDV**
B szegmens: **2 szerotípus**
patotípus: **szubklinikai**
- A szegmens: **vvIBDV**
B szegmens: **attenuált**
patotípus: **klasszikus virulens**
- A szegmens: **attenuált**
B szegmens: **vvIBDV**
patotípus: **klasszikus virulens**
- A szegmens: **2 szerotípus**
B szegmens: **attenuált**
patotípus: **szubklinikai**
- A szegmens: **2 szerotípus**
B szegmens: **vvIBDV**
patotípus: **szubklinikai**



Forrás: Pikula et. al. 2018. J. Vet. Res. 49:89.

⇒ ha csak egyik szegmens vv, akkor nem viselkedik vv-ként

⇒ ha legalább egyik szegmens 2-es szerotípusú, akkor szubklinikai

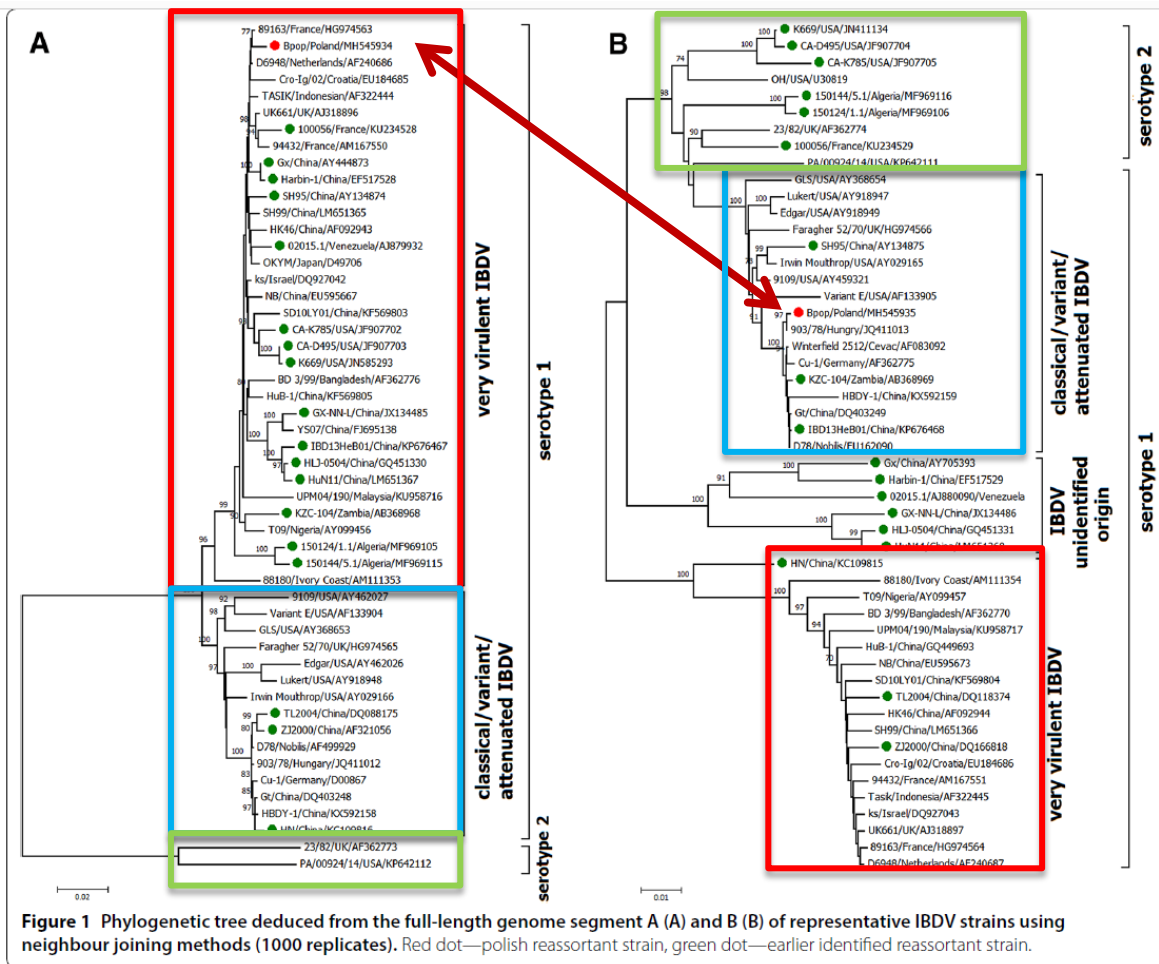
Reasszortánások

- Nyugat európai reasszortáns
A szegmens: **vvIBDV**
B szegmens: **attenuált vakcina**
patotípus: **szubklinikai**

⇒ Virulenciája a vártnál erősebben csökkent

- Lengyel reasszortáns
A szegmens: **vvIBDV**
B szegmens: **attenuált vakcina**
pathot.: **nagyvirulenciájú !**

⇒ Virulenciája a vártnál ellentétben nem csökkent



Forrás: Pikula et. al. 2018. J. Vet. Res. 49:89.

Összefoglalás

- Az IBD vírusok virulenciája a főbb patotípusokon belül is jelentős eltérést mutat
- Számos külső tényező befolyásolja azt, hogy az aktuális törzs virulenciája milyen mértékben fejeződik ki.
- Szekvencia adatok alapján a patogenitás teljes biztonsággal nem határozható meg, de az esetek döntő részében jó indikációt jelent.
- A VP2 szekvencia vizsgálata alapján a különböző törzsek járványtani kapcsolatait lehet feltárni.
- Amennyiben a klinikai kép jelentősen eltér a rutin genetikai vizsgálat alapján várttól, hasznos lehet a B szegmens genetikai vizsgálata is.
- A vártnál súlyosabb kórkép esetén a társfertőzések kizárása is elengedhetetlen.