

The biology of
African swine fever

Literature review

I. Mészáros¹
F. Olasz¹
V. Tamás²
Á. Bálint³
Z. Zádori^{1*}

1. MTA ATK

Állatorvos-tudományi Intézet
H-1143 Budapest Hungária krt. 21.

*e-mail: zadori.zoltan@agrar.mta.hu

2. Eötvös Loránd Tudományegyetem

TTK Biológiai Intézet
Budapest

3. NÉBIH Állat-egészségügyi

Diagnosztikai Igazgatóság
Budapest

Az afrikai sertéspestis vírusának biológiája

Irodalmi összefoglaló

Mészáros István¹, Olasz Ferenc¹, Tamás Vivien², Bálint Ádám³,
Zádori Zoltán^{1*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A 2007-es évtől az afrikai sertéspestis (ASP) megállíthatatlannak tűnően terjedt a kaukázusi régióból nyugati irányba, hogy idén elérje Magyarországot is. Hatékony vakcina hiányában az ASP egyre gyorsuló terjedése jelenti a legnagyobb egészségügyi és gazdasági fenyegetést a hazai és nemzetközi sertéságazatra. A szerzők az alábbi irodalmi összefoglalóban bemutatják az afrikai sertéspestis vírusára (ASPV) vonatkozó leglényegesebb biológiai ismereteket, részletesebben kitérve a vírus immunológiai jellemzőire, replikációjára és bejutására a sejtbe.

SUMMARY

Starting in 2007, the African swine fever (ASF) advanced seemingly unstoppable from the Caucasus region toward the western part of Europe, and in 2018 it reached Hungary. In the lack of vaccine, the spread of ASF constitutes the biggest economical and animal health threat to the Hungarian and worldwide swine industry.

The African swine fever virus (ASFV) is the causative agent of the disease. ASFV is an enveloped virus with a large (170–190 kilo base pair) double stranded DNA genome that contains around 200 open reading frames. The virus is the sole member of the Asfviridae family. ASFV has high genetic and antigenic variability, so far 23 genotypes and at least 8 serotypes were identified. It is the only known DNA arbovirus, its natural hosts are soft ticks belonging to the genus *Ornithodoros*, and African wild pig species (common warthog (*Phacochoerus africanus*) and bushpig (*Potamochoerus larvatus*)). In domestic pigs (*Sus scrofa*) the virus replicates mainly in macrophages. ASFV utilizes both clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis to enter the macrophages and it replicates in the cytoplasm. At least fourteen ASFV protein was shown to contain strong immunodeterminant epitops and some of them are able to induce at least partially neutralizing antibodies. It seems that cellular immunity, natural killer cells and CD8+ lymphocytes play crucial role in the induction of protective immunity against ASFV.

In this paper the authors present the most essential biological knowledge about the ASFV and review its entry, replication and immunology in more details.

VIROLOGIA

Az afrikai sertéspestis (ASP) az egyik legnagyobb elhullási aránnyal járó sertésbetegség. Házisertésben (*Sus scrofa domestica*) és vaddisznókban (*Sus scrofa scrofa*) vérzéses, lázas megbetegedést vált ki, amely gyakran a fertőzött állatok 100%-os elhullásához vezet. A betegség kórokozója az afrikai sertéspestis vírusa (ASPV). Az ASPV az egyetlen olyan ismert DNS-vírus, amely bizonyítottan képes replikálódni emlős és ízeltlábú gazdában is. Afrika szubszaharai részén ma is endémiás a betegség: itt a fertőzési ciklus résztvevői a házisertések, a természetes gazdának számító folyami disznók (*Potamochoerus larvatus*), varacskos disznók (*Phacochoerus aethiopicus*) és az *Ornithodoros* nembe tartozó lágy kullancsok (óvantagok). Az ASPV perzisztens módon képes megfertőzni a természetes gazdákat, bennük azonban – a házisertéssel és a vaddisznóval ellentétben – genotípustól és törzstől függetlenül semmilyen betegséget nem okoz.

Az afrikai sertéspestis az egyik legnagyobb elhullási aránnyal járó sertésbetegség

Az ASP megjelenése Magyarországon a sertések reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómájának (PRRS) elterjedése óta a legkomolyabb gazdasági fenyegetést jelenti a hazai sertéstartók számára (23). Ebben az összefoglaló cikkben összegyűjtöttük az ASP vírusára vonatkozó legfontosabb biológiai ismereteket, amelyek hozzásegíthetik a gyakorló állatorvosokat a betegség és az azt okozó vírus természetének jobb megértéséhez.

RENDSZERTAN ÉS SZEROTÍPUSOK

Az ASPV nagy genetikai változékonyságú DNS-vírus, az Asfarviridae családon belüli Asfivirus nemzetség egyetlen tagja

Az ASPV az *Asfarviridae* családon belüli *Asfivirus* nemzetség egyetlen tagja. Az *Asfarviridae* legközelebbi rokonai a *Poxviridae* és a *Baculoviridae* család a nagy nukleo-citoplazmatikus DNS- (nucleo-cytoplasmic large DNA viruses [NCLDV]) vírusok kládján belül (16, 19). Ahhoz képest, hogy DNS vírus, az ASPV, genetikai változatossága meglehetősen nagy: a p72-es fehérje (B646L gén) egy darabjának nukleotidszekvenciáját felhasználva eddig 23 genotípusát azonosították (1). Afrikában megtalálható mind a 23 genotípus. Az európai, valamint a dél- és közép-amerikai régióban egészen 2007-ig a főleg Nyugat-Afrikában gyakori I-es genotípus okozott járványkitöréseket. A kaukázusi régióban 2007-ben feltűnt vírus azonban a II-es genotípusba sorolható, amelyet addig csak a kelet-afrikai országokban észleltek (14, 15).

Eddig 23 genotípust azonosítottak, az európai járványt a 2-es okozza

Az ASPV-k hemadszorpció-gátlási (hemadsorption inhibition, HAI) teszt alapján szerotípusokra különíthetők. A szerotípusok jelentőségét az adja, hogy a megfigyelések szerint a vakcinázás, vagy egy fertőzés átvészélése általában csak az adott szerotípuson belül ad védelemet (9), keresztvédelem sokszor nem alakul ki. Orosz kutatók legalább nyolc szerotípust különítettek el a rendelkezésükre álló izolátumok között, amely valószínűsíti, hogy ennél akár sokkal több is létezik (21). Az izolátumok jellemzését nehezíti, hogy míg a genotipizálás a B646L gén nukleotidszekvenciája alapján történik, addig a szerotípus kialakításáért nagy részben a hemadszorpció CD2v (EP402R) és az anti-apoptotikus tulajdonságokkal rendelkező C-típusú lektin homológ EP153R gén terméke felelős. Összehasonlító vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy a szerotípus és a B646L alapú genotípus nem mindig esik egybe. Például az I-es genotípusba 1-es, 2-es és 4-es szerotípusú ASPV-k is tartoznak. A X-es genotípus is hasonlóan változatosnak tűnik: ebben a genotípusban találtak már az 5-ös, 6-os és 7-es szerotípusba tartozó vírusokat is. Ugyanakkor a II-es genotípusra jellemző 8-as szerotípus a VIII-as genotípusra is jellemző. Emiatt a CD2v és EP153R nukleotidszekvenciája alapján végzett genotipizálás sokkal előnyösebb lenne, mint a p72-vel végzett, mivel jobban reflektálna a vírus biológiai tulajdonságaira (21, 22). Ezt azonban egyáltalán nem biztos, hogy könnyű feladat lenne megvalósítani, mivel egy ilyen rendszertan megteremtéséhez azonosítani kellene azokat

az epitopokat a CD2v és EP153R fehérjéken és az ezeket kódoló génekben, amelyek kombinációi döntő fontosságúak a szerotípusok kialakításában.

A GENOM ÉS A VIRION

Az ASPV nagyméretű, burkos, ikozaéder szimmetriájú vírus

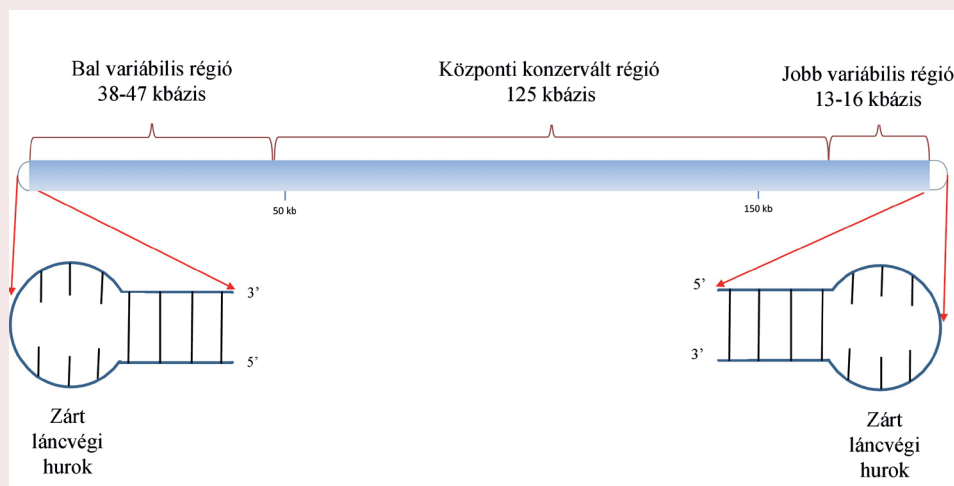
Az ASPV nagyméretű, burkos, ikozaéder szimmetriájú vírus, átlagos átmérője 200 nm. Genomszerkezete nagyon hasonlít a rokon poxvírusokéhoz, genomja duplaszálú lineáris DNS (dsDNA), amelynek végein hajtúszerkezetet képező, kovalensen zárt, fordítottan ismétlődő szekvenciák találhatók (1. ábra). A genom tartalmaz egy jól konzervált, egy kópiás géneket tartalmazó központi részt, amely körülbelül 125 kilobázis hosszú, és mindkét végen egy-egy változó hosszúságú régiót, amelynek nagy részét öt multigén családba (multi gene family [MGF]) tartozó fehérjéket kódoló gének teszik ki. Az egy MGF-be tartozó gének egymás paralógjai, szekvenciájuk nagyon hasonló valószínűleg génduplikáció útján alakultak ki. Az MGF-be tartozó fehérjéknek meghatározó szerepük van a gazda ASPV-fertőzésre adott immunválaszának gátlásában. A genom teljes hossza izolátumtól függően 170 és 193 kilobázis pár (kbp) között van, és több mint 200 fehérjekódoló szakaszt (open reading frame [ORF]) tartalmaz (7, 12).

1. ÁBRA. Az ASFV kétszálú lineáris DNS genomja

Három részre tagolható: egy központi konzervált részből és a két szárnyon egy-egy változó hosszúságú genomszakaszból áll. A genom két vége kovalensen zárt hurokban végződik

FIGURE 1. The linear, double strand DNA genome of ASFV

It can be divided into three parts: it consists of a more preserved central area and two variable regions at the ends of the genome. The ends of the genome are covalently closed



Az ASPV virionjában 68 különböző vírus- és 21 sejteredetű fehérjét azonosítottak

A vírus szerkezete rendkívül összetett, több, egymástól jól elhatárolható rétegből épül fel

Az ASPV virionjában a legkorszerűbb tömegspektroszkópiai módszerrel 68 különböző vírus- (a genom kb. 40%-os kódoló kapacitását reprezentáló) és 21 sejteredetű fehérjét sikerült azonosítani. A virionban levő összfehérje-mennyiség 2/3-át a fő kapszidfehérje (p72) és két poliproteinből, a pp220-ból (hasítási termék: p150, p37, p34 és p14) és a pp62-ből (hasítási termék: a p35 és a p15) származó fehérjetermékek alkotják. A legtöbb fehérje nagyon kis mennyiségben van jelen: a felsoroltakkal együtt mindössze 20 fehérje lépi túl az összfehérje-mennyiségre vonatkoztatott 1%-os határt. Nem fertőzött sejtekben a sejt eredetű fehérjék nagy része a plazmamembránban helyeződik, ami valószínűsíti, hogy az érett vírus lefűződése során (bimbózás) a sejt külső membránjával együtt épülnek a virionba (3).

A vírus szerkezete rendkívül összetett, több, egymástól jól elhatárolható rétegből épül fel (2. ábra). A belső mag (vagy nukleoid) tartalmazza a genomot, és itt található a 68 vírusfehérje legtöbbsége. A legnagyobb mennyiségben a belső mag kialakításáért felelős két DNS-kötő fehérjét, a p10-et és a hisztionszerű pA104R-t tartalmazza. Ezenkívül, főleg olyan fehérjék találhatók itt, amelyek a vírus replikációjáért és transzkripciójáért felelősek. A nukleoid egy mátrixba (core vagy belső maghéj) ágyazódik. Ez adja a virion tömegének nagy részét,

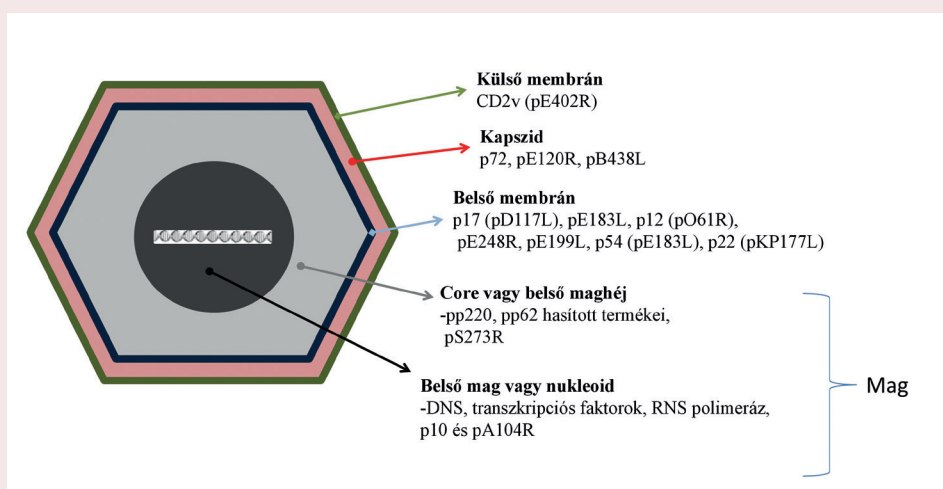
és a két már említett poliprotein (pp220 és pp62) termékeiből épül fel. A két poliproteint a S273R ciszteinproteáz darabolja fel. A belső két réteget egy belső membrán borítja, ebben több transzmembrán fehérje található, amelyek egy része a virion összeépüléséhez szükséges (p17 [pD117L] és pE183L). A fehérjék másik csoportjának (p12 [pO61R], pE248R, pE199L, p54 [pE183L] és p22 [pKP177L]) funkciója a belső membrán és az endoszómamembrán fúziójának elősegítése, ezáltal a nukleoid és a core által képzett vírusmag bejuttatása a citoplazmába. A sejten belüli érett virionok legkülső rétegét a kapszid képezi, ez főleg a p72 fehérjéből épül fel. Rajta kívül még két másik kapszidalkotó fehérjét azonosítottak, az egyik a pE120R, amely a virionnak a sejtmembrán felé történő transzportjában játszik szerepet, a másik a pB438L amely a vírus ikozaéderes szerkezetének kialakításáért felelős (3, 12). Az extracelluláris virionoknak ezenkívül van még egy külső membránburka is, amely a bimbózási folyamat során jön létre a plazmamembrán lefűződésével. A már említett gazda eredetű fehérjéken kívül ebben helyezkedik el a CD2v (amely homológ a sertés T-lymphocytáinak egyik antigén-felismerést elősegítő sejtfelszíni fehérjéjével, a CD2-vel), ami a fertőzött sejtek hemadszorpciójában, az immunválasz szabályozásában, és a lymphocyták gátlásában tölt be fontos szerepet (3, 12, 22).

2. ÁBRA. Az ASFV-virion szerkezete

A legfontosabb vírusfehérjék lokalizációja a virion öt szerkezeti rétegében (3)

FIGURE 2. Structure of ASFV virion

The localization of different structural proteins in the five structural domains of the ASFV (3)



A VÍRUS BEJUTÁSA ÉS SEJTEN BELÜLI TRANSZPORTJA

Az ASPV sertésekben főleg macrophagokban szaporodik, míg puhatestű kullancsokban először a középbél emésztősejtjeit fertőzi meg

Az ASPV sertésekben főleg macrophagokban szaporodik, míg puhatestű kullancsokban először a középbél emésztősejtjeit fertőzi meg, amelyek a vörösvérsejtekkel együtt veszik fel a kórokozót. Innen kijutva a vírus a hematocytákat, a nyálmirigy, a coxális mirigy és a szaporítószervek sejtjeit fertőzi, amelyek váladékával a vírus folyamatosan ürül (8).

A főleg az endocytosis különböző formáit gátló kémiai szerekkel végzett kísérletek alapján a macrophagokba legalább kétféle módon juthat be az ASPV: az egyik a macropinocytosis, másik a dinamin-függő, klatrin-mediált endocytosis. Ezek mellett vannak még a phagocytosisra mint lehetséges útvonalra utaló adatok is. A klatrin-mediált endocytosis szerepe ekkora vírus esetében különlegesnek mondható, mivel ennek az útvonalnak a használata főleg 50–100 nm méretű vírusokra jellemző. A sejtekhez makropinocytosis gátló anyagokat, mint pl. EIPA-t (Na⁺/H⁺ antiporter gátlót), IPA-3-at (hatékony szerin/tryonin protein-kináz 1 [Pak1] inhibitor) vagy cytochalasin D-t (aktin polimerizáció gátlót) adva, a virionok felvétele szignifikánsan csökken és hasonlókat figyeltek meg a klatrin-mediált endocytosis gátló inhibitorokkal történő kezelés után is. Ilyen vegyület a

chloropromazine, ami egy klathrin-inhibitor vagy a dynasore, ami egy dinamofehérje-gátló (11, 13, 18). A kutatások azt is megerősítették, hogy a membrán koleszterintartalma befolyásolja a fertőzést. Nystatin (koleszterinkötő vegyület, amely megzavarja a koleszterin sejtmembránba épülését) jelenlétében 87%-os csökkenést tapasztaltak az ASPV ferzözőképességében, és hasonló eredményre jutottak a membránok koleszterintartalmának csökkenését okozó Methyl- β -cyclodextrin jelenlétében is (11, 13). A vírus fehérjéi közül a p12 és p54 tűnik felelősnek a receptor kötéséért, de a p30-ról is bizonyították, hogy valamilyen eddig nem tisztázott módon elősegíti a vírus internalizációját.

Egyelőre nem ismert, hogy a vírus pontosan mely sejtmembrán-receptorokhoz kapcsolódik

Továbbra sem ismert, hogy a vírus pontosan mely sejtmembrán-receptorokhoz kapcsolódik. Az erre irányuló vizsgálatokat bonyolítja, hogy mind az érett intracelluláris (kapsziddal rendelkező, de külső membrán nélküli) mind az extracelluláris (külső membránnal rendelkező) virionok fertőzőképesek (12), valamint ezeknek a formáknak nagy tisztaságú előállítás és elválasztása nem megoldott. A legtöbb bejutásra vonatkozó vizsgálatot extracelluláris virionokkal végezték, azonban ezek tisztítás során hajlamosak külső membránjukat elveszteni így különböző mennyiségben a sejten belüli formának megfelelő külső membrán nélküli virionokat is tartalmaznak (5, 28). Mivel a két fertőző forma felszíne szükségképpen teljesen különböző, ezért valószínű, hogy más sejt felszíni fehérjékhez is kötődnek.

In vivo az ASPV macrophagokon kívül endothel-sejteket, májsejteket és hámsejteket is fertőz

A korlátozott sejt tropizmus miatt feltételezték, hogy a virionok csak macrophagokra jellemző receptorokhoz kötődnek. *In vitro* kísérletek alapján egyik ilyen receptorjelöltnek a CD163 scavenger receptort találták (27). Későbbi kutatások azonban bizonyították, hogy ha a sertés genomból génszerkesztéssel eltávolítják a CD163 génjét, a fertőzött mutáns állatoknál nem történik változás a betegség lefolyásában, ami egyértelműen bizonyítja, hogy a bejutásban más receptorok játszanak fő szerepet. Ezt a bizonyítékot az is erősíti, hogy *in vivo* az ASPV macrophagokon kívül endothel-sejteket, májsejteket és hámsejteket is fertőz (25). Habár a bejutással kapcsolatos ismeretek hiányosak, az biztosnak látszik, hogy a felvett vírusrészecskék végighaladnak az endoszomális-lizoszomális kompartmenteken. A korai endoszómában a virion még rendelkezik kapsziddal és fertőző formától függően külső membránnal is, a dekapszidációt a késői multivezikuláris endoszómák savas, 5 alatti pH-ja idézi elő. Az endoszómák savasodását gátló szerek (pl. bafilomycin A1) gátolják a dekapszidációt és a fertőzést is (18).

A kapszid leválása után a belső burok fehérjéi szabaddá válnak, megtörténik a fúzió a vírus belső membránja valamint az endoszóma membránja között, majd a sejt plazmába kerülő vírusmag a citoplazma perinukleáris részébe szállítódik. A membránfúzió elősegítésében sikerült igazolni a virális pE248R transzmembrán fehérje szerepét. A pE248R mutációi nem akadályozzák a vírus kijutását a sejtből, ám fertőzés során az ilyen mutációt szenvedő vírusok a lizoszómákban halmozódnak fel (18).

REPLIKÁCIÓ ÉS SEJTBŐL VALÓ KIJUTÁS

Az ASPV genomreplikációja a citoplazmában a perinukleáris részen történik

Az ASPV genomreplikációja a citoplazmában a perinukleáris részen történik, közel a mikrotubulus-szervező központhoz (microtubule organizing center, MTOC). A DNS-replikáció előtt az azonnali és a korai gének expressziója kezdődik, a replikáció után a „közbenső” és a kései gének átírása történik. Mivel a gének körülbelül 20%-a a transzkripcióért és az mRNS-termékek szerkesztéséért felelős, a vírus transzkripciója bizonyos mértékben független a gazdasejtől (12). A replikációs központ létrejöttéhez elengedhetetlenek a mikrotubulusok, az ezek polimerizációját gátló nocodazole képes megakadályozni működőképes replikációs központ létrejöttét (12). A szerkezeti fehérjék közül a p54 játszik fontos szerepet abban, hogy a virionok hozzákötődjenek a dineinhez és a mikrotubulus-mediálta

A vírusgenom kisebb darabjai a sejtmagba is bejutnak

Az ASPV több ponton gátolja a fertőzött sejtek apoptózisát és a gyulladást elősegítő citokinek termelődését

Mind a sejt, mind a humorális immunválasz fontos a betegség elleni védekezés kialakításában

vírustranszporttal az MTOC-hez szállítódjanak (4). Érdekes, hogy a vírusgenom kisebb darabjai a sejtmagba is bejutnak, ott a replikáció korai stádiumában kimutathatók, azonban ezeknek a nukleáris fragmenteknek a funkcionális szerepe a vírus életciklusában nem tisztázott.

Az endoplazmatikus retikulumnak (ER) viszont központi szerepe van az ASPV replikációjában és a virionok érésében. A vírusok az életciklusuk során stresszt váltanak ki az ER-ben, amely képes a vírusok szaporodását lassítani vagy teljesen gátolni. Az ASPV több fehérjéje pont ennek a válasznak a kialakulását gátolja. A pDP71L az eukaryotic translation initiation factor 2 alpha (eIF2) defoszforilációját okozza, ezzel megakadályozza a hatékony a selejtfehérje-válasz (unfolded protein response [UPR]) aktivációját, amely leállíthatná a vírus fehérjék szintézisét (12).

Az ASPV-fertőzés után bekövetkező ER-stressz válasz a kaszpáz 12 aktivációjával is jár, ami a programozott sejthalál (apoptózis) egyik kulcslépése. Az idő előtti apoptózis gátlására az ASPV egy Bcl-2-vel homológ fehérjét termel, ezt az A179L gén kódolja. Egy másik korai fehérje, az pA224L is az apoptózis gátlásában játszik fontos szerepet. Ez nemcsak a proapoptotikus kaszpáz 3-at gátolja, hanem aktiválja NF- κ B útvonalat, ezzel növelve az anti-apoptotikus gének expresszióját (10). Érdekes, hogy a vírus kódol egy I κ B-szerű késői fehérjét (pA238L) is, amely viszont az NF- κ B transzkripció faktorhoz kötődve megakadályozza annak sejtmagba kerülését, ezzel csendesíti az útvonaltól függő gének transzkripcióját és a gyulladást elősegítő citokinek termelődését, pl. alulszabályozza az indukált nitrogén-oxid-szintáz (iNOS) gén átírását. A nitrogén-oxid termelése elengedhetetlen a macrophagok hatékony antimikrobiális aktivitásához (17, 29).

Az említett példák rávilágítanak arra, hogy az ASPV redundáns módon szabályoz több a vírus replikációja szempontjából fontos útvonalat (pl. antiapoptotikus szabályozó útvonalak), sőt a replikációs ciklus különböző fázisaiban sokszor egymással ellentétes hatású fehérjék termelésével biztosítja a szaporodásához legkedvezőbb körülmények kialakítását (10).

Az érett virionok mikrotubulus-mediált transzporttal jutnak a sejtmembránhoz, és ebben a folyamatban fontos szereppel rendelkezik az pE120R virális fehérje. A sejtből a vírus bimbózással jut ki, amelynek során a kapszid megkapja a külső membránréteget is.

IMMUNOLÓGIA

Úgy tűnik, hogy egyelőre távol állunk az ASPV-re adott, az egyedi gazdától és a vírustörzstől is függő heterogén immunválasz teljes megértésétől, ám az eddigi kutatások világossá tették, hogy mind a sejt, mind a humorális immunválasz fontos a betegség elleni védekezés kialakításában. Amennyiben az állat túléli az ASPV-fertőzést, a vérsavójában nagy mennyiségben és hosszú időn át kimutathatók a vírussal szembeni ellenanyagok. Az enyhébb virulenciájú ASPV-fertőzést túlélő sertések védekezést szereznek a közeli rokon, virulensebb törzsekkel történő felülfertőzés ellen, emellett bizonyos mértékű keresztvédekezés kialakulhat akár genotípusok között is (6, 26). Sajnos a legtöbb ilyen dokumentált esetben sem a szerotípust, sem a vírus genomok közti különbséget nem jellemezték, így a keresztvédekezés kialakulását meghatározó tényezők nagyrészt ismeretlenek maradtak (6). A passzív immunizálás ASPV-ellenanyagokat tartalmazó szérummal vagy kolosztrummal képes részleges vagy teljes immunitást adni egy homológ törzssel történő fertőzéssel szemben, ami az ellenanyagok fontosságát igazolja a védekezés kialakításában (26). Legalább 14 ASPV-fehérje képes erős ellenanyag-képződést kiváltani, ezek közül több olyan virális fehérjét is azonosítottak, amelyek neutralizáló hatású ellenanyag termelődését indukálták (6). A hemabszorpció-

Úgy tűnik, hogy az ellenanyagoknak főleg a komplement-mediált sejtízisben és az ellenanyag-mediált citotoxicásban lehet szerepük

óért felelős CD2v fehérjével immunizált állatok széruma gátolta az ASPV-fertőzést *in vitro* és részleges védettséget adott *in vivo* homológ ASPV-ráfertőzés esetén (26). A p30-cal (CP204Lp) szembeni ellenanyag képes gátolni *in vitro* az ASPV internalizációját és hasonló gátló hatást észleltek anti-p72 és anti-p54 esetén is (6, 20). Ám ezekkel a fehérjékkel történő immunizálás sem adott teljes védelmet fertőzéssel szemben, emiatt a teljesen neutralizáló hatású ellenanyagok jelenléte vagy hiánya ASPV-fertőzés során továbbra is a viták tárgyát képezi (26). Az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy az ellenanyagoknak főleg a komplement-mediált sejtízisben és az ellenanyag-mediált citotoxicásban (ADCC) lehet szerepük (6, 20, 26). A sejtes immunitás jelentősége a vírus elleni védettség kialakításában jóval egyértelműbb. Egy kísérletben avirulens ASPV-törzsszel történő vakcinázás után eltávolították a malacok egyik csoportjából a CD8+ (sertésben főleg a citotoxikus sejtekre jellemző marker) T-sejteket, és a vakcinatörzs egy virulens változatával fertőzték őket. Ellentétben azokkal az állatokkal, amelyekben nem történt depléció, a csökkentett CD8+ T-lymphocytaszámmal rendelkező malacok jelentős mértékű viraemiát mutattak, és egy részük el is pusztult. A kísérlet megmutatta, hogy a viraemia és a tünetek kialakulásának megakadályozásához erőteljes CD8+ T-sejtek által közvetített immunitás is szükséges (24, 26). Úgy tűnik, hogy a természetes ölősejtek (natural killer, NK) is fontosak a védelem kialakításában. Nem virulens törzsekkel történő fertőzés esetén egyes állatokban 7 nappal a fertőzés után szignifikánsan megnőtt az NK-sejtek citotoxikus aktivitása, miközben tünetmentesek maradtak. Más állatokban, amelyek viszont tüneteket mutattak, az NK-sejtek aktivitása szignifikánsan kisebb volt, és hypergammaglobulinaemia alakult ki bennük (30).

A vírustörzstől függően 11–15 gént tartalmazó MGF 360-as és a 9–10 gént tartalmazó MGF 505-ös géncsalád tagjai α - és β -interferonaktivációt gátló hatásúak, amelynek kulcsszerepe lehet a gazda immunválaszának blokkolásában. A virulens ASPV-fertőzés során az interferon α termelődése 4 óra után gátlódik, és 16 órával később teljesen megszűnik. Ha azonban olyan mutáns vírussal fertőztek, amelyből hat MGF360 és két MGF505 gént kiütöttek, az INF- α kifejeződése kimutatható szintre emelkedett a fertőzött macrophagokban, ugyanakkor a mutáns ASPV szaporodása jelentősen lecsökkent (2).

Tekintettel a téma aktualitására és jelentőségére, az ASP járványtanára és az ellene való védekezés lehetőségeire vonatkozó ismereteket egy külön cikkben foglaljuk össze, amit várhatóan a lap következő számában jelentünk meg.

IRODALOM

1. ACHENBACH, J. E. – GALLARDO, C. et al.: Identification of a new genotype of African swine fever virus in domestic pigs from Ethiopia. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2017. 64. 1393–1404.
2. AFONSO, C.L. – PICCONE, M. E. et al.: African swine fever virus multigene family 360 and 530 genes affect host interferon response. *J. Virol.*, 2004. 78. 1858–1864.
3. ALEJO, A. – MATAMOROS, T. et al.: A proteomic atlas of the African swine fever virus particle. *J. Virol.*, 2018. 5. pii: JVI.01293–18.
4. ALONSO, C. – MISKIN, J. et al.: African swine fever virus protein p54 interacts with the microtubular motor complex through direct binding to light-chain dynein. *J. Virol.*, 2001. 75. 9819–9827.
5. ANDRÉS, G. – GARCÍA-ESCUADERO, R. et al.: African swine fever virus structural protein pE120R is essential for virus transport from assembly sites to plasma membrane but not for infectivity. *J. Virol.*, 2001. 75. 6758–6768.
6. ARIAS, M. – DE LA TORRE, A. et al.: Approaches and Perspectives for Development of African Swine Fever Virus Vaccines. *Vaccines (Base)*, 2017. 5. E35.
7. ARIAS, M. – JURADO, C. et al.: Gaps in African swine fever: Analysis and priorities. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2018. 65. 235–247.
8. BURRAGE, T. G.: African swine fever virus infection in Ornithodoros ticks. *Virus Res.*, 2013. 173. 131–139.
9. BURMAKINA, G. – MALOGOLOVKIN, A. et al.: African swine fever virus serotype-specific proteins are significant protective antigens for African swine fever. *J. Gen. Virol.*, 2016. 97. 1670–1675.

10. DIXON, L. K. – SÁNCHEZ-CORDÓN, P. J. et al.: Investigations of pro- and anti-apoptotic factors affecting African swine fever virus replication and pathogenesis. *Viruses*, 2017. 9. pii: E241.
11. DOMÍNGUEZ, J. – ALONSO, C.: African swine fever virus infects macrophages, the natural host cells, via clathrin- and cholesterol-dependent endocytosis. *Virus Res.*, 2015. 200. 45–55.
12. GALINDO, I. – ALONSO, C.: African swine fever virus: a review. *Viruses*, 2017. 9. E103.
13. GALINDO, I. – CUESTA-GEIJO, M. A.: African swine fever virus infects macrophages, the natural host cells, via clathrin- and cholesterol-dependent endocytosis. *Virus Res.*, 2015. 200. 45–55.
14. GALLARDO, C. – FERNÁNDEZ-PINERO, J. et al.: Genetic variation among African swine fever genotype II viruses, eastern and central Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 1544–1547.
15. GALLARDO, C. – MWAENGO, D. M. et al.: Enhanced discrimination of African swine fever virus isolates through nucleotide sequencing of the p54, p72, and pB602L (CVR) genes. *Virus Genes*, 2009. 38. 85–95.
16. GAO, L. – QI, J.: Whole genome molecular phylogeny of large dsDNA viruses using composition vector method. *BMC Evol. Biol.*, 2007. 7. 41.
17. GRANJA, A. G. – SABINA, P. et al.: Regulation of inducible nitric oxide synthase expression by viral A238L-mediated inhibition of p65/RelA acetylation and p300 transactivation. *J. Virol.*, 2006. 80. 10487–10496.
18. HERNÁNDEZ, B. – GUERRA, M. et al.: African swine fever virus undergoes outer envelope disruption, capsid disassembly and inner envelope fusion before core release from multivesicular endosomes. *PLoS Pathog.*, 2016. 12. e1005595.
19. IYER, L. M. – ARAVIND, L. et al.: Common origin of four diverse families of large eukaryotic DNA viruses. *J. Virol.*, 2001. 75. 11720–11734.
20. JIA, N. – OU, Y. et al.: Roles of African swine fever virus structural proteins in viral infection. *J. Vet. Res.*, 2017. 61. 135–143.
21. MALOGOLOVKIN, A. – BURMAKINA, G. et al.: African swine fever virus CD2v and C-type lectin genoloci mediate serological specificity. *J. Gen. Virol.*, 2015b. 96. 866–873.
22. MALOGOLOVKIN, A. – BURMAKINA, G. et al.: Comparative analysis of African swine fever virus genotypes and serogroups. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015a. 21. 312–315.
23. OLASZ F. – BÁLINT Á. – BALKA Gy. – KÁDÁR-HÜRKECZ E. – ZÁDORI Z.: A sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómája (PRRS) és a betegséget okozó vírus biológiája: Irodalmi összefoglaló. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2016. 138. 523–538.
24. OURA, C. A. – DENYER, M. S. et al.: In vivo depletion of CD8+ T lymphocytes abrogates protective immunity to African swine fever virus. *J. Gen. Virol.*, 2005. 86. 2445–2450.
25. POPESCU, L. – GAUDREAU, N. N. et al.: Genetically edited pigs lacking CD163 show no resistance following infection with the African swine fever virus isolate, Georgia 2007/1. *Virology*. 2017. 501. 102–106.
26. ROCK, D. L.: Challenges for African swine fever vaccine development—"... perhaps the end of the beginning." *Vet. Microbiol.*, 2017. 206. 52–58.
27. SÁNCHEZ, E. G. – PÉREZ-NÚÑEZ, D. et al.: Mechanisms of entry and endosomal pathway of African swine fever virus. *Vaccines (Basel)*, 2017. 5. E42.
28. SCHLOER, G. M.: Polypeptides and structure of African swine fever virus. *Virus Res.*, 1985. 3. 295–310.
29. TAIT, S.W. – REID, E. B. et al.: Mechanism of inactivation of NF-kappa B by a viral homologue of I kappa b alpha. Signal-induced release of I kappa b alpha results in binding of the viral homologue to NF-kappa B. *J. Biol. Chem.*, 2000. 275. 34656–34664.
30. TAKAMATSU, H. H. – DENYER, M.S. et al.: Cellular immunity in ASPV responses. *Virus Res.*, 2013. 173. 110–121.

Közlésre érk.: 2018. nov. 6.