

A Gumborói betegség megváltozott arca Európában

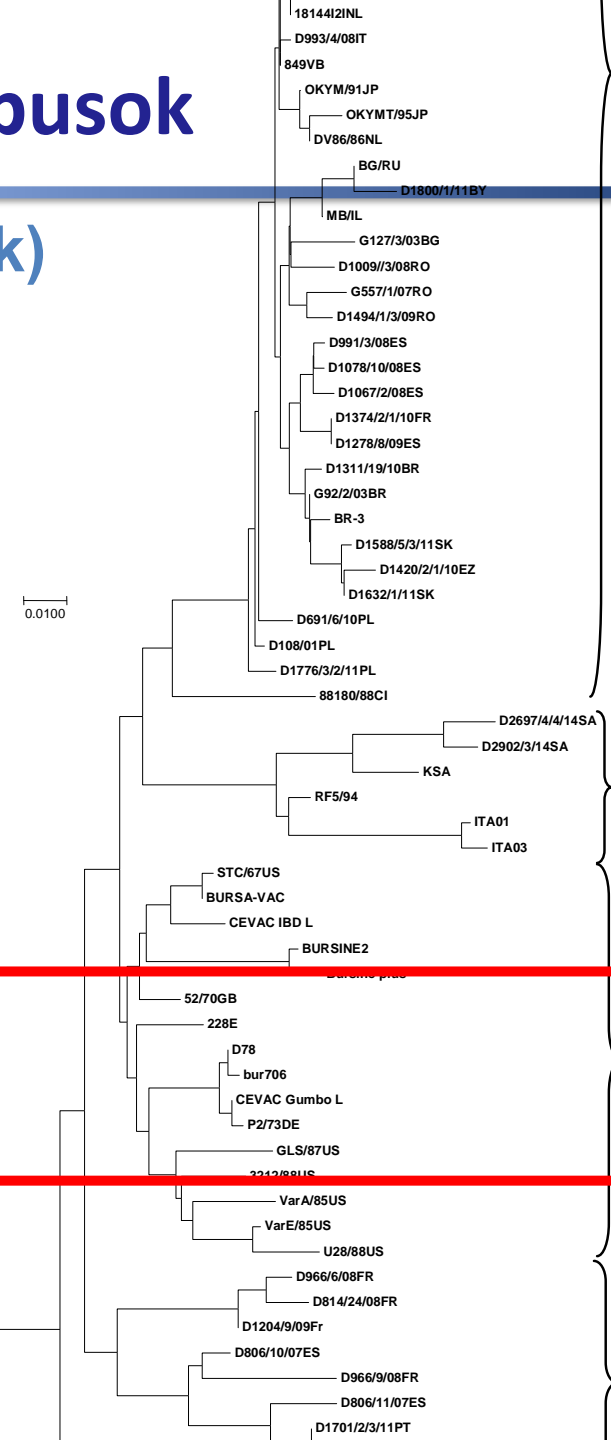
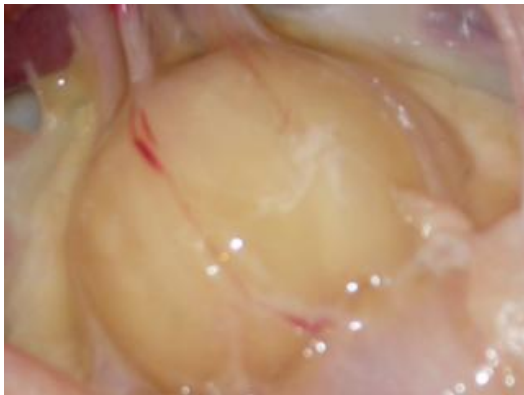
Mató Tamás, Tatár-Kis Tímea, Felföldi Balázs, Walkóné Kovács Edit, Homonnay Zalán, Kiss István

**Tudományos Támogató Igazgatóság
Ceva-Phylaxia Budapest**



Patotípusok és Genotípusok

- **Klasszikus virulens törzsek (70-es évek)**
 - Súlyos bursa károsodás:
 - Heveny szakaszban ödéma és vérzéses bursa
 - Idült szakaszban korlátozott mértékű regeneráció
 - Közepesen magas maternális ellenanyagszint szükséges a bursa károsodás kivédéséhez.
 - SPF csirkében akár 50%-os elhullás



Patotípusok és Genotípusok

● Nagyvirulenciájú törzsek (90-es évek)

- Súlyos bursa károsodás, nagyon korlátozott mértékű regenerációval
 - ödéma, kocsonyás bursa körüli izzadmány; pontszerű/kiterjedt bevérzések (akár az egész bursára kiterjedt)
- Általános tünetek (pl. vérzések a vázizmokban)
- Csak magas maternális ellenanyagszint tudja meggátolni a bursa károsodás kialakulását.



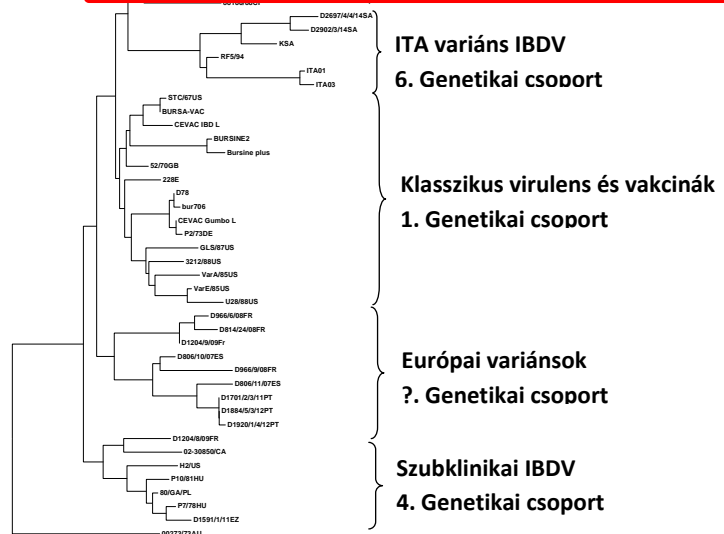
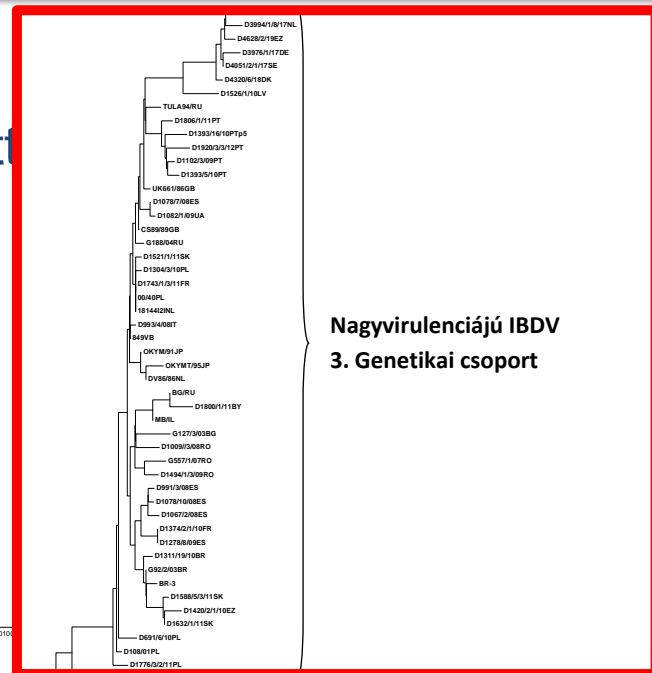
a b c

3 nappal fertőzés után:

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



Bevérzés mellizomban



Patotípusok és Genotípusok

- **Nagyvirulenciájú törzsek**

- Magas elhullás a fogékony állományokban (a standardizált ráfertőző rendszerek esetén is törzsenként nagyon különböző mortalitás)

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%

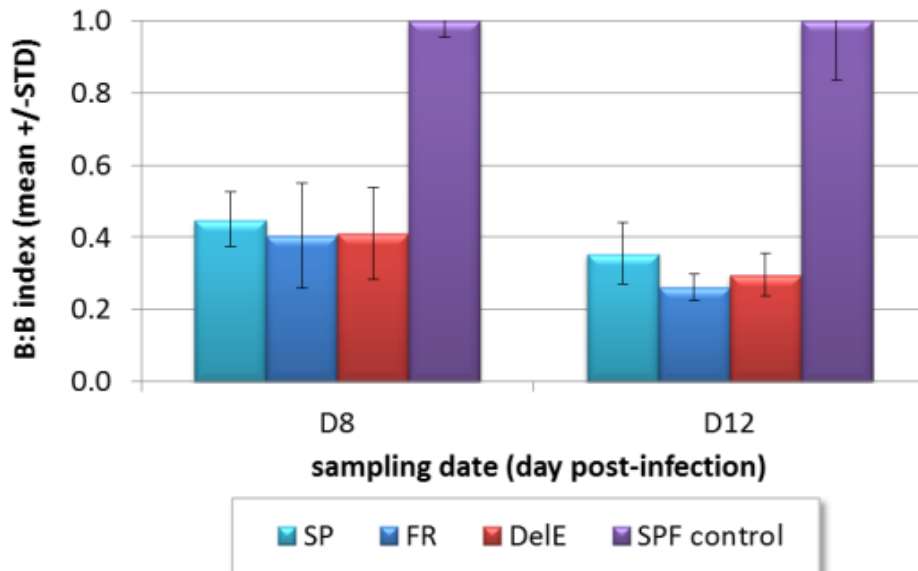


*Forrás: van den Berg et al. 2004
Avian Pathol. 33(5) 470-
5 hetes SPF csirkén, 10^5 EID₅₀
dózis*

Patotípusok és Genotípusok

● Szubklinikai törzsek

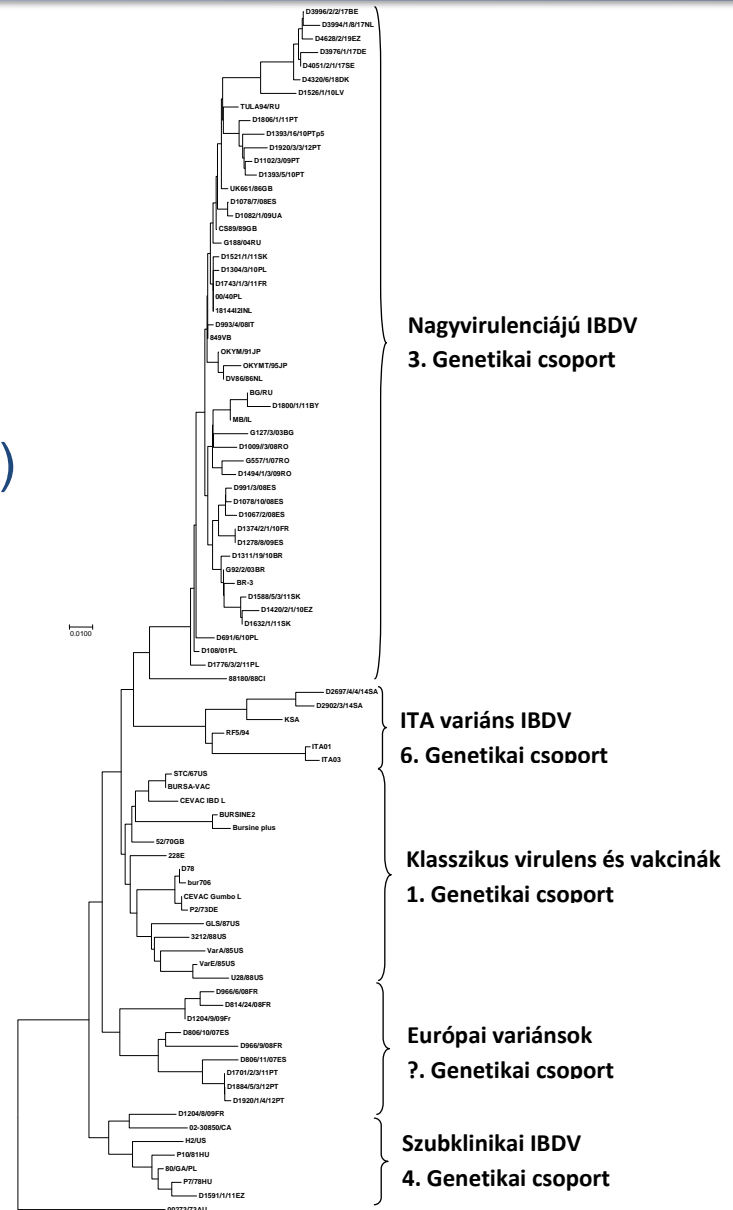
- Nincs klinikai tünet vagy elhullás
- Enyhébb bursa károsodás: intenzív, gyors lymphocyta kiürülés
- gyulladás nélkül, vagy nagyon enyhe gyulladásoos sejtes beszűrődéssel
 - ⇒ Nincs kifejezett ödéma vagy bursa körüli izzadmány; nincs bevérzés
 - ⇒ Jó/jobb regenerálódási képesség, mint cv/vv vírusoknál
 - 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 és Genotípusok

- Szubklinikai törzsek (folyt.)
- Számos genetikailag különböző törzscsoport tartozik ide:
 - G2 USA variánsok (Amerika, Ázsia)
 - G4 Szubklinikai törzsek (világszerte)
 - G5 Mexikói variánsok (Mexikó)
 - G6 ITA variánsok (Közél-Kelet, Olaszo.)
 - G? európai variánsok (Európa)

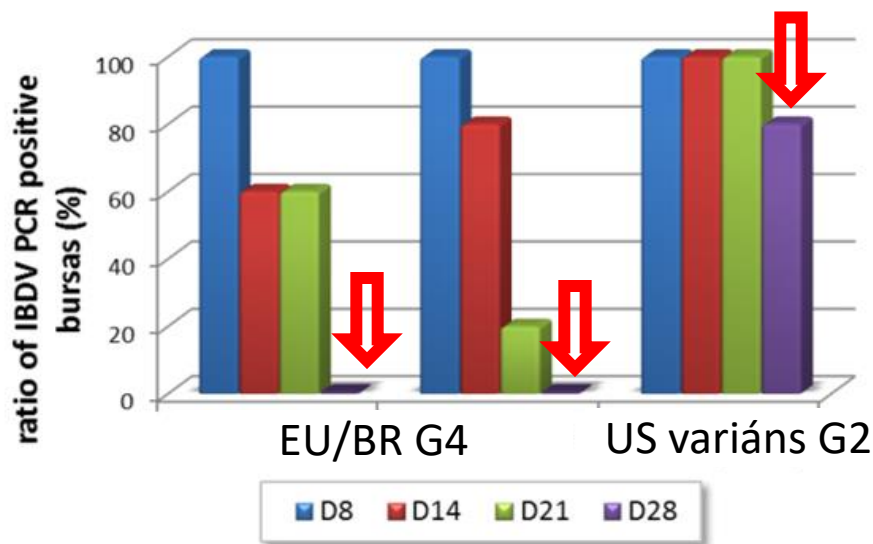


Patotípusok és Genotípusok

• Szubklinikai törzsek (különbségek)

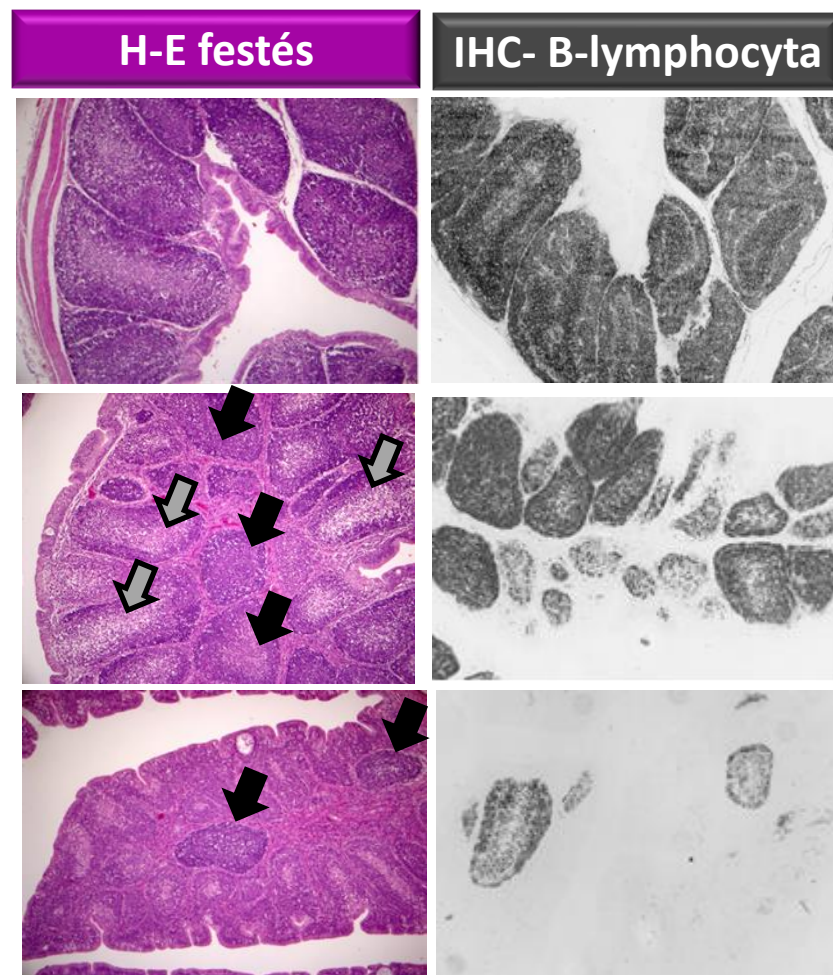
- Bursa regenerálódás mértéke és dinamikája eltérő a szubklinikai törzsek csoportjai között

Ez a különbség megnyilvánul a lymphocyta visszatelepülés mértékében és az IBDV kiürülésében egyaránt



Eltérő genetikacsoportba tartozó törzsek különböző ideig perzisztálhatnak a bursában

B-lymphocyta visszatelepülés mértéke SPF csirkében 4 héttel fertőzést követően

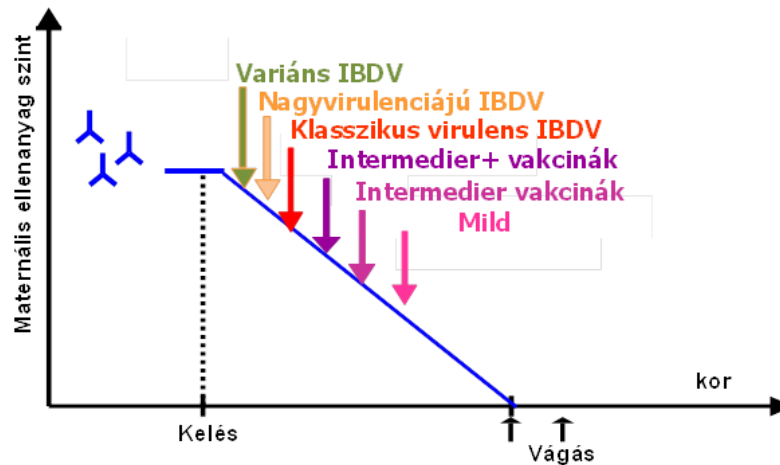


Jól regenerálódott folliculus;
 részlegesen regenerálódott foll.

2 hetes SPF csirkék 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)

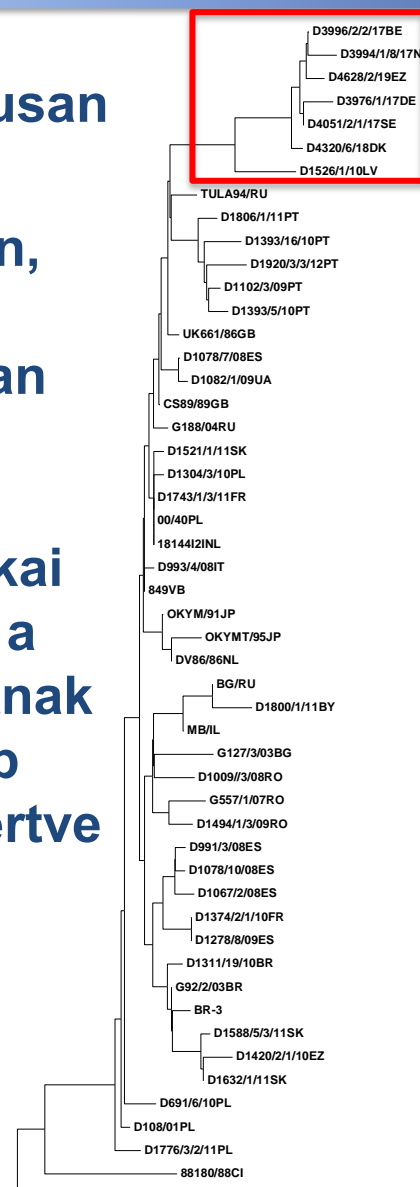


Reaszortáns vv IBDV megjelenése

- Európában ma már csak sporadikusan fordul elő nagy virulenciájú IBDV
- 2017-óta Svédországban, Dániában, Hollandiában, Belgiumban, Németországban és Csehországban új, alacsony patogenitású IBDV törzsek jelentek meg, melyek rutin genetikai vizsgálat alapján (genetikai markerek 222A, 256I, 249I és 299S) a nagy virulenciájú törzsekkel mutatnak rokonságot. Ezek a törzsek később elterjedtek egész Európában beleértve Magyarországot is.

Mi okozza az alacsonyabb patogenitást ⇒ Reaszortáció??

0.0100

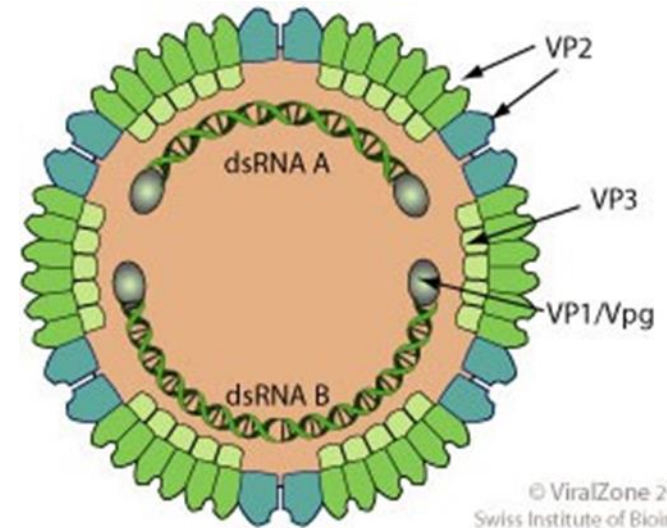


Nagyvirulenciájú IBDV
3. Genetikai csoport

IBD vírus genom

- Szegmens A

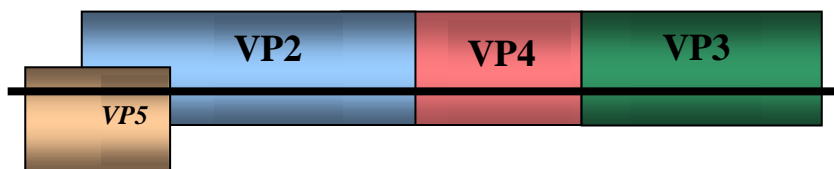
- Kis ORF: VP5 nem strukturális fehérje
- Nagy ORF: poliprotein
 - **VP2** fő kapszid fehérje, fő neutralizáló epitópok ⇒ hipervariábilis régió
 - VP4 proteáz, poliprotein érése
 - VP3 belső kapszid fehérje, kapszid összeszerelődése



- Szegmens B

- Egy ORF: **VP1**, RNS függő RNS polimeráz

Szegmens A

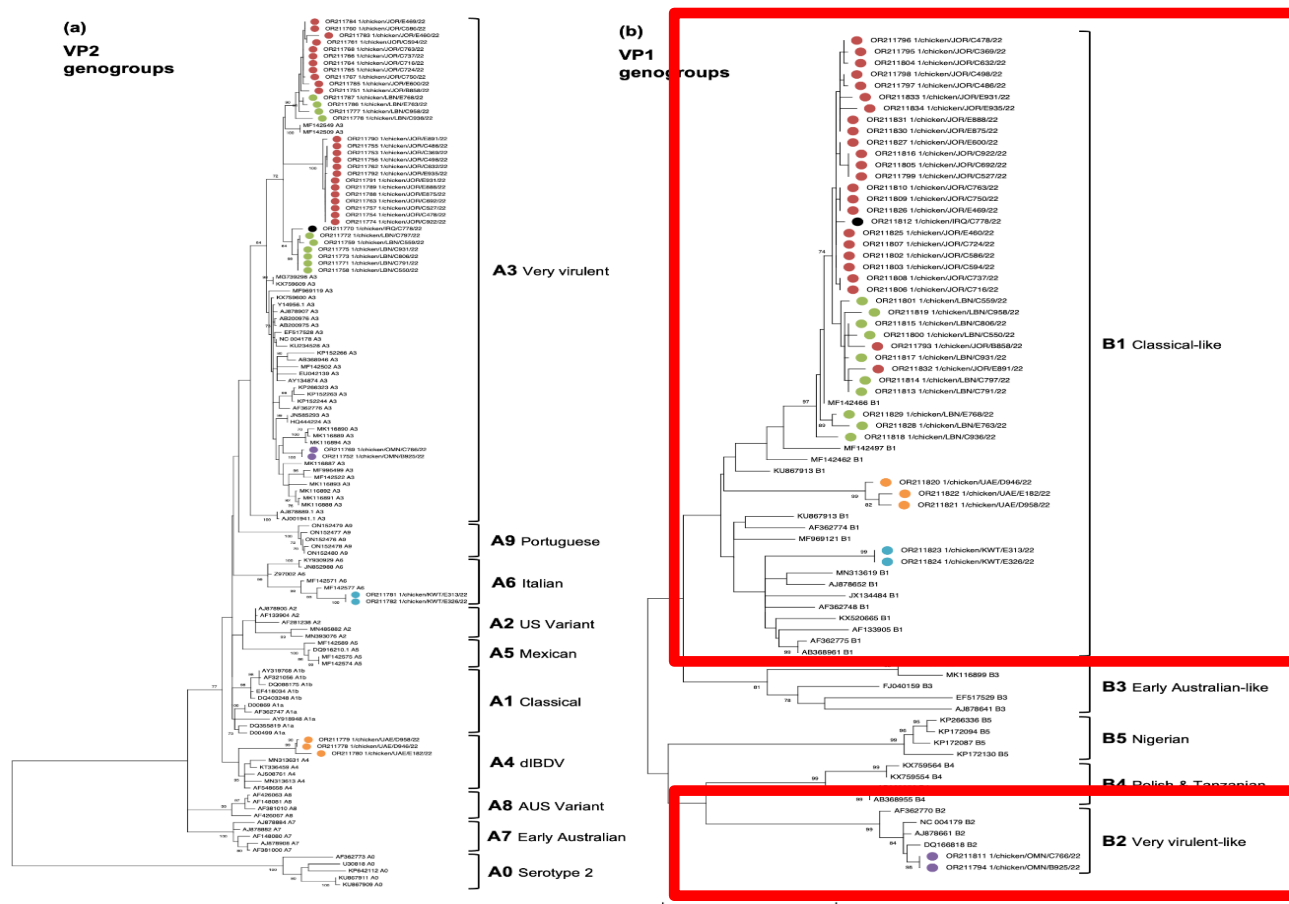


Szegmens B



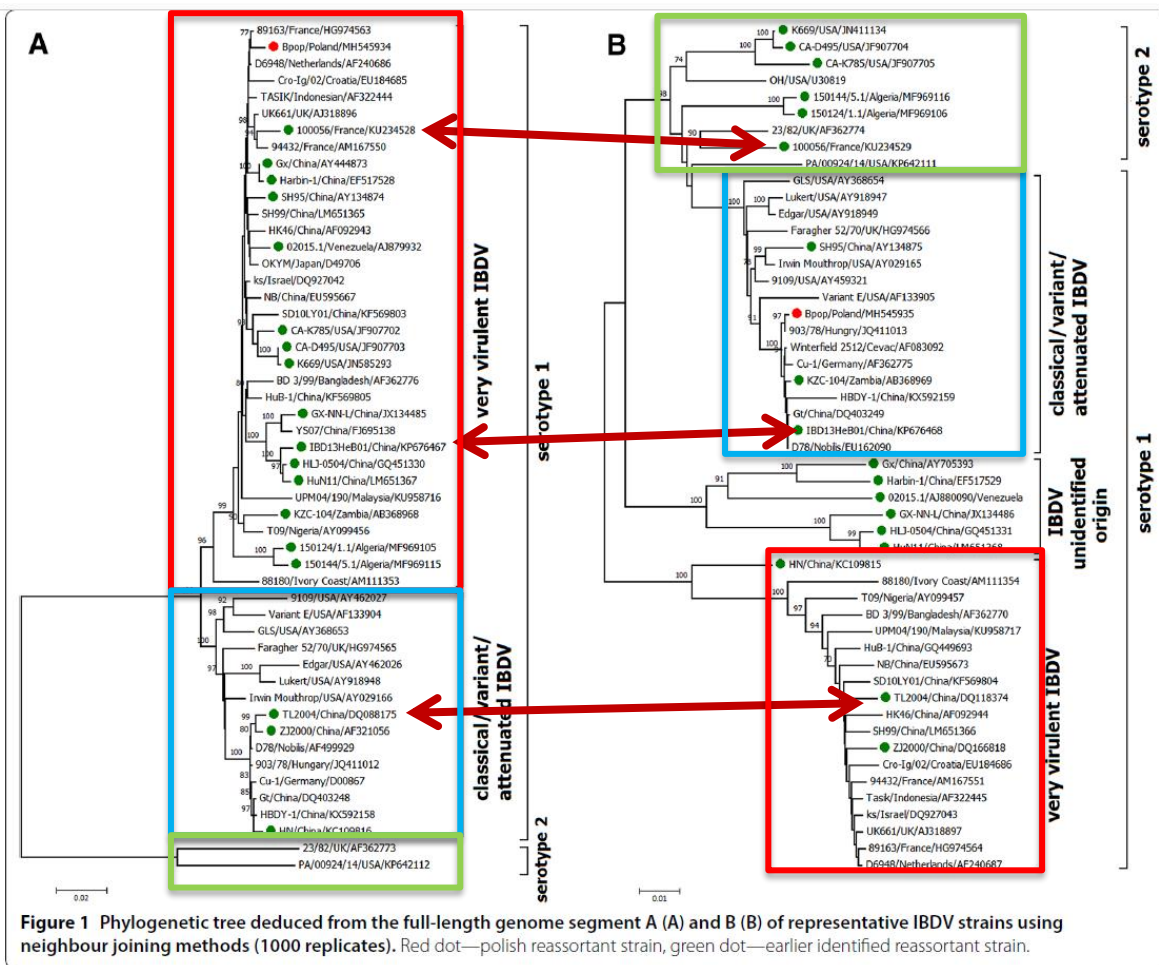
IBDV genom szegmensek szerinti főbb csoportok

- A szegmens: számos genetikai csoport A1-A8 (G1-G8)
- B szegmens: két fő genetikai csoport a klasszikus virulens B1 és a nagy virulenciájú B2



Természetes 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

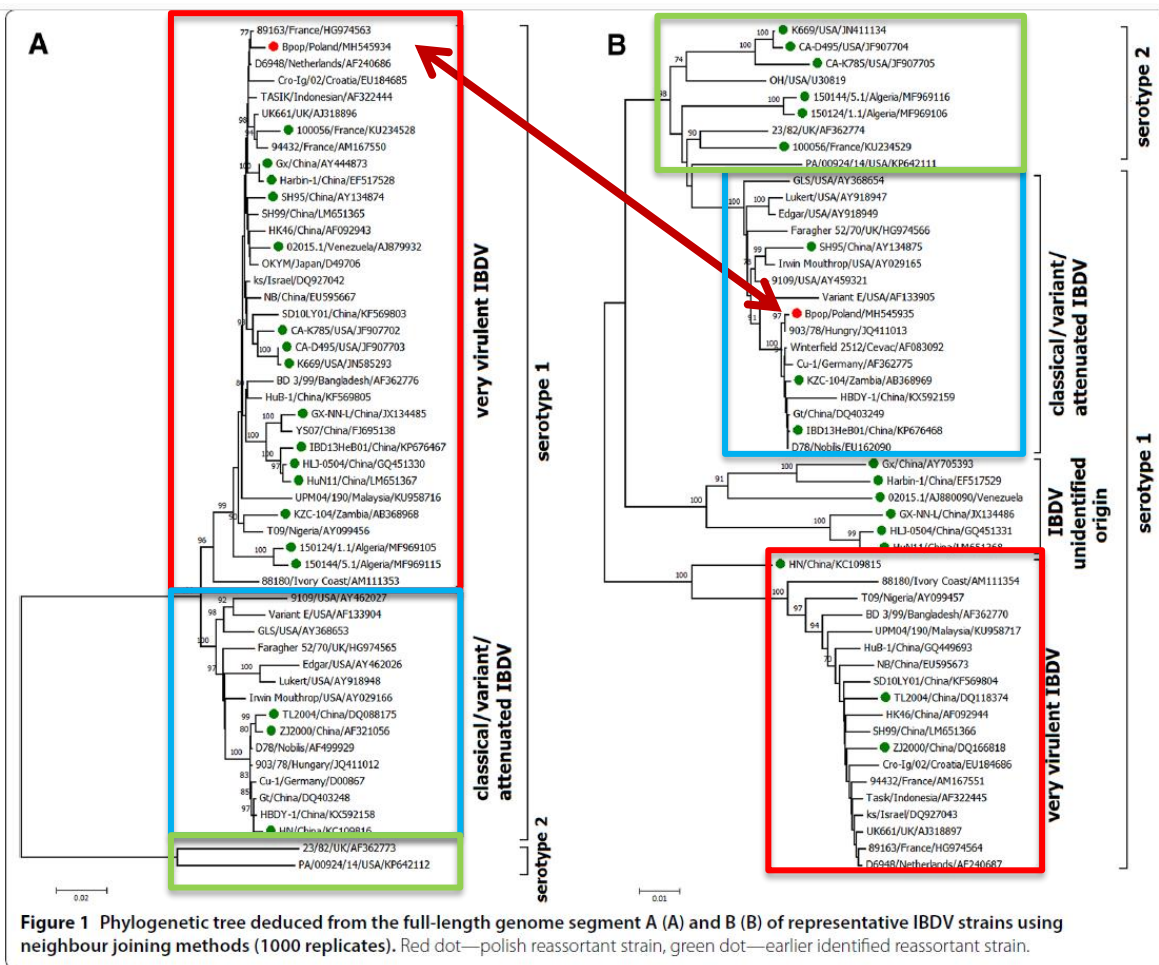
Reasszortánsok

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

⇒ Virulenciája a vártnál erősebben csökkent

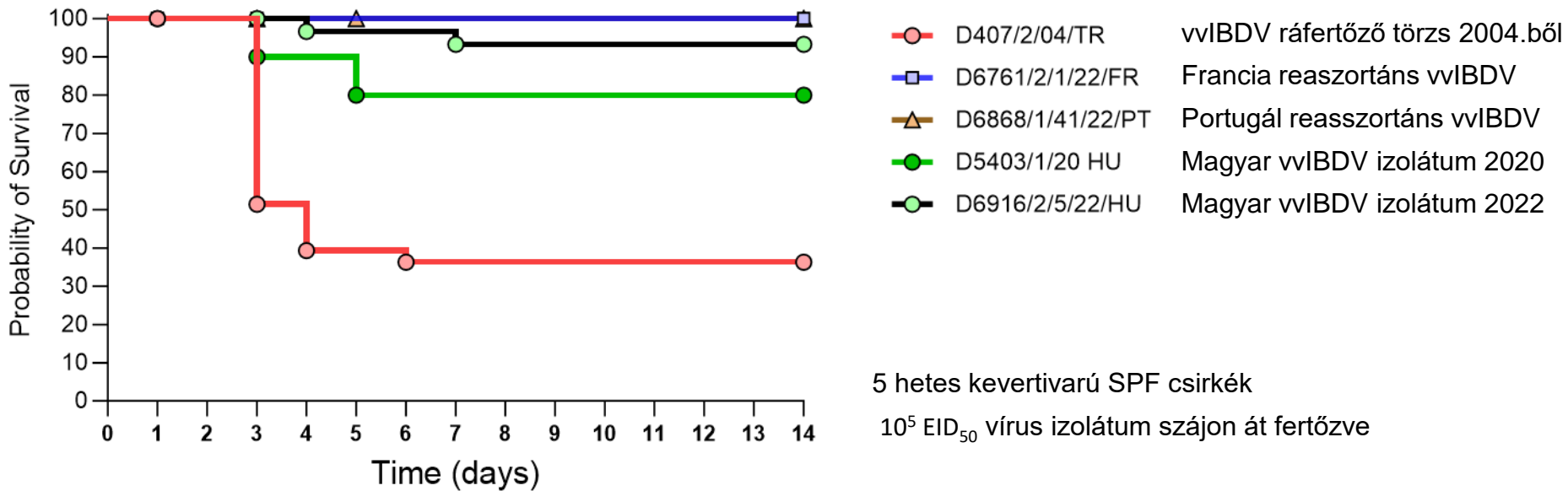
- Lengyel reasszortáns
A szegmens: **vvIBDV**
B szegmens: **attenuált vakcina**
pathot.: **nagyvirulenciájú!**

⇒ Virulenciája a várttal ellentétben nem csökkent



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

Különböző vvIBDV (A3Bx) törzsek patológiai összehasonlítása

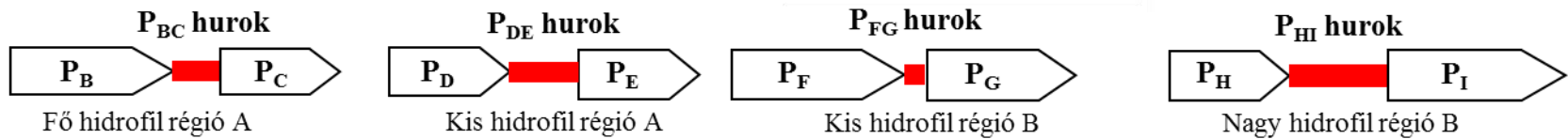
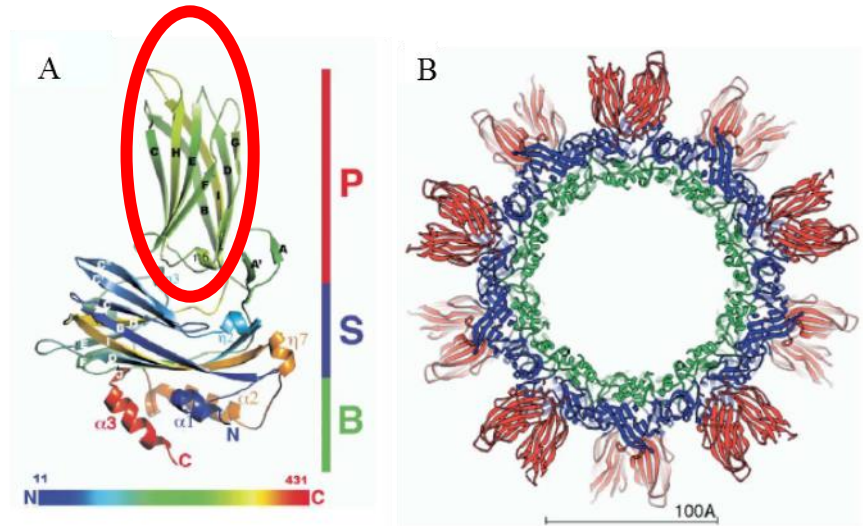


- A két 2022-es A3B1 reaszortáns vírus nem okozott elhullást
- A 2004-es A3B1 reaszortáns vírus 65% elhullást okozott
- A 2020-as A3B2 vvIBDV 20% míg a 2022-es A3B2 vvIBDV 10% elhullást okozott

WOAH Terrestrial manual 2024, Infectious Bursal Disease 1.9.1. Pathogenicity testing ,very virulent' IBDVs induce ~50-100% mortality in SPF White Leghorn chickens following a 10⁵ EID₅₀ challenge. Classical phenotype; ~10-50% mortality.

VP2 fehérje

- A vírus kapszid felszínét alkotó VP2 fehérjén lévő nyúlványok felépítéséért felelős 4 hurok aminosav szekvenciáját a VP2 gén hipervariábilis szakasza kódolja
 ⇒ ezt a régiót használjuk rutin genetikai jellemzésre



	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330	340												
52/70GB	TAA	DDYQFSSQYQ	FGGV	TITLFSAN	IDAITSLS	IGGELV	QTSVQGL	LVLG	GATIY	LIGFDG	TAVITRA	VADN	GLTAG	TDNLMP	FNLV	IPITNE	ITQ	PITS	IKLEIV	TSKSGG	QAGD	QMSWS	SASG	SLAV	TIHGG	NYPG
UK661/86GB				A			I				I															
VarE/85US		N		T		V	K	S		N																
2512/Tw			L			V				T																
D78						V		H		T																R
P7/78Hu			S			V	G		D		T	T		N												
00273/73Au					N	V				N	V														L	N

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

Különböző genotípusú törzsek hipervariábilis régiójának összehasonlítása

IBDV törzs	Genotípus	Pathotípus	VP2															
			219	220	222	242	253	254	256	272	279	280	284	290	294	299	324	330
D6948	Nagy virulenciájú A3B2	Nagy virulenciájú	Q	Y	A*	I	Q	G	I*	I	D	N	A	M	I*	S*	Q	S
89163	Nagy virulenciájú A3B2	Nagy virulenciájú
UK661	Nagy virulenciájú A3B2	Nagy virulenciájú
MB	Nagy virulenciájú A3B2	Szubklinikai	T	N
D5403/1/20HU	Nagy virulenciájú A3B2	Klasszikus virulenciájú	S
D6916/2/22HU	Nagy virulenciájú A3B2	Klasszikus virulenciájú	S
D407/2/02TR	Reaszortáns A3B1	Nagy virulenciájú
Bpop/03	Reaszortáns A3B1	Nagy virulenciájú	L	.
D3976	Reaszortáns A3B1	Szubklinikai	L	D	.	.	N	T
D4320	Reaszortáns A3B1	Szubklinikai	L	D	.	.	N	T
D2324/6	Reaszortáns A3B1	Szubklinikai	L	F	.	.	.	D	.	.	N	T
D78	Attenuált A1B1	Szubklinikai	.	.	P	V	H	.	V	.	N	.	T	L	L	N	.	R

- A **török A3B1 reaszortáns** aa szekvenciája megegyezik a régi vvIBDV törzsekével
- A **szubklinikai patotípust** mutató törzsekben minden esetben a 279. pozícióban aszparaginsav (D) helyett aszparagin (N) található. Ezt az aminosav cserét az irodalomban a szövettenyészethez való adaptáció egyik kulcs változásaként tartják számon.
- A **magyar vvIBDV** törzsek esetében a 254 pozícióban glicin (G) helyett szerin (S) található. Az európai A3B1 reaszortánsok esetében pedig aszparaginsav ⇨receptorkötődés esetleges gyengülése

Török és Francia A3B1 összehasonlítása

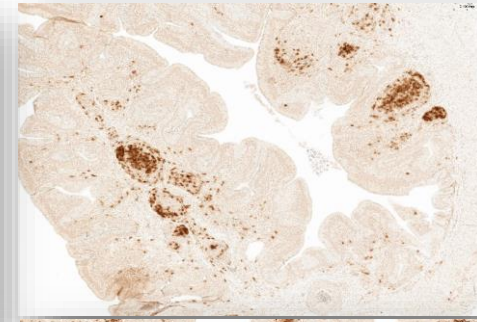
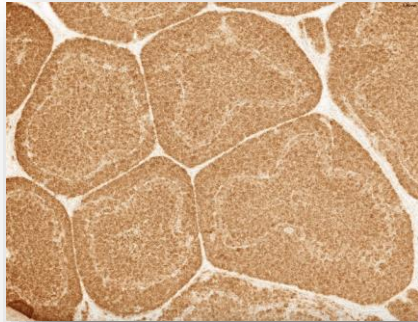
B sejt specifikus immunfestés

Fertőzés után 24 h

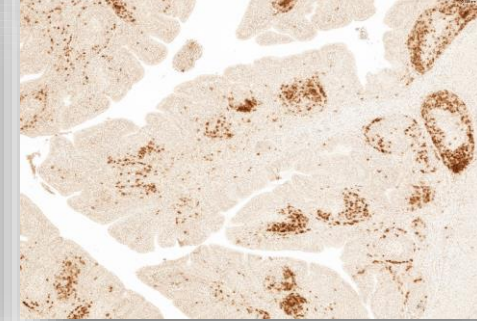
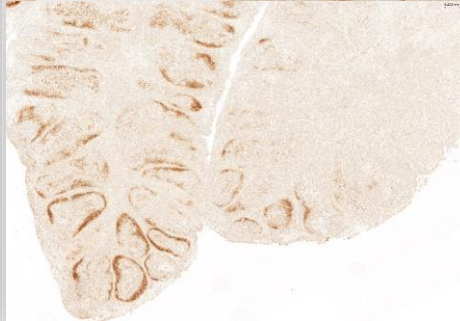
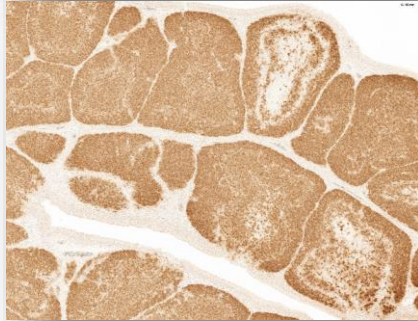
Fertőzés után 3. nap

Fertőzés után 21. nap

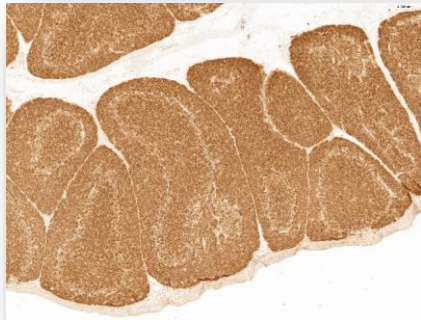
D6761/2/1/22FR
Szublink. A3B1



D407/2/04TR
A3B1 wIBDV

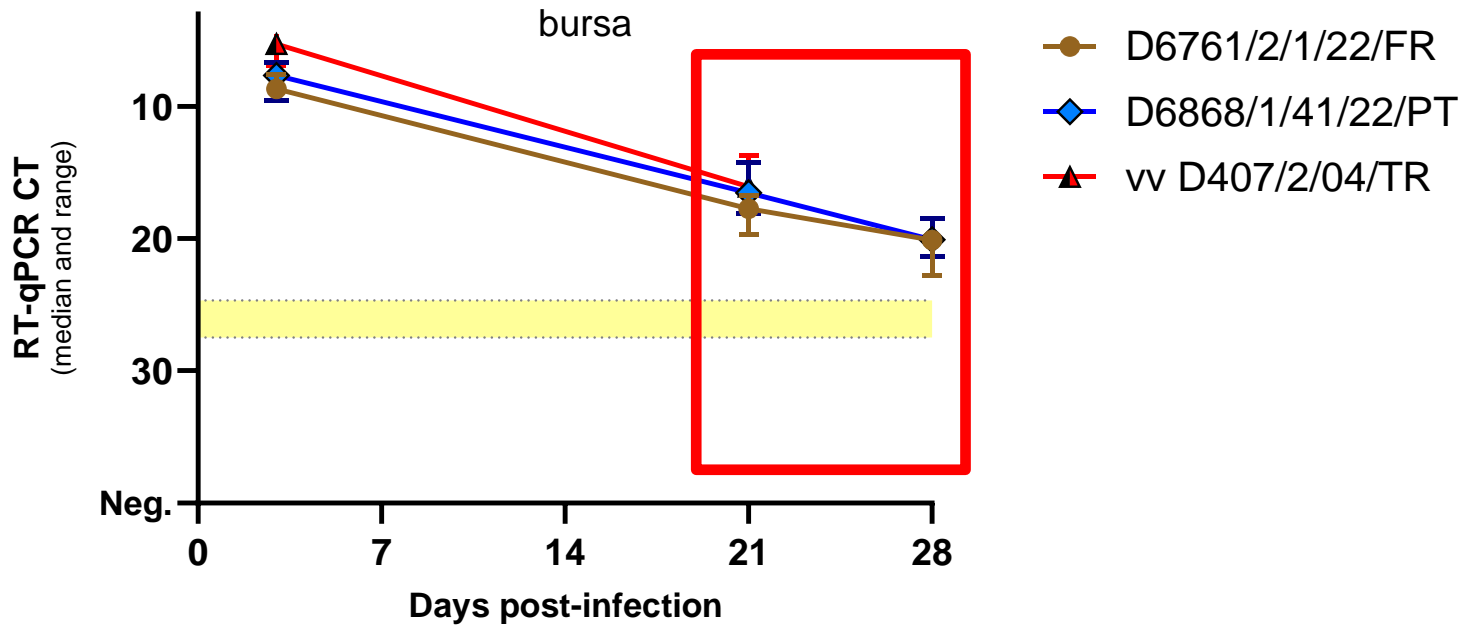


Kontroll bursa



- A fertőzést követő 24. órában a A3B1 lassabban indul
- A 21. mindkét vírus esetében hasonlóan lassú regeneráció

Vírus izolálás a fertőzést követő különböző időpontokban



- A fertőzést követő 3. napon vett bursa szervmintákból a vírus törzseket sikerült izolálni.
- A 21. és 28. napon viszont a 20 körüli ct-k ellenére a vírus izolálás sikertelen volt.

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.

Összefoglalás

- **A egész Európában elterjedt A3B1 reasszortáns nagy virulenciájú törzsek elhullást nem, de a gyenge bursa regeneráció miatt immunszuppressziót okozhatnak.**
- **A magyar A3B2 nagy virulenciájú törzsek virulenciája csökkent, kevesebb elhullást okoznak.**