

The biology of the feline infectious peritonitis virus (FIPV)

Literature review

Olasz Ferenc^{1*}
Kádár-Hürkecz Enikő²
Bálint Ádám³
Lakatos Béla⁴
Zádori Zoltán¹

F. Olasz^{1*}
E. Kádár-Hürkecz²
Á. Bálint³
B. Lakatos⁴
Z. Zádori¹

1. MTA ATK Állatorvos-tudományi Intézet
H-1143 Budapest, Hungária krt. 21.

* e-mail: olasz.ferenc@agrar.mta.hu

2. Országos Epidemiológiai Központ
Bakteriológiai II. Osztály
1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

3. NÉBIH Állat-egészségügy
Diagnosztikai Igazgatóság
1525 Budapest, Pf. 30.

4. Praktizáló állatorvos

A macskák fertőző hashártyagyulladása (FIP) és az azt okozó vírus biológiája

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az irodalmi összefoglalóban saját munkáik és irodalmi adatok alapján áttekintik a macskák fertőző hashártyagyulladásával (FIP) kapcsolatos legújabb tudományos eredményeket. A FIP egy végzetes kimenetelű fertőző betegség, amely elsősorban a fiatal állatokat veszélyezteti. A betegség kórokozója a macska-koronavírus, amelynek két patotípusa van: a tünetmentes vagy enyhe tünetekkel járó FECV és a fertőző hashártyagyulladást okozó FIPV. Habár a FECV-FIPV átmenet genetikai háttere még mindig nem teljesen ismert, az utóbbi évek kutatásai számos olyan új ismeretet szolgáltatottak, amelyek elősegítették a betegség kialakulásának jobb megértését és a gyógyítás módszereinek hatékonyabbá tételét.

SUMMARY

Feline infectious peritonitis (FIP) is a fatal infectious disease that prominently develops in younger cats. The disease is caused by the feline coronavirus (FeCoV) that has two different pathotypes: The feline enteric coronavirus (FECV) is more common and it causes mild or unapparent enteritis, while feline infectious peritonitis virus (FIPV) is responsible for the deadly systemic immune-mediated granulomatous disease. FECV and FIPV show functional differences, the FECV replicates mainly in intestinal epithelium and are shed in faeces, while FIPV replicates in monocytes and cause systemic disease. The key event in the pathogenesis of FIP is the effective and sustainable viral replication in monocytes of the FIPV. It can take weeks to months for FIP to develop after the initial infection with FeCoV. Cats persistently infected with FECV remain mostly healthy despite their systemic infection, and they can play important role to spread the virus among the healthy naive cats. Only 5-12% of FeCoV infected animals develop the FIP syndrome. The development of the disease is unpredictable, and once FIP develops, the confirmation of diagnosis is challenging in particular in the dry form. The process of FECV-FIPV conversion and its genetic background is not yet completely understood, though significant progress was made in the topic in the recent years. The macrophage tropism of FIPV seems to be primary determined by mutations in the S protein. FeCoVs must have an intact 3c gene to be able to replicate in the intestinal epithelium and deletions of the 3c gene may play a role in the transformation from FECV to FIPV. The newer results not only facilitated the better understanding of the disease but also improved the potential toolkits for prevention, diagnostic and cure. In this paper the authors shortly summarize the history of the disease and review the latest scientific advances in FIP research.

A macskák fertőző hashártyagyulladását (FIP) 1966-ban nevezték el (59), miután egészséges macskákat beteg állatok szerveiből készült kivonattal fertőzték meg. Bebizonyosodott, hogy a FIP egy specifikus, végzetes kimenetelű fertőző betegség, amelynek hátterében valószínűleg vírusfertőzés állhat. A tünetegyüttest előzőleg 1950 és 1960 között az USA-ban már leírták (23), sőt néhány évvel korábban hasonló tüneteket figyeltek meg a nápolyi házimacska-populációban is (28).

1968-ban bizonyították, hogy a betegséget egy vírusfertőzés váltja ki

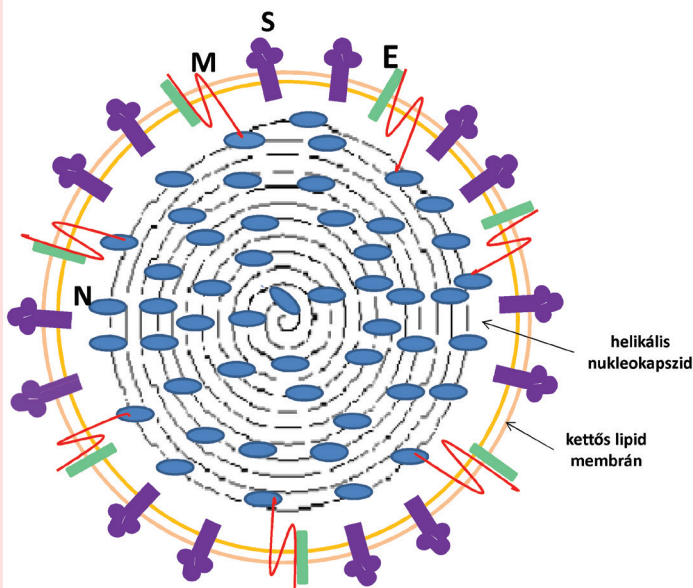
1968-ban bizonyították, hogy a betegséget valóban egy vírusfertőzés váltja ki. A vírust morfológiája alapján a koronavírusok közé sorolták (61). A besorolást 1976-ban megerősítették, és a kórokozó nevét macska-koronavírusként véglegesítették (FCoV). A vírust elsőként kísérletesen fertőzött macskák peritoneális sejtjeiben termeltették, később makrofág eredetű FCWF-4 (*Felis catus* whole fetus-4) (39), és macskaveséből előállított CrFK (Crandell Rees feline kidney) sejtvonalat használták a vírus szaporítására (28). Hazánkban a FIP okozta elváltozások

első szakzerű ismertetését ZIMMERMANN és mtsai tették közzé, munkájukban a betegséget a macskák gümőkórjaként írják le (60).

VIROLÓGIA

A macska-koronavírusok pleomorf, burkos, pozitív szimpla szálú RNS-genommal rendelkező vírusok (1. ábra). Genomjuk 30 kilobázis (kb) hosszúságú, és legalább 11 ORF-et (open reading frame: nyitott leolvasási keret) tartalmaz. Rendszertanilag az FCoV a *Nidovirales* rend *Coronaviridae* család *Coronavirinae* alcsaládján belül az *Alphacoronavirus* nemzetségbe tartoznak (15).

A FCoV genom 5' végén kb. 20 kb tartalmazza az egymással átfedő ORF 1a-t és 1b-t, amely két polipeptidet kódol: ezekből utólagos enzimátikus hasítással 16 nem strukturális funkcionális fehérje keletkezik. Ezek főként a virális RNS szintézisében játszanak szerepet, de köztük található a poliprotein feldarabolásában és a vírus érésében kulcsszerepet játszó 3C-like proteáz is. A genom többi része kilenc nagyobb ORF-et tartalmaz (2. ábra). Ezek közül négy kódolja a szerkezeti (strukturális) fehérjéket: a tüske (spike, S), a nukleokapszid (N), a membrán (M) és a burok (E) fehérjéket. A maradék öt ORF-ről fordítódnak le a csoportspecifikus járulékos proteinek: a 3a-c, a 7a és a 7b. A járulékos fehérjék mutációja vagy elvesztése szövettenyésztésben nem jár a vírusszaporodás megszűnésével, de jelentősen befolyásolja a vírus biológiai tulajdonságait *in vivo*. A strukturális és járulékos fehérjék egyedi-ileg íródnak le a szubgenomikus mRNS-ekről. A szubgenomiális RNS-ek mindegyike ugyanazt a vezető (leader) szekvenciát tartalmazza, amelyet a genom 5' vége. Az mRNS-ek szintézise a genom 3' végéről indul, és megszakított (discontinuous) transzkripcióval megy végbe (28, 44).

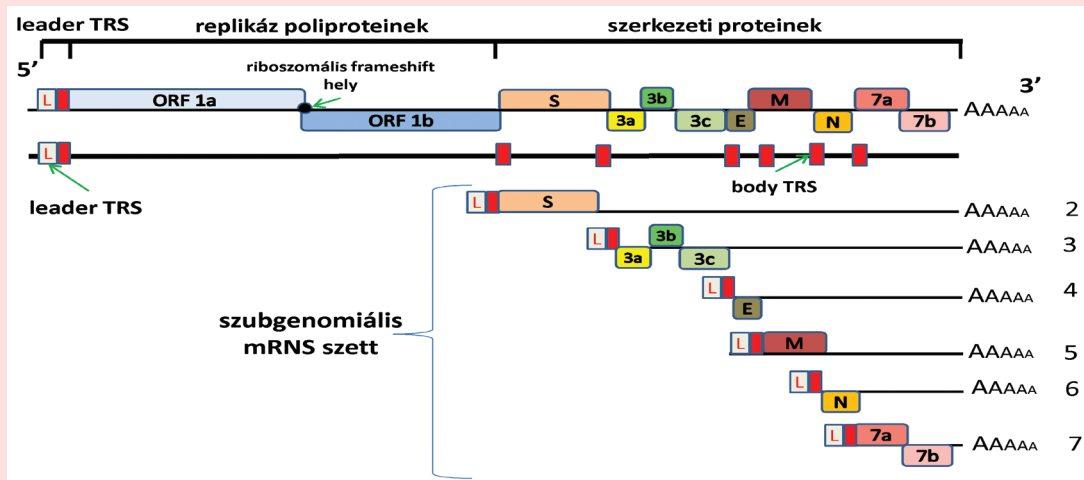


1. ÁBRA. A virion sematikus szerkezete

Kék színű ellipszisek jelölik a helikális nukleokapszidot alkotó N-fehérjéket. A nukleokapszidon belül található az egyszálú, 30 kb hosszúságú RNS-genom. A nukleokapszidot a kettős lipidrétegbe ágyazódó M (piros) és E (zöld) alkotta heterodimer, valamint az S fehérje által képzett homotrimer (lila) veszi körül (7)

FIGURE 1. The schematic structure of FeCoV

The helical nucleocapsid encompassing an almost 30kb RNA genome comprised of N proteins (indicated by blue ellipsoids). The nucleocapsid is embedded into an envelope composed of a double layer of lipid membrane containing a heterodimer consisted of the E and M (green and red, respectively) membrane proteins, and the homotrimer S protein (violet) (7)

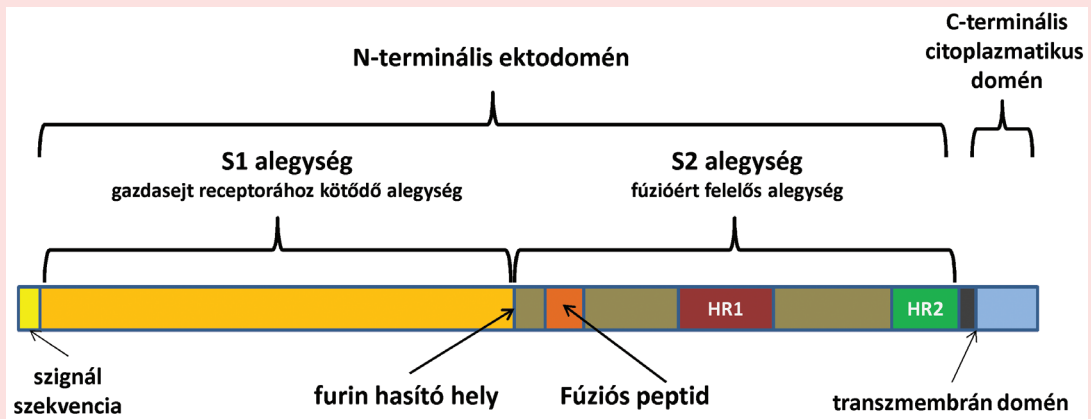


2. ÁBRA. A macska-koronavírus genom szerveződése

A genomról összesen hat darab szubgenomiális mRNS (sgmRNS2-7) keletkezik, amelyekről a vírus szerkezeti fehérjéi íródnak át (a kódoló régiók színes téglalapokkal jelölve). Az ORF1a és az ORF1b között egy riboszomális frameshift hely található (fekete ponttal jelölve), amely biztosítja a teljes hosszúságú 1ab polypeptin leíródását, amelyből enzimes hasítódás után a replikációért felelős fehérjék keletkeznek. Piros téglalapok mutatják a koronavírusokra jellemző transzkripciós szabályzó szekvenciákat (TRS), az mRNS-ek 5' végén és a genomban, a hozzájuk kapcsolódó nem transzlálódó „vezető” szekvenciát szürke téglalap szimbolizálja (7)

FIGURE 2. Genome organization of FeCoV

The structural proteins are translated (coding regions labelled by coloured rectangles) from six subgenomic mRNAs (sg mRNS2-7) transcribed from the genome. A ribosomal frameshift (indicated by a black circle) is found between ORF1a and ORF1b. This site makes possible the translation of the full length 1ab protein, from which the replicase proteins are derived by proteolytic digestions. The transcription regulatory sequences (TRS) are labelled by red rectangles, while the connecting leader sequence on the 5' end of the mRNAs are indicated by grey rectangles (7)

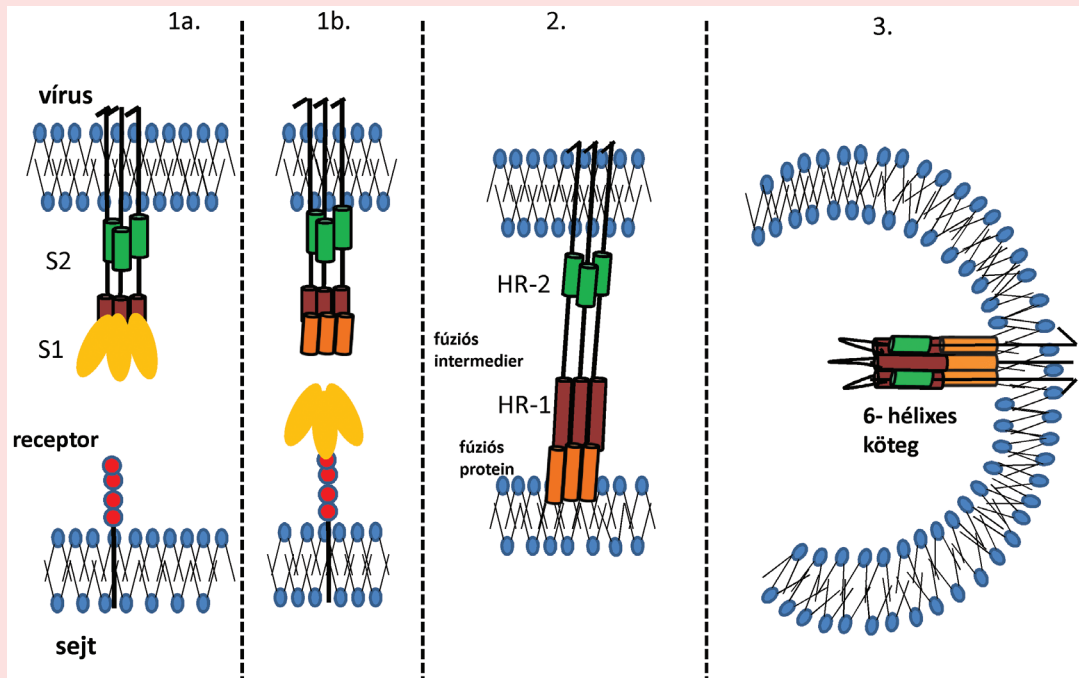


3. ÁBRA. A FeCoV tüske fehérje (S protein) funkcionális felépítése

Az S protein egy nagyon rövid C-terminális citoplazmatikus farokkal és egy hosszú N-terminális ektodoménnal rendelkezik. Az ektodomén a receptor kötő S1 és az S2 alegységből épül fel. Az S2 domén a fúziós peptidet és két, egymástól elkülönülő, hét aminosavból álló ismétlődést (heptad repeat, HR1 és HR2) tartalmaz. A két alegység között egy furin proteáz hasítóhely van (7)

FIGURE 3. The schematic structure of Spike protein (S protein)

The S protein contains a short C terminal end inside the virion and a long N-terminal ectodomain. The ectodomain consists of the receptor binding S1 domain and the S2 domain. The S2 domain includes two heptad repeats (HR1 and HR2 respectively). A furin protease cleavage site is between the S1 and S2 domain (7)



4. ÁBRA. A tüskefehérje membránfúziót kiváltó funkciója

A vírus membránjában levő S fehérje S1 doménja (narancs színnel) hozzákötődik egy sejt felszíni receptorhoz (1a.). A kapcsolódás és/vagy pH csökkenés az S fehérje hasítódását váltja ki, aminek következtében az S1 domén lehasítódik az S2-ről (1b.). A második lépésben az S2 domén fúziós peptid alegysége (világosbarnával jelölve) belemerül a sejt hártárába. Ezt nevezzük fúziós intermedier állapotnak (2.). A harmadik lépésben (3.) a vírusmembrán felszínén található heptad repeat 2 (HR2) (zöld) egy 6 helixes komplexet (6-HB) képez a fúziós peptidhez közel álló heptad repeat 1-el (HR1) (barna), egymás közelébe húzva a két membránt, amelyek ezután összeolvadna (20)

FIGURE 4. The spike protein mediated membrane fusion

After the S protein binds to a cell surface receptor (1a.), pH reduction and/or S protein proteolysis triggers the dissociation of the S1 domain from S2. In the second step, the fusion peptide (FP) is immersed into the host cell membrane. This is the fusion-intermediate stage. In the third stage, the part of the S protein (HR2) nearest to the virus membrane refolds with heptad repeat 1 (HR1) to form a six-helix bundle (6-HB) that nears the membranes and directly induces the membrane fusion (20)

A koronavírusok külső burkának fő alkotója a 180–200 kDa-os (kilodalton) S glikoprotein. Az S protein egy 1-es típusú transzmembrán fehérje, amely egy nagyon rövid C-terminális citoplazmatikus farokkal és egy hosszú N-terminális ektodoménnal rendelkezik. Az ektodomén egy N-terminális (S1) és egy C-terminális (S2) doménra oszlik (3. ábra). Az S1 felel a célsejtek receptorához való kötődésért, az S2 pedig a fúziós peptidet tartalmazza, amely a vírusmembrán és a célsejt membránjának összeolvadásáért felelős (4. ábra). Az S proteinek trimerekként összeépülve peplomereket alkotnak a burokokban. Az S peplomerek 12–24 nm hosszúak, kupola formájúak, és a sejtropizmus kialakításában döntő fontosságúak. Emellett kulcsszerepük van a gazdában a sejtes és a humorális immunválasz kiváltásában is (28).

Az M és az E proteinek kisebb felületi glikoproteinek, és a vírus érésében, összeépülésében, bimbózásában, és gazdasejttel való kölcsönhatásában játszanak szerepet. A 29 kDa tömegű M protein részt vesz az RNS kapszidba történő csomagol-

Az N protein erős sejtes immunválaszt indukálhat, amely akár védő hatású is lehet a vírusfertőzés ellen

lódásában, áthidalja a vírusburkot, és biztosítja a kapszidhoz való kapcsolódását. Az E proteinek 9 kDa-s 3-as típusú membránproteinek, amelyek az M proteinekkel kerülnek kölcsönhatásba a vírus sejt felszíni bimbózáskor (14). Az N proteinek kb. 50 kDa tömegűek és a vírus-RNS-sel együttesen alkotják a flexibilis, helikális nukleokapszidot. A genommal való kölcsönhatásnak köszönhetően az N protein a virális transzkripció szempontjából is kritikus jelentőségű (36). Vakcinázási kísérletek alapján arra következtethetünk, hogy az N protein erős sejtes immunválaszt indukálhat, amely akár védő hatású is lehet a vírusfertőzés ellen (22).

A járulékos fehérjék szerepe egyelőre pontosan nem ismert. A 71, 72 és a 240 aminosavas 3a, 3b, 3c proteinek konzerváltak az alfakoronavírus-fajok körében. Az ORF7a egy kis 10 kDa-os membránproteint kódol egy N-terminális szignál szekvenciával és egy C-terminális transzmembrán doménnal. A 7a protein egy I-es típusú interferon antagonist, így a vírust a gazda antivirális hatásaitól védi. Funkcióját jelentősen befolyásolják a 3abc fehérjék (9). Az ORF7b csak a FCoV-ban, kutya-koronavírusban (CCoV) és a vadászgörény-koronavírusban van jelen, amely egy oldható, 207 aminosavas (24 kD) glikoproteint kódol ami ellenanyagválaszt eredményez természetes úton fertőzött macskákban (21).

SZEROTÍPUSOK

Az FCoV-k két eltérő szerotípusba sorolhatóak

Az FCoV-k két eltérő szerotípusba sorolhatóak. Az I-es típusú FCoV-k sejt kultúrán történő szaporítása nehéz feladat, ellentétben a II-es típusú FCoV-kkel (13), amelyek valószínűleg a FCoV I és CCoV közötti rekombináció eredményeként jöttek létre. *In vitro* tanulmányok alapján a két szerotípus szövettenyésztésben tapasztalható növekedési különbségét az S protein határozza meg (55). Az I-es és a II-es szerotípusú FIP-törzsek is gyorsan bejutnak izolált macskamonocytákba, és ott szaporodásra is képesek. A II-es szerotípusú FCoV-ok sejt felszíni receptora az aminopeptidáz N (APN), amely S proteinhez kapcsolódva elősegíti a vírus célsejtbe való bejutását. A csontvelő eredetű macrophagokban az APN-antitesttel történő blokkolása mérsékli az FCoV-II-fertőzést. Az I-es szerotípusú FCoV-k receptora mind ez ideig ismeretlen, ám az biztosnak látszik, hogy nem az APN. Egy sejt felszíni mannózkötő C-típusú lektin, a DC-SIGN fontos szerepet játszik mindkét típusú vírus gazdasejtbe való bejutásában (internalizációjában). A fertőzés korai fázisának pontos folyamata nem teljesen ismert, de úgy tűnik, az FCoV-II célsejtekhez történő kapcsolódásáért ugyan az APN felel, de az ezt követő lépésekben a DC-SIGN a döntő, ill. más koreceptorok szerepe sem kizárható (28, 58).

Mindkét szerotípus okozhat FIP-et, de az I-es szerotípus gyakoribb a macskapopulációban

Mindkét szerotípus okozhat FIP-et, de a szerológiai és a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok eredményei alapján az I-es szerotípus gyakoribb a macskapopulációban (13): prevalenciája a szeropozitív állatok között körülbelül 98%. Az I-es szerotípus nagyobb antitest-titert is produkál, és sokkal gyakrabban hozható kapcsolatba a FIP-re jellemző klinikai tünetekkel (28).

A FECV ÉS FIPV PATOTÍPUSOK

A macska-koronavírusoknak két patotípusa ismert: a macskák enterális koronavírususa és a macskák fertőző peritonitis vírusa

A macska-koronavírusoknak két patotípusa ismert: a macskák enterális koronavírususa (FECV), amely egy általánosan előforduló, enyhe tüneteket okozó biotípus, és a macskák fertőző peritonitis vírusa (FIPV), amely a virulens biotípusnak tekintendő, és FIP-et okoz macskákban. A két patotípus szerológiai és morfológiai alapon nem különíthető el egymástól (41). A korai feltételezések szerint a FECV kizárólag a bélhámsejteket fertőzi, és nem lépi át a nyálkahártyát, a FIPV azonban a keringési rendszerbe hatolva a monocytákat és a macrophagokat is fertőzi, és ezekben hatékonyan replikálódva betegséget vált ki (28). Erre alapozva jött létre a „belső mutációs hipotézis”, amelynek értel-

Nagy valószínűséggel az avirulens FECV-ből a fertőzés során létrejövő mutációk révén alakul ki a FIPV

Kiderült, hogy mindkét patotípus képes a bélből továbbterjedni és monocytákhoz kapcsolatosan viraemiát okozni

A mai nézetek alapján a FIP járványtanát a FECV és FIPV ürítése közti eltérés határozza meg

mében az egészséges állatban replikálódó, avirulens FECV-ben olyan *de novo* mutációk jönnek létre, amelyek virulens biotípus kialakulásához vezetnek, így a vírus képes lesz szisztémás fertőzés, majd FIP kialakítására (35). Számos, a betegséggel kapcsolatos megfigyelés is alátámasztotta az elméletet: (I) kísérletesen vagy természetesen FECV-vel fertőzött állatok között is kialakulhat FIP, (II) egy földrajzi területről származó FECV- és FIPV-törzsek általában nagyon közeli genetikai rokonságot mutatnak, (III) míg a FECV endémiásnak tekinthető a macskapopulációban, addig FIP csak sporadikusan fordul elő, és gyakran csak egyetlen állatot érint az egy háztartásban élő macskák között.

Újabb vizsgálatok azonban kiderítették, hogy a FECV képes fertőzni a monocytákat, csak kisebb hatékonysággal, mint a hámsejteket. Ugyanakkor a legtöbb FIPV, amelyik macrophagokban és monocytákban nagyon jól szaporodik, a bélhámsejtekben csak korlátozott fertőzésre képes (28). Kísérletesen kimutatták, hogy a FECV-vel való intraperitoneális fertőzést követően a vírus megjelenik a belekben és a bélsárral ürül. Az ürítés azt bizonyítja, hogy a vírus az extraintesztinális helyekről is szétterjedhet monocytához kötött viraemia útján (37). A macska-koronavírusok általános jellemzője azonban, hogy a fertőzés természetes úton leggyakrabban szájon át történik, és a replikáció kezdeti helye általában a bél. Mindkét patotípus képes a bélből továbbterjedni és monocytákhoz kapcsolatosan viraemiát okozni, habár eltérő intenzitással. Egyes felmérések szerint, az olyan háztartásokban, ahol macska-koronavírus endémiás, a macskák akár 80%-nak monocytáiból kimutatható a vírus (tekintet nélkül arra, hogy egészségesek vagy betegek), és az egészséges macskák is több mint 12 hónapon keresztül viraemiások maradhatnak (16). Ezeknek a megfigyeléseknek eredményeként a „cirkuláló avirulens és virulens FCoV hipotézis” is teret hódított: ennek lényege, hogy a populációban eltérő virulenciájú és patogenitású FCoV-törzsek cirkulálnak, és azokban az egyedekben, amelyek egyénileg fogékonyak a betegségre, és virulens törzssel találkoznak, kialakul a betegség (35).

A két elmélet és az elméletek képviselői közti tudományos viták kialakulása hozzájárult a betegség terjedésének és kialakulásának jobb megértéséhez. Mai nézeteink szerint a FIP járványtanát a FECV és FIPV ürítése közti eltérés határozza meg. A két biotípus közti lényeges különbség, hogy míg a FECV főleg a bélhámsejtekben szaporodik és bőségesen ürül a bélsárral, addig a FIPV a monocytákban replikálódik jóval intenzívebben, és csak igen kis mennyiségben, vagy egyáltalán nem ürül a FIP-es állatokból. A FIPV korlátozott ürítése jól indokolja, hogy a FIP miért csak sporadikusan alakul ki általában FECV-vel fertőzött állatokban, és miért ritka a horizontális terjedés. Horizontális FIPV-fertőzések általában szűk térben tartott nagyobb macskaállományokban fordulnak elő, ahol a hierarchiában betöltött szerepekért folyó csatározások és az ezzel járó FIPV-vel szennyezett testnedvekkel való érintkezés mindennapos (28).

FŐBB ELTÉRÉSEK A FECV ÉS A FIPV GENOMJÁBAN

Genetikailag közeli, de eltérő patotípusú FECV és FIPV kimérák létrehozásával bizonyítást nyert, hogy a FIPV sikeres macrophag-tropizmusát elsősorban az S protein, pontosabban annak membránproximális (C-terminális) doménje határozza meg (47). Későbbi tanulmányok az S1/S2 furin hasítóhelyben bekövetkező szubsztitúciók szerepét is tisztázták. A furin egy olyan egyedülálló proprotein-konvertáz, amely a protein-prekursorok biológiailag aktív termékekké hasítását a következő konszenzus motívum mentén végzi el: R-X-K/R-R (Arg-X-Lys/Arg-Arg) (56). Az S1 és az S2 domén közötti szekvenciaeltérések a FIPV- és FECV-törzsek között az S protein fúziós tulajdon-

ságait befolyásolhatják. A FECV S1/S2 hasítóhelye aminosavszinten rendkívül konzervált, szemben a FIPV S1/S2 hasítóhelyével, ahol a kritikus aminosavak szubsztitúciói megszüntetik a kizárólagos furin hasítást. Feltételezhetően ezen mutációk is felelnek az FCoV tropizmusváltásáért azáltal, hogy lehetőséget teremtenek a hasítóhely monocyta/macrophag-specifikus proteázok általi elhasítására. A katepszin B, a mátrix metalloproteázok, valamint a PCSK1 (proprotein-konvertáz 1) a macrophagok felszínén fejeződnek ki, és képesek a FIPV S1/S2 hasítóhelyén lévő reziduumok felismerésére. A FIP-szindróma során a mátrix metalloproteáz-9 expressziós szintje jelentősen megemelkedik. A hasítóhelyen bekövetkező mutációk a vírus belépcsési útvonalát megváltoztatva oda vezetnek, hogy a vírus a sejtfelszínen keresztül léphet be a célsejtbe az endoszóma útvonal helyett. Mindez jól magyarázza, hogy a FIPV-t mi teszi képessé a macrophagok sikeres fertőzésére (30).

Az S proteinen belül más mutációk fontossága is felmerült a FIP kialakulását illetően. Véletlenszerűen kiválasztott FECV- és FIPV-törzsek genomjának összehasonlítása feltárt egy szisztematikusan eltérő aminosavat az S gén fúziós doménjének szekvenciájában. A FIPV-minták több mint 95%-ában az S protein 1058-as pozíciójában leucin helyettesítette a FECV-kben ebben a pozícióban található metionint (M1058L csere) (6). Azonban egy 2014-es tanulmány tisztázta, hogy a metionin-leucin szubsztitúció csak az FCoV szisztémás terjedését eredményezi, és nincsen köze ahhoz, hogy a vírus FIP-et hoz létre (45). Kiderült, hogy a bélből és bélsárból izolált vírusok nagy többsége metionint hordoz, míg a belső szervekből származó FCoV-k nagy része leucint tartalmaz az S protein 1058-as pozíciójában, attól függetlenül, hogy az állat mutatja-e a FIP tüneteit, vagy sem. Ez egy rendkívül fontos adat, amely arra utal, hogy FCoV-fertőzésnél nagyon gyakran legalább két genetikailag eltérő szubpopuláció (kvázispeciesz) alakul ki: az egyik a bélben, egy másik pedig a belső szervekben, amely a monocytákat és a makrofágokat képes hatékonyabban fertőzni. A felfedezés arra is rávilágít, hogy a FIPV létrejöttéhez a FECV-ből és a FIP-szindróma kiváltásához az M1058L csere nem elégséges, más mutációknak is meg kell történnie (45).

FCoV-fertőzésnél nagyon gyakran legalább két genetikailag eltérő szubpopuláció alakul ki: az egyik a bélben, egy másik pedig a belső szervekben

A FIP-es macskák strukturális (S, E, M, N) és a járulékos (3a-c, 7a, 7b) proteinjeit kódoló gének szekvenciáit vizsgálva szignifikáns mutációk a 3c génben mutathatóak ki. Elváltozott szövetekből többnyire mutáns 3c, míg bélsárból többnyire intakt 3c gének azonosíthatóak. Az FCoV-oknak azonban mindenképp intakt 3c gént kell hordozniuk ahhoz, hogy képesek legyenek a békaszékben szaporodni és más macskákat fertőzni. A 3c gén delécióinak a vírus FECV-ről FIPV-re történő átalakulásában van szerepe, habár a 3c mutációi nem minden FIP-esetből azonosíthatóak. Úgy tűnik tehát, hogy nemcsak a 3c gén és az S protein mutációi, hanem egyéb faktorok is jelentőséggel bírhatnak a vírus patotípus váltásában (8, 28).

A 7b integritása a sorozatos passzálások folyamán szövettenyészetben gyakran megszűnik, amely együtt jár a vírus virulenciájának megszűnésével. A FIPV WSU-79-1146-os törzsének 7b génjét érintő deléciós mutánsok képtelenek fenntartani replikációjukat a monocytákban, amelyből arra következtethetnénk, hogy a 7b-nek alapvető szerepe van a FIP kórfejlődésében (10, 17). Nem sikerült azonban lényeges különbséget kimutatni az ORF7-szekvenciákban a macskákból közvetlenül izolált különböző FECV- és FIPV-törzsek között. Úgy tűnik, hogy a 7b fehérje szekvenciája *in vivo* nem módosul jelentősen a FIPV kialakulásakor, valószínűleg az intakt 7b fehérje mind a FECV-kben mind a FIPV-kben szükséges a hatékony *in vivo* replikációhoz. Tehát annak ellenére, hogy az ORF7 *in vitro* mutációja attenuálja a vírust, az ORF7 mutációinak nincsen szerepe a FECV-FIPV transzformációban (43).

ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁG ÉS KINIKAI MEGJELENÉS

Az FCoV világszerte elterjedt és lényegében minden macskapopulációban jelen van (28), elterjedtségében viszont az egyes macskapopulációk között jelentős eltérések figyelhetők meg. A vírus fekális-orális úton terjed, így az FCoV-fertőzés elterjedtsége az egy háztartásban nevelt macskák sűrűségével és egyedszámával hozható összefüggésbe. A szeroprevalencia a tulajdonosnál tartott macskák esetében 20%, de a menhelyi macskák körében eléri a 87%-ot is. A szeropozitivitás kockázata 2,3-szer nagyobb azon házi macskák körében, akik több macskát is tartó környezetből származnak, mint azok körében, akik egyetlen macskát számláló háztartásból kerülnek ki (13). Vannak olyan macskaállományok, ahol a szeropozitív állatok aránya elérheti a 90%-ot is, és a szeropozitivitás akár tíz éven keresztül is fennállhat. Természetesen az állatok tartási körülményei is befolyásolják a vírus szóródási esélyeit (40).

Az FCoV-fertőzött állatoknak mindössze 5–12%-ban alakul ki a FIP-tünetegyüttes. Megfelelő tartási körülmények esetén azonban a FIP gyakorisága 0,6–0,8% között is maradhat, akár a nagyobb egyedsűrűségű populációkban is. Egy tíz éven keresztül tartó amerikai állatkórházi felmérés szerint a FIP megjelenése kb. 1/200-hoz tehető a kórházba kerülő állatok között. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a FIP előfordulása jelentős eltéréseket mutat országok, sőt régiók között is (13).

A FIP kialakulásához bizonyos kockázati tényezők is nagyban hozzájárulhatnak, pl. a FIP előfordulásának esélye a még nem pározott hímek és a fiatal macskák esetében legnagyobb. Egy tajvani tanulmány szerint az összes FIP-es eset 88%-át két év alatti állatok alkották, míg a három évnél idősebb macskák mindössze 4%-ot tettek ki (3, 57). A macskák fajtája csak nagyon mérsékelt hatással van a FIP-es esetek előfordulására, a fogékonyság inkább köthető vérvonalakhoz, mintsem fajtákhoz (41). Immungyenge állapot, valamint bizonyos stresszfaktorok (új környezet, sebészeti beavatkozások) fokozzák a FIP kialakulásának esélyeit (13, 57). Állatkísérletekben felmerült, hogy az állatok immunológiai háttere (milyen kórokozókkal találkozott) is befolyásolhatja a betegség kialakulását (4). Folyamatos kitettség FCoV-nak (folyamatosan ürítő perzisztensen fertőzött macskák jelenléte) vagy nagy FCoV-titer az állatokban jelentősen növelheti a FIP kockázatát.

Saját tapasztalataink megerősítik, hogy Magyarországon a tenyésztett macskák 70–80%-a fertőzött FCoV-val, és kb. mintegy 5%-uk betegszik meg FIP-ben. Az egyedileg tartott, kijáró házi macskák esetében a fertőzöttség mintegy 15–20%-ra tehető, és a megbetegedő állatok aránya is csak 1%. Menhelyi körülmények között általában a teljes populáció FCoV-fertőzött, és akár járványosan is előfordulhat FIP, amely extrém esetben akár havonta 5–10%-os előfordulást eredményezhet.

TERMÉSZETES ELLENÁLLÓKÉPESSÉG

Laboratóriumi SPF (specific pathogen free) macskákon végzett kísérletes fertőzések eredményeire alapozva egyértelműen állíthatjuk, hogy egyes állatokban a FIPV-fertőzés hatására sem alakul ki a kórkép (27). A megfigyelések szerint a macskák neme nem befolyásoló tényező a betegségre való rezisztencia kialakításában, azonban az állatok kora döntő jelentőségű lehet. Kísérleti FIPV-fertőzésekben a macskák ellenálló képessége a betegséggel szemben a negyedik hónaptól az életkor előrehaladtával jelentősen emelkedik. Az attenuált, élő FIPV-vakcinákra adott válaszreakció is egyértelműen korfüggő, és szignifikáns immunológiai válasz csak abban az esetben alakul ki, ha az oltást 16 hetes kortól kezdik meg (38).

Az FCoV szeroprevalenciája tulajdonosnál tartott macskák esetében 20%, de a menhelyi macskák körében eléri a 87%-ot is

Az FCoV-fertőzött állatoknak mindössze 5–12%-ban alakul ki a FIP-tünetegyüttes

A FIP kialakulásához bizonyos kockázati tényezők is hozzájárulhatnak:

- két év alatti életkor
- immungyenge állapot
- bizonyos stresszfaktorok

A macskák ellenálló képessége a betegséggel szemben a negyedik hónaptól az életkor előrehaladtával jelentősen emelkedik

A betegség genetikai hátterét tanulmányozva úgy tűnik, hogy a rezisztencia kialakulásáért több gén felelős, de ez idáig ezek közül nagyon keveset sikerült azonosítani. GWAS (genome-wide association study) módszerrel elvégzett vizsgálatok alapján az A3, B1, B4 és C1 kromoszómákon elhelyezkedő egyes géncsoportok felelőssége merült fel. Az adatok alapján az A3-as kromoszóma 34,8 és 46 Mb (megabázis) közötti régiója társítható legerősebben a betegség elleni rezisztenciával. Meg kell azonban említeni, hogy az érintett régióban 35 annotált gén található, de funkciójuk alapján nem igazán magyarázható, hogy miért lenne fontos a szerepük a FIP-rezisztencia kialakításában (38).

Genetikai vizsgálatok szoros összefüggést találtak a macska interferon gamma gén különböző alléljei és a betegség kialakulása között

Más genetikai vizsgálatok szoros összefüggést találtak a macska interferon gamma gén (FIFNG) különböző alléljei és a betegség kialakulása között. Úgy tűnik, hogy az FIFNG + 428 T allél, amely timint tartalmaz a gén első intronjában a 428-as pozícióban, elősegíti a rezisztencia kialakulását, míg a heterozigóta FIFNG + 401C/T, vagy a FIFNG + 408C/T genotípusok (amelyek egyik IFN- γ alléljükön citozint, másik alléljükön timint hordoznak a 401-es vagy a 408-as pozícióban) előfordulása fogékonyt teszi a macskákat a betegségre. Érdekes, hogy az FIFNG + 428 allél jelenléte a macskáknál erős korrelációt mutatott a plazma magasabb IFN- γ -szintjével FIP-es macskáknál, amelyek annak ellenére mutatták a betegség jeleit, hogy hordozták a rezisztenciára hajlamosító allélt. Nem találtak viszont korrelációt az IFN- γ -szint és az FIFNG + 401 vagy az FIFNG + 408 allélok jelenléte között. Ez azonban nem zárja ki, hogy a mutációk valamilyen módon szerepet játszanak az IFN- γ indukciójának szabályozásában (24).

A biológiai adatok alapján jelenleg más immunológiai fontos fehérjék, pl. tumor nekrozis faktor- γ , interleukin-12 és a CD209 génjeit is vizsgálják (29, 46, 52).

AZ FCoV PERZISZTENCIÁJA

Az FCoV fekális-orális úton terjed, elsődlegesen a bélhámsejteket fertőzi, és az állatok bélsarával időszakosan vagy folyamatosan ürülhet

Az FCoV fekális-orális úton terjed, elsődlegesen a bélhámsejteket fertőzi, és az állatok bélsarával időszakosan vagy folyamatosan ürülhet. A perzisztensen fertőzött macskák a szisztémás fertőzés ellenére többnyire egészségesek maradnak (FECV), és mint egészséges hordozók játszanak szerepet a FIP járványtanában. Abban az esetben, ha a házi macskák ugyanazzal vagy egyéb vírustörzsekkel ismételtelen fertőződnek, néhány hónapig tartó kiújulás következhet be időszakos vírusürítéssel (28). Figyelemre méltó, hogy az ürítés gyakorisága, erőssége és a szérum ellenanyag-mennyisége között szignifikáns korreláció áll fenn, azaz minél nagyobb a szérum ellenanyag-titere, annál valószínűbb, hogy az állat vírust ürít (19).

Kísérleti fertőzések alapján úgy tűnik, hogy az I-es szerotípusú FECV a fertőzést követő második naptól egészen a második hétig folyamatosan ürül. A későbbiek folyamán a bélsár vírustitere csökken, és a kéthetes szakaszt követően a fertőzés utáni huszadik hétig időszakos vírusürítés tapasztalható (33). Sejt kultúrához adaptált FIPV szájon át történő beadását követően az 1. és 7. nap között az állatok vékony- és vastagbélében egyaránt megfigyelhető virális antigénexpresszió, amely a 14. napra a vakbélre és a vastagbélre korlátozódik (50). A FIPV ürülése azonban még kísérletes fertőzés esetén is nagyon csekély, jóval kisebb, mint a FECV-nél. A macska-koronavírus perzisztenciájának fő helye a vastagbél ahol a virális antigének a differenciálódott bélhámsejtekben mutathatók ki (28).

A vékonybél, „kiürülését” követően, a perzisztensen fertőzött vastagbélből újra fertőződhet, amely kiújult FCoV-ürítéshez vezet (26). A vírus szisztémás terjedése FIP esetén azonban nemcsak a vastagbélből, hanem egyéb szervek (máj, tüdő) macrophagjaiból is kiindulhat, azaz a vírus bélből történő kiürülé-



5. ÁBRA. Szalmasárga folyadék felhalmozódása macska hasüregében a FIP nedves formája során (DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 5. Accumulation of yellowish abdominal fluid in the effusive form of FIP (Photo: DR. CSABA JAKAB)



6. ÁBRA. Pyogranulomatous gyulladásozó góccok macska veséjében (DR. BALKÁ GYULA felvétele)

FIGURE 6. Pyogranulomatous inflammatory foci in the kidney of a cat (Photo: DR. GYULA BALKÁ)

Azon 4–36 hónap közötti, nagy egyed-sűrűségű állományból származó macskák, amelyek antibiotikum-kezelés ellenére tartósan lázasak, szinte biztosan FIP-szindrómában szenvednek

sét követően még mindig fennállhat a betegség kialakulásának veszélye (28).

A FIP KÓRTANA

A FIP patológiai szempontból két típusra osztható: a nem effuzív vagy száraz, és az effuzív/nedves formára (34). Habár a két forma igen eltérő, a mikroszkopikus elváltozásokat tekintve rendkívül hasonló. A legtöbb beteg egyedben azonban a két típus keverten van jelen. Mindkét forma súlyos szisztémás betegségként ölt testet, és mellkasi, valamint hasüregi savófelhalmozódással jár (13).

A nedves forma esetében a savóshártyák gyulladása következtében nagy mennyiségű tiszta, fehérjedús, szalmasárga peritoneális folyadékfelhalmozódás alakul ki jelentős mennyiségű fibrintartalommal, amely az hasüreg kitágulásához vezet (5. ábra). A FIP során megfigyelhető jellegzetes elváltozás, hogy sárgásfehér, granuláris, gyulladásozó góccok figyelhető meg a vesékben, a csepleszen, esetenként a tüdőben és a szívizomzatban is (6. ábra).

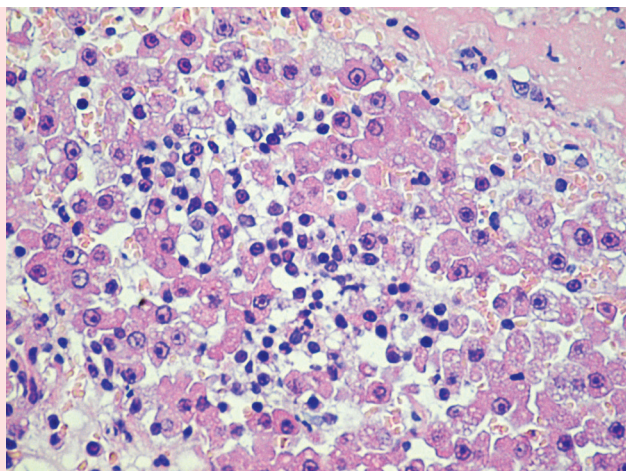
A FIP száraz formájában a gyulladásozó reakció csak bizonyos szerveket érint: a veséket, a szemeket és az agyvelőt. A két forma leggyakrabban keverten jelentkezik és mindkét esetben perivascularisan jelentkező pyogranulomatosis reakció vasculitisszel, esetenként anélkül (7. és 8. ábra) (13).

A központi idegrendszerben megfigyelhető lymphocytás, vagy pyogranulomatosis agyburok- és agyvelőgyulladás, ill. a plexus chorioideus lymphocytás beszűrődése révén a FIP-es állatok többségében görcsrohamok, rendellenes viselkedés és ataxia jelentkezik. Retrospektív kórszövettani vizsgálatok bizonyították, hogy a szindrómában a gerincvelő is érintetté válhat. A beteg állatokban testtömegvesztés, gyengeség, levertség, láz, étvágytalanság, valamint szemelváltozások is megfigyelhetők (11).

DIAGNOSZTIKA

A FIP diagnózisának felállításakor először az állat korát, származását, a klinikai tüneteket, majd a fizikai vizsgálatok eredményeit veszik figyelembe. Azon 4–36 hónap közötti, nagy egyed-sűrűségű állományból származó macskák, amelyek antibiotikum-kezelésre hullámzóan reagálnak és a kezelés ellenére tartósan lázasak, szinte biztosan FIP-szindrómában szenvednek. A gazdák észrevételei, valamint a fizikai vizsgálatok eredményei (alhasi puffadás ascitisszel, nehézlégzés, megnagyobbodott vesék, sárgaság) azonban még közelebb visznek a tünetegyüttes felismeréséhez. A FIP kórjelzése végül indirekt (a hasúri folyadékgyülem vizsgálata; ultrahang-vizsgálat; albumin/globulin arány, bilirubinszint és teljes vérkép-vizsgálat; neurológia és szemészeti vizsgálatok; AGP-szint vizsgálata; Rivalta-teszt; FCoV ellenanyagtitert megállapítása) és direkt tesztek (PCR, immunfestési eljárások) segítségével történik (28).

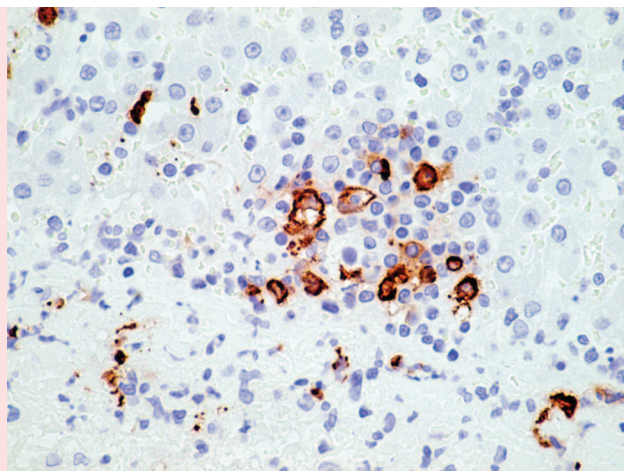
A FIP-beteg állatokban idült, nem regeneratív anaemia, valamint leukocitózis alakul ki. A neutrophil granulocyták száma és a vér összproteinszintje emelkedik; a lymphocyták száma, valamint a szérum albumin/globulin aránya csökken. Különösen az effuzív formákban a szérum bilirubinszintje megemelkedik, amely azonban nem jár együtt a májenzimek emelkedésével (májkárosodással) a vérben. A FIP-es állatok mája általában nem érintett, epepangás nem tapasztalható.



7. ÁBRA. Pyogranuloma FIP-ben elpusztult macska májában
H.-E. 200×
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 7. Histopathological picture of a pyogranuloma

(Photo: DR. CSABA JAKAB)



8. ÁBRA. Barna színreakciót adó FIPV-antigén macska máj-
nak macrophagjaiban
IHC, 200×
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 8. FIPV antigen in macrophages indicated by brown
colour

(Photo: DR. CSABA JAKAB)

talható. A bilirubinszint emelkedése inkább annak köszönhető, hogy a fertőzött macrophagok nem tudják ellátni a hemoglobin lebontását elősegítő feladataikat (1).

A direkt tesztek során a vírus egy fehérjéje vagy a vírus nukleinsava kerül kimutatásra a macrophagokból, az elváltozásokból és a felgyülemlett folyadékokból.

A szerológiai vizsgálatok hátránya, hogy a vírus két patotípusa ugyanazt az ellenanyagválaszt váltja ki. A módszer alkalmazását az is nehezítheti, hogy az ellenanyagok inkább a mintában található vírusokhoz kapcsolódnak a szerológiai teszt antigénjei helyett, így sok esetben téves negatív eredmények adódhatnak. A problémát tovább fokozza, hogy az egészséges hordozók is szeropozitívak, holott közülük csak néhányan lesznek FIP-esek. Az egyes laboratóriumok szerológiai vizsgálatait a felhasznált antigének típusától függően ugyanazon minta esetében is sokszor vezetnek eltérő eredményre (28, 49).

A PCR-reakciók sikerességét a primertervezés nehézsége befolyásolja, amelynek hátterében a vírusgenom nagyfokú változékonysága, valamint a FIPV és FECV közötti genetikai különbségek bizonytalansága áll. Kezdetben a FECV és a FIPV RNS elkülönítését arra az elméletre alapozva végezték, amely szerint a macskák macrophagjaiban csak a FIPV replikálódik. A vérből végzett teszt azonban mindkét patotípus replikálódó formáját kimutatta, és így nagy mennyiségben diagnosztizáltak téves pozitív eseteket. A probléma kiküszöbölésére ma olyan mutációkra koncentrálnak, amelyek mai tudásunknak megfelelően a FIPV-kre jellemzőek. A FIPV-k korábbiakban már említett mutációi (3c, S protein különböző régiói) azonban nem jelentenek tökéletes megoldást a probléma megoldására. Az egyik hibalehetőség, hogy teljesen egyedi mutációk is felléphetnek ezeken a helyeken, amelyeknek hatásait a biotípusok átalakulására jelenleg nem ismerjük (44). A másik probléma, hogy nem FIP-es macskákban a FECV mellett a betegségre utaló vírus-szubpopulációk is előfordulhatnak. Az S1/S2 domének közötti hasítóhelyen megtalálható mutációk a FIP-beteg macskák 98%-ának post mortem szöveteiből azonosíthatóak (45). De emellett az is előfordulhat, hogy az említett mutációk, a FECV-re jellemző szekvenciák mellett, olyan egészséges macskákban is megtalálhatóak, amelyekben a fertőzés szubklinikai vagy

Korábban a FECV és a FIPV elkülönítését arra az elméletre alapozva végezték, amely szerint a macskák macrophagjaiban csak a FIPV replikálódik

abortív formában zajlik. A 3c és az S protein mutációinak kimutatása azonban még mindig sokkal megbízhatóbb támpontot adhat a betegség diagnosztizálásához, mint az „egyszerű” vírus kimutatás.

A valós idejű PCR-en kívül a vírus kimutatására immunhisztokémiai, immunfluoreszcenciás vagy immunperoxidáz módszerek is elérhetőek, de az eredmények értelmezése sok esetben még szubjektívebb alapokon nyugszik (44).

OLTÓANYAG KIFEJLESZTÉSÉRE IRÁNYULÓ KUTATÁSOK

Habár számos kísérlet történt arra, hogy hagyományos módszerekkel hatékony élő, attenuált vagy inaktivált vakcinát fejlesszenek, ezek az erőfeszítések mind-ezidáig nem vezettek eredményre. Az eddig próbált inaktivált és rekombináns FCoV-alegységvakcinák hatékonysága ugyanúgy megkérdőjelezhető, mint a FECV-vel, a gyenge virulenciájú FIPV-vel vagy a virulens FIPV szubletális mennyiségével történő vakcinázás eredményessége. Az előbbieken felsoroltak ugyanis gyakran ellenanyagfüggő fertőzésfokozódást (antibody-dependent enhancement, ADE) vagy ún. „korai halál szindrómát” okoznak FIPV ráfertőzéseknel (4).

Inaktivált SARS-CoV-val történő oltási kísérletekben figyelték meg, hogy azon betegek esetében, akik felépültek a SARS-ból, a CD4+ és a CD8+ memóriasejtek a vakcinázás hatására gyors celluláris immunitást stimuláló IFN- γ -választ produkálnak. Am azon betegek esetében, ahol a SARS súlyossá válik, IFN- γ -válasz nem tapasztalható. Mindebből arra következtettek, hogy a fertőzés leküzdésében a celluláris immunitás elsődleges jelentőségű. Inaktivált FIPV-vel végzett oltási kísérletekben is hasonló eredményekre jutottak. Ideális esetben, a fentiek alapján, a hatékony FIPV elleni oltóanyag úgy váltana ki sejtes Th1-es immunválaszt, hogy a humorális immunválaszt az esetlegesen fellépő ADE miatt alacsony szinten tartsa (53). Úgy tűnik, a FIPV esetében ezt a hagyományos vakcinafejlesztési technikákkal (attenuálás, inaktiválás) rendkívül nehéz elérni. Emiatt egyes kutatók az alegységvakcinák fejlesztésében látják a megoldás kulcsát, és olyan protektív fehérjeszakaszok vagy epitópok azonosítására törekednek, amelyek kizárólag Th1-választ indukálnak, vagy Th2-válasz esetén ADE-reakciót nem eredményeznek. Számítógépes programok segítségével *in silico* számos Th1-epitópot azonosítottak a FIPV S protein S2 doménjében az N és az M proteinekben is (48). Ezek közül számos peptid epitóp IFN- γ -indukáló képességét tesztelték egerekben és *ex vivo* teljes macskavérben. Néhányuk valóban képes volt viszonylag magas IFN- γ -szintet indukálni mind *in vivo* egerekben, mind *ex vivo* macskavérben. Vírusráfertőzéses macskakísérletben is kipróbáltak két ígéretes N protein peptidet, amelyek viszonylag nagy IFN- γ -választ indukáltak, de nem bizonyultak ellenanyagkötő epitópnak. Hogy erősítsék a peptidvakcinák sejtes immunitást kiváltó hatását, adjuvánsként CpG-oligodezoxinukleotidokat alkalmaztak (53). Habár macskákban valóban sikerült Th1-választ kiváltani, a vakcinázás csak alacsony szintű védelmet adott (25%-ról 50%-ra növekedett a vakcinázott macskák túlélése a nem vakcinázott kontrollcsoportéhoz képest). A viszonylagos sikert azonban beárnyékolta, hogy a peptidvakcinázás nagyobb dózisban immuntoleranciát váltott ki.

Az 1980-as évek végén forgalomba hoztak egy intranazálisan alkalmazható FIP-vakcinát, amelyet egy attenuált, hőmérséklet-érzékeny FIP-törzsből fejlesztettek. A vírus kizárólag a felső légutakban szaporodik, és szisztémás terjedésre hőmérséklet-érzékenysége miatt képtelen. A vakcina hatása vitatott, az viszont biztosnak tűnik, hogy mérhető immunológiai hatása csak azon állatok esetében van, amelyekben az FCoV ellenanyag-titer az oltást megelőzően negatív (42).

Egy rekombináns FCoV-víruspárra alapozott vakcinázási kísérlet folyamán arra is fény derült, hogy az állatok eltérő genetikai és immunológiai háttéréből adódó különbségek eredményeként eltérő válaszreakciók adód-

Az eddig vizsgált vakcinák gyakran ellenanyagfüggő fertőzésfokozódást vagy ún. „korai halál szindrómát” okoznak FIPV ráfertőzéseknél

Az állatok eltérő genetikai és immunológiai háttéréből adódó különbségek eredményeként eltérő válaszreakciók adódhatnak

hatnak. A rekombináns víruspárt a FIPVII-DF2 törzsének két változata szolgáltatta. Az egyikben a 3abc intakt formában volt jelen, míg a másikban csonkolt állapotban (5). A korábbi *in vivo* tanulmányok alapján (4) az előbbi avirulens, az utóbbi pedig kis virulenciájú fenotípust mutatott. SPF európai rövidszőrű macskák két hét különbséggel két oronasalis (0. és 14. napon) és két intramuscularis (28. és 42. napon) oltást kaptak, amelynek eredményeként 100%-os védettség alakult ki a FIPV-DF2 letális homológjaival szemben mindkét vakcinaváltozat esetében. Normál körülmények között tartott fajtatiszta brit rövidszőrű macskák oltásával viszont eltérő eredményekre jutottak: az intakt 3abc-t tartalmazó változat minden esetben ellenanyagfüggő fertőzésfokozódást (ADE) váltott ki. A letális homológgal történő oltást követő egy héten belül minden állat (5 kísérleti alany) FIP-re jellemző tüneteket produkált, a halál pedig a 16. és a 20. nap között következett be. A csonkolt 3abc-vel rendelkező FIPVII-DF2 törzs esetében az állatok 40%-a elnyújtott túlélést (a letális FIPV-DF2 vírussal történő oltást követő 65. és 86. napon hullottak el), 60%-uk pedig fulmináns tüneteket mutatott. A fulmináns esetekben a macskák egy héten belül FIP-tüneteket produkáltak, az elhullás pedig a 14. és 19. nap között következett be (5).

GYÓGYKEZELÉS

Jelenleg kereskedelmi forgalomban nem kapható olyan vírusellenes gyógyszer, amely képes a FIP gyógyítására

Jelenleg kereskedelmi forgalomban nem kapható olyan vírusellenes gyógyszer, amely képes a FIP gyógyítására. Ez természetesen nem azt jelenti, hogy nincsenek erőfeszítések arra, hogy a betegséget gyógyszeres kezeléssel gyógyítsák, ill. enyhítsék a tüneteit. Az eddig kipróbált és irodalomban leírt gyógyszeres kezeléseink inkább a tünetek csökkentését eredményezték, több-kevesebb sikerrel. A FIP kezelésére kipróbált különböző gyógyszerek kiválasztása eddig nagy részben a humán koronavírusokkal nyert tapasztalatokra és ezek gyógyszeres kezelésére alapult.

A vírusfertőzés leküzdésére alkalmazható gyógyszerek vagy a vírusreplikáció specifikus gátlásán alapulnak, vagy immunszuppresszív, gyulladásgátló szerek

A koronavírus-fertőzések leküzdésére alkalmazott gyógyszerek két fő csoportra oszthatóak: vagy a vírusreplikáció specifikus gátlásán alapulnak, vagy immunszuppresszív, gyulladásgátló szerek. Elméletileg a kettő kombinációjával sikeresebb eredmények érhetőek el. Alkalmazásuk a FIP kezelésében jelenleg kísérleti fázisban tart. Az olyan antivirális gyógyszerek közül, amelyeknek tanulmányozták a FIPV-re való hatását, a ciklosporin-A (mint ciklofilingátló), és a klorokvin emelhetőek ki (43). A celluláris ciklofileinek számos jelátviteli útvonalban, a mitokondriális apoptózisban, az RNS splicing folyamatában, valamint az adaptív immunitásban is szerepet játszanak. A ciklosporin-A és származékai a koronavírusok széles skáláján alkalmazhatóak, mint vírusreplikációt gátló gyógyszerek (54), *in vitro* hatásosan képesek gátolni a FIP replikációját is.

A malária ellen is használatos klorokvin *in vitro* gátolja a FIPV replikációját, és gyulladásgátló tulajdonságai is vannak. Kísérletesen fertőzött macskákban kismértékű jótékony hatása *in vivo* is kimutatható volt a FIP-es állatokra, ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy májkárosodásra utaló mellékhatásokat tapasztaltak a kezelt állatokban (51).

Más immunszuppresszív gyógyszerek, pl. glükokortikoidok és a ciklofoszfamid hatását is vizsgálták FIP-szindrómában szenvedő állatokban, azonban ezek is csak mérsékelt hatással voltak a tünetekre, és az állatok pusztulását nem tudták megakadályozni (18).

In vitro hatásosnak bizonyultak a HIV-terápiában sikeresen alkalmazott vírusproteáz-inhibitorok is, pl. a 3C-like proteáz blokkolók, amelyek nem toxikus formában képesek a vírus éréséhez szükséges virális proteázokat specifikusan gátolni, ezáltal a vírusreplikációt megakadályozni (25).

Egy másik, specifikusan a vírus biológiai tulajdonságán alapuló, a vírus terjedését megakadályozó kezelés a vírusmembrán összeolvadását akadályozó heptádismétlődés (heptád-repeat HR) analóg peptidek használatán alapul. Amint azt már korábban tárgyaltuk, a vírus célsejtek membránjával történő fúzióját az S protein S2 alegységének HR1 és HR2 régiója irányítja. Amint az S1 a célsejt receptorához kapcsolódik, az S2 olyan szerkezeti átalakuláson megy keresztül, amely az említett HR-régiókat érinti. Ennek eredményeként a HR1 és a HR2 egy 6-hélixes köteget formál, és elősegíti a membránok összeolvadását. A HR-régiót lefedő szintetikus peptidekkel sikerült a vírus célsejtekkel történő fúzióját – ezáltal a vírus szaporodását is – 97%-osan gátolni. Abban az esetben, ha a szintetikus peptidet kombináltan alkalmazták IFN- γ -val, a vírusreplikáció teljes gátlása is elérhető volt *in vitro* (12, 31).

A FIP immunkomplex-betegség jellegéből fakadóan a kialakulásához a komplementrendszer elengedhetetlen. Ígéretes lehet a jövőben a szervezet dekomplementálása, amely révén a folyamatok további súlyosbodása megelőzhető lehet (32).

MENTESÍTÉS

A betegség kártételének csökkentése a fertőzéstől mentes felneveléssel, ill. a FECV-től való mentesítéssel érhető el

A betegség kártételének csökkentése a fertőzéstől mentes felneveléssel, ill. a FECV-től való mentesítéssel érhető el.

Elsősorban tenyészetek esetében jön szóba az utódok fertőzéstől mentes felnevelése az anyaállatok szülés előtti elkülönítésével, ill. az alom elkülönítetten történő tartásával, valamint a korai, 4–6 hetes korban történő választással (2). A koronavírustól történő mentesítés azon alapszik, hogy a vírus fekális-orális úton terjed, és ezt a megfelelő higiéniával, táplálékkiegészítők használatával, esetleg akár gyógyszeres segítséggel próbáljuk megszakítani. Ez a módszer – jellegéből fakadóan – egyedileg, ill. kis csoportokban tartott állatok esetében használható sikeresen.

JÖVŐBENI KILÁTÁSOK

Annak ellenére, hogy a FIP-tünetegyüttest több mint hatvan éve felismerte a tudomány, és kórokozóját is majdnem ötven éve azonosították, a betegség gyógyítását még mindig nem sikerült megoldani. A hagyományos módon fejlesztett attenuált vagy inaktivált vakcinák mind ez ideig csődöt mondtak. Az elmúlt tíz évben számos új ismerettel gyarapodott tudásunk, amelyek ugyan segítettek a FCoV patotípusok és a FIP-szindróma kialakulásának jobb megértésében, mégis számos dolog maradt, amely hátráltatja egy vakcina, ill. hatékony gyógyszeres kezelés kifejlesztését. Többek között:

1. Az FCoV biotípusok közötti genetikai különbségek pontos ismeretének hiánya, és az ebből adódó diagnosztikai nehézségek.
2. Szűk gazdaspecifitás. A vírus *in vivo* csak macskákban vizsgálható, amelyek beszerzése kísérleti célra rendkívül drága és nehézkes.
3. Immortalizált sejtvonalak hiánya, amelyekben a különböző szero- és patotípusú törzsek fenntarthatóak lennének.
4. Az FCoV speciális immunológiai tulajdonságai (monocyta-macrophag-specifitás, perzisztencia, ADE, egyedi immunválasz genetikai háttértől és tartási körülményektől – pl. SPF, nem SPF – függően).

Véleményünk szerint amennyiben az utolsó pontban felsorolt problémákra nem sikerül megfelelő válaszokat találni, nem valószínű, hogy bárki is hatékony vakcinával tudna előállni a közeljövőben. A jelenleg elérhető ismeretek alapján nagyobb sikerrel kecsegtet a humán gyógyászatban már bevált (lásd HIV, HCV) specifikus vírusinhibitorok fejlesztése (ami már meg is indult) és *in vivo* tesztje.

A jelenlegi ismeretek alapján a vakcináknál nagyobb sikerrel kecsegtet a humán gyógyászatban már bevált specifikus vírusinhibitorok fejlesztése

Amíg azonban a gyógyszerfejlesztések be nem fejeződnek vagy amennyiben mégis sikerül hatékony vakcinával a piacon megjelenni, addig sajnos még a jól felkészült állatorvosok elsődleges célja is csak a megelőzés és a tünetek enyhítése lehet a FIP esetében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikket az OTKA-K108607 és OTKA-K119381 támogatta.

IRODALOM

- ADDIE, D. – BELÁK, S. et al.: Feline infectious peritonitis ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.*, 2009. 11. 594–604.
- ADDIE, D. D. – JARRETT, O.: Control of feline coronavirus infection in kittens. *Vet. Rec.*, 1990. 126. 164.
- ADDIE, D. D. – TOTH, S. et al.: Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am. J. Vet. Res.*, 1995. 56. 429–434.
- BÁLINT, Á. – FARSANG, A. – SZEREDI, L. – ZÁDORI, Z. – BELÁK, S.: Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats. *Vet. Microbiol.*, 2014. 169. 154–162.
- BÁLINT, Á. – FARSANG, A. – ZÁDORI, Z. – BELÁK, S.: Comparative in vivo analysis of recombinant type II feline coronaviruses with truncated and completed ORF3 region. *Plos One*, 2014. 9. e88758.
- BANK-WOLF, B. R. – STALLKAMP, I. et al.: Mutations of 3c and spike protein genes correlate with the occurrence of feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.*, 2014. 173. 177–188.
- BELOUZARD, S. – MILLET, J. K. et al.: Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 2012. 4. 1011–1033.
- CHANG, H. W. – DE GROOT, R. J. et al.: Feline infectious peritonitis: insights into feline coronaviruses pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J. Gen. Virol.*, 2010. 91. 415–420.
- DEDEURWAERDER, A. – OLYSLAEGERS, D. A. et al.: The ORF7-encoded accessory protein 7a of feline infectious peritonitis virus as a counteragent against interferon-alpha induced antiviral response. *J. Gen. Virol.*, 2014. 95. 393–402.
- DEDEURWEARDER, A. – DESMARTES, L. M. et al.: The role of accessory proteins in the replication of feline infectious peritonitis virus in peripheral blood monocytes. *Vet. Microbiol.*, 2013. 162. 447–455.
- DIAZ, J. V. – POMA, R.: Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. *Can. Vet. J.*, 2009. 50. 1091–1093.
- DOKI, T. – TAKANO, T. et al.: Identification of the peptide derived from S1 domain that inhibits type I and type II feline infectious peritonitis virus infection. *Virus Res.*, 2015. 204. 13–20.
- DRECHSLER, Y. – ALCARAZ, A. et al.: Feline coronavirus in multicat environments. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2011. 41. 1133–1169.
- DYE, C. – SIDDELL, S. G.: Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain FIPV WSU-79/1146. *J. Gen. Virol.*, 2005. 86. 2249–2253.
- GONZALEZ, J. M. – GOMEZ-PUERTAS, P. et al.: A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Arch. Virol.*, 2003. 148. 2207–2235.
- GUNN-MOORE, D. A. – GRUFFYDD-JONES, T. J. et al.: Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.*, 1998. 62. 193–205.
- HAIJEMA, B. J. – VOLDERS, H. et al.: Live, attenuated coronavirus vaccines through the directed deletion of group-specific genes provide protection against feline infectious peritonitis. *J. Virol.*, 2004. 78. 3863–3871.
- HARTMANN, K. – RITZ, S.: Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008. 123. 172–175.
- HARTMANN, K. Feline infectious peritonitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2005. 35. 39–79.
- HEALD-SARGENT, T. – GALLAGHER, T.: Ready, Set, Fuse! The Coronavirus Spike Protein and Acquisition of Fusion Competence. *Viruses*, 2012. 4. 557–580.
- HERREWEGH, A. A. P. M. – VENNEMA, H. et al.: The molecular genetics of feline coronaviruses: comparative sequence analysis of the Orf7a/7b transcription unit of different biotypes. *Virology*, 1995. 212. 622–631.
- HOHDATSU, T. – YAMATO, H. et al.: Vaccine efficacy of a cell lysate with recombinant baculovirus-expressed feline infectious peritonitis (FIP) virus nucleocapsid protein against progression of FIP. *Vet. Microbiol.*, 2003. 97. 31–44.
- HOLZWORTH, J. E.: Some important disorders of cats. *Cornell Vet.*, 1963. 53. 157–160.
- HSIEH, L. E. – CHUEH, L. L.: Identification and genotyping of feline infectious peritonitis-associated single nucleotide polymorphisms in the feline interferon- γ gene. *Vet. Res.*, 2014. 45:57.
- KIM, Y. – LIU, H. et al.: Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS Pathog.*, 2016. 12. e1005531.
- KIPAR, A. – MELI, M. L. et al.: Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *J. Gen. Virol.*, 2010. 91. 1698–1707.
- KIPAR, A. – KÖHLER, K. et al.: Comparison of Lymphatic Tissues from Cats with Spontaneous Feline Infectious Peritonitis (FIP), Cats with FIP Virus Infection but no FIP, and Cats with no Infection. *J. Comp. Pathol.*, 2001. 125. 182–191.
- KIPAR, A. – MELI, M. L.: Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Vet. Pathol.*, 2014. 51. 505–526.
- KISS, I. – POLAND, A. M. et al.: Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious

- peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 89–97.
30. LICITRA, B. N. – MILLET, J. K. et al.: Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013. 19. 1066–1073.
31. LIU, I. J. – TSAI, W. T. et al.: Peptides corresponding to the predicted heptad repeat 2 domain of the feline coronavirus spike protein are potent inhibitors of viral infection. *Plos One*, 2013. 8. e82081.
32. LUTZ, H. – HAUSER, B. et al.: Feline infectious peritonitis (FIP)–The present state of Knowledge. *J. Small Anim. Pract.*, 1986. 27. 108–116.
33. MELI, M. – KIPAR, A. et al.: High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoV-infected cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 69–81.
34. MONTALI, R. J. – STRANDBERG, J. D.: Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol.*, 1972. 9. 109–121.
35. O'BRIEN, S. J. – TROYER, J. L. et al.: Emerging viruses in the feliidae: shifting paradigms. *Viruses*, 2012. 4. 236–257.
36. OLSEN, C. W.: A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. *Vet. Microbiol.*, 1993. 36. 1–37.
37. PEDERSEN, N. C. – LIU, H. et al.: Feline infectious peritonitis: role of the feline coronavirus 3c gene in intestinal tropism and pathogenicity based upon isolates from resident and adopted shelter cats. *Virus Res.*, 2012. 165. 17–28.
38. PEDERSEN, N. C. – LIU, H. et al.: The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2014. 162. 33–40.
39. PEDERSEN, N. C. – BOYLE, J. F. et al.: Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture. *Am. J. Vet. Res.*, 1981. 42. 363–367.
40. PEDERSEN, N. C. – SATO, R. et al.: Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 83–88.
41. PEDERSEN, N. C.: A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *J. Feline Med. Surg.*, 2009. 11. 225–258
42. PEDERSEN, N. C.: *An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. 1995. <https://pawpeds.com/pawacademy/health/fip/>*
43. PEDERSEN, N. C.: An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *The Vet. J.*, 2014. 201. 133–141.
44. PEDERSEN, N. C.: An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet. J.*, 2014. 201. 123–132.
45. PORTER, E. – TASKER, S. et al.: Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systematic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Vet. Res.*, 2014. 45. 49.
46. REGAN, A. D. – OUSTEROUT, D. G. et al.: Feline lectin activity is critical for the cellular entry of feline infectious peritonitis virus. *J. Virol.*, 2010. 84. 7917–7921.
47. ROTTIER, P. J. M. – NAKAMURA, K. et al.: Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J. Virol.*, 2005. 79. 14122–14130.
48. SATOH, R. – KOTAKE, M. et al.: Identification of cytosine-phosphorothioate-guanine oligodeoxynucleotide sequences that induce interferon- γ production in feline immune cells. *Microbiol. Immunol.*, 2011. 55. 184–190.
49. SPARKES, A. H. – GRUFFYDD-JONES, T. J. et al.: Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. *Vet. Rec.*, 1991. 129. 209–212.
50. STODDART, M. E. – GASKELL, R. M. et al.: The sites of early viral replication in feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol.*, 1988. 18. 259–271.
51. TAKANO, T. – KATOH, Y. et al.: Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res.*, 2013. 99. 100–107.
52. TAKANO, T. – HOHDATSU, T. et al.: TNF- α , produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virol.*, 2007. 364. 64–72.
53. TAKANO, T. – MORIOKA, H. et al.: Screening and identification of T helper 1 and linear immunodominant antibody-binding epitopes in spike 1 domain and membrane protein of feline infectious peritonitis virus. *Vaccine*, 2014. 32. 1834–1840.
54. TANAKA, Y. – SATO, Y. – SASAKI, T.: Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses*, 2013. 5. 1250–1260.
55. TEKES, G. – HOFMANN-LEHMANN, R. et al.: Chimeric feline coronaviruses that encode type II spike protein on type I background display accelerated viral growth and altered receptor usage. *J. Virol.*, 2010. 84. 1326–1333.
56. THOMAS, G.: Furin at the cutting edge: from protein traffic to embryogenesis and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2002. 3. 753–766 .
57. TSAI, H. Y. – CHUEH, L. L. et al.: Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. *J. Feline Med. Surg.*, 2011. 13. 74–80.
58. VAN HAMME, E. – DESMARETS, L. et al.: Intriguing interplay between feline infectious peritonitis virus and its receptors during entry in primary feline monocytes. *Virus Res.*, 2011. 160. 32–39.
- WOLFE, L. G. – GRIESEMER, R. A.: Feline infectious peritonitis. *Pathol. Vet.*, 1966. 3. 255–270.
59. ZIMMERMANN, Á. – ZIMMERMANN, G.: *A házimacska. Királyi Magyar Természettudományi Társulat*, 1944. 262–263.
60. ZOOK, B. C. – KING, N. W. et al.: Ultrastructural evidence for the viral etiology of feline infectious peritonitis. *Pathol. Vet.*, 1968. 5. 91–95.

Közlésre érk.: 2016. dec. 1.