

Porcine reproductive and respiratory syndrome and the biology of the virus

Literature review

Olasz Ferenc^{1*}
Bálint Ádám²
Balka Gyula³
Kádár-Hürkecz Enikő⁴
Zádori Zoltán¹

F. Olasz^{1*}
Á. Bálint²
Gy. Balka³
E. Kádár-Hürkecz⁴
Z. Zádori¹

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

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

2. NÉBIH Állat-egészségügyi
Diagnosztikai Igazgatóság
1149 Budapest, Tábornok u. 2.

3. Állatorvostudományi Egylet
Patológiai Tanszék
1078 Budapest, István utca 2.

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

A sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómája (PRRS) és a betegséget okozó vírus biológiája

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómája (PRRS) az 1980-es évek végén, nagyjából egy időben tűnt fel az Egyesült Államokban és Európában. A betegség vírusa (PRRSV) a teljes védelmet adó vakcina hiánya miatt azóta is komoly gondokat okoz a sertéstartóknak világszerte. Gazdasági jelentősége miatt a betegség vírusa rendkívül intenzíven kutatott. Az alábbi irodalmi összefoglalóban a szerzők röviden ismertetik a betegség globális és hazai történetét. Emellett áttekintést adnak a PRRSV-kutatás legújabb eredményeiről, amelyek a PRRS-vírus és a gazdaszervezet kölcsönhatásain keresztül magyarázatot adnak a betegség rendkívül széles spektrumú kórképének és kórfejlődésének kialakulására.

SUMMARY

In this paper the authors briefly summarize the global and Hungarian history of the Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) disease. They also review the latest results targeting host virus interactions and explain the causes of the broad spectrum of the pathology and pathogenesis of the disease. The PRRSV emerged almost simultaneously in the USA and Europe at the end of the 1980s. Since then, the disease remained one of the biggest health threats to the global swine industry. The virus was first detected in 1995 in Hungary, but it has caused more significant economic losses only since 2002. As a consequence of its economic impact, the virus has been intensively studied over the last two decades. The PRRSV belongs to the Arteriviridae family, it contains a single-stranded, positive-sense RNA genome with at least ten open reading frames (ORFs). The PRRSV can be divided into two major genotypes: type 1 (European) and type 2 (North American). Despite the distinct genetic and antigenic differences they cause very similar symptoms. In neonatal pigs the PRRSV infection causes respiratory disease, while in sows the most frequent clinical signs are reproductive failures. The primary cell targets of the virus are the alveolar macrophages in the respiratory tract. The main reason of the abortion and stillbirth is the damage of the maternal-foetal interface and infection of the foetus. One of the major differences between the two genotypes is the cell tropism. Though CD163 seems to be a main receptor for both genotypes, sialoadhesin receptor is necessary only for the majority of type 1 viruses but the type 2 PRRSV and a few type 1 strains can infect macrophages without sialoadhesin receptor. The PRRSV is very often associated with other viral and bacterial pathogens (*Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* and PCV-2) and to the porcine respiratory disease complex (PRDC). Unfortunately, the genetic background of the virulence and the pathogenicity is not completely clear yet. The available vaccines against PRRSV do not give full protection, and the high genetic divergence of the virus and its immune-evasive ability hinder the development of effective vaccines.

SERTÉS

Az 1980-es évek végén az Egyesült Államokban egy addig ismeretlen fertőző betegség bukkant fel, amely rövid időn belül komoly károkat okozott a sertés-állományokban (26, 32). A betegség kocákban szaporodásbiológiai zavarokat, fiatal malacokban helyenként elhullással is járó légzőszervi kórképet okozott. Végül 1992-ben sikerült azonosítani a kórokozót, amelynek első izolátumát VR-2332-nek nevezték el (14).

A kezdetben ismeretlen kórtanú betegség az 1980-as évek végén közel egy időben jelent meg Európában és az Egyesült Államokban

Ezzel egy időben Európában figyeltek meg egy nagyon hasonló betegséget, amelyet kezdetben – a tünetek miatt – Hollandiában kék abortusznak (abortus blauw), míg Angliában kékfül-betegségnek (blue ear disease) neveztek (62). Az okozott kórképre jellemző volt a légzőszervi károsodás miatt a fiatalabb állatokban a fülön megjelenő cyanózis, amely mellé testtömegvesztés és a növekedés lelassulása is társult. Kocáknál a szaporodással kapcsolatos problémák kerültek előtérbe, amelyek megnövekedett arányú koraellésben és vetelésben mutatkoztak meg. A betegség kórokozóját Európában először 1992-ben a Lelystadi Központi Állatorvosi Intézetben (Central Veterinary Institute in Lelystad) izolálták és azonosították, a vírustörzset pedig a városról Lelystadnak nevezték el. A fertőzést először úgy emlegették, mint „swine infertility and respiratory syndrome” (SIRS), ám neve végül hivatalosan a sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómája (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome vagy PRRS) lett. A vizsgálatok kiderítették, hogy az európai és az észak-amerikai két izolátum (VR-2332 és Lelystad) ugyanannak a vírusnak genetikailag eltérő rokon változata. A kórokozó a *Nidovirales* renden belül az *Arteriviridae* családba tartozó pozitív egyszálú RNS-genommal rendelkező burkos vírus. Habár a PRRSV nagyobb kártétele miatt csak a '90-es évek elején keltette fel az állatorvosi társadalom komolyabb érdeklődését, retrospektív vizsgálatokból úgy tűnik, sokkal régebb óta jelen lehet a világ sertésállományaiban. A vírus elleni antitesteket sikerült kimutatni 1978-ból származó kanadai és 1985-ből származó egyesült államokbeli és dél-koreai savómintákból is (67).

A PRRS MAGYARORSZÁGON

Hazánkban a betegséget 1995-ben állapították meg először 1995-ben állapították meg először

Hazánkban a betegséget 1995-ben állapították meg először (24), amelynek nyomán az állat-egészségügyi szakvezetés a PRRS-t bejelentési kötelezettség alá vonta, a 41/1997 FM rendelet pedig meghatározta a PRRS elleni hatósági intézkedéseket. Az 1997-ben elrendelt országos felmérő vizsgálat a tenyészállományok kb. 15%-os fertőzöttséget mutatta ki, hazánk teljes sertésállományára vetítve pedig a fertőzöttség 5% alatti volt.

Az alacsony fertőzöttségi szint és az alkalmazott hatósági intézkedések (bejelentési kötelezettség, állományok PRRS-minősítése, tenyésztelepek hármamentességének négyes mentességgé való kiszélesítése, forgalmi korlátozások és rendszeres ellenőrző vizsgálatok) hozzájárultak ahhoz, hogy hazánk európai uniós csatlakozása előtt a nagy létszámú állományok fertőzöttsége 2%-ra csökkenjen, ami megfelelő alapokat biztosított volna egy sokak által támogatott országos mentesítési program végrehajtásához.

Ennek ellenére, a különleges elbírálás lehetőségét feladva, az európai uniós jogharmonizációnak megfelelően a PRRS-t törölték a bejelentési kötelezettség alá tartozó fertőző betegségek listájáról, valamint 2002-ben hatályukat veszítették a 41/1997 FM rendelet PRRS-re vonatkozó részei. Egyedül a tenyészanyagimport feltételeként maradt meg a négyes mentesség deklarálása. Ezek a jogszabályi változások, az unión belüli egyszerűsített állatforgalom alapján zajló PRRS-fertőzött hízó alapanyagimport, valamint a vakcinák hatósági intéz-

Hazánk európai uniós csatlakozását követően az addigi 2%-os fertőzöttségi arány a jelenlegi 25–35%-ra emelkedett

2014-ben hatályba lépett a Nemzeti PRRS Mentésési Program

A vírus genomja két nagy, továbbá legalább 8 kisebb nyílt leolvasási keretet tartalmaz

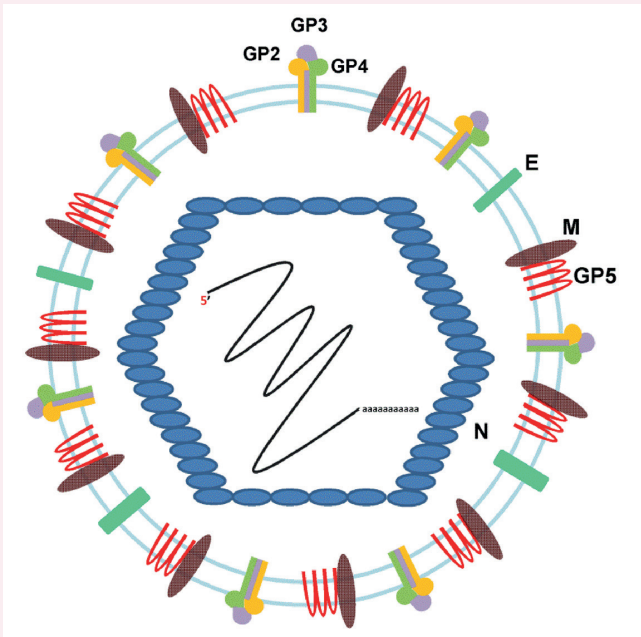
kedések nélkül végzett alkalmazása ahhoz vezetett, hogy a PRRS-fertőzöttség a 2000-es évek közepére a nagy létszámú állományokban elérte a 20–25%-ot (4), valamint genetikailag és virulenciáját tekintve is rendkívül heterogén PRRS-V populáció alakult ki. Az 1-es (korábban európai) genotípus legalább 7 kládja, valamint a 2-es genotípus két genetikai vonala is megjelent hazánkban, a klinikai tünetek pedig a tünetmentestől a súlyos szaporodásbiológiai és légzőszervi kórképekig terjedtek (3, 5). Jelenleg a nagy létszámú állományokban a fertőzöttség mértéke eléri a 25–35%-ot. A tenyészállományok 15%-a fertőzött, de a hazai kocaállomány 40%-a ezeken a fertőzött telepeken él.

A komoly gazdasági károk következtében a PRRS 2005-ben visszakerült a bejelentési kötelezettség alá tartozó fertőző betegségek listájára, 2008-ban pedig a betegség elleni védekezés végrehajtásának szabályozásáról miniszteri rendelet döntött, amely 2014-ben lépett hatályba (3/2014 (I. 16) VM rendelet). A PRRS rendeletet az Európai Unió jóváhagyását követően 2016. március 18-án módosították. Ennek megfelelően a 2010-ben bejelentésre került Nemzeti PRRS Mentésési Program az EU által is elfogadott jogszabályi alapokon folyik Magyarországon. A program célja a magyar sertéstartás versenyképesebbé tétele és piaci előnyök biztosítása a hazai gazdák számára. A PRRS-mentesség révén új exportpiacok nyílhatnak meg, a csökkenő gyógyszerfelhasználás révén pedig a hízósertések hatékonyabban, kisebb költségekkel nevelhetők, a hazai sertéshús minősége pedig tovább javulhat. A regionális alapokon szervezett mentésítési program 2014-ben kezdődött, majd fokozatosan, 2017-ig kiterjesztik az ország egész területére, és 2020-ra hazánk a betegségtől remélhetőleg mentessé válik. A program eredményeként Magyarország öt megyéje (Vas, Zala, Nógrád, Heves és Borsod-Abaúj-Zemplén) már mentesült a betegségtől. További négy megye (Baranya, Fejér, Pest, Tolna) 2016. június 30-ig fejezte be a mentesítést, így az ország területének közel 50%-a PRRS-mentessé válik.

MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI JELLEMZŐK

A virion 50–74 nm nagyságú, kerek vagy tojásdad alakú, legkívül egy 4,5 nm vastag lipid kettősréteg (burok) fedi, amely szerkezeti fehérjéket tartalmaz (pl. M és GP5 fehérje). A víruson belül található egy körülbelül 39 nm átmérőjű, belső (ún. core) régió, ezt a nukleokapszid fehérje (N-fehérje) építi fel, és ez tartalmazza a vírus genomját (15) (1. ábra). A vírus genomja policisztronos, tartalmaz két nagy nyitott leolvasási keretet (ORF-et), amelyekről a replikációhoz szükséges nem szerkezeti fehérjék (nsp) íródnak át, továbbá legalább nyolc, kisebb méretű ORF-et, amelyek szerkezeti fehérjéket kódolnak (38). A vírus a gazdasajtbe való bejutása után a citoplazmában először az első két ORF-ről (ORF1a és ORF1b) íródik át két nagyméretű fehérje, a poliprotein 1a (pp1a) és a poliprotein 1ab (pp1ab). Az utóbbi fehérje keletkezéséhez szükséges egy riboszomális frameshift (az mRNS translációja során a leolvasási keret elcsúszik a szekvencia egy adott pontján) az ORF1a és ORF1b közt. A létrejövő poliproteinekről kezdetben autoprotolízissel lehasad az nsp1 α/β és nsp2, amelyek később kihalászták a fő proteáz, az nsp4-et, amely befejezi a poliprotein feldarabolását. Ez idáig 16 darab fehérjeterméket ismerünk. Közülük az egyik legfontosabb az nsp9, amely egy RNS-függő RNS-polimeráz (RdRp) (17, 33).

A szerkezeti fehérjéket kódoló ORF-ekről (ORF2–7) az egész *Nidovirales* rendre jellemző, nem folytonos átíródással, eltérő méretű mRNS-ek halmaza képződik, amelyeket szubgenomiális (sg) mRNS-szetteknek nevezünk. Ezekről a negatív szálú szubgenomiális RNS-ekről íródnak át a pozitív szálú sg mRNS-ek a következő lépésben (35, 51). A PRRSV genomjáról összesen hat sg mRNS keletkezik, ezekről fordítódnak le egyesével a szerkezeti fehérjék. Az sg mRNS 2-ről és az

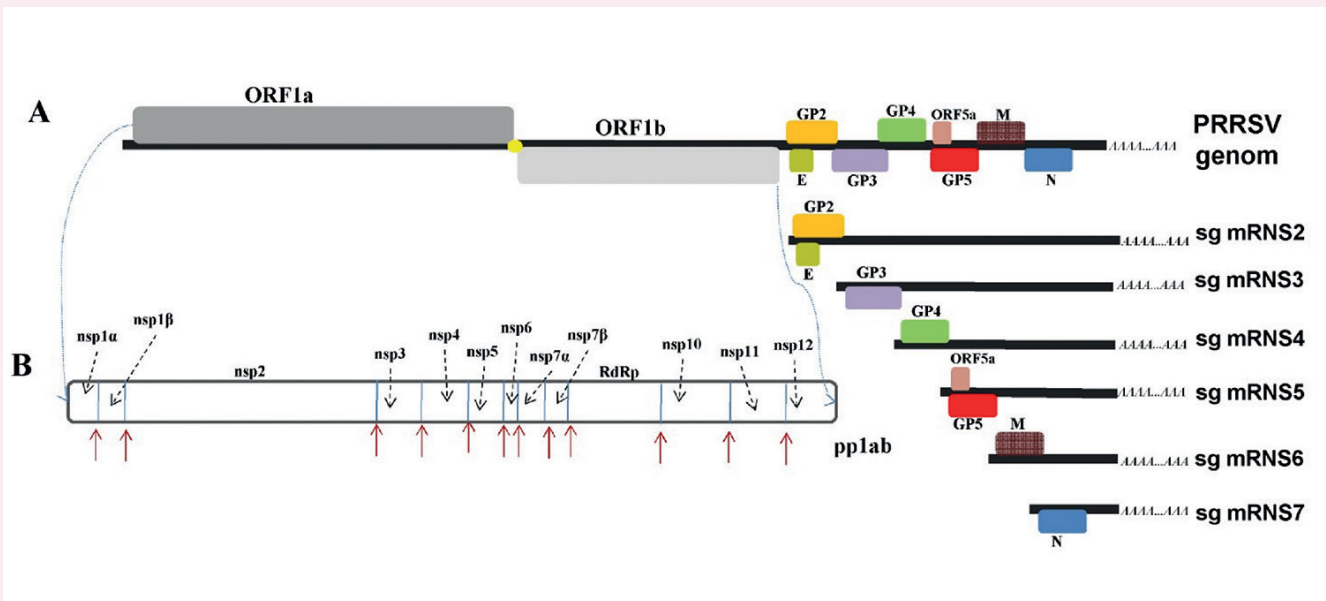


1. ÁBRA. A virion sematikus szerkezete

Kék színű ellipszisek jelölik a nukleokapszidot alkotó N-fehérjéket. A nukleokapszidon belül található az egy-szálú, 15 kb hosszúságú RNS-genom. A nukleokapszidot kettős lipidréteg veszi körül, amelyben GP2 (sárga színnel jelölve), GP3 (halványlila színnel), GP4 (zöld színnel) alkotta trimer, az E-fehérje (türkiz) és az M (barna) és GP5 (piros) alkotta dimer fehérjék találhatók.

FIGURE 1. The schematic structure of PRRSV

The nucleocapsid encompassing the 15kb 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 heterotrimer consists of the GP2 GP3 GP4 (labelled by yellow, magenta and green, respectively) membrane proteins, as well as the E protein (turquoise) and the M (brown) and GP5 (red) proteins making up a heterodimer.



2. ÁBRA. (A) PRRSV genomszerveződése

A genomról összesen hat darab szubgenomiális (sg) mRNS (sg mRNS2-7) keletkezik, amelyekről a vírus szerkezeti fehérjéi íródnak át (a kódoló régiók színes téglalapokkal jelölve). (B) Az ORF1a és az ORF1b gén terméke (szürke téglalapok) a teljes genomról fordítódik le. A pp1ab fehérje (fehér téglalap) egy riboszomális frameshifttel keletkezik az ORF1a és az ORF1b között (a frameshift helyét egy sárga pont jelöli). A keletkező polipeptid enzimatiság emésztés után (a hasítóhelyek piros nyilakkal jelölve) nem szerkezeti fehérjékre (nsp-k) hasad. Az nsp9 az RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp).

FIGURE 2. (A) Genome organization of PRRSV

Six subgenomic mRNAs are transcribed from the genome (sg mRNS2-7), from which the structural proteins are translated (coding regions labelled by colour rectangles). (B) The proteins of ORF1a and ORF1b (grey rectangles) are translated from the genomic RNA. A ribosomal frameshift (indicated by yellow circle) between ORF1a and ORF1b is needed for the full length translation of pp1ab protein (white rectangle). Non-structural proteins (nsp-s) produced by proteolytic digestion (digestion sites are indicated by red arrows) of the polyprotein. NSP9 is the RNA-dependent RNA- polymerase.

sg mRNS 5-ről azonban ismert, hogy ezekről nem egy, hanem legalább két fehérje íródik át. Az ORF2-től ORF6-ig tartó gének kódolta fehérjék a burokban helyezkednek el. Az ORF2-ről a glikozilált GP2 íródik le, ORF3-ról a GP3, ORF4-ről a GP4, ORF5-ről a GP5, és az ORF6-ról a nem glikozilált M-fehérje. A GP5, GP4, GP3 és GP2 ellen neutralizáló hatású ellenanyagok képződnek a fertőzésen átesett sertésekben (61) (2. ábra). Ha a GP5-fehérjén a glikozilációs helyeken mutáció történik, a mutáns, hypoglikozilált GP5-fehérjéjű vírus ellen sokkal nagyobb mennyiségű neutralizáló ellenanyag képződik, mint egy vad vírus ellen. Feltételezhetően a GP5 glikozilációja fontos szerepet játszik abban, hogy neutralizáló hatású ellenanyagok késleltetve termelődnek (2, 16).

Több nem szerkezeti fehérjéje is lehetővé teszi a PRRSV számára, hogy a fertőzés korai fázisában gátolja a veleszületett immunválaszt

Több nem szerkezeti fehérjéje is lehetővé teszi a PRRSV számára, hogy a fertőzés korai fázisában gátolja a veleszületett immunválaszt. Ezzel magyarázható a PRRSV-fertőzés korai fázisában az alacsony I-es típusú interferon- és citokinszint is. Az nsp1 α/β és nsp2-ről pl. kimutatták, hogy nemcsak poliproteinek érésében játszanak fontos szerepet, hanem interferongátlóként is viselkednek (10, 46, 54).

A virulenciát és patogenitást befolyásoló genetikai szakaszok helyzete és működése egyelőre nem tisztázott

A virulenciát és patogenitást befolyásoló genetikai szakaszok helyzete és működése egyelőre nem tisztázott megnyugtatóan. Egy 2-es (korábban amerikai) típusú törzsekkel végzett kutatás azt bizonyította, hogy az ORF1b által kódolt nsp9-nek (RdRp) és nsp10-nek (RNS-helikáz) fontos szerepe van a vírus replikációjának hatékonyságában, és ez a szakasz befolyásolja a vírus virulenciáját és patogenitását. Ennek a régióknak a cseréje nemcsak képes fokozni a virulenciát egy gyengébb patogenitású (LP-PRRSV) törzsben, hanem képes virulenciacsökkenést okozni egy erősebb patogenitásúban (HP-PRRSV). Az ORF1a rész cseréje nagy patogenitású törzsben csökkenti a HP-PRRSV virulenciáját, de fordított esetben egy gyengébb patogenitású vírusról egy ilyen csere nem jár a patogenitás növekedésével (31).

Ezzel ellentétesen tűnő eredményre jutott egy amerikai kutatócsoport, amikor egy helyi 2-es típusú patogén vírus génjeit és génszakaszait cserélték ki egy attenuált, élő vakcinavírus szakaszaival. Azt találták, hogy a legnagyobb mértékű patogenitáscsökkenést az nsp 3–8 közti szakasz okozza, vagyis az attenuálódás során a legnagyobb hatású változások a nsp 3–8 részt kódoló génszakaszon történnek az ORF1a-n. Érdekesképpen: az nsp9 cseréje a 2-es típusú vad vírusról nem befolyásolta a patogenitást, vagyis az attenuálódás során ebben a részben nem történt változás (28). Az nsp 3–8 fehérjék feladatai nem pontosan ismertek, de az nsp3-ról megerősítést nyert, hogy az arterivírusokra jellemző kettős membránú vezikulák formálásában játszik jelentős szerepet, amelyekben a vírus replikációs és transzkripció komplexé (RTC) helyezkedik el. Az nsp3 által kialakított, citoplazmától elhatárolt mikro környezetben folyó transzkripció és genomreplikáció megnehezíti a veleszületett immunrendszer nukleinsav-receptorai számára a vírus RNS-ek felismerését és a megfelelő immunválasz kiváltását (13, 44).

ELTERJEDÉS, FILOGENETIKA ÉS A TÜNETEGYÜTTESK KAPCSOLATA

A vírusfajon belül két egymástól genetikailag jelentősen eltérő genotípus különíthető el

A fajon belül a vírusok két, egymástól jól elkülönülő genotípusba sorolhatóak, amelyek nukleotidszinten mindössze kb. 60% hasonlóságot mutatnak egymással. Az egyiket 1-es vagy európai típusnak, a másikat 2-es vagy amerikai típusnak nevezzük. Az elnevezések az eredeti izolálási helyekre utalnak, azonban az elmúlt 25 évben a különböző genotípusba tartozó vírusok eredeti kontinensük határain jóval túl is felbukkantak. Így 1-es típusú vírusokat nemcsak Európából, hanem legalább öt Európán kívüli országból (USA, Dél-Korea, Thaiföld, Kína és Kanada) is leírtak már (39, 50, 57). A filogenetikai vizsgálatok nagy változatosságot tártak fel

A rendkívül változatos 1-es (európai) genotípus további szubtipusokra osztható

Kínában 2006-ban a PRRS egy erősen patogén, atípusos formája jelent meg

Európában honos törzseken belül is, az eredmények alapján legalább három altípusra és több kládra lehet osztani a genotípust. A Kelet-Európában talált 2-es és 3-as szubtípusú törzsek jelentősen eltérnek a nyugat-európai törzsektől, így jelenleg azt feltételezik, hogy Kelet-Európában már akkor különféle PRRSV-törzsek cirkuláltak, mielőtt az 1-es szubtípus megjelent Nyugat-Európában (40, 53). A nagyfokú változatosságból arra lehet következtetni, hogy a vírus már a '90 évek előtt is jelen lehetett mind Kelet-, mind Nyugat-Európában, ám akkor még nagyobb járványt nem okozott, és a betegség tüneteit valószínűleg ismeretlen eredetű vetelésnek és légzőszervi kórképnek tudhatták be.

A 2-es típus sem csak Észak-Amerikában fordul elő, hanem a világon mindenütt: az összehasonlító filogenetikai vizsgálatok kilenc altípust különítenek el a genotípuson belül. A 2-es típust izolálták Európa több országából, Dél-Amerikából és távol-keleti országokból is (39, 50, 57). Kínában 1996-ban mutatták ki a jelenlétét először, jó ideig nem okozott nagyobb járványokat az országban, ám 2006-ban egy erősen patogén, atípusos formája jelent meg. Az általa okozott járvány több mint kétmillió állatot érintett. Az okozott fertőzés 20% elhullási aránnyal járt, az elhullott állatok közt kifejtett sertések is voltak, amely korábbi PRRSV-járványokra nem volt jellemző. A megbetegedés egy adott állományban 3–5 napon belül szétterjedt, ami jól mutatta az új törzs erős virulenciáját (52, 58).

A kocákat érintő, vemhesség alatti fertőzésekben a két genotípus között a tüneteket tekintve nincsen észlelhető különbség (21). A fiatalabb állatokat érintő légúti fertőzésekben az okozott kórkép közt eltérés figyelhető meg. A 2-es típusú vírusok általában komolyabb légzőszervi tüneteket és súlyosabb makro- és mikroszkopikus elváltozásokat okoznak a tüdőben, mint az 1-es típusú vírusok, annak ellenére, hogy a különbségek a szisztémás klinikai tünetekben csak ritkán jelennek meg (22, 36). A légzőszervi tünetekben tapasztalt különbségek egyik oka lehet, hogy a 2-es típusú törzsek sejtropizmusa különbözik az 1-es típusú vírusoktól. Míg az 1-es típusú PRRSV főleg az alsó légutakban tud hatékonyan szaporodni, addig a 2-es típusúak képesek nagyobb vírustitert elérni a felső légutakban is. Ez a különbség hozzájárulhat a 2-es típusú törzsek erőteljesebb patogenitásához és virulenciájához, és könnyíti a levegő útján terjedő fertőzést is. A nyugat-európai törzsek (1-es genotípus 1-es szubtípus) által okozott fertőzések főleg szaporodási zavarokban mutatkoztak meg. Meg kell azonban jegyezni, hogy az ezektől eltérő, szintén szélesebb sejtropizmusú kelet-európai 2-es és 3-as szubtípusok legalább olyan komoly légúti tüneteket okozhatnak, mint a 2-es típusú törzsek (18, 40).

SZÖVETROPIZMUS ÉS RECEPTOROK

A PRRSV a differenciálódott macrophagokhoz mutat erős sejtropizmust, és hozzájuk specifikus sejt felszíni receptorokon keresztül kapcsolódik

A PRRSV a differenciálódott macrophagokhoz mutat erős sejtropizmust. A virion specifikus sejt felszíni receptorokon keresztül kapcsolódik a sejthez, majd ezután endoszómát képez, és ebből kijutva kerül be a citoplazmába. Mindezidáig PRRSV által indukált membránfúziót nem sikerült demonstrálni, így az a molekuláris mechanizmus, amely lehetővé teszi a vírus nukleokapszidjának citoplazmába juttatását, egyelőre ismeretlen.

Ez idáig legalább hat különböző sejt felszíni molekulát írtak le (heparán-szulfát, vimentin, CD151, CD209, szialoadhezin és CD163) amelyek lehetséges receptorként szolgálhatnak a macrophagok felszínén. A bejutás első lépéseként az M- és a GP5-fehérje által alkotott komplex kis affinitással tapad a sejt felszíni fehérjékhez kapcsolt heparán-szulfát poliszacharidhoz, ám ez a kötődés nem létfontosságú a fertőzéshez: nagy valószínűséggel csak elősegíti a vírus sejt felszíni tapadását (59).

A lehetséges receptorok közül egyértelműen a CD163 tűnik a fő és meghatározó receptornak, mivel számos CD163-t nem expresszáló, nem PRRSV

A PRRSV sejtbe jutásához a CD163 receptor a legfontosabb

permisszív sejtvonal (BHK-21, PK-0809, and NLFK) érzékennyé válik a vírusfertőzésre, amennyiben a CD163 kifejeződik benne. A CD163 szerepét más vizsgálatok eredményei is megerősítették. WHITWORTH és mtsai CRISPR-Cas9 rendszert használva működésképtelenné tették a receptort, és eredményül azt kapták, hogy a receptor nélkül született (CD163^{-/-}) malacok védettnek bizonyultak a PRRSV-fertőzéssel szemben (63). A másik *in vitro* sokat tanulmányozott potenciális receptormolekula a szialoadhezin (Sn). Sn⁺ sejtek nagy számban fordulnak elő a mandulában, tüdőben, lépben, méhnyálkahártyában és a placentában. Az Sn a glikozilált virális GP5-fehérje szialosavláncjaihoz kötődik, és ez a lektinszerű tulajdonság egyszerű magyarázatot adhatna arra, hogy a vírus miért veszti el fertőzőképességét, ha a GP5 glikozilációs helyeit elmutáltatják vagy a virionokat szialidázzal kezelik (60). A szialoadhezin-negatív sertéseken 2-es típusú vírussal végzett fertőzési kísérletek azonban meglepő eredményt hoztak, mivel semmilyen számottevő különbséget nem találtak sem a betegség tüneteiben, sem a viraemiában, sem a kórszövettani elváltozásokban a PRRSV-vel fertőzött vad típusú és a szialoadhezin mutáns állatok között. Emiatt a szialoadhezin jelentősége a 2-es típusú vírus fertőzés *in vivo* folyamatában komolyan megkérdőjeleződött, ugyanakkor ezek a kísérletek valószínűsíthetik egy másik eddig nem azonosított lektin szerepét a 2-es típusú fertőzés korai fázisában (45). A vírus sejtekbe történő bejutásáról alkotott képünket tovább bonyolítja, hogy a tropizmusban és receptorokhoz való kötődésben eltérések fordulhatnak elő még egy genotípuson belül is. Amíg Lelystad-vírus csak a CD163⁺Sn⁺ sejteket képes megfertőzni (ezek a sejtek kis számban fordulnak elő az orrnyálkahártya hámsajtjei közt), addig a Lena-törzs, amely szintén az 1-es típusba tartozik, de a 3-as szubtypusba, sikeresen fertőz CD163⁺Sn⁻ sejteket is, amelyek az alaphártya alatt is gazdagon előfordulnak. A két vírus tropizmusai közti különbség lehet az oka, hogy az orrnyálkahártyában közel 100-szor intenzívebb vírustermelés jelentkezik Lena-fertőzésnél (10⁴ TCID₅₀/g), mint a Lelystad-vírus fertőzés esetén (10² TCID₅₀/g). Azt gyanítják, hogy a sejtropizmusok közti különbség nagyban hozzájárulhat az egy genotípusba tartozó törzsek közötti a virulencia és a patogenitási különbségekhez is (18).

KÓRFEJLŐDÉS

Légzőszervi vírusfertőzések során a tüdőben megfigyelhető elváltozások kialakulhatnak a tüdőhámsejtek közvetlen károsodása, működési zavara következtében és/vagy a gyulladással, ill. immunsejtek fertőződése nyomán az általuk kiválasztott citokinek és egyéb molekulák sejtkárosító hatása miatt. Az így aktivált sejtek aztán további gyulladással vonzanak a területre, amelyek tovább súlyosbíthatják a szövetkárosodást, de fontos szerepük lehet a vírusfertőzés leküzdésében, valamint a gyulladással járó folyamatok szabályozásában egyaránt (20).

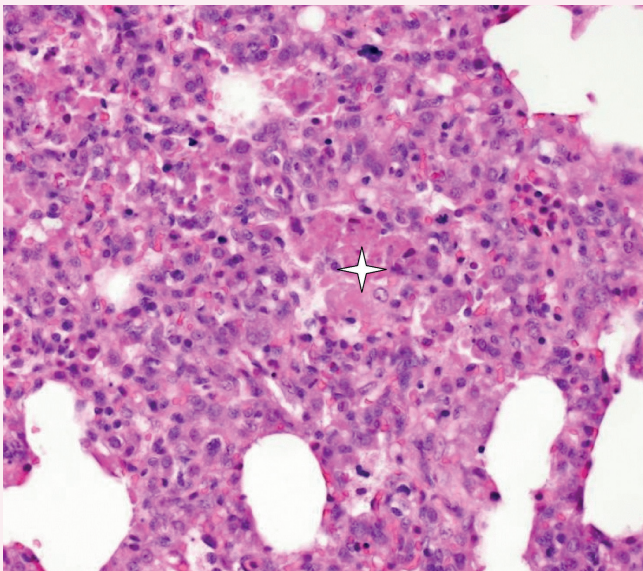
PRRSV-fertőzés során a vírus elsődleges célsejtjei az alveolaris macrophagok

PRRSV-fertőzés során a vírus elsődleges célsejtjei az alveolaris macrophagok. A szövetkárosodás ezen sejtek apoptózisának (és necrosisának) következménye, továbbá még inkább a fertőzött sejtek által kiválasztott apoptotikus citokinek, oxigén-szabadgyökök, valamint nitrogén-monoxid által a szomszédos sejtekben előidéztet pusztulás. Ezzel egy időben gyulladáskeltő citokinek is felszabadulnak, amelyek további gyulladással sejtek helyszínre vándorlását okozzák, ill. felelőssé tehetők egyes szisztémás tünetek (láz, levertség, étvágytalanság stb.) megjelenéséért. Ezzel egy időben gyulladáscsökkentő, -szabályzó citokinek (IL-10, TGF- β stb.) is képződnek, amelyek leginkább a proinflammatorikus citokinek termelődésének gátlása révén a gyulladással járó folyamatok ellen hatnak. Szignifikáns összefüggést figyeltek meg mesterséges fertőzést követően a tüdőszövet PRRSV-antigéntartalma, ill. IL-10 és TGF- β expressziója között (19).

A macrophagok károsodása/pusztulása/másodlagos fertőzések megjelenéséhez vezethet

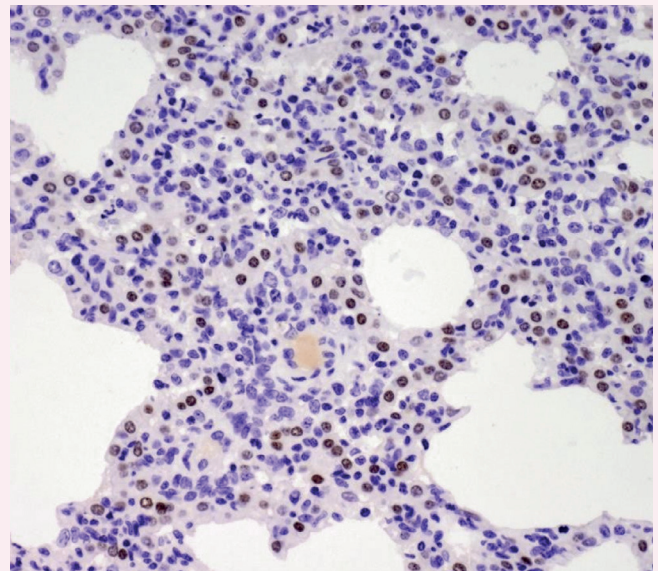
Számos egyéb vírushoz hasonlóan a PRRS-vírus a fertőzés kezdeti szakaszán – leginkább nem strukturális fehérjei révén – jelentősen gátolja a veleszületett immunrendszer egyik legfontosabb vírusellenes mechanizmusát, az 1-es típusú interferon-termelést, ami lehetővé teszi a kórokozó gyors és hatékony elszaporodását és terjedését a szervezetben belül. A különböző vírustörzsek nagyban eltérhetnek immunmoduláns hatásuk tekintetében, és az általuk okozott klinikai tünetek, elváltozások, valamint a fertőzés kimenetele nagyban függ az előbbieken ismertetett folyamatok egyensúlyának eltolódásától. A macrophagok károsodása/pusztulása emellett másodlagos fertőzések megjelenéséhez vezethet, amely gyakran megfigyelhető telepi körülmények között is (8, 33).

Mesterséges fertőzésekben a PRRSV által okozott legjellegzetesebb kórszövettani elváltozások a tüdőben: 1. a lebenykék közti sővények mononuclearis sejtes beszűrődése, 2. a 2-es típusú pneumocyták hypertrophiája és hyperplasiája, 3. az alveolusokban elhalásos törmelék megjelenése, 4. gyulladáshoz vezető sejtes beszűrődés az alveolusokban, 5. gyulladáshoz vezető sejtek megjelenése a véregek körül. Két, ill. 3 héttel a fertőzést követően kiirtott malacokban az említett elváltozások közül az elhalásos törmelék, valamint a gyulladáshoz vezető sejtes (leginkább neutrophil granulocytá) felhalmozódás (3. ábra) mértéke a második időpontra a rendkívül súlyos szintről mérsékelten csökkent szignifikáns módon. Ezek az elváltozások tehát a már ismertetett sejtkárosító folyamatok következtében a betegség heveny szakaszára jellemzőek. A következő időpontra megfigyelt csökkenésük a tüdő gyógyulási folyamatait bizonyítja, amikor is a sejt-törmelék felszívódik, a mononuclearis sejtek túlsúlyba kerülnek, majd a proliferáló 2-es típusú pneumocyták kibélelik a sérült légutakat, és tovább differenciálódva átveszik a gázcsereért felelős, korábban elpusztult 1-es pneumocyták szerepét (4. ábra) (6).



3. ÁBRA. Gyulladáshoz vezető sejtek és intraalveolaris elhalt sejt-törmelék felhalmozódása (csillaggal jelölve) a tüdőszövetben 10 nappal a fertőzés után
H.-E., 200×

FIGURE 3. Intraalveolar necrotic debris, and inflammatory cell accumulation (asterisk) in the lung tissue at 10 days PI



4. ÁBRA. A 2-es típusú pneumocyták magja (barna színnel jelölve) anti-TTF-1 ellenanyaggal kimutatva IHC, 200×

FIGURE 4. Brown dots indicate the nuclei of the Type II pneumocytes identified with anti-TTF-1 antibodies

A PRRSV-fertőzés nemcsak a légzőszervrendszert képes károsítani, hanem a magzatra is veszélyt jelent. Heveny járványkitörés esetén a betegség tünetei lehetnek kocáknál az állatok fülén és hüvelyén megjelenő kékes, vöröses elszíneződés, tömeges vetélés, koraelés, továbbá a megszületett almok vegyesen tartalmaznak élő és elhalt magzatokat, amelyek a mumifikáció különböző fázisait mutatják. A PRRS kitörése után nem minden állat esik át a betegségen, ám ezek az állatok egy későbbi fertőzési hullámban megfertőződhetnek. A naiv állományokban az állatok tünetei változatosak: láztalan állapottól, bágyadtságtól és étvágytalanságtól kezdve előfordulhat tüdőgyulladás, gyakori a kocáknál a visszaivarzás. A kocák fertőződhetnek közvetlenül, fertőzött állattal történő kontaktussal, de az is előfordulhat, hogy ondóval fertőződnek meg. Az ondóban, állattól függően, a vírusfertőzés után már 2 nappal megjelenhet a PRRSV, akár 92 napig is jelen lehet, és ez az érték függ a sertés fajtájától is. Ráadásul a vírusürítés akkor is megtörténhet, amikor az állat nem mutat tüneteket, és még neutralizáló ellenanyagok sem jelentek meg a vérsavóban (12, 25). A vírus először a mandulákban és a tüdő macrophagjaiban telepszik meg, és akár egy rövid viraemiás fázis során is eljuthat a méhnyálkahártya érhálózatába, ahol valószínűleg az érfalon átjutó differenciálódó monocytákat megfertőzve juthatnak a méhnyálkahártya kötőszövetébe, ahol a vírus további fogékony macrophagokat fertőzhet meg.

A különböző korú embriók és a magzatok eltérő érzékenységet mutatnak a PRRSV-fertőzés iránt

Ha a fogékony koca a vemhesség késői szakaszában fertőződik, a halvaszületés gyakorisága jelentősen megnő

A különböző korú embriók és a magzatok eltérő érzékenységet mutatnak a PRRSV-fertőzés iránt. A termékenyítéskor bekövetkező fertőzés a visszaivarzó állatok és az üres napok számának növekedését okozza. A beágyazódott embriókban a fertőzésre való hajlam 20 napos kor körül jelenik meg legkorábban, de összességében a korai embriófertőzések gyakorisága kicsi. A korai fertőzés azonban később káros következményekkel járhat, és akár háromszorosára is növelheti a normálisan előforduló magzati elhalások számát. A kocáknak a vemhesség középső szakaszában történő fertőzése a magzatokban ritkán okoz vírusfertőzést, ami csak elvétve jelentkezik a halvaszületések számának emelkedésében. Ám ha a fogékony koca a vemhesség késői szakaszában, főleg a 85–92. nap között fertőződik PRRSV-vel, akkor a magzatok nagy számban fertőződhetnek, és a halvaszületés gyakorisága jelentősen megnő. Érdekes összefüggés állapítható meg az Sn⁺ macrophagok jelenléte a placentában és a magzatok érzékenysége között. Míg CD163⁺-sejtek nagy számban találhatóak a placentában a vemhesség teljes ideje alatt, addig az Sn⁺-sejtek száma csak a 90. nap körül ugrik meg jelentősen. Ez arra utalhat, hogy a kettős receptorral rendelkező anyai CD163⁺Sn⁺ macrophagoknak döntő szerepe lehet a magzati fertőzésekben (25).

Bár súlyos elhalások általában nem találhatóak a placenta-méhnyálkahártya határon az 1-es típusú késői stádiumban fertőzött kocákban 1–2 héten belül, mégis már ebben az időtartamban a fertőzött állatok ezen szerveiben szignifikánsan magasabb az apoptotikus sejtek száma, mint a nem fertőzöttekben. Ezek az elhalások valószínűleg a természetes ölősejtek (NK) működésének hatására jönnek létre, amelyek a fertőzött macrophagokat támadják a placentában. A magzati fertőződés harmadik-negyedik hetében a PRRSV-fertőzés már kiterjedt apoptózist indukálhat az anya-magzat kapcsolódás mindkét oldalán, amelynek következtében súlyos gyulladás és elhalások alakulhatnak ki a placentában és a méhnyálkahártyában is (25). A 2-es típusú vírusokkal végzett fertőzési kísérletekben azonban a szöveti károsodásokat főleg a méhnyálkahártyában és sokkal kevésbé a placentában tapasztalták. Ezek az adatok azt mutatják, hogy mindkét típusú vírussal a magzati károsodások fő oka, hogy az anya-magzat kapcsolódás sérül, és ezeknek a sérüléseknek következményeként a magzat normális oxigén- és tápanyagellátása romlik. Mindazonáltal a 2-es típusú vírusokkal végzett kísérletek arra utalnak, hogy a magzatokba jutott vírusnak is szerepe lehet a magzati elhalások indukációjában, mivel az elhalt magzatok közel 100%-ából volt kimutatható a vírus, míg az élő magzatoknak mindössze 30%-a bizonyult pozitívnak (29, 30, 42).

A vírus elméletileg két úton juthat át a kocából a magzatba, de a pontos mechanizmus jelenleg nem tisztázott. A valószínűbb eset, hogy a PRRSV a koca vérkeringéséből sejtekhez kötötten jut át a vér-placenta gáton. A másik lehetőség, hogy szabad virionok formájában kerül át. Habár ez sem zárható ki teljesen, ennek jóval kisebb a valószínűsége, mivel a sertések vér-placenta gátja még a sokkal kisebb méretű IgG (12 nm) számára is átjárhatatlan.

Magzatok között a fertőzés terjedhet sejthez kötötten és szabad virionok formájában is. A szomszédos embriók fertőzöttsége növeli a magzat elhalásának esélyét. A magzatba jutva a PRRSV a tüdő, a csecsemőmirigy, a lép és a máj fogékony sejtjeiben replikálódik, de PRRSV-pozitív sejtek találhatóak a magzatvízben és magzatburkokban is (25).

TÁRSFERTŐZÉSEK

Gyakran előfordul, hogy súlyos esetekből izolált PRRSV-törzsek kísérletes fertőzésekben, laboratóriumi körülmények között nem képesek tünetekben megnyilvánuló megbetegedést előidézni. Az ilyen vizsgálatok ráirányították a figyelmet arra a tényre, hogy más kórokozók által okozott társfertőzések jelentősen befolyásolhatják a vírus által kiváltott tüneteket. A sertések légzőszervi tünetegyüttese (porcine respiratory disease complex, PRDC) az egyik olyan kórkép, amelynek kialakulásában a PRRSV sokszor szerepet játszik. Ezt a kórképet különféle vírusok, baktériumok és kedvezőtlen környezeti hatások kombinációja is kiválthatja, de egy átfogó vizsgálatnál az esetek több mint egyharmadából sikerült a PRRSV-t is kimutatni. A PRRSV leggyakoribb bakteriális társfertőzése a PRDC-s esetekben a *Pasteurella multocida* és *Mycoplasma hyopneumoniae* (*Mhp*) volt (11). Általában egy 1-es típusú PRRSV-fertőzés a sertésekben egy hétig tartó lázas állapotot, míg egy 2-es típusú törzs fertőzése jellegzetes légzőszervi tüneteket okoz. Az *Mhp* társfertőzés jelentősen súlyosbíthatja a tüneteket (szövődéymenyesen a *Mhp* egy idült, enyhe, lokalizált hörgő- és tüdőgyulladást okoz nem produktív köhögéssel, ez összességében csökkent súlygyarapodással jár). A társfertőzési kísérletekből azonban kiderült, hogy a két patogén kölcsönhatása a vártnál bonyolultabb. Amennyiben a két patogén egyszerre fertőzi az állatot, vagy egy folyamatban lévő PRRSV-fertőzés felülfertőződik *Mhp*-vel, akkor az enyhe légzőszervi tünetek helyett közepesen súlyos vagy súlyos tünetek jelentkeznek (56). Ezzel szemben, ha már egy zajló *Mhp*-fertőzés felülfertőződik PRRSV-vel, a tünetek nem súlyosbodnak szignifikánsan.

A *Pasteurella multocida* egy kommenzalista baktérium a sertések légútjaiban, ám egyes törzsei erőteljes toxint termelnek (*Pasteurella multocida* toxin), ami súlyos betegséget, az ún. progrediáló torzító orrgyulladást képes előidézni (34). A toxint nem termelő, többnyire A kapszula típusú *P. multocida* törzsek viszont gyakran társulnak a PRRSV okozta fertőzések mellé, súlyosbítva a tüdőelváltozásokat, bár kísérletes körülmények között ezt nem mindig sikerül igazolni.

Egy másik betegség, amelyhez gyakran társul a PRRSV, a malacok választás utáni sorvadásos kórképe (postweaning multisystemic wasting syndrome, PMWS): a betegség fő kórokozója a 2-es típusú sertéscirkovírus (PCV-2). Több tanulmány megerősítette, hogyha PCV-2 mellé PRRSV-fertőzés társul, akkor súlyosabb formában jelenik meg a PMWS. Érdekeségként megfigyelték, hogy a PRRSV-felülfertőződés hatására magasabb vírustitert ért el a PCV-2, igaz, fordítva nem jelentkezett ilyen hatás (1, 55). Egy amerikai tanulmányban 484 megerősített PMWS-esetet vizsgáltak meg részletesen, és csak 9 esetben fordult elő, hogy PCV-2 volt az egyedüli patogén, 164 esetben társfertőzésnek a PRRSV bizonyult, ezekből az esetekből 77-szer az *Mhp*-t is ki lehetett mutatni, mint harmadik társfertőzést (43).

Más kórokozók által okozott társfertőzések jelentősen befolyásolhatják a PRRSV által kiváltott tüneteket

A leggyakoribb, társfertőzést okozó patogének:

- *Pasteurella multocida*
- *Mycoplasma hyopneumoniae*
- PCV-2

PRRSV-REZISZTENCIA ÉS -TOLERANCIA

A fertőzés következményei a gazdaállat genetikai adottságaitól is függenek

Az immunválaszt szabályozó citokinek szintjének az egyes egyedekben kulcs szerepe lehet a vírusterhelés alakulásában

Mivel a létező vakcinák csekély védelmet nyújtanak a heterológ PRRSV-törzsek ellen, a sertés piac érdeke, hogy olyan sertésfajtákat és leszármazási vonalakat tartson fenn, amelyekben hatékonyabb vakcinázás érhető el. Már a vírus felfedezésekor felmerült, hogy a fertőzés következményei a gazdaállat genetikai adottságaitól is függhetnek. Későbbi vizsgálatok igazolták, hogy jelentős különbségek lehetnek a PRRSV-fertőzés hatásaiban különböző fajták és tenyésztésű állatok között, de akár azokon belül egyes egyedek között is. Általánosságban, a gazdában viraemia során mért PRRSV-titer negatívan korrelál a tünetekkel és a testtömeg-gyarapodással, de ettől eltérő esetek is előfordulnak. Egyes állatokban „tolerancia” alakul ki, és magas vírustiter ellenére sem mutatnak tüneteket vagy testtömeg-csökkenést. Más állatok „rezisztensek”, korlátozni tudják a vírus szaporodását, bennük a viraemia az átlagnál jóval kisebb titerrel jelentkezik, ezért náluk testtömeg-csökkenéssel nem kell számolni. Azonos fajtához tartozó állatokkal folytatott kísérletes fertőzésekben nyert adatok azt mutatják, hogy az immunválaszt szabályozó citokinek szintjének az egyes egyedekben kulcs szerepe lehet a vírusterhelés alakulásában. A kisebb vírustitert mutató sertésekben az átlagnál nagyobb IL-8 és IFN- γ , valamint átlagnál kisebb IL-1 β szint mérhető, míg a nagyobb vírustitert mutató állatokban ennek fordítottja áll fenn.

A természetes immunitásban alapvető fontosságú terminális komplement komponensek (C6, C7, C8A, C8B, C9) különböző alléljaiban előforduló mutációk is jelentősek a rezisztencia kialakulásában (65). Ugyanakkor a sertések 4. (SSC4), valamint X (SSCX) kromoszómáján is olyan genomi régiók figyelhetők meg, amelyek a vírusterhelés korlátozásával állnak kapcsolatban. Az 1., a 4., a 7. és a 17. kromoszómán pedig olyan régiók azonosíthatóak, amelyek a testtömeg-gyarapodással hozhatóak összefüggésbe.

A 4. kromoszómán található egy megabázis nagyságú rezisztenciaregiónak azonosítására egy SNP marker, a WUR10000125 (WUR) szolgál. A WUR-t akár egy kópiában hordozó malacok is kedvezően válaszolnak a PRRSV-fertőzésre, ezért a WUR-hoz kapcsolt allélok a rezisztencia szempontjából dominánsnak tekinthetők. Még nem ismert, hogy a WUR régióban pontosan melyik gén melyik mutációja okozza a rezisztenciát. A WUR SNP közelében elhelyezkedő gének között azonban találhatóak a citokin indukált guanilát-kötő protein család tagjai is (GBP: guanylate-binding protein). A GBP-k az RNS-vírusok elleni védelemben játszanak szerepet egy eddig nem tisztázott mechanizmuson keresztül (7).

Az X kromoszómán lévő marker a CHST7 (carbohydrate sulfotransferase 7) gén közelében található (48). E gén működésének szintén szerepe lehet a rezisztencia kialakulásában, mivel a CHST7 gén a szénhidrát szulfotranszferáz enzimet kódolja, amely kémiai módon módosítja a vírusreceptorként is funkcionáló poliszacharidokat. A szulfatált poliszacharidok antivirális tulajdonságúak, gátolják a vírionok célsejtekhez kötődését és a vírus sejtről sejtre terjedését (7).

Az ellenállóbb és érzékenyebb fajták génexpressziós profiljának összehasonlítása is feltárt néhány gént, amelyeknek szerepe lehet a rezisztencia kialakításában. PRRSV-fertőzést követően a kínai Dapulian (DPL) sertések csak enyhe tüneteket produkálnak, szemben a sokkal érzékenyebb európai hybrid Duroc x Lapály x Yorkshire (DLY) sertésekkel. A fertőzés során a DPL malacokban nagyobb az IFN- γ és az IgG-szint, de kisebb CD4⁺/CD8⁺ arány, ill. IL-10- és TNF- α -szint alakul ki a DLY malacokhoz képest. A fertőzött DPL sertések tüdejében sokkal nagyobb TF (transzferrin) és USP18 (ubiquitin specifikus peptidáz 18) mRNS-expresszió figyelhető meg, mint a DLY sertésekben. A két fehérje funkcióját vizsgálva arra a következtetésre juthatunk, hogy a TF- és az USP18-gének valóban fontosak lehetnek a sertések PRRSV-fogékonyságának és -rezisztenciájának alakításában (66). A TF mellett, hogy fontos szerepet játszik a vasionháztartás fenntartásában

ban, akutfázis-fehérjeként is működik, és erős gyulladáscsökkentő hatású, így tehát túltermelése PRRSV-fertőzés esetén enyhítheti a gyulladás okozta tüneteket. Az USP18 közvetlenebb módon hat a PRRSV-fertőzésre. *In vitro* kísérletek bizonyítják, hogy minél nagyobb mennyiségben van jelen a fehérje a sejtekben, annál jobban gátolja a vírus replikációját azáltal, hogy akadályozza a vírus szaporodásához nélkülözhetetlen gazdafaktorok (NF- κ B és a p50) áthelyeződését a citoplazmából a sejtmagba.

IMMUNITÁS ÉS PERZISZTENCIA

PRRSV-fertőzést követően a neutralizáló ellenanyagok későn jelennek meg, viszont nem neutralizáló ellenanyagok 5–7 nap után kimutathatók

A PRRSV által okozott fertőzésre jellemző, hogy a neutralizáló ellenanyagok (NA) későn jelennek meg, legkorábban 2 héttel a fertőzés után lehet egyértelműen kimutatni a jelenlétüket, de szintjük még 42. nap után is viszonylag kicsi marad (1/32–1/64 NA titer). Ezzel szemben a nem neutralizáló ellenanyagok (NNA) viszonylag hamar, már 5–7 nap után megjelenhetnek, ám ahelyett, hogy védelmet adnának, elősegíthetik, hogy a vírus az alveoláris macrophagokat hatékonyabban fertőzze. Ezt a folyamatot ellenanyag közvetítette erősítésnek nevezzük (ADE). Megfigyelték, hogy viszonylag nagy (1/16 és nagyobb) NA-szint képes megakadályozni a malacokban a viraemiát és a kocákban a vírus placentán való átjutását. A T-sejt közvetítette immunválasz kialakulása is fontos lépés a PRRSV-fertőzés elleni immunitásban. Az NA-hoz hasonlóan ez is késleltetve jelentkezik, és alacsony szinten marad a PRRSV-fertőzés során. Az első vírusellenes hatású interferon- γ -t termelő sejtek 3 héttel a fertőzés után jelennek meg, és számuk csak a 10. hét után éri el az 50–100 db/milliót a perifériás mononuclearis sejtek (PBMC) között. Ezzel szemben ez a szám Aujeszky-betegség esetén már a fertőzés utáni 3. héten eléri a 200–300 db/millió PBMC-t (37).

A késleltetett immunreakció jól magyarázza a fertőzés perzisztens természetét

Ez a késleltetett immunreakció jól magyarázza a fertőzés perzisztens természetét. A méhben fertőződött malacokban a születés utáni 63. napon a tüdőből és a nem lymphoid szövetekből a vírust nem lehet kimutatni. A mandulákban és nyirokszövetekben azonban még 132 nappal a születés után is alacsony szintű vírusreplikáció detektálható. Az állatok csak a 260. npra válnak szeronegatívvá, és ettől kezdve a vírust sem hordozzák (47). A születés után fertőzött malacok is sokáig hordozhatják a vírust. Az állatok többségében PCR-rel 80 nappal a fertőzés után is kimutatható a vírus torok- és mandulakaparákból. Egyes esetekben a kimutathatóság meghaladja a 150 napot (64).

DIAGNOSZTIKA

A PRRSV gyakran képes tünetmentes fertőzést is okozni, ezért csak a klinikai tünetek alapján sokszor nehéz meghatározni

Ha egy állományban a megfelelő korcsoportokban szaporodásbiológiai (vetélés, korai fialás, korai elhullás, halvaszületés) vagy légzőszervi tünetek alakulnak ki, akkor feltételezhető a PRRSV jelenléte. A vírus képes tünetmentes fertőzést is okozni, ezért csak a klinikai tünetek alapján sokszor nehéz meghatározni (egyéb kórokozók is előidézhetnek hasonló tüneteket). A megfelelő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése rendkívül fontos a PRRSV-fertőzés felismerésében.

A PRRS diagnózisa a vírus nukleinsav kimutatására irányuló közvetlen (direkt) vagy a specifikus ellenanyagok kimutatásán alapuló közvetett (indirekt) módszereken alapul.

A hazai jogszabályok [3/2014. (I. 16.) VM és 16/2016 (III. 11.) FM rendeletek (69, 70)] részletesen szabályozzák a PRRS mintavételi és vizsgálati módszereit. A vírust vérsavóból, nyirokszövetekből, tüdőből, ondóból, vetélt magzatokból és nyálból lehet kimutatni. A Nemzetközi Járványügyi Hivatal (OIE) Diagnosztikai Kézikönyvében leírt protokolloknak megfelelően a PRRSV direkt kimutatására

a valós idejű (real-time) reverz transzkripció polimeráz láncreakciót (RT-PCR) alkalmazzák, amelynek eredményét klasszikus RT-PCR-rel erősítik meg. Pozitív esetben sor kerülhet a vírusizolálásra és az izolátum biológiai jellemzésére (állatkísérletek).

Ellenanyagokat már a fertőzés utáni 5–7. napon lehet ELISA-módszerrel detektálni. Az ellenanyag szint a 30–50. napon a legnagyobb, ezután folyamatosan csökken, de 4–12 hónapig is mérhető maradhat. Mivel az ellenanyagválasz az egyes egyedekben rendkívül változatos, ezért ajánlott, hogy az ELISA-tesztet több korcsoport több egyedéből származó mintán is elvégezzük. Egyes országokban nyálmintát is használnak ELISA-teszthez. Mivel az N-fehérje által kiváltott ellenanyagválaszt kimutató ELISA-teszt egyes esetekben fals pozitív eredményt adhat, a pozitív ELISA-eredmény megerősítését vagy kizárását a GP5-fehérje ellen termelt ellenanyagokat detektáló indirekt immunfluoreszcenciás teszttel (IIF) el kell végezni.

Elkülönítő kórjelzés céljából, az adott régióban előforduló betegségektől függően el kell végezni a klasszikus sertéspestis, citomegalovírus, malacok agy- és gerincvelő gyulladást okozó hemagglutináló vírus (PHE-CoV), leptospirozis, parvovírus, sertéscirkovírus (PCV-2), Aujeszky-betegség, sertésinfluenza és teschovírus kimutatására irányuló tesztek.

Ajánlott, hogy az ELISA-tesztet több korcsoport több egyedéből származó mintán is elvégezzük

A PRRS által okozott veszteség az Európai Unión belül évente meghaladhatja a 400 millió eurót

GAZDASÁGI KÁRTÉTEL ÉS A VAKCINÁZÁS

A PRRSV a megjelenése után az egyik legnagyobb gazdasági károkat okozó fertőző betegséggé vált a sertésállományokban. Becslések szerint a vírus csak az Egyesült Államokban évente 664 millió dollár kárt okoz (23). Dániában a kocánkénti veszteségeket körülbelül 31 euróra (27), míg Hollandiában 75 euróra becsülik évente (41). Figyelembe véve ezeket az értékeket, valamint az európai sertéspopuláció 13 milliósra becsült kocaállományát, a PRRS által okozott veszteség az Európai Unión belül évente meghaladhatja a 400 millió eurót. Ezek a károk a hatékony vakcinázással jelentősen enyhíthetőek lennének. A legnagyobb probléma a vírus okozta fertőzéssel, hogy hatékony és hosszantartó védelmet adó oltóanyag továbbra sem áll rendelkezésre (9, 37), annak ellenére, hogy a kereskedelmi forgalomban több élő, attenuált vírust és inaktivált vírust tartalmazó vakcina is elérhető. Számos, a vírus biológiájából következő oka van, hogy a jelenlegi vakcinák hatékonysága sok kívánnivalót hagy maga után:

- A PRRSV gátolja több, az immunválasz kiváltásában fontos gazdafehérje (pl. 1-es típusú interferonok, TNF- α , MHC-I és MHCII) kifejeződését.
- A fertőzés során a vírus strukturális fehérjei nem jelennek meg a fertőzött sejtek plazmamembránján (33, 37).
- A PRRSV szerkezeti fehérjei glikoziláltak. Ez az előbbi két pontban említett tényezőkkel egyetemben megnehezíti a specifikus neutralizáló ellenanyagok megjelenését és kötődését a vírushoz és a fertőzött sejtekhez (2).
- A nem neutralizáló ellenanyagok ADE-t indukálnak.
- A gyorsan evolválódó genom (2 genotípus legalább 12 szubtypussal) extrém antigén-variabilitást okoz, aminek következtében a heterológ törzsek közös neutralizáló epitópjainak száma minimálisra csökken.

JÖVŐBELI KILÁTÁSOK

Habár számos gyártó cég fejlesztett és forgalmaz PRRSV elleni vakcinákat, ezek hatékonysága kérdéses, a betegség elleni védekezés jelenleg nem tekinthető megoldottnak. A PRRSV genetikailag rendkívül változékony, a neutralizáló epitópok

A hatékony immunválasz késői megjelenése ellenére kb. 200 nap után a vírus teljesen eltűnik a fertőzött állatokból

konformációspecifikusak vagy maszkírozottak (pl. glikoziláltak) és szétszórta helyezkednek el a genomban, emellett a vírus számos immun-suppresszív tulajdonsággal is bír (pl. I-es típusú interferonok, MHC-I, MHC-II, TNF- α expresszió gátlása). Amellett, hogy a PRRSV számos szinten befolyásolja az immunrendszert, ezt redundáns módon teszi, pl. számos vírusprotein (nsp1 α , nsp1 β , nsp2 és GP5) képes gátolni az interferon-útvonalak aktiválódását PRRSV-fertőzés esetén. Ugyanakkor ezeknek a proteineknek nagy része nem járulékos fehérje, hanem más, a vírus életképességét meghatározó fontos funkciói (nélkülözhetetlenek a replikációjához vagy a virionok összeépüléséhez) is vannak (pleiotropia). Ezek a tulajdonságok rendkívüli módon megnehezítik a PRRSV elleni védekezést. Habár a PRRSV sokféle módon képes késleltetni az immunválaszt, és hosszú ideig képes meglapulni a nyirokszervekben, de aztán megjelennek a neutralizáló ellenanyagok, és hatékony sejt-immunitás alakul ki, és végül, kb. 200 nap után a vírus teljesen eltűnik a fertőzött állatokból (37). Emellett még sohasem írtak le olyan eseményt, hogy egy adott fertőzésből immunrezisztens variáns jött volna létre, vagyis a fertőzés korai szakaszában létrejövő neutralizáló ellenanyagokra rezisztens új változat bukkant volna fel a fertőzés későbbi szakaszában. Mindezek arra utalnak, hogy egy hatékony vakcina kifejlesztése mégsem lehetetlen feladat. A szakértők többsége – a genetikai változékonyság nagysága, a neutralizáló epitópok genomon való diffúz eloszlása és a sejt-immunitás védekezésben játszott fontos szerepe miatt – egyetért abban, hogy inkább egy attenuált, élővírusos vakcina hozhatna áttörést a PRRSV-probléma megoldásában, mintsem egy elölt kórokozót tartalmazó. A hagyományos passzálós attenuálással előállított vakcina (jelölt) törzsek azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket (9). Ennek oka az lehet, hogy az immunrendszert befolyásoló virális faktorok sokszínűsége miatt szükségesnek látszó, viszonylag nagyszámú immunválaszt erősítő mutáció felhalmozódására a pleiotropia miatt igen kicsi az esély. Jelenleg úgy tűnik, hogy a védekezés hatékonyabbá tételében, megoldást a célzott mutációkat hordozó rekombináns technikával előállított vakcina törzsek alkalmazása hozhat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény megszületését az OTKA-K108607 támogatta.

IRODALOM

- ALLAN, G. M. – MCNEILLY, F. et al.: Experimental infection of colostrum deprived piglets with porcine circovirus 2 (PCV2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) potentiates PCV2 replication. *Arch Virol.*, 2000. 145. 2421–2429.
- ANSARI, I. H. – KWON, B. et al.: Influence of N-Linked glycosylation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 on virus infectivity, antigenicity, and ability to induce neutralizing antibodies. *J. Virol.*, 2006. 80, 3994–4004.
- BALKA, G. – HORNYÁK, A. – BÁLINT, A. – KISS, I. – KECSKEMÉTI, S. – BAKONYI, T. – RUSVAI, M.: Genetic diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus strains circulating in Hungarian swine herds. *Vet. Microbiol.*, 2008. 127. 128–135.
- BALKA, G.: A PRRS diagnosztikájának javítása, a magyarországi járványtani helyzet felmérése és az itthon előforduló törzsek genetikai tulajdonságainak vizsgálata. PhD-értekezés. SZIE ÁOTK DI, 2009.
- BALKA, G. – WANG, X. – OLASZ, F. – BÁLINT, Á. – KISS, I. – BÁNYAI, K. – RUSVAI, M. – STADEJEK, T. – MARTHALER, D. – MURTAUGH, M. P. – ZÁDORI, Z.: Full genome sequence analysis of a wild, non-MLV-related type 2 Hungarian PRRSV variant isolated in Europe. *Vir. Res.*, 2015. 200. 1–8.
- BALKA, G. – LADINIG, A. – RITZMANN, M. – SAALMÜLLER, A. – GERNER, W. – KÄSER, T. – JAKAB, C. – RUSVAI, M. – WEISSENBOCK, H.: Immunohistochemical characterization of type II pneumocyte proliferation after challenge with type I porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Comp. Pathol.*, 2013. 149. 322–330.
- BODDICKER, N. – WAIDE, E. H. et al.: Evidence for a major QTL associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus challenge. *J. Anim. Sci.*, 2012. 90. 1733–1746.
- CHAND, R. J. – TRIBLE, B. R. et al.: Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Curr. Opin. Virol.*, 2012. 2. 256–263.
- CHARERNTANTANAKUL, W.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines: Immunogenicity, efficacy and safety aspects. *World J. Virol.*, 2012. 1. 23–30.
- CHEN, Z. – LAWSON, S. et al.: Identification of two auto-cleavage products of nonstructural protein 1 (nsp1) in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected cells: nsp1 function as interferon antagonist. *Virol.*, 2010. 398. 87–97.

11. CHOI, Y. K. – GOYAL S. M. et al.: Retrospective analysis of etiologic agents associated with respiratory diseases in pigs. *Can. Vet. J.*, 2003. 44. 735–737.
12. CHRISTOPHER-HENNINGS, J. – HOLLER, L. D. et al.: Detection and duration of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in semen, serum, peripheral blood mononuclear cells, and tissues from Yorkshire, Hampshire, and Landrace boars. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2001. 13. 133–142.
13. CLARA, C. P. – KETIL, W. P. et al.: Formation of the Arterivirus Replication/Transcription Complex: a Key Role for Nonstructural Protein 3 in the Remodeling of Intracellular Membranes. *J. Virol.*, 2008. 82. 4480.
14. COLLINS, J. E. – BENFIELD, D. A. et al.: Isolation of swine infertility and respiratory syndrome virus (isolate ATCC VR-2332) in North America and experimental reproduction of the disease in gnotobiotic pigs. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1992. 4. 117–126.
15. DOKLAND, T.: The structural biology of PRRSV. *Vir. Res.*, 2010. 154. 86–97.
16. FAABERG, K. S. – HOCKER, J. D. et al.: Neutralizing antibody responses of pigs infected with natural GP5 N-glycan mutants of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Virol. Immunol.*, 2006. 19. 294–304.
17. FANG, Y. – SNIJDER, E. J.: The PRRSV replicase: exploring the multifunctionality of an intriguing set of nonstructural proteins. *Virus Res.*, 2010. 154. 61–76.
18. FRYDAS, I. S. – VERBEECK, M. et al.: Replication characteristics of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) European subtype 1 (Lelystad) and subtype 3 (Lena) strains in nasal mucosa and cells of the monocytic lineage: indications for the use of new receptors of PRRSV (Lena). *Vet. Res.*, 2013. 44. 73.
19. GÓMEZ-LAGUNA, J. – SALGUERO, F. J. et al.: Immunopathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome in the respiratory tract of pigs. *Vet. J.*, 2013. 195. 148–155.
20. GORSKI, S. A. – HUFFORD, M. M. et al.: Recent insights into pulmonary repair following virus-induced inflammation of the respiratory tract. *Curr. Opin. Virol.*, 2012. 2. 233–241.
21. HAN, K. – SEO, H. W. et al.: Comparative virulence of reproductive diseases caused by type 1 (European-like) and type 2 (North American-like) Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in experimentally infected pregnant gilts. *J. Comp. Pathol.*, 2014. 150. 297–305.
22. HAN, K. – SEO, H. W. et al.: Comparison of the virulence of European and North American genotypes of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in experimentally infected pigs. *Vet. J.*, 2013. 195. 313–318.
23. HOLTkamp, D. J. – KLIEBENSTEIN, J. B. et al.: Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on United States pork producers. *J. Swine Health Prod.*, 2013. 21. 72–84.
24. HORNYÁK Á. – PÁLFI V. – KARAKAS M.: *Porcine reproductive and respiratory syndrome szerológiai felmérése Magyarországon*. Akadémiai beszámoló, 1996. 10. előadás.
25. KARNIYCHUK, U. U. – NAUWYNCK, H. J.: Pathogenesis and prevention of placental and transplacental porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Vet. Res.*, 2013. 44. 95.
26. KEFFABER, K. K.: Reproductive failure of unknown etiology. *Am. Assoc. Swine Prac. News*, 1989. 1. 1.
27. KRISTENSEN, C. S.: *PRRSV control in Denmark: Status and perspectives*. EuroPRRS2012, Lecture conducted from Pig Research Centre, Danish Agriculture & Food Council Denmark. 2012.
28. KWON, B. – ANSARI, I. H. et al.: Identification of virulence determinants of porcine reproductive and respiratory syndrome virus through construction of chimeric clones. *Virol.*, 2008. 380. 371–378.
29. LADINIG, A. – ASHLEY, C. et al.: Maternal and fetal predictors of fetal viral load and death in third trimester, type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected pregnant gilts. *Vet. Res.*, 2015. 46. 107.
30. LADINIG, A. – DETMER, S. E. et al.: Pathogenicity of three type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus strains in experimentally inoculated pregnant gilts. *Virus Res.*, 2015. 203. 24–35.
31. LI, Y. – ZHOU, L. et al.: Nsp9 and Nsp10 Contribute to the fatal virulence of highly pathogenic Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus emerging in China. *PLoS Pathog.*, 2014. 10. e1004216
32. LOULA, T.: Mystery pig disease. *Agri. Prac.*, 1991. 12. 23–34.
33. LUNNEY, J. K. – FANG, Y. et al.: Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV): Pathogenesis and interaction with the immune system. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 2016. 4. 129–154.
34. MAGYAR, T. – LAX, A. J.: *Atrophic rhinitis*. In: *Polymicrobial Diseases*. Eds: K. A. BROGDEN and J. M. GUTHMILLER. ASM Press, Washington DC, 2002. 169–197.
35. MARLE, G. V. – DOBBE, J. C. et al.: Arterivirus discontinuous mRNA transcription is guided by base pairing between sense and antisense transcription-regulating sequences. *PNAS*, 1999. 96. 12056–12061.
36. MARTÍNEZ-LOBO, J. – DÍEZ-FUERTES, F. et al.: Comparative pathogenicity of type 1 and type 2 isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in a young pig infection model. *Vet. Microbiol.*, 2011. 154. 58–68.
37. MATEU, E. – DIAZ, I.: The challenge of PRRS immunology. *Vet. J.*, 2008. 177. 345–351.
38. MEULENBERG, J. J. M.: PRRSV, the virus. *Vet. Res.*, 2000. 31. 11–21.
39. MURTAUGH, M. P. – STADEJEK, T. J. E. et al.: The ever-expanding diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vir. Res.*, 2010. 154. 18–30.
40. NAUWYNCK, H. – FRYDAS, I. et al.: *Changing receptor use of PRRSV leads to different virological, immunological and clinical outcome – impact on diagnosis and control*. Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. 2014.
41. NIEUWENHUIS, N. – DUINHOF, T. F. et al.: Economic analysis of outbreaks of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in nine sow herds. *Vet. Rec.*, 2012. 170. 225.
42. NOVAKOVIC, P. – HARDING, J. C. et al.: Pathologic evaluation of type 2 Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus infection at the maternal-fetal interface of late gestation pregnant gilts. *PLoS One*, 2016. 11. e0151198
43. PALLARÉS, F. J. – HALBUR, P. G. et al.: Porcine circovirus type 2 (PCV-2) coinfections in US field cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2002. 14. 515–519.
44. POSTHUMA, C. C. – PEDERSEN, K. W. et al.: Formation of the arterivirus replication/transcription complex: a keyrole for nonstructural protein 3 in the remodeling of intracellular membranes. *J. Virol.*, 2008. 82. 4480–4491.
45. PRATHER, R. S. – ROWLAND, R. R. et al.: An intact sialoadhesin (Sn/SIGLEC1/CD169) is not required for attachment/internalization of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J. Virol.*, 2013. 87. 9538–9546.

46. RASCÓN-CASTELO, E. – BURGARA-ESTRELLA, A. et al.: Immunological features of the non-structural proteins of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Viruses*, 2015. 7. 873–886.
47. ROWLAND, R. R. – LAWSON, S. et al.: Lymphoid tissue tropism of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication during persistent infection of pigs originally exposed to virus in utero. *Vet. Microbiol.*, 2003. 96. 219–235.
48. ROWLAND, R. R. – LUNNEY, J. et al.: Control of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) through genetic improvements in disease resistance and tolerance. *Front. Genet.*, 2012. 3. 260.
49. SCORTTI, M. – PRIETO, C. et al.: Failure of an inactivated vaccine against porcine reproductive and respiratory syndrome to protect gilts against a heterologous challenge with PRRSV. *Vet. Rec.*, 2007. 161. 809–813.
50. SHIA, M – LAMA, T. T.-Y. et al.: Molecular Epidemiology Of Prrsv: a phylogenetic perspective. *Vir. Res.*, 2010. 154. 7–17.
51. SNIJDER, E. J. – MEULENBERG, J. J. M.: The molecular biology of arteriviruses. *J. Gen. Virol.*, 1998. 79. 961–979.
52. SONG, J. – SHEN, D. et al.: Accelerated evolution of PRRSV during recent outbreaks in China. *Virus Genes.*, 2010. 41. 241–245.
53. STADEJEK, T. – OLEKSIWICZ, M. B. et al.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus strains of exceptional diversity in eastern Europe support the definition of new genetic subtypes. *J. Gen. Virol.*, 2006. 87. 1835–1841.
54. SUN, Z. – CHEN, Z. et al.: The cysteine protease domain of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus nonstructural protein 2 possesses deubiquitinating and Interferon antagonism functions. *J. Virol.*, 2010. 84. 7832–7846.
55. SZEREDI, L. – DÁN, A. – SOLYMOSSI, N. – CSÁGOLA, A. – TUBOLY, T.: Association of porcine circovirus type 2 with vascular lesions in porcine pneumonia. *Vet. Pathol.*, 2012. 49. 264–270.
56. THACKER, E. L. – HALBUR, P. G. et al.: Mycoplasma hyopneumoniae potentiation of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus-induced pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 1999. 37. 620–627.
57. THANAWONGNUWECH, R. – AMONSIN, A. et al.: Genetics and geographical variation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in Thailand. *Vet. Microbiol.*, 2004. 101. 9–21.
58. TIAN, K. – YU, X. et al.: Emergence of fatal PRRSV variants: unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark. *PLoS ONE*, 2007. 2. e526
59. VAN BREEDAM, W. – DELPUTTE P. L. et al.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry into the porcine macrophage. *J. Gen. Virol.*, 2010. 91. 1659–1667.
60. VAN BREEDAM, W. – VERBEECK, M. et al.: Porcine, murine and human sialoadhesin (Sn/Siglec-1/CD169): portals for porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry into target cells. *J. Gen. Virol.*, 2013. 94. 1955–1960.
61. VANHEE, M. W. – VAN BREEDAM, S. et al.: Characterization of antigenic regions in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus by the use of peptide-specific serum antibodies. *Vaccine*, 2011. 29. 4794–4804.
62. WENSVOORT, G. – TERPSTRA, C. et al.: Mystery swine disease in the Netherlands: the isolation of Lelystad virus. *Vet. Q.*, 1991. 13. 121–130.
63. WHITWORTH, K. M. – ROWLAND, R. R. et al.: Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nat. Biotechnol.*, 2016. 34. 20–22.
64. WILLS, R. W. – ZIMMERMAN, J. J. et al.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: a persistent infection. *Vet. Microbiol.*, 1997. 55. 231–240.
65. WIMMERS, K., – KHOA, D. V. A. et al.: The three-way relationship of polymorphisms of porcine genes encoding terminal complement components, their differential expression, and health-related phenotypes. *BMC Proceedings.*, 2011. 5. S19.
66. XING J, – XING, F. et al.: Genome-wide gene expression profiles in lung tissues of pig breeds differing in resistance to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *PLoS ONE*, 2014. 9. e86101.
67. ZIMMERMAN, J.: *Historical overview of PRRS virus*. PRRS compendium, 2003. Chapter 1.
68. ZUCKERMANN, F. A. – GARCIA, E. A. et al.: Assessment of the efficacy of commercial porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vaccines based on measurement of serologic response, frequency of gamma-IFN-producing cells and virological parameters of protection upon challenge. *Vet. Microbiol.*, 2007. 123. 69–85.
69. http://2010-2014.kormany.hu/download/a/c6/21000/MK_14_003_2014_3.pdf
70. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK16035.pdf>

Közlésre érke.: 2016. máj. 27.