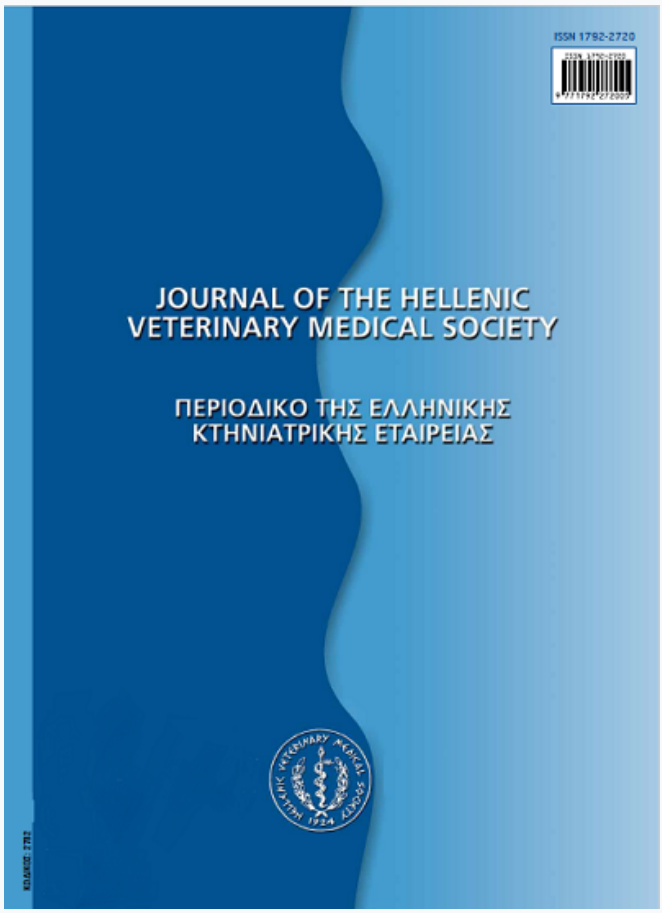
ePublishing

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 55, No 4 (2004)



Persistent viral infections in farm and companion animals: mechanisms of establishment and maintenance of viral persistence

M. PAPANASTASOPOULOU (Μ. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΥ)

doi: 10.12681/jhvms.15146

To cite this article:

PAPANASTASOPOULOU (Μ. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΥ) M. (2017). Persistent viral infections in farm and companion animals: mechanisms of establishment and maintenance of viral persistence. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *55*(4), 353–362. https://doi.org/10.12681/jhvms.15146

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 31/12/2025 16:29:21

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2004, 55(4): 353-362
JOURNAL OF THE HELLENIC VETERINARY MEDICAL SOCIETY 2004, 55(4): 353-362

Ανασκόπηση
Review article

Επίμονες ιογενείς λοιμώξεις σε παραγωγικά ζώα και ζώα συντροφιάς: μηχανισμοί εγκατάστασης και διατήρησης αυτών

Μ. Παπαναστασοπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Στις επίμονες ιογενείς λοιμώξεις ο εκάστοτε υπεύθυνος ιός δεν εξουδετερώνεται πλήρως από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, αλλά παραμένει στον οργανισμό για διάστημα μηνών, ετών ή εφ' όρου ζωής και απεκκρίνεται κατά διαστήματα ή συνεχώς. Το ζώο φορέας μπορεί να είναι φαινομενικώς υγιές, πιθανόν όμως να εμφανίζει συμπτώματα. Η επιζωοτιολογική σημασία των επίμονων ιογενών λοιμώξεων είναι μεγάλη, γιατί οι ασυμπτωματικοί φορείς αποτελούν μόνιμη πηγή διασποράς του ιού, τον οποίο μπορεί να μεταφέρουν ακόμη και σε μακρινές αποστάσεις και να τον εισάγουν ξανά σε άλλη εκτροφή, περιοχή ή χώρα που είχαν εξυγιανθεί. Επιπλέον, οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να αναζωπυρωθούν, να οδηγήσουν σε νόσημα ανοσολογικής προέλευσης, να συνοδεύονται από νεοπλασίες ή ακόμη να μεταδοθούν σε άλλα ζώα και σε ανθρώπους με τη χρήση μολυσμένων βιολογικών προϊόντων. Οι οικονομικές απώλειες που προκαλούνται στην εκτροφή ή και στο κράτος είναι σημαντικές. Πενήντα τέσσερις RNA και DNA ιοί διαπιστώθηκε ότι προκαλούν επίμονες λοιμώξεις στα παραγωγικά ζώα και τα ζώα συντροφιάς. Συγκεκριμένα, στα βοοειδή επίμονες λοιμώξεις προκαλούν 14 ιοί, στα αιγοπρόβατα 7, στους χοίρους 9, στα ιππειδή 11, στη γάτα 8 και στο σκύλο 5. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αυτών οφείλεται σε ρετροϊούς και ερπητοϊούς. Η εγκατάσταση και η διατήρηση μιας επίμονης λοίμωξης επιτυγχάνεται με διάφορους μηχανισμούς, όπως με τον περιορισμό της κυτταρολυτικής δράσης του ιού, την επί μακρόν διατήρηση του γενώματός του στο κυτταρικό DNA του ξενιστή και τη διαφυγή από τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την προστασία των ζώων αφορούν είτε στην ανοσοποίησή τους είτε στην εκρίζωση του νοσήματος με θανάτωση των μολυσμένων ή καλύτερα όλων των ζώων της εκτροφής. Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται είναι αδρανοποιημένα ή ζωντανά ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης. Τα περισσότερα από αυτά παρασκευάζονται με συμβατικές μεθόδους. Υπάρχουν, όμως, διαθέσιμα και εμβόλια νέας τεχνολογίας, όπως εμβόλια-φορείς, εμβόλια-δείκτες ή εμβόλια υπομονάδων (subunit). Το κύριο πλεονέκτημα της χρήσης των εμβολίων-δεικτών είναι ότι επιτρέπουν τη διάκριση των εμβολιασμένων από τα φυσικά μολυσμένα ζώα.

Λέξεις ευρετηρίασης: Επίμονες ιογενείς λοιμώξεις, μηχανισμοί εγκατάστασης, μέτρα πρόληψης, παραγωγικά ζώα, ζώα συντροφιάς

Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων
Τμήμα Κτηνιατρικής Α.Π.Θ., 541 24 Θεσσαλονίκη

Ημερομηνία υποβολής: 21.10.2004
Ημερομηνία εγκρίσεως: 31.12.2004

Persistent viral infections in farm and companion animals: mechanisms of establishment and maintenance of viral persistence

Papanastassopoulou M.

ABSTRACT. In persistent viral infections the responsible virus is not eliminated by the host's immune system, but it is maintained in infected cells for months, years or lifetime and it is excreted periodically or continuously. The carrier animal may either appear healthy or show clinical signs. The epizootiologic importance of persistent infections is of compelling interest, since the asymptomatic carriers become a permanent source of viral dissemination that can transport the virus across long-distances and reintroduce it into a given herd, region or country, where the disease had been eliminated. Moreover, a persistent viral infection may be reactivated and cause recrudescent episodes of disease, may lead to immunopathologic or neoplastic disease in the individual host and yet may be transmitted to other animals or to the humans via contaminated materials of animal origin. The economic losses are significant at both farm and national level. Fifty four RNA or DNA viruses induce persistent infections in farm and companion animals. In particular, 14 viruses cause persistent infections in bovines, 7 in small ruminants, 9 in swine, 11 in equines, 8 in cats and 5 in dogs. The majority of these infections are caused by retroviruses and herpesviruses. For a virus to establish and maintain persistent infection, it should have limited cytolytic action, it should be able to maintain its genome within host cells over time and to evade the immune defence mechanisms of the host. The preventive measures are largely based either on the immunization of susceptible animals or on the eradication of the disease by stamping-out policy. The currently available vaccines are inactivated or live attenuated. Most of them are prepared by conventional methods, but they also exist those that are biotechnologically engineered, such as vector vaccines marker vaccines or subunit vaccines. A major advantage related to the use of marker vaccines is that vaccinated animals can potentially be differentiated from the naturally infected ones by this process.

Key words: Persistent viral infections, mechanisms of establishment of viral persistence, prevention and control measures, farm animals, companion animals

Laboratory of Microbiology and Infectious Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Aristotle University, GR-541 24, Thessaloniki, Greece

Submission date: 21.10.2004
Approval date: 31.12.2004

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επίμονες ιογενείς λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από τη μακροχρόνια παρουσία του ιού ή του γενώματός του στα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή (Murphy και συν. 1999a). Εάν από τα κύτταρα αυτά απελευθερώνονται ώριμα βίρια (απόγονα λοιμογόνα ιικά σωματίδια), τότε η λοίμωξη χαρακτηρίζεται *ως επίμονη παραγωγική λοίμωξη*. Στην αντίθετη περίπτωση, η λοίμωξη χαρακτηρίζεται ως *επίμονη μη παραγωγική* και η παραγωγή ώριμων βιρίων ολοκληρώνεται μόνο μετά από την επίδραση διαφόρων διεγερτικών ενδογενών ή εξωγενών παραγόντων (Murphy και συν. 1999b).

Σύμφωνα με τους Murphy και συν. (1999a) και Tyler and Nathanson (2001), οι επίμονες ιογενείς λοιμώξεις, παραγωγικές και μη, διακρίνονται σε:

α) Επίμονες ενεργές λοιμώξεις. Στις λοιμώξεις αυτές, η αντιτύπωση (πολλαπλασιασμός) του ιού συνεχίζεται για μήνες ή χρόνια, ακόμη και εφ' όρου ζωής, και ο ιός αποβάλλεται από τον ξενιστή συνεχώς ή κατά διαστήματα (π.χ. ιογενής διάρροια/νόσος των βλεννογόνων των βοοειδών, ιογενής αρτηρίτιδα των ιπποειδών κ.ά.). Το ζώο μπορεί να παρουσιάζει συμπτώματα ή να είναι φαινομενικώς υγιές.

β) Λανθάνουσες λοιμώξεις. Σ' αυτές ο ιός δεν αντιτυπώνεται ούτε απεκκρίνεται συνεχώς. Μετά την ανάρρωση από την αρχική λοίμωξη, η παραγωγή ιικών πρωτεϊνών περιορίζεται στο ελάχιστο. Η περιοδική ενεργοποίηση του ιού, υπό την επίδραση ενδογενών ή εξωγενών παραγόντων, οδηγεί στην εκ νέου αντιτύπωσή του και την αναζωπύρωση της λοίμωξης, η οποία συνοδεύεται από απέκκριση του ιού. Λανθάνουσα λοίμωξη εγκαθιστούν οι ερπητοϊοί, οι παπιλλομαϊοί και οι αδενοεξαρτημένοι παρβοϊοί, οι οποίοι, όμως, δεν είναι παθογόνοι.

γ) Βραδείες λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις αυτές χαρακτηρίζονται από μακριά προ-κλινική περίοδο, διάρκειας μηνών ή ετών, κατά την οποία ο ιός αντιτυπώνεται με βραδύ ρυθμό. Η εξέλιξη της νόσου είναι χρόνια και συνεχώς επιδεινούμενη. Βραδείες λοιμώξεις στα ζώα προκαλούν οι ρετροϊοί του γένους *Lentivirus*, δηλαδή ο ιός της λοιμώδους αναιμίας των ιπποειδών, ο ιός της προϊούσας πνευμονίας του προβάτου, ο ιός της αρθρίτιδας-εγκεφαλίτιδας των αιγών και ο ιός του συνδρόμου της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας της γάτας.

δ) Ευκαιριακές επίμονες λοιμώξεις. Σ' αυτές η αντιτύπωση του ιού συνεχίζεται σε συγκεκριμένους ιστούς και μετά την ανάρρωση από την οξεία λοίμωξη, αλλά η παραγωγή ώριμων βιρίων ολοκληρώνεται με υπερβολικά βραδύ ρυθμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της νόσου μετά την πάροδο ετών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ευκαιριακής επίμονης λοίμωξης είναι η εγκεφαλίτιδα που εκδηλώνεται σε υπερήλικες σκύλους, οι οποίοι μολύνθηκαν κατά τη νεαρή ηλικία με τον ιό της νόσου του Carré.

Η εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης από έναν ιό εξαρτάται από την ικανότητά του να περιορίζει την κυτταρολυτική του δράση, να διατηρεί επί μακρόν το γένωμά του στο γένωμα του ξενιστή και να διαφεύγει την ανοσολογική αντίδραση. Σε ό,τι αφορά στον περιορισμό της κυτταρολυτικής δράσης, υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους οι ιοί αποφεύγουν τη λύση των μολυσμένων κυττάρων. Για παράδειγμα, πολλοί περιορίζουν ή καταστέλλουν πλήρως το μηχανισμό απόπτωσης (π.χ. ιοί του γένους *Pestivirus*). Έτσι, αποφεύγεται ο κυτταρικός θάνατος και ευνοείται η εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης. Άλλοι παραμένουν σε μη διαιρούμενα ή σε αδιαφοροποίητα κύτταρα χωρίς να ολοκληρώνεται ο πολλαπλασιασμός τους (π.χ. ερπητοϊοί). Αρκετοί παράγουν ελλειμματικά σωματίδια, δηλαδή σωματίδια των οποίων το γένωμα δεν είναι πλήρες. Τα σωματίδια αυτά επηρεάζουν τη σύνθεση μακρομορίων του μολυσμένου κυττάρου και έτσι ευνοείται η εγκατάσταση και η διατήρηση της επίμονης λοίμωξης (π.χ. ιοί του γένους *Coronavirus*) (Tyler and Nathanson 2001).

Η επί μακρόν παραμονή του ιικού γενώματος στο κυτταρικό DNA επιτυγχάνεται είτε με την ενσωμάτωση (π.χ. ρετροϊοί, αδενοεξαρτημένοι παρβοϊοί) είτε με τη διατήρηση του ιικού γενώματος υπό μορφή κυκλικού εξωχρωματικού επισώματος (π.χ. ερπητοϊοί, παπιλλομαϊοί) στο κυτταρικό γένωμα. Στην πρώτη περίπτωση, το ενσωματωμένο ιικό γένωμα αντιγράφεται και διαχωρίζεται "παθητικά" κατά τα στάδια του κυτταρικού κύκλου διαίρεσης. Στη δεύτερη, ο ομοιόμορφος διαχωρισμός και η σωστή κατανομή του ιικού γενώματος κατά τη μίτωση επιτυγχάνεται με τη βοήθεια πρωτεϊνών του ιού που συνδέουν το DNA του με το κυτταρικό χρωμόσωμα. Έτσι εξασφαλίζεται η μεταφορά του στα θυγατρικά κύτταρα (DiMaio and Coen 2001).

Από την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή, οι ιοί διαφεύγουν χρησιμοποιώντας διάφορους μηχανισμούς. Οι συχνότεροι από αυτούς είναι η πρόκληση ανοσολογικής ανοχής, η πρόκληση ανοσοκαταστολής και η καταστροφή των κυττάρων που παρουσιάζουν το αντιγόνο στα Τ λεμφοκύτταρα (π.χ. ιός της ιογενούς διάρροιας/ νόσου των βλεννογόνων των βοοειδών, ιός της λευχαιμίας της γάτας, ιός της προϊούσας πνευμονίας του προβάτου, αντίστοιχα). Άλλοι μηχανισμοί που χρησιμοποιούν οι ιοί για το σκοπό αυτό είναι: α) ο περιορισμός της έκφρασης των γονιδίων τους (π.χ. ερπητοϊοί), β) η προσβολή κυττάρων που βρίσκονται σε θέσεις μη προσβάσιμες για τα λεμφοκύτταρα (π.χ. ιός της ιογενούς αρτηρίτιδας των ιπποειδών), γ) η παρεμπόδιση της δράσης της κυτταρικής ανοσίας λόγω μείωσης της έκφρασης των μορίων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (ΜΣΙ) ή των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων (π.χ. παπιλλομαϊοί), δ) η παρεμπόδιση της κατεργασίας και της παρουσίασης του αντιγόνου, ε) η καταστολή της δράσης των κυτταροκινών (π.χ. ιός του αναπνευστικού και αναπαραγωγικού συνδρόμου του χοίρου), στ) οι συνεχείς αντιγονικές μεταλλάξεις (π.χ. ιοί του γένους *Lentivirus*) και ζ) η μετάδοση της μόλυνσης από κύτταρο σε κύτταρο διαμέσου συγκυτίων (π.χ. ερπητοϊοί) (Murphy και συν. 1999a, Tyler and Nathanson 2001).

Στα παραγωγικά ζώα και τα ζώα συντροφιάς επίμονη λοίμωξη, βραχυχρόνια ή μακροχρόνια, προκαλούν τουλάχιστον 54 ιοί, οι περισσότεροι των οποίων, όχι όμως απαραίτητα και οι σημαντικότεροι, ανήκουν στις οικογένειες των ρετροϊών και των ερπητοϊών.

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι επίμονες ιογενείς λοιμώξεις στα παραπάνω είδη ζώων και οι μηχανισμοί εγκατάστασης και διατήρησής τους, όπου αυτοί είναι γνωστοί. Επίσης, γίνεται συνοπτική αναφορά στους τρόπους πρόληψης και τα προβλήματα που παρατηρούνται κατά την εφαρμογή τους. Επίμονες λοιμώξεις που προκαλούνται από αδενοεξαρτημένους παρβοϊούς, παπιλλομαϊούς και ορισμένους ερπητοϊούς και ρετροϊούς δεν αναφέρονται στην παρούσα εργασία, γιατί εκδηλώνονται σπάνια ή έχουν ασήμαντες επιπτώσεις στην υγεία των ζώων φορέων.

ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΩΝ ΒΟΟΕΙΔΩΝ

1. Ιογενής διάρροια/νόσος των βλεννογόνων

Το νόσημα αυτό, που προκαλείται από ιό του γένους *Pestivirus* της οικογένειας *Flaviviridae*, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφενός γιατί προσβάλλεται το έμβρυο, με αποτέλεσμα τη γέννηση μόσχων οι οποίοι έχουν επίμονη δια βίου λοίμωξη, και αφετέρου γιατί προκαλούνται σημαντικές οικονομικές απώλειες στην εκτροφή ή/και στο κράτος (Brock 2003). Οι μόσχοι φορείς, οι οποίοι πολλές φορές είναι φαινομενικώς υγιείς, αποτελούν την κύρια πηγή μετάδοσης του ιού εντός και μεταξύ των εκτροφών (Murphy και συν. 1999c). Πηγή μετάδοσης του ιού αποτελούν επίσης και τα έγκυα θηλυκά, τα οποία, ενώ έχουν υψηλού επιπέδου ανοσία, κυοφορούν επίμονα μολυσμένα έμβρυα (Fray και συν. 2000).

Στην εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης, που παρατηρείται όταν προσβάλλονται ζώα χωρίς ανοσία και ειδικότερα έγκυες αγελάδες ή ταυρίδια, εμπλέκονται ορισμένα μόνο στελέχη του ιού της ιογενούς διάρροιας/νόσου των βλεννογόνων, δηλαδή τα μη κυτταροπαθογόνα στελέχη. Στις έγκυες αγελάδες, η συγγενής μόλυνση του εμβρύου στο διάστημα μεταξύ 45ης και 125ης ημέρας της κυοφορίας, κατά το οποίο το ανοσοποιητικό του σύστημα είναι ανώριμο, οδηγεί σε εγκατάσταση ανοσολογικής ανοχής, με αποτέλεσμα τη γέννηση επίμονα μολυσμένου μόσχου. Η ανοσολογική ανοχή αφορά τόσο στα Τ όσο και στα Β λεμφοκύτταρα, ο δε ο ιός ανευρίσκεται σε επιθηλιακά και μη κύτταρα πολλών ιστών και οργάνων και απεκκρίνεται συνεχώς, σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ζώου, με διάφορες εκκρίσεις και απεκκρίσεις (Shin and Acland 2001, Brock 2003). Επισταμένες έρευνες έδειξαν ότι τα μη κυτταροπαθογόνα στελέχη αναστέλλουν το μηχανισμό απόπτωσης των μολυσμένων κυττάρων προκαλώντας υπερέκφραση της κυτταρικής αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2, η οποία δρα άμεσα σε επίπεδο μιτοχονδρίων και εμποδίζει την έναρξη του μηχανισμού αυτού (Bendfeldt και συν. 2003). Επιπλέον, τα συγκεκριμένα στελέχη αναστέλλουν τους μηχανισμούς της μη ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης, επειδή δε διεγείρεται η παραγωγή IFN-α/β στα αρχικά στάδια της λοίμωξης. Έτσι, η αντιτύπωση και η διασπορά του ιού στον οργανισμό του εμβρύου συνεχίζεται (Peterhans και συν. 2003). Εφόσον δε διεγείρεται η μη ειδική ανοσολογική αντίδραση, δε λειτουργεί και η ειδική ανοσολογική αντίδραση, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης.

Όσον αφορά στα μη άνοσα αρσενικά, μόνο η μόλυνση με τα μη κυτταροπαθογόνα στελέχη κατά την ενήβωση οδηγεί σε εγκατάσταση χρόνιας λοίμωξης, εντοπισμένης στους όρχεις. Ο ιός διαφεύγει την ανοσολογική αντίδραση παραμένοντας σε θέση απρόσιτη στο ανοσοποιητικό σύστημα και ο ταύρος τον απεκκρίνει συνεχώς με το σπέρμα. Οι ταύροι φορείς θεωρούνται υγιείς, γιατί δεν έχουν επίμονη ιαιμία και ο τίτλος των ειδικών αντισωμάτων στον ορό τους είναι υψηλός. Είναι, όμως, πηγή διασποράς του ιού (Fray και συν. 2000, Brock 2003).

Ένα ακόμη πρόβλημα που δημιουργείται με τα μη κυτταροπαθογόνα στελέχη του ιού αυτού είναι η παρουσία τους σε ζωντανά εμβόλια που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη άλλων νοσημάτων των βοοειδών (Wessman and Levings 1999, Brock 2003). Τα εμβόλια αυτά επιμολύνονται διαμέσου του ορού (εμβρύου ή νεογεννήτου) που προέρχεται από ζώο φορέα και χρησιμοποιείται στο θρεπτικό υπόστρωμα των κυτταροκαλλιεργειών για την παραγωγή εμβολίων. Τελευταία, στην Ολλανδία εμφανίστηκαν κρούσματα αιμορραγικού συνδρόμου, που είναι η βαρύτερη μορφή της νόσου, σε βοοειδή στα οποία χορηγήθηκε εμβόλιο για τη λοιμώδη ρινοτραχειίτιδα/φλυκταινώδη αιδοιοκολπίτιδα, μολυσμένο με μη κυτταροπαθογόνο στέλεχος του ιού της ιογενούς διάρροιας/νόσου των βλεννογόνων (Giangaspero και συν. 2001). Ακόμη και στην περίπτωση που δεν εκδηλωθούν συμπτώματα ιογενούς διάρροιας/νόσου των βλεννογόνων, η χορήγηση ενός τέτοιου μολυσμένου εμβολίου στα βοοειδή δημιουργεί προβλήματα στην εκρίζωση του εν λόγω νοσήματος, επειδή είναι αδύνατη η διάκριση των αντισωμάτων της φυσικής λοίμωξης από εκείνα που παράγονται από τον επιμολύνοντα τα ζωντανά εμβόλια ιό (Wessman and Levings 1999).

2. Ενζωοτική λεύκωση

Η ενζωοτική λεύκωση οφείλεται σε ρετροϊό και το ποσοστό των μολύνσεων παγκοσμίως δε φαίνεται να είναι υψηλό. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν εκτροφές και περιοχές με υψηλό επιπολασμό του ιού (Murphy και συν. 1999d). Το νόσημα θεωρείται σημαντικό γιατί χώρες που έχουν εξυγιανθεί δεν επιτρέπουν την εισαγωγή βοοειδών, σπέρματος ή εμβρύων από μολυσμένες εκτροφές και περιοχές. Επιπλέον, σε εκτροφές με υψηλή συχνότητα εκδήλωσης του νοσήματος, τα ασθενή βοοειδή θανατώνονται και οι οικονομικές απώλειες είναι μεγάλες. Σημαντικές είναι, επίσης, οι οικονομικές απώλειες και εξαιτίας της μείωσης των αποδόσεων των ζώων φορέων (Radostits και συν. 2000a).

Χαρακτηριστικό του νοσήματος είναι ο συνδυασμός επίμονης, χαμηλού τίτλου ιαιμίας και υψηλού τίτλου ειδικών κατά του ιού αντισωμάτων. Σε προχωρημένη ηλικία

μικρό ποσοστό των ζώων φορέων παρουσιάζει επίμονη λεμφοκυττάρωση ή λεμφοσαρκώματα (Murphy και συν. 1999d, Radostits και συν. 2000a, Kahrs 2001a). Τα μολυσμένα βοοειδή, άσχετα αν εμφανίζουν ή όχι συμπτώματα, απεκκρίνουν τον ιό με το ρινικό έκκριμα και το σίαλο. Η μετάδοση, όμως, επιτυγχάνεται κυρίως με μεταφορά μολυσμένου αίματος ή με ενδομήτρια μόλυνση, αλλά το ποσοστό των μόσχων που γεννιούνται μολυσμένοι είναι μικρότερο του 10% (Radostits και συν. 2000a, Kahrs 2001a).

Η εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης είναι αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του DNA-προϊού στο γένωμα των Β λεμφοκυττάρων ($CD5^+IgM^+$) του ξενιστή. Μετά την ενσωμάτωση στο κυτταρικό DNA, ο προϊός παραμένει αδρανής για μεγάλο χρονικό διάστημα και τα κύτταρα αποτελούν την αποθήκη αυτού. Κατά τον πολλαπλασιασμό τους, ο προϊός μεταφέρεται στα θυγατρικά κύτταρα σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Η ενεργοποίηση των μολυσμένων Β λεμφοκυττάρων από φυσικούς διεγέρτες (αντιγόνα, κυτταροκίνες κλπ.) οδηγεί στη μεταγραφή του προϊού και την παραγωγή λοιμογόνων RNA βιρίων (Murphy και συν. 1999d). Στη συνέχεια, το εάν η επίμονη λοίμωξη θα παραμείνει ασυμπτωματική ή θα εξελιχθεί σε επίμονη λεμφοκυττάρωση, καθορίζεται από γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες του μολυσμένου βοοειδούς. Οι γενετικοί παράγοντες που εμποδίζουν την εξέλιξη της λοίμωξης σχετίζονται με το ΜΣΙ των βοοειδών. Συγκεκριμένα, σχετίζονται με την παρουσία γλουταμικού οξέος και αργινίνης στις θέσεις 70-71 της β1 περιοχής των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης ΙΙ, που κωδικοποιούνται από τον αντίστοιχο τόπο ιστοσυμβατότητας BoLA-DRB3 (Amills και συν. 2002).

Όσον αφορά στους ανοσολογικούς παράγοντες, σημαντικό ρόλο παίζουν η μη καταστροφή των μολυσμένων με DNA-προϊό Β λεμφοκυττάρων και η μη ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας, η οποία ελέγχει άμεσα τον πολλαπλασιασμό των ρετροϊών, στα αρχικά στάδια της λοίμωξης (Yakobson και συν. 2000, Hamilton και συν. 2003). Τα μολυσμένα λεμφοκύτταρα δεν καταστρέφονται, επειδή αναστέλλεται ο μηχανισμός απόπτωσης, ενώ η κυτταρική ανοσία δε διεγείρεται λόγω έλλειψης ισορροπίας, κατά το στάδιο αυτό, μεταξύ των κυτταροκινών IL-10 και IFN-γ/IL-2. Οι κυτταροκίνες αυτές σχετίζονται με τη διέγερση της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της IL-10, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η παραγωγή IFN-γ και IL-2 που είναι απαραίτητες για τη διέγερση της κυτταρικής ανοσίας. Επιπλέον, η IL-10 προκαλεί τον έντονο πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων, τα περισσότερα των οποίων είναι μολυσμένα (Yakobson και συν. 2000, Amills και συν. 2002).

3. Ερπητικές λοιμώξεις (Λοιμώδης ρινοτραχειίτιδα/ φλυκταινώδης αιδοιοκολπίτιδα, ερπητική θηλήτιδα/ ψευδοοζώδης ερπητική δερματίτιδα, ερπητική εγκεφαλίτιδα των μόσχων)

Η προσβολή των βοοειδών από αλφα-ερπητοϊούς οδηγεί πάντοτε στην εγκατάσταση επίμονης λανθάνουσας μόλυνσης σε κύτταρα του νευρικού ιστού, που διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ζώου φορέα (Roizman and Pellett 2001). Τα ζώα αυτά συμβάλλουν στη συνεχή παρουσία του ιού στον πληθυσμό, με αποτέλεσμα τη μείωση των αποδόσεων και την αύξηση του κόστους παραγωγής, λόγω των μέτρων πρόληψης και εκρίζωσης που λαμβάνονται (Murphy και συν. 1999e).

Κατά τη λανθάνουσα λοίμωξη δε δημιουργούνται "απόγονα" βίρια (Roizman and Pellett 2001). Το κύριο προϊόν που παράγεται είναι τα γνωστά LATs (Latency-Associated Transcripts), προϊόντα που σχετίζονται με τη λανθάνουσα μόλυνση και σταματούν το μηχανισμό απόπτωσης των μολυσμένων νευρικών κυττάρων. Έτσι, ευνοείται η εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης (Yoshikawa 2000, Perng και συν. 2002). Κατά διαστήματα η λανθάνουσα μόλυνση ενεργοποιείται, ο ιός αρχίζει να αντιτυπώνεται ξανά και παρατηρείται αναζωπύρωση της λοίμωξης, η οποία συνοδεύεται από απέκκριση του ιού (Tyler και Nathanson 2001). Χάρη στη δράση της ανοσολογικής αντίδρασης (αναμνηστική ανοσολογική αντίδραση), οι αναζωπυρώσεις δε συνοδεύονται πάντοτε από εμφάνιση συμπτωμάτων και αλλοιώσεων. Ο μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στην ενεργοποίηση της λανθάνουσας μόλυνσης δεν είναι πλήρως γνωστός (Roizman and Pellett 2001).

Στην αναπνευστική μορφή της λοιμώδους ρινοτραχειίτιδας/φλυκταινώδους αιδοιοκολπίτιδας ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα των γαγγλίων του τρίδυμου νεύρου. Αντίθετα, στη γεννητική μορφή η λανθάνουσα μόλυνση εντοπίζεται στα κύτταρα των νωτιαίων γαγγλίων, από τα οποία εκπορεύονται οι αισθητικές ίνες του ισχυακού νεύρου (Murphy και συν. 1999e, Kahrs 2001b, Winkler και συν. 2002). Κατά τις αναζωπυρώσεις ο ιός αποβάλλεται με τις εκκρίσεις του αναπνευστικού ή του γεννητικού συστήματος και των οφθαλμών (Kahrs 2001b). Οι θέσεις παραμονής σε λανθάνουσα κατάσταση του ιού της ερπητικής θηλήτιδας/ψευδοοζώδους ερπητικής δερματίτιδας δεν έχουν εντοπιστεί. Παρ' όλα αυτά, τα οροθετικά ζώα πρέπει να θεωρούνται ως φορείς του ιού, ο οποίος ενεργοποιείται σε στρεσογόνες καταστάσεις και απεκκρίνεται. Εξάλλου, έτσι μπορούν να εξηγηθούν τα περιστατικά αιφνίδιας εμφάνισης της νόσου (Kahrs 2001c). Τέλος, στην ερπητική εγκεφαλίτιδα των μόσχων η λανθάνουσα μόλυνση εντοπίζεται σε κύτταρα διάφορων περιοχών του νευρικού συστήματος (γάγγλια τριδύμου, μεσεγκέφαλο, οπτικός θάλαμος, οσφρητικοί βολβοί, γέφυρα και παρεγκεφαλίδα) και ο ιός απεκκρίνεται κατά τις αναζωπυρώσεις με το ρινικό και το οφθαλμικό έκκριμα, καθώς και με το σπέρμα (Perez και συν. 2002, Gomes και συν. 2003,Vogel και συν. 2003).

ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΜΗΡΥΚΑΣΤΙΚΩΝ

1. Πνευμονική αδενωμάτωση

Το νεοπλασματικό αυτό νόσημα ανήκει στην κατηγο-

ρία των "*βραδέων επίμονων λοιμώξεων*" και οφείλεται σε ρετροϊό (Murphy και συν. 1999d). Παρατηρείται συνήθως στα πρόβατα. Η επίμονη λοίμωξη αφορά κυρίως στα τύπου ΙΙ επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων και σπανιότερα στα κύτταρα clara των βρογχίων. Τα μολυσμένα ζώα απεκκρίνουν συνεχώς τον ιό από το αναπνευστικό (Belknap 2002). Η εγκατάσταση της επίμονης λοίμωξης είναι αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του DNA-προϊού στο γένωμα των προαναφερθέντων κυττάρων του ξενιστή (Murphy και συν. 1999d, York and Querat 2003). Η διατήρηση της λοίμωξης σ' όλη τη διάρκεια της ζωής του προβάτου οφείλεται στην απουσία ανοσολογικής αντίδρασης, λόγω του φαινόμενου της αυτοανοχής. Τα αντιγόνα του ιού δεν αναγνωρίζονται ως "ξένα", γιατί οι ανοσολογικώς στενά συγγενείς ενδογενείς ρετροϊοί, που υπάρχουν φυσιολογικά στο γένωμα όλων των μικρών μηρυκαστικών, εκφράζονται στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ζωής, με αποτέλεσμα την εξάλειψη των ειδικών Τ λεμφοκυττάρων κατά την παραγωγή τους. Επομένως, όταν το ζώο προσβληθεί από τον εξωγενή ρετροϊό, το ανοσοποιητικό του σύστημα δεν μπορεί να αντιδράσει (York and Querat 2003, Palmarini και συν. 2004).

2. Προϊούσα πνευμονία του προβάτου

Σε ρετροϊό (γένος *Lentivirus*) οφείλεται και η προϊούσα πνευμονία του προβάτου, η οποία κατατάσσεται, επίσης, στην κατηγορία των "*βραδέων επίμονων λοιμώξεων*" (Belknap 2002, Reilly και συν. 2002). Τα οροθετικά ζώα, άσχετα εάν παρουσιάζουν ή όχι συμπτώματα, θεωρούνται ισόβια πηγή διασποράς του ιού, τον οποίο απεκκρίνουν με τις εκκρίσεις του αναπνευστικού συνεχώς, όπως επίσης και με το πρωτόγαλα και το γάλα (Straub 2004). Επίμονη λοίμωξη παρατηρείται στα κύτταρα της σειράς των μονοκύτταρων/μακροφάγων και η αιτία εγκατάστασής της είναι η ίδια όπως και στο προηγούμενο νόσημα. Σχετικά με τη διαφυγή του ιού από την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή, αυτή σύμφωνα με τους Murphy και συν. (1999d), Decrosiers (2001) και Hötzel και συν. (2002), επιτυγχάνεται με τους εξής τρόπους:

α) Ανάδυση νέων αντιγονικών ποικιλιών. Η εμφάνιση μεταλλαγμένων, ως προς τις γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματος, τύπων του ιού στο μολυσμένο ζώο είναι συχνή στους lenti-ιούς και είναι αποτέλεσμα του φαινόμενου της αντιγονικής παρέκκλισης. Οι μεταλλαγμένοι αυτοί τύποι είναι αντιγονικές ποικιλίες, ικανές να διαφεύγουν από τη δράση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

β) Παρεμπόδιση της σύνδεσης των εξουδετερωτικών αντισωμάτων με τους επίτοπους των γλυκοπρωτεϊνών του ιικού περιβλήματος. Οι γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματος των lenti-ιών είναι οι πιο έντονα γλυκοσυλιωμένες πρωτεΐνες που έχουν βρεθεί σε ιούς. Οι καρβοξυλικές τους ομάδες λειτουργούν ως φραγμός, καλύπτοντας με σιαλικά οξέα τους αντιγονικούς επίτοπους, και έτσι παρεμποδίζεται η εξουδετερωτική δράση των αντισωμάτων.

γ) Προσβολή των μονοκυττάρων και παραγωγή ώριμων RNA βιρίων μόνο όταν τα μονοκύτταρα διαφοροποιηθούν σε ιστικά μακροφάγα. Ο DNA-προϊός παραμένει αδρανής μέσα στα μονοκύτταρα και έτσι διαφεύγει τόσο τη χυμική όσο και την κυτταρική ανοσία.

3. Αρθρίτιδα-εγκεφαλίτιδα των αιγών

Η αρθρίτιδα-εγκεφαλίτιδα των αιγών είναι νόσημα παρόμοιο με την προϊούσα πνευμονία του προβάτου, αλλά οφείλεται σε διαφορετικό είδος ρετροϊού του γένους Lentivirus. Η αιτιολογία της επίμονης λοίμωξης, οι μηχανισμοί διαφυγής από την ανοσολογική αντίδραση και οι τρόποι απέκκρισης του ιού από τις αίγες φορείς (οροθετικές) είναι ίδια όπως στα πρόβατα (Belknap 2002, Hötzel και συν. 2002, Reilly και συν. 2002).

ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΧΟΙΡΟΥ

1. Κλασική πανώλης

Η κλασική πανώλης προκαλείται από ιό που ταξινομείται στην ίδια οικογένεια (*Flaviviridae*) και στο ίδιο γένος (*Pestivirus*) με εκείνον της ιογενούς διάρροιας/ νόσου των βλεννογόνων των βοοειδών. Επομένως, ισχύουν τα όσα έχουν ήδη αναφερθεί στην περίπτωση των βοοειδών (Murphy και συν. 1999c, Becher και συν. 2003).

2. Μεταδοτική γαστρεντερίτιδα

Στη μεταδοτική γαστρεντερίτιδα, που οφείλεται σε ιό του γένους *Coronavirus* της οικογένειας *Coronaviridae*, η επίμονη λοίμωξη είναι περιορισμένης διάρκειας και αφορά σε μερικά μόνο από τα ζώα που θα προσβληθούν. Είναι άγνωστο το γιατί η επίμονη λοίμωξη παρατηρείται σε μικρό μόνο αριθμό μολυσμένων χοίρων. Ο ιός παραμένει σε κύτταρα του παχέως εντέρου και οι χοίροι φορείς τον αποβάλλουν με τα κόπρανα συνεχώς ή περιοδικά, για διάστημα μέχρι 18 μηνών (Murphy και συν. 1999f).

3. Αναπνευστικό και αναπαραγωγικό σύνδρομο

Το νόσημα αυτό προκαλείται από ιό του γένους *Arterivirus* της οικογένειας *Arteriviridae* και συγκαταλέγεται στα πιο σημαντικά, από οικονομικής άποψης, νοσήματα του χοίρου παγκοσμίως (Horter και συν. 2002). Κατά την επίμονη λοίμωξη, που παρατηρείται τόσο σε ζώα που μολύνθηκαν ενδομητρίως όσο και σε εκείνα που προσβλήθηκαν μετά τη γέννηση, ο ιός παραμένει στο λεμφικό ιστό της ανώτερης αναπνευστικής οδού και κυρίως στις αμυγδαλές, αλλά αντιτυπώνεται σε χαμηλούς τίτλους (Rowland και συν. 2003). Ειδικά στους κάπρους, επίμονη λοίμωξη παρατηρείται και στο γεννητικό σύστημα. Η απέκκριση του ιού από το στόμα διαρκεί έως 8 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη, ενώ με το σπέρμα επί 3 μήνες (Horter και συν. 2002, Rowland και συν. 2003).

Η μικρής σχετικά διάρκειας επίμονη λοίμωξη είναι αποτέλεσμα ασθενούς διέγερσης της μη ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης των κυψελιδικών μακροφάγων στα αρχικά στάδια της προσβολής (Murtaugh και συν. 2002). Συγκεκριμένα, στα κύτταρα αυτά η παραγωγή IFN-α/β και των σχετιζόμενων με τις φλεγμονώδεις διεργασίες κυτταροκινών IL-1 και TNF είναι μηδαμινή, με αποτέλεσμα την ασθενή ενεργοποίηση των φυσικών φονικών κυτ-

τάρων και του παράγοντα NF-κB, που είναι ο κύριος ρυθμιστής της έναρξης της φλεγμονώδους αντίδρασης. Εξαιτίας της μειωμένης διέγερσης της μη ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης καθυστερεί και η πλήρης ενεργοποίηση της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας (ειδική ανοσολογική αντίδραση). Η παραγωγή IFN-α/β, που είναι απαραίτητες για τη διέγερση της κυτταρικής ανοσίας, φθάνει σε ικανοποιητικά επίπεδα μήνες μετά την αρχική προσβολή. Το ίδιο και η παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Τα τελευταία μάλιστα παράγονται σε χαμηλές ποσότητες και δε μειώνουν το ιικό φορτίο στην κυκλοφορία του αίματος ή το μειώνουν ελάχιστα. Επιπλέον, θεωρείται ότι η παρουσία χαμηλών συγκεντρώσεων των αντισωμάτων αυτών διευκολύνει την πρόσληψη του ιού από τα κυψελιδικά μακροφάγα και έτσι παρατηρείται το φαινόμενο της "εξαρτημένης από αντισώματα ταχέως εκδηλωμένης λοίμωξης", δηλαδή αντί τα ζώα να προστατευθούν από τα υπάρχοντα αντισώματα, εμφανίζουν οξεία νόσο, που εξελίσσεται ταχύτατα προς το θάνατο (Snijder and Meulenberg 2001).

Ένας άλλος μηχανισμός, που πιθανώς παίζει ρόλο στην εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης, είναι η αλλαγή του τροπισμού του υπεύθυνου ιού, ο οποίος πλέον αντιτυπώνεται σε υποπληθυσμούς μακροφάγων που βρίσκονται σε αμυγδαλές και λεμφαδένες και όχι στα κυψελιδικά μακροφάγα που είναι τα κύτταρα εκλογής για την αντιτύπωση του ιού κατά την αρχική λοίμωξη. Η αλλαγή στον τροπισμό του ιού οφείλεται σε μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο γονίδιο που κωδικοποιεί την κύρια γλυκοπρωτεΐνη του περιβλήματος, τη gp5 (Rowland και συν. 2003).

Όσον αφορά στην επίμονη παρουσία του ιού στο σπέρμα των κάπρων, αυτή είναι αποτέλεσμα της αντιτύπωσής του τοπικά στους όρχεις, θέση μη προσβάσιμη στο ανοσοποιητικό, στους οποίους φθάνει λόγω καθυστερημένης ενεργοποίησης της ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης (Rowland και συν. 2003). Τελικά, μετά από διάστημα μηνών, το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται πλήρως και συμβάλλει στην ίαση του ζώου (Murtaugh και συν. 2002).

4. Νόσος του Aujeszky ή ψευδολύσσα

Ο αλφα-ερπητοϊός που προκαλεί τη νόσο του Aujeszky ή ψευδολύσσα στο χοίρο εγκαθιστά λανθάνουσα μόλυνση σε κύτταρα του νευρικού και του λεμφικού ιστού, όπως στα γάγγλια του τριδύμου, στο εγκεφαλικό στέλεχος, στους οσφρητικούς βολβούς, στις αμυγδαλές και στα λεμφογάγγλια της αναπνευστικής οδού (Papanastassopoulou 1997, Ferrari και συν. 2000). Η εγκατάσταση λανθάνουσας μόλυνσης επιτυγχάνεται με το μηχανισμό που αναφέρθηκε στους ερπητοϊούς των βοοειδών. Στα κύτταρα των γαγγλίων του τριδύμου, η μόλυνση αυτή διαπιστώνεται μία εβδομάδα μετά την είσοδο του ιού σε αυτά (Lehmann και συν. 2002). Σε εκτροφές όπου η νόσος ενζωοτεί, η ενεργοποίηση του ιού δε συνοδεύεται από συμπτώματα, αλλά μόνο από απέκκρισή του, κυρίως με τις στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις. Το αντίθετο συμβαίνει στις μη άνοσες εκτροφές (Radostits και συν. 2000b).

ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΩΝ ΙΠΠΟΕΙΔΩΝ

1. Ιογενής αρτηρίτιδα

Επίμονη λοίμωξη λόγω προσβολής των ίππων από τον ιό της ιογενούς αρτηρίτιδας (γένος *Arterivirus*, οικογένεια *Arteriviridae*) παρατηρείται μόνο στους επιβήτορες. Ο ιός εντοπίζεται αποκλειστικά στο γεννητικό σύστημα και αποβάλλεται συνεχώς με το σπέρμα (Guthrie και συν. 2003, Balasuriya και συν. 2004). Πάνω από το 60% των επιβητόρων που προσβάλλονται, καθίστανται στη συνέχεια μακροχρόνιοι, ίσως δια βίου, φορείς και αποθήκη του ιού (Radostits και συν. 2000b). Η επίμονη παρουσία του ιού σε αυτή μόνο την κατηγορία των ίππων έχει σχέση με την τεστοστερόνη, αν και ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου η ορμόνη συμβάλλει στην παραμονή του σε θέση απρόσιτη στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι άγνωστος (Radostits και συν. 2000b, Balasuriya και συν. 2004).

2. Λοιμώδης αναιμία

Ιδιαίτερα ευπαθείς στη λοιμώδη αναιμία είναι οι ίπποι και οι ημίονοι. Στους μακροχρόνιους φορείς (ασυμπτωματικό στάδιο του νοσήματος) ο ιός ανιχνεύεται στο αίμα και σε διάφορα όργανα μόνο με PCR, αλλά δεν αποβάλλεται με τις διάφορες εκκρίσεις (Spyrou και συν. 2003).

Το νόσημα οφείλεται σε ρετροϊό του γένους *Lentivirus* και η επίμονη λοίμωξη αφορά στα κύτταρα της σειράς των μονοκύτταρων/μακροφάγων (Radostits και συν. 2000a). Η αιτία εγκατάστασης της επίμονης λοίμωξης και οι μηχανισμοί με τους οποίους ο ιός διαφεύγει την ανοσολογική αντίδραση είναι ίδια με εκείνα που αφορούν στους lentiιούς των μικρών μηρυκαστικών (Leroux και συν. 2001). Επιπλέον, ο ιός προκαλεί ανοσοκαταστολή, οπότε καταστέλλεται η παραγωγή λεμφοκυττάρων (Decrosiers 2001).

3. Ερπητικές λοιμώξεις

Επίμονες λοιμώξεις από αλφα-ερπητοϊούς παρατηρούνται στους ίππους και στους όνους (Murphy και συν. 1999e). Από οικονομικής άποψης, όμως, ιδιαίτερα σημαντικές θεωρούνται παγκοσμίως οι λοιμώξεις των ίππων και για το λόγο αυτό έχουν μελετηθεί επισταμένως οι θέσεις παραμονής των υπεύθυνων ιών σε λανθάνουσα κατάσταση (Radostits και συν. 2000b). Συγκεκριμένα, κατά τη λανθάνουσα μόλυνση ο ερπητοϊός 1 του ίππου, ο οποίος προκαλεί κυρίως αποβολές, και ο ιός της ρινοπνευμονίτιδας (ερπητοϊός 4) εντοπίζονται στα γάγγλια του τριδύμου, στο λεμφικό ιστό της αναπνευστικής οδού και στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος (Papanastassopoulou 1997). Απεκκρίνονται κατά τις αναζωπυρώσεις των αντίστοιχων λοιμώξεων με τις εκκρίσεις του αναπνευστικού (Murphy και συν. 1999e). Το ποσοστό των φορβάδων που είναι φορείς του ερπητοϊού 1 είναι χαμηλότερο από εκείνο των φορβάδων που είναι φορείς του ιού της ρινοπνευμονίτιδας (Radostits και συν. 2000b). Στο αφροδίσιο εξάνθημα ο υπεύθυνος ιός (ερπητοϊός 3) εγκαθιστά λανθάνουσα μόλυνση σε κύτταρα των νωτιαίων γαγγλίων, από τα οποία εκπορεύονται οι αισθητικές ίνες του ισχυακού νεύρου. Ενεργοποιείται κατά την αναπα-

ραγωγική περίοδο και απεκκρίνεται με τις εκκρίσεις του γεννητικού, συνήθως χωρίς την εμφάνιση αλλοιώσεων (Radostits και συν. 2000b).

ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΚΥΛΟΥ

1. Νόσος του Carré

Μετά την ανάρρωση του σκύλου από την αρχική λοίμωξη, ορισμένα πολύ λοιμογόνα και νευροτρόπα στελέχη του υπεύθυνου ιού (γένος *Morbillivirus*, οικογένεια *Paramyxoviridae*), παραμένουν σε κύτταρα του ΚΝΣ (νευρώνες και ολιγοδενδροκύτταρα). Εκεί, η αναγνώρισή τους και η ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού εμποδίζεται ή καθυστερεί και έτσι ευνοείται η εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης στο ΚΝΣ. Αυτό συμβαίνει: α) επειδή περιορίζεται η παραγωγή και η απελευθέρωση των "απόγονων" βιρίων στους μολυσμένους νευρώνες και β) επειδή η μετάδοση της μόλυνσης σε διπλανά κύτταρα γίνεται χωρίς τη δημιουργία συγκυτίων, τα οποία είναι απαραίτητα για την καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων, με τρόπο που δεν είναι πλήρως κατανοητός (Meertens και συν. 2003). Αιτία των παραπάνω φαινομένων είναι η μειωμένη έκφραση του συμπλέγματος των ιικών γλυκοπρωτεϊνών Η και F στην επιφάνεια των μολυσμένων νευρικών κυττάρων, που οφείλεται στη μειωμένη ενδοκυτταρική ενεργοποίηση της πρόδρομης αδρανούς μορφής της γλυκοπρωτεΐνης F. Έτσι, ο ιός, διαφεύγοντας τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος, αντιτυπώνεται βραδέως, αλλά συνεχώς και προκαλεί συνήθως μετά την πάροδο ετών θανατηφόρα εγκεφαλίτιδα, την ονομαζόμενη "*εγκεφαλίτιδα των ηλικιωμένων σκύλων*" (Murphy και συν. 1999g). Η καθυστερημένη εκδήλωση της νόσου μπορεί να παρατηρηθεί και σε ζώα χωρίς ιστορικό προηγούμενης οξείας ή υποξείας λοίμωξης. Οι σκύλοι φορείς δεν απεκκρίνουν ποτέ τον ιό και έτσι δεν είναι πηγή μόλυνσης για τους υπόλοιπους (Stettler και συν. 1997).

2. Λοιμώδης τραχειοβρογχίτιδα

Από τους παθογόνους παράγοντες που εμπλέκονται στην πρόκληση της λοιμώδους τραχειοβρογχίτιδας του σκύλου μόνο ο αλφα-ερπητοϊός 1 προκαλεί επίμονη λανθάνουσα λοίμωξη, με τον προαναφερθέντα στα αλλά είδη ζώων μηχανισμό. Η κύρια θέση παραμονής του σε λανθάνουσα κατάσταση είναι τα κύτταρα των οσφυο-ιερών γαγγλίων. Επιπλέον, ανευρίσκεται στις αμυγδαλές και στα λεμφογάγγλια της αναπνευστικής οδού, στην παρωτίδα, στο ήπαρ, στους σιαλογόνους αδένες και στον ισθμό του φάρυγγα (Papanastassopoulou 1997, Gaskell and Willoughby 1999). Κατά τις αναζωπυρώσεις ο σκύλος δεν εμφανίζει συμπτώματα, όμως ο ιός αποβάλλεται με τις ρινικές, στοματικές, οφθαλμικές και κολπικές εκκρίσεις (Carmicael and Greene 1998).

ΕΠΙΜΟΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΗΣ ΓΑΤΑΣ

1. Αναπνευστικό σύνδρομο

Στο αναπνευστικό σύνδρομο της γάτας οι δύο κύριοι παθογόνοι παράγοντες είναι ο καλυκοϊός και ο ερπητοϊός 1 της γάτας. Αμφότεροι εγκαθιστούν επίμονη λοίμωξη (Gaskell and Willoughby 1999, Poulet και συν. 2000).

Στις περισσότερες γάτες η ίαση μετά την αρχική λοίμωξη από τον καλυκοϊό είναι πλήρης. Όμως, σ' ένα ποσοστό 25-30%, κυρίως νεαρών γάτων, ο ιός παραμένει στο επιθήλιο των αμυγδαλών και των άλλων ιστών του στοματοφάρυγγα, χωρίς τα ζώα να εμφανίζουν συμπτώματα (Poulet και συν. 2000, Pedersen και συν. 2004). Επειδή οι συγκεκριμένες θέσεις δεν προστατεύονται επαρκώς από τον ανοσολογικό μηχανισμό, η αντιτύπωση του ιού συνεχίζεται, σε χαμηλά όμως επίπεδα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάδυση ενός νέου πληθυσμού ετερογενών, αλλά συγγενών ιών, που διαφεύγουν την ανοσολογική αντίδραση. Ο συγκεκριμένος πληθυσμός δημιουργείται λόγω μεταλλάξεων που συμβαίνουν στην περιοχή Ε της καψιδικής πρωτεΐνης, η οποία κωδικοποιεί τους αντιγονικούς επίτοπους που διεγείρουν την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων (Kreutz και συν. 1998). Οι επίμονα μολυσμένες γάτες απεκκρίνουν τον ιό συνεχώς από το στόμα για αρκετά χρόνια, ακόμη και σ' όλη τη διάρκεια ζωής τους. Μπορεί να απεκκρίνουν υψηλές, μεσαίες ή χαμηλές ποσότητες ιού. Σημαντικότερο ρόλο στην επιζωοτιολογία της νόσου παίζουν εκείνες που απεκκρίνουν υψηλές ποσότητες (Pedersen και συν. 2004).

Ο δεύτερος κύριος νοσογόνος παράγοντας, ο αλφα-ερπητοϊός 1, παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση σε πολλούς και διαφορετικούς ιστούς σε όλες τις γάτες που προσβάλλονται. Οι κύριες θέσεις εντόπισής του είναι στα κύτταρα των γαγγλίων του τρίδυμου νεύρου, του εγκεφαλικού στελέχους, των οσφρητικών βολβών και του οπτικού νεύρου. Άλλοι ιστοί στους οποίους εντοπίζεται είναι η παρωτίδα, το ήπαρ, οι σιαλογόνοι αδένες, οι ρινικές κόγχες, ο κερατοειδής χιτώνας, ο επιπεφυκότας και οι δακρυϊκοί αδένες (Papanastassopoulou 1997, Pedersen και συν. 2004). Κατά τις αναζωπυρώσεις αποβάλλεται με τις στοματορινικές εκκρίσεις (Gaskell and Willoughby 1999).

2. Λοίμωξη από κορωναϊό

Επίμονη ασυμπτωματική λοίμωξη προκαλείται στη γάτα μόνο από τα στελέχη του ελαφρώς παθογόνου εντερικού κορωναϊού (βιότυπος FECoV, Feline enteric coronavirus) (Murphy και συν. 1999f). Ο ιός παραμένει σε κύτταρα του εντερικού σωλήνα και των παρεγχυματικών οργάνων και αποβάλλεται με τα κόπρανα συνεχώς ή κατά διαστήματα (Addie and Jarett 2001, Meli και συν. 2004). Η επίμονη λοίμωξη έχει ιδιαίτερη σημασία, γιατί μετά από διάστημα 6-18 μηνών ποσοστό μικρότερο του 10% των φαινομενικώς υγιών ζώων φορέων (οροθετικά) εκδηλώνει βαριάς μορφής νόσημα, τη λοιμώδη περιτονίτιδα (Pedersen και συν. 2004). Το νόσημα είναι αποτέλεσμα δημιουργίας ενός νέου έντονα παθογόνου βιότυπου, του FIPV (Feline infectious peritonitis virus), λόγω μετάλλαξης του βιότυπου FECoV. Ο νέος αυτός βιότυπος είναι πλέον ικανός να αντιτυπώνεται μόνο στα μακροφάγα και όχι στα ώριμα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, όπου

αντιτυπώνονται τα εντερικά στελέχη (Herrewegh και συν. 1997, Rottier 1999). Οι γάτες που εμφανίζουν συμπτώματα λοιμώδους περιτονίτιδας δεν είναι πηγή μόλυνσης για τα υπόλοιπα ζώα (Addie and Jarett 2001).

3. Λευχαιμία (Λεμφώματα)

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στα νοσήματα των άλλων ειδών ζώων που οφείλονται σε ρετροϊούς, στις περισσότερες γάτες παρατηρείται έντονη διέγερση της ανοσολογικής αντίδρασης κατά την αρχική λοίμωξη και η ίαση είναι πλήρης (Hofmann-Lehmann και συν. 2001). Παρ' ότι η παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έχει άμεση σχέση με την εξάλειψη του ιού, η κυτταρική ανοσία είναι εκείνη που καθορίζει την έκβαση της αρχικής λοίμωξης. Η ανοσολογική αντίδραση και κυρίως η κυτταρική πρέπει να συμβεί στα πολύ αρχικά στάδια της νόσου, πριν ο ιός εγκατασταθεί στο μυελό των οστών και κυρίως πριν προσβάλλει επιθήλια. Στην αντίθετη περίπτωση επακολουθεί επίμονη ενεργός μόλυνση των παραπάνω ιστών, που χαρακτηρίζεται από επίμονη ιαιμία και συνεχή απέκκριση του ιού, κυρίως με το σίαλο (Flynn και συν. 2002). Οι γάτες αυτές μέσα σε 2 ή 3 χρόνια θα εκδηλώσουν κλινική νόσο νεοπλασματικής ή μη μορφής (Jarett 1999). Η επιβίωση του ιού κατά την επίμονη λοίμωξη εξασφαλίζεται με την καταστολή της κυτταρικής ανοσίας, αλλά και με την καταστολή της παραγωγής εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά των πρωτεϊνών του ιικού περιβλήματος και του καψιδίου (Jarett 1999, Flynn και συν. 2002). Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται αδράνεια της χυμικής ανοσίας κατά των προαναφερθέντων πρωτεϊνών δεν είναι πλήρως γνωστός. Ειδικά, όμως, στην πρόκληση αδράνειας κατά των πρωτεϊνών του καψιδίου θεωρείται ότι εμπλέκονται οι μεγάλες ποσότητες των γλυκοσυλιωμένων καψιδικών πρωτεϊνών που απεκκρίνονται από τα μολυσμένα κύτταρα και κυκλοφορούν στον οργανισμό (Jarett 1999).

4. Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

Το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας παρατηρείται συνήθως σε γάτες ηλικίας 5-12 ετών (Sellon 1998). Οφείλεται σε προσβολή από ρετροϊό του γένους *Lentivirus* και η επίμονη λοίμωξη αφορά στα κύτταρα της σειράς των μονοκύτταρων/μακροφάγων και τα CD4+CD25+ T λεμφοκύτταρα (Joshi και συν. 2004). Η αιτία εγκατάστασής της και οι μηχανισμοί με τους οποίους ο ιός διαφεύγει την ανοσολογική αντίδραση έχουν ήδη αναφερθεί στα νοσήματα από lenti-ιούς των άλλων θηλαστικών (Jarett 1999, Murphy και συν.1999d, Decrosiers 2001).

Όλες οι οροθετικές γάτες, άσχετα με το εάν παρουσιάζουν ή όχι συμπτώματα, θεωρούνται πηγή διασποράς του ιού τον οποίον απεκκρίνουν με το σίαλο συνεχώς. Ο ιός κυκλοφορεί επίσης στο αίμα (επίμονη ιαιμία) και η αιματογενής μετάδοσή του συγκαταλέγεται στους κύριους τρόπους μόλυνσης των ζώων (Sellon 1998). Επιπλέον, παρατηρείται και συγγενής μόλυνση του εμβρύου, αλλά η λοίμωξη είναι παροδική (Alison and Hoover 2003).

ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΠΙΜΟΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Τα κύρια μέτρα που λαμβάνονται για την πρόληψη των επίμονων λοιμώξεων είναι οι εμβολιασμοί και η εκρίζωση. Η εφαρμογή τους εξαρτάται από το πόσο μεταδοτικό και θανατηφόρο είναι το κάθε νόσημα και από τις ενδεχόμενες επιπτώσεις στην υγεία του ζώου φορέα.

α) Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται είναι ζωντανά ή αδρανοποιημένα. Και στις δύο κατηγορίες υπάρχουν εμβόλια συμβατικά ή βιοτεχνολογικά. Κατά τη χρήση των ζωντανών εμβολίων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι ο εμβολιακός ιός μπορεί να προκαλέσει επίμονη λοίμωξη (*π.χ. εμβόλια για την ιογενή διάρροια/νόσο των βλεννογόνων των βοοειδών, την κλασική πανώλη του χοίρου κλπ.*) και ότι ο εμβολιασμός δεν αποτρέπει πάντοτε την υποκλινική λοίμωξη (*π.χ. εμβόλια για το αναπνευστικό σύνδρομο της γάτας, κλπ.*) (Gaskell and Willoughby 1999). Επιπλέον, η χρήση συμβατικών ζωντανών εμβολίων δεν επιτρέπει τη διάκριση των εμβολιακών αντισωμάτων από εκείνα της φυσικής λοίμωξης, κάτι στο οποίο πλεονεκτούν σαφώς τα εμβόλια-δείκτες (*π.χ. εμβόλια gE αρνητικά για την ψευδολύσσα του χοίρου και τη λοιμώδη ρινοτραχειίτιδα/φλυκταινώδη αιδοιοκολπίτιδα των βοοειδών*) (Straub 2001). Τα αδρανοποιημένα εμβόλια πάλι, ενώ είναι ασφαλή, δεν προσφέρουν μακράς διάρκειας ανοσία (*π.χ. εμβόλια για τη ρινοπνευμονίτιδα του ίππου, το αναπνευστικό σύνδρομο της γάτας κλπ.*) (Gaskell and Willoughby 1999, Spyrou και συν. 1999, Foote και συν. 2002).

β) Εκρίζωση

Η εκρίζωση, ως μέσον πρόληψης, εφαρμόζεται σε νοσήματα των παραγωγικών ζώων. Ανάλογα με το νόσημα επιβάλλεται: α) η θανάτωση όλων των ζώων της εκτροφής και η λήψη περιοριστικών μέτρων στην περιοχή (π.χ. κλασική πανώλης του χοίρου), β) η θανάτωση όλων των ζώων της εκτροφής (π.χ. ποίμνια προβάτων έντονα μολυσμένα από τον ιό της πνευμονικής αδενωμάτωσης) και γ) η θανάτωση μόνο των επίμονα μολυσμένων ζώων (π.χ. ιογενής διάρροια/νόσος των βλεννογόνων των βοοειδών) ή και των απογόνων τους (π.χ. ελαφρά μολυσμένες εκτροφές από ιό προϊούσας πνευμονίας προβάτων ή ενζωοτικής λεύκωσης βοοειδών), έως ότου για δύο συνεχή έτη μετά την τελευταία εξέταση δε βρεθούν οροθετικά ζώα (Kahrs 2001a,d, Hidson and Winter 2002, Radostits και συν. 2000a, Belknap 2002, Reilly και συν. 2002, Straub 2004).

❑

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

Addie DD, Jarett O (2001). Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. Vet Rec., 148: 649-653.

Allison RW, Hoover EA (2003). Covert vertical transmission of feline immunodeficiency virus. AIDS Res Hum Retroviruses, 19: 421-434.

Amills M, Ramiya V, Norimine J, Olmstead CA, Lewin HA (2002). Reduced IL-2 and IL-4 mRNA expression in CD4+ T cells from bovine leukemia virus-infected cows with persistent lymphocytosis. Virology, 304: 1-9.

Balasuriya UB, Hedges JF, Smalley VL, Navarrette A, McCallum W, Timoney PJ, Snijder EJ, MacLachlan NJ (2004). Genetic characterization of equine arterivirus during persistent infection of stallions. J Gen Virol., 85: 373-390.

Becher P, Ramirez RA, Orlch M, Rosales SC, König M, Schweizer M, Stalder H, Schirrmeier H, Thiel H-J (2003). Genetic and antigenic characterization of novel pestiviruses genotypes: implications for classification. Virology, 311: 96-104.

Belknap EB (2002). Diseases of the respiratory system. In: Sheep and Goat Medicine. DG Pugh (ed), W.B. Saunders Co, Philadelphia, pp: 107-123.

Bendfeldt S, Grummer B, Greiser-Wilke J (2003). No caspase activation, but overexpression of Bcl-2 in bovine cells infected with non-cytopathic bovine virus diarrhoea virus. Vet Microbiol., 96: 313-326.

Brock KV (2003). The persistence of bovine viral diarrhea virus. Biologicals, 31: 133-135.

Carmicael LE, Greene CE (1998). Canine herpesvirus infection. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. CE Greene (ed), 2nd edn., W.B. Saunders Co, Philadelphia, pp: 28-32.

Decrosiers RC (2001). Non-human lentiviruses. In: Fields Virology, Vol 2. DM Knipe, PM Howley et al (eds), 4th edn., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp: 2095-2116.

DiMaio D, Coen DM (2001). Replication strategies of DNA viruses. In: Fields Virology, Vol 1. DM Knipe, PM Howley et al (eds), 4th edn., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp: 119-130.

Ferrari M, Mettenleiter TC, Romanelli MG, Cabassi E, Corradi A, DiMas N, Silini R (2000). A comparative study of pseudorabies virus (PRV) strains with defects in thymidine kinase and glycoprotein genes. J Comp Pathol., 123: 152-163.

Flynn JN, Dunham SP, Watson V, Jarett O (2002). Longitudinal analysis of feline leukemia virus-specific cytotoxic T lymphocytes: correlation with recovery from infection. J Virol., 76: 2306-2315.

Foote CE, Love DN, Gilkerson JR, Whalley JM (2002). Serological responses of mares and weanlings following vaccination with an inactivated whole virus equine herpesvirus 1 and equine herpesvirus 4 vaccine. Vet Microbiol., 88: 13-25.

Fray MD, Paton DJ, Alenius S (2000). The effects of bovine viral diarrhoea virus on cattle reproduction in relation to disease control. Anim Reprod Sci., 60-61: 615-627.

Gaskell R, Willoughby K (1999). Herpesviruses of carnivores. Vet Microbiol., 69: 73-88.

Giangaspero M, Vacirca G, Harasawa R, Büttner M, Panuccio A, de Giuli Morghen C, Zanetti A, Belloli A, Verhulst A (2001). Genotypes of pestivirus RNA detected in live virus vaccines for human use. J Vet Med Sci., 63: 723-733.

Gomes LI, Rocha MA, Souza JG, Costa EA, Barbarosa-Stancioli EF (2003). Bovine herpesvirus 5 (BoHV-5) in bull semen: amplification and sequences analysis of the US4 gene. Vet Res Commun., 27: 495-504.

Guthrie AJ, Howell PG, Hedges JF, Bosman AM, Balasuriya UB, McCollum WH, Timoney PJ, MacLachlan NJ (2003). Lateral transmission of equine arteritis virus among Lippizzaner stallions in South Africa. Equine Vet J., 35: 596-600.

Hamilton VT, Stone DM, Cantor GH (2003). Translocation of the B cell receptor to lipid rafts is inhibited by cells from BLV-infected, persistent lymphocytosis cattle. Virology, 315: 135-147.

Herrewegh AA, Mähler M, Hedrich HJ, Haagmans BL, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJM, de Groof RJ (1997). Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. Virology, 234: 349-363.

Hindson JC, Winter AC (2002). Manual of Sheep Diseases. 2nd edn., Blackwell Science, Oxford UK, chap 15, pp: 137-157.

Hofmann-Lehmann R, Huder JB, Gruber S, Boretti F, Sigrist B, Lut A (2001). Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and naturally infected cats. J Gen Virol., 82: 1589-1596.

Horter DC, Pogranichniy RM, Chang C-C, Evans RB, Yoonk K-J, Zimmerman J (2002). Characterization of the carrier state in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. Vet Microbiol., 86: 213-228.

Hötzel I, Kumpula-McWhirter N, Cheevers WP (2002). Rapid evolution of two discrete regions of the caprine arthritis-encephalitis virus envelope surface glycoprotein during persistent infection. Virus Res., 84: 17-25.

Jarett O (1999). Strategies of retrovirus survival in the cat. Vet Microbiol., 69: 99-107.

Joshi A, Vahlenkamp TW, Garg H, Tompkins WAF, Tompkins MB (2004). Preferential replication of FIV in activated CD4+CD25+ T cells independent of cellular proliferation. Virology, 321: 307-322.

Kahrs RF (2001a). Viral Diseases of Cattle. 2nd edn., Iowa State University Press/Ames, USA, chap 12, pp: 103-112.

Kahrs RF (2001b). Viral Diseases of Cattle. 2nd edn., Iowa State University Press/Ames, USA, chap 18, pp: 159-170.

Kahrs RF (2001c). Viral Diseases of Cattle. 2nd edn., Iowa State University Press/Ames, USA, chap 17, pp:151-157.

Kahrs RF (2001d). Viral Diseases of Cattle. 2nd edn., Iowa State University Press/Ames, USA, chap 13, pp: 113-126.

Kreutz LC, Johnson RP, Seal BS (1998). Phenotypic and genotypic variation of feline calicivirus during persistent infection of cats. Vet Microbiol., 59: 229-236.

Lehmann D, Sodoyer R, Leterme S, Grevat D (2002). Improvement serological discrimination between herpesvirus-infected animals and animals vaccinated with marker vaccines. Vet Microbiol., 86: 59-68.

Leroux C, Craigo JK, Issel CJ, Montelaro RC (2001). Equine infectious anemia virus genomic evolution in progressor and non-progressor ponies. J Virol., 75: 4570-4583.

Meertens N, Stoffel MH, Cherpillod P, Wittek R, Vandevelde M, Zurbriggen A (2003). Mechanism of reduction of virus release and cell-cell fusion in persistent canine distemper virus infection. Acta Neuropathol., 106: 303-310.

Meli M, Kipar A, Müller C, Jenal K, Gönczi E, Borel N, Gunn-Moore D, Chalmers S, Lin F, Reinacher M, Lutz H (2004). High viral load 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., 6: 69-81.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999a). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 9, pp: 145-159.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999b). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 5, pp: 81-92.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999c). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 39, pp: 556-568.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999d). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 23, pp: 364-389.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999e). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 18, pp: 301-325.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999f). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 33, pp:495-508.

Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (1999g). Veterinary Virology. 3rd edn., Academic Press, San Diego, chap 10, pp: 161-176.

Murtaugh MP, Xiao Z, Zuckermann F (2002). Immunological responses of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. Viral Immunol., 15: 533-547.

Palmarini M, Mura M, Spencer TE (2004). Endogenous betaretrovirus of sheep: teaching new lessons in retroviral interference and adaptation. J Gen Virol., 85: 1-13.

Papanastassopoulou M (1997). Recent data from the application of the polymerase chain reaction (PCR) in Veterinary Virology. Hellenic Virology, 2: 114-122.

Pedersen NC, Sato R, Foley JE, Poland AM (2004). Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. J Feline Med Surg., 6: 83-88.

Perez SE, Bretschneider G, Leunda MR, Osorio EA, Flores EF, Odeon AC (2002). Primary infection, latency and reactivation of bovine herpesvirus type 5 in the bovine nervous system. Vet Pathol., 39: 437-444.

Perng G-C, Maguen B, Jin L, Mott KR, Osorio N, Slanina SM et al (2002). A gene capable of blocking apoptosis can substitute for the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript gene and restore wild-type reactivation levels. J Virol., 76: 1224-1235.

Peterhans E, Jungi TW, Schweizer M (2003). BVDV and innate immunity. Biologicals, 31: 107-111.

Poulet H, Brunets S, Soulier M, Leroy V, Goutebrose S, Chappuis G (2000). Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus: pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralization studies. Arch Virol., 145: 243-261.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (2000a). Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. 9th edn., W.B. Saunders, Philadelphia, chap 21, pp: 1019-1134.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (2000b). Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. 9th edn., W.B. Saunders, Philadelphia, chap 22, pp: 1135-1259.

Reilly LK, Baird AN, Pugh DG (2002). Diseases of the musculoskeletal system. In: Sheep and Goat Medicine. DG Pugh (ed), W.B. Saunders Co, Philadelphia, pp: 223-254.

Roizman B, Pellett Ph (2001). The family Herpesviridae. A brief introduction. In: Fields Virology, Vol 2. DM Knipe, PM Howley et al (eds), 4th edn., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp: 2381-2395.

Rottier PJM (1999). The molecular dynamics of feline coronaviruses. Vet Microbiol., 69: 117-125.

Rowland RRR, Lawson S, Rossow K, Benfield DA (2003). Lymphoid tissue tropism of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication during persistent infection of pigs originally exposed to virus in utero. Vet Microbiol., 96: 219-235.

Sellon RK (1998). Feline immunodeficiency virus infection. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. CE Greene (ed), 2nd edn., W.B. Saunders Co, Philadelphia, pp: 84-96.

Shin T, Acland H (2001). Tissue distribution of bovine viral diarrhea virus antigens in persistently infected cattle. J Vet Sci., 2: 81-84.

Snijder EJ, Meulenberg JJM (2001). Arteriviruses. In: Fields Virology, Vol 1. DM Knipe, PM Howley et al (eds), 4th edn., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp: 1205-1220.

Spyrou V, Koptopoulos G, Papanastassopoulou M, Artopiou M (1999). A preliminary serological investigation of equine herpes and influenza viruses. Hellenic Virology, 4: 40-45.

Spyrou V, Papanastassopoulou M, Psychas V, Koumbati M, Vlemmas J, Koptopoulos G (2003). Equine infectious anemia in mules: virus isolation and pathogenicity studies. Vet Microbiol., 95: 49-59.

Stettler M, Beck K, Wagner A, Vandevelde M, Zurbriggen A (1997). Determinants of persistence in canine distemper virus. Vet Microbiol., 57: 83-93.

Straub OC (2001). Advances in BHV1 (IBR) research. Dtsch Tierarztl Wochenschr., 108: 419-422.

Straub OC (2004). Maedi-Visna virus infection in sheep: History and present knowledge. Comp Immun Microbiol Infect Dis., 27: 1-5.

Tyler KL, Nathanson N (2001). Pathogenesis of viral infections. In: Fields Virology, Vol 1. DM Knipe, PM Howley et al (eds), 4th edn., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp: 199-230.

Vogel FS, Caron L, Flores EF, Weiblen R, Winkelmann ER, Mayer S, Bastos RG (2003). Distribution of bovine herpesvirus type 5 DNA in the central nervous system of latently, experimentally infected calves. J Clin Microbiol., 41: 4512-4520.

Winkler MTC, Doster A, Sur JH, Jones C (2002). Analysis of bovine trigeminal ganglia following infection with bovine herpesvirus 1. Vet Microbiol., 86: 139-155.

Wessman SJ, Levings RL (1999). Benefits and risks due to animal serum used in cell culture production. Dev Bio Stand., 99: 308.

Yakobson B, Brenner J, Ungar-Waron H, Trainin Z (2000). Cellular immune response cytokine expression during initial stage of bovine leukemia virus (BLV) infection determines the disease progression to persistent lymphocytosis. Comp Immun Microbiol Infect Dis., 23: 197-208.

York DF, Querat G (2003). A history of ovine pulmonary adenocarcinoma (jaagsiekte) and experiments leading to the detection of the JSRV nucleotide sequence. Curr Top Microbiol Immunol., 275: 1-23.

Yoshikawa T (2000). The mechanisms for latency and reactivation of alphaherpesvi-ridae. Nippon Rinso, 58: 807-814.