

Feline Immunodeficiency
Virus (FIV)
Literature review. Part 1

Szilasi Anna
Balka Gyula

A. Szilasi
Gy. Balka

SZIE ÁOTK Patológiai Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

* e-mail: szilasi.anna@aotk.szie.hu

A macskák retrovírus-fertőzései: Feline Immunodeficiency Virus (FIV)

Irodalmi áttekintés. I. rész

KISÁLLAT

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők cikksorozatukban irodalmi adatok alapján bemutatják a házimacskák két legfontosabb, a retrovírusok (*Retroviridae*) családjába tartozó kórokozóját: az immundeficiencia vírust (Feline Immunodeficiency Virus, FIV) és a leukózis vírust (Feline Leukemia Virus, FeLV). A sorozat első részében a FIV kóroktanát, elterjedését, patomechanizmusát, valamint klinikumát ismertetik.

SUMMARY

The authors describe the two most important feline pathogens from the Retroviridae family, Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Leukaemia Virus (FeLV). In the first part of the series the aetiology, epidemiology, pathomechanism and clinical findings of FIV infection is discussed.

A FIV a retrovírusok családjába tartozó, világszerte elterjedt lentivírus, amely a macskafélék immunhiányos kórképét okozza

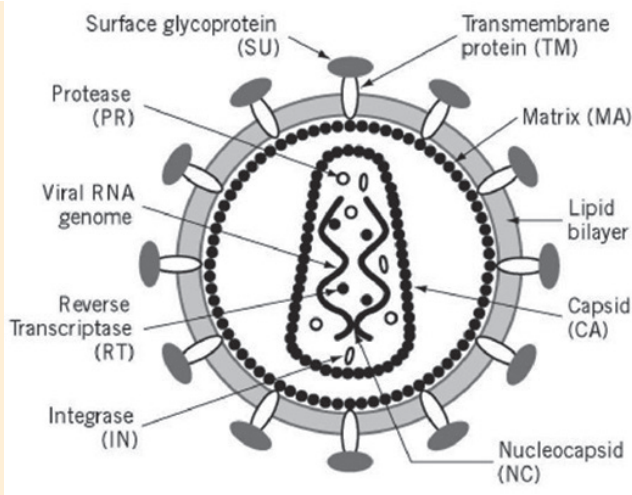
KÓROKTAN

A macskák immundeficiencia vírusa (Feline Immunodeficiency Virus, továbbiakban FIV) a retrovírusok (*Retroviridae*) családjába tartozó lentivírus, amely a világon széles körben elterjedt a házi- és vadon élő macskafélékben (66). Ebbe a víruscsaládba tartozik még a humán immundeficiencia vírus is (Human Immunodeficiency Virus, HIV), ami miatt a FIV jelenleg is számos kutatásban szerepel mint a HIV tanulmányozására alkalmas állati vírusmodell. Örökítőanyaguk pozitív szimpla szálú RNS, amely egy helikális szimmetriájú nukleokapszid, egy második, köbös szimmetriájú kapszid és egy burok vesz körül, átlagosan 100 nm átmérőjűek (1. ábra).

A természetben szabadon terjedő FIV-vírust jelenleg öt altípusba sorolják be (A, B, C, D, E) az envelop (*env*) gén hipervariábilis szakaszának változatossága alapján (27, 38, 58, 72), bár 2010 óta több filogenetikai kutatás is igazolt olyan vírusokat (31, 73), amelyek nem sorolhatók be egyik szubtípusba sem (új, F altípus?), így kérdéses, hogy megállja-e még a helyét a most érvényben lévő taxonómia (2. ábra). Kiterjedt szerológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az Egyesült Államokban és Kanadában az A és B altípusok terjedtek el, valamint alkalmanként izolálnak C és F altípust is (3, 7, 74, 75). Az A altípust inkább nyugaton találták gyakorinak, míg a B altípust keleten. Ausztráliában és Afrikában az A altípust írták le legtöbbször, Új-Zélandon A és C (24, 25, 35), Dél-Amerikában pedig a B és E altípusokat (12, 61). Európában izoláltak A, B, C és D altípusokat is. A területi megoszlásra jellemző, hogy az északi országokban, mint pl. Hollandiában, az A altípus elterjedtebb, a déli országokban, pl. Olaszországban, a B altípus prevalenciája magasabb (63, 68, 69). Az ázsiai kontinensen B, C és D altípusokat mutattak ki, de A és E altípust is megfigyeltek (38, 51, 52). Tajvanon például kifejezetten magas a C altípus előfordulási aránya (29) (3. ábra).

PREVALENCIA

Korábbi felmérések szerint a tüneteket nem mutató macskákban kisebb a szeropozitivitás aránya (2 és 5% közötti), míg beteg macskákban elérheti akár a 30%-t is (5, 42, 43). A legutóbbi, 18 ezer egyed vizsgálata során szerzett adatok szerint az Egyesült Államokban és Kanadában az ellenanyag jelenléte 4 és 28 % között mozog (41, 45, 46, 47, 64). A nyugati régiókban mérték a legkisebb előfordulási arányt. Európában igen változó a vírus prevalenciája, általában elmondható, hogy ahol nagyobb a kóbor macskák populációja, ott gyakrabban előfordul a FIV-fertőzés is, lásd Olaszország. Ugyanez a helyzet áll fenn Japánban, ahol a szeropozitivitás elérheti akár a 30 %-t is (22).



1. ÁBRA. A retrovírus felépítése
Forrás: <http://what-when-how.com>

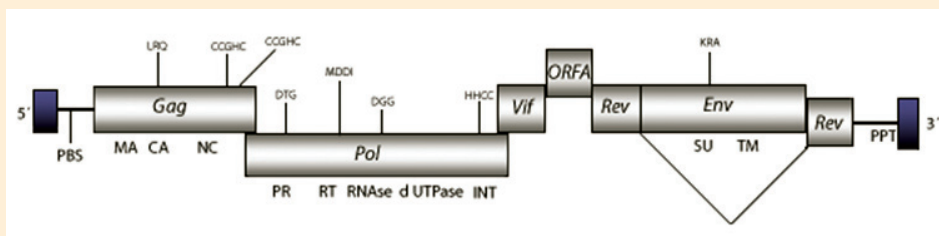
FIGURE 1. Structure of a retrovirus

2. ÁBRA. A FIV genom-szerkezete

Forrás: <http://gydb.org>

FIGURE 2.

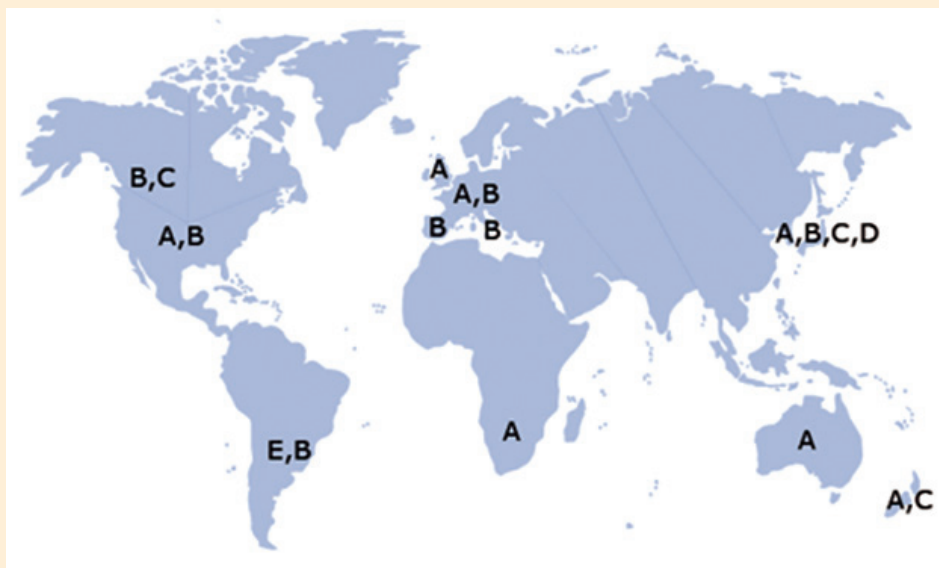
Genome structure of FIV



3. ÁBRA. A különböző altípusok elterjedése világszerte

Forrás: <http://www.abcd-vets.org>

FIGURE 3. Prevalence of different subtypes of FIV



többi macskafélét fertőző törzsekből (8, 57). Keresztfertőzési kísérletek kimutatták, hogy lehetséges a házimacskát fertőzni a vadon élő macskafélék lentivírusával, bár nem vált ki olyan intenzív tüneteket és immunológiai abnormalitásokat, mint a macska saját FIV-törzsei teszik (70). Leírtak házimacskáról átvitt fertőzést is egzotikus macskafélére (53).

A szeroprevalencia-vizsgálatok azt is kimutatták, hogy egy állatban több szub-típus is idézhet elő egyidejű fertőzöttséget vagy szuperinfekciót (34, 39, 56), amely egyrészt feltételezhetővé teszi a keresztvédelem igen kis fokát, másrészt lehetővé teszi a rekombinációk létrejöttét a szervezeten belül. Nem csak a rekombinációs lehetőségek miatt fontos az *env* génszakasz: klinikailag is nagy szerep jut ennek a szekvenciának. Meghatározza a gazdasejt-tropizmust, és befolyásolja a patogenitást (4, 59). Kritikus a vírus és a gazdasejt kapcsolódásának folyamatában, továbbá a szervezet immunválaszának is az *env* génszakasz a célpontja. Ennek a szekvenciának a vizsgálatával akár a macskák immunrendszere által kiváltott szelekciós nyomást is felmérhetjük, amely során az *env* gén folyamatosan változás alatt áll (36, 37).

A VÍRUS TERJEDÉSE

A macskák immundeficiencia vírusa világszerte elterjedt, széles körben vizsgált patogén. Természetes körülmények között a vírus leggyakrabban parenterális úton, harapással és egyéb harci sérülésekkel, karmolással terjed. Erre utal az, hogy a kétévesnél idősebb kandúroknál a legnagyobb a prevalencia. A FIV jelen van a nyálmirigyek epitheliumában akut fertőzés során, valamint a nyálban, lymphocytákban, plazmában és szérumban (48, 60). Kísérletesen egyéb paren-

Egy állatban több szub-típus is előidézhet egyidejű fertőzöttséget

A vírus leggyakrabban harapással, karmolással terjed

terális fertőzési utak (intravénés, szubkután, intramuszkuláris, intraperitoneális) is sikeresnek bizonyultak, csakúgy, mint az orális, intrarektális és intravaginális utak sejtmentes vagy sejthez kötött vírussal. Fontos még említést tenni az in utero és a posztnatális fertőzésről is, amelyek több mint 50%-ban voltak eredményesek kísérletes körülmények között (11, 54). Ezt a magas fertőzési rátát magyarázhatja, hogy a nőstény macskák nemi traktusa tartalmaz CD4+ és CD8+ T-lymphocytákat, B-lymphocytákat, macrophagokat és dendritikus sejteket, amelyek mind a FIV gazdasejtjei (10, 55). A nyálkahártyával való érintkezés utáni szisztémás terjedést modellként használják a HIV vizsgálata során (55). Születés után a kölykök tejjel és az ápolás során az anya nyálával fertőződnek. Kutatók szerint a vírus koncentráltabban fordul elő a tejben, mint a tejet szekretáló sejtekben vagy a vérplazmában (2). A hímek akár az ondóval is terjeszthetik a vírust, megtalálható mind a sejtmentes, mind a sejtes frakcióban az akut és a krónikus fertőzés során is. Jelenleg nem ismert az ondó által terjesztett vírusfertőzés megoszlása a többi inokulációs móddal szemben, de valószínűsíthetően ez az arány alacsony (33). Egyéb kísérleti úton bekövetkező megbetegedéseket is leírtak már, mint pl. FIV-pozitív vérrrel szennyezett varrónállal való átvitel vagy provirális DNS-t tartalmazó vérrrel történő fertőzés, de ezeknek igen kicsi a valószínűsége, hogy természetes úton előforduljanak (17).

Habár kísérletesen ezek az egyéb fertőzési útvonalak is sikeresnek bizonyultak (50), ez nem jelenti azt, hogy a természetben fontos lenne a szerepük. Úgy tűnik, hogy a legjelentősebb a harc során szerzett sérülések során bekövetkező megbetegedés.

A horizontális átvitelt megfigyelték több macskát tartó háztartásokban is, bár ez viszonylag ritka esemény (1). Fontos megemlíteni, hogy többször előfordul olyan helyzet is, amikor a macskák között van olyan, amelyik a vérében FIV-specifikus ellenanyagot hordoz (ún. aktív fertőzött), és van olyan is, amelyikben csak a víruspozitív DNS (ún. latens fertőzött) mutatható ki. A latensen fertőzött macskák tünetmentesek maradtak kísérletes körülmények között, ellenanyag-pozitív macskákkal együtt tartva több éven keresztül, de ennek a jelenségnek még nem ismerjük a klinikai hátterét (13).

KÓRFEJLŐDÉS

A fertőzés lefolyását és kimenetelét több tényező is befolyásolja, ilyenek az egyed kora a beoltáskor, az adott vírustörzs tulajdonságai, a vírus mennyisége, a fertőzés módja és a vírus sejthez kötött vagy sejtmentes volta (9, 55). Ezek mind meghatározó faktorok a fertőzés kinetikáját, az immunrendszer választását, a megjelenő tüneteket és a betegség progresszióját tekintve. Kísérletes fertőzés során megfigyelték, hogy a bejuttatott vírus a macrophagokban gazdag szövetekbe jut, a replikáció célsejtjei pedig a macrophag gazdag nyirokszervekben (csecsemőmirigy, lép, nyirokcsomók), valamint a többi, macrophagban és lymphoid sejtben gazdag szervben található (6). A viraemiás fázis már akár két héttel vagy kicsivel korábban, a beoltás után kimutatható polimeráz-lánreakcióval (PCR) és vírus-tenyésztéssel plazmából vagy a perifériás vér lymphocytáiból, csúcsát néhány héttel a fertőződés után éri csak el. Más szövetek mononukleáris sejtjeiben is felfedezhető a FIV jelenléte, mint a csontvelő, tüdő, gyomor-bélrendszer, agy és vese (32). *In vitro* kísérletek kimutatták, hogy a dendritikus sejtek közvetlenül át tudják adni a fertőzést a CD4+ sejteknek azok nyirokcsomón keresztüli migrációja során (20, 67). Később a viraemia csökkenését figyelték meg, ami a szervezetben kialakult immunválasznak volt köszönhető. Élénk, bár igen kis hatásfokú humorális immunválaszt tapasztaltak, mely főleg a vírus envelop, kapszid és transzmembrán fehérjéi ellen irányul. Az első ellenanyagok a fertőzést követő 2–4 hétben

Fertőződést követően már két héttel, vagy akár korábban kialakulhat viraemia

jelennek meg a vérben, habár kisszámú vírussal történő beoltás eredményezheti az immunválasz későbbi megjelenését. Kutatások kimutatták, hogy a korai CD8+ T-sejt mediált, nem specifikus, nem sejtkárosító immunválasz célja elnyomni a korai vírusreplikációt, amely a virális mRNS-transzkripció gátlását jelenti (28, 40, 44). Ilyen gátlófunkciók már egy héttel a fertőzés után megfigyelhetők a szervezetben, mielőtt detektálható lenne a vírusspecifikus, cytotoxikus T-sejt aktivitása, amely csak hetekkel később éri el tetőpontját. A replikáció gátlása a tünetmentes időszakban is tart, csak a krónikus fázisban csökken (28).

A heveny fertőzés utáni tünetmentes fázis alatt is zajlik vírusreplikáció

A heveny fertőzés után a szervezet egy klinikailag tünetmentes fázisba lép, bár ez nem egy tipikus latens fertőzés, amely során nem figyelhető meg számottevő víruszaporodás. Épp ellenkezőleg, a FIV kórfejlődése során a tünetmentes időszakban is zajlik replikáció, a vírus kimutatható a vérben keringő lymphocytákból, a szérumból, plazmából, liquorból, ondóból és nyirokszövetekből. A virális RNS mennyisége a fertőzés terminális szakaszában fog ismét emelkedni (66).

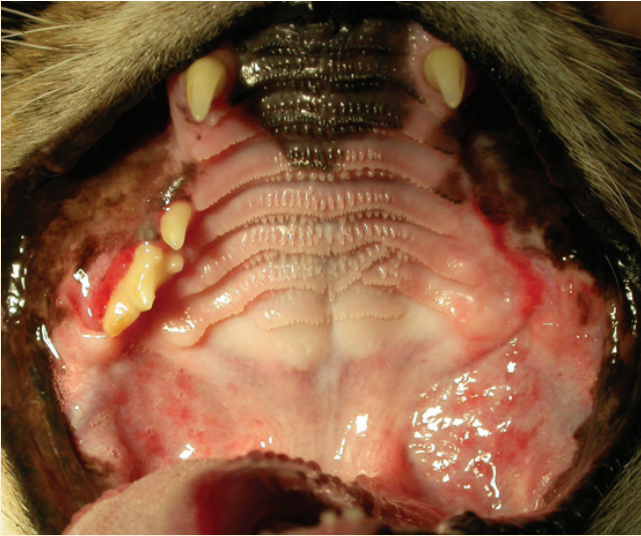
A FIV számos sejtípust támad meg a fertőzés során, de ellentétben a humán immundeficiencia vírussal, nem a CD4 jelű molekulákat használja kötődési receptorként, hanem egy CD134 fehérjét és egy CXCR4 nevű kemokinreceptort (14, 15). A CD134-fehérje többségében a CD4+ sejteken expresszálódik, aktiváció hatására pedig ez fokozódik, így a vírusprodukción is. A CXCR4-receptor több sejtípuson is megjelenik, többek között lymphocytán, monocytán, macrophagon, dendritikus sejten és astrocytákon. Egy 2008-as vizsgálat kimutatta azonban, hogy nem mindegyik sejtnek van ilyen receptora, amit a vírus mégis megfertőz, és fordítva: nem minden sejtípushoz kapcsolódik a vírus, amin van CXCR4 receptor. A fertőzött sejteket fluoreszcenciás jelöléssel és real-time PCR-rel csoportosították aszerint, hogy expresszálnak-e CXCR4 molekulát. A legnagyobb pozitívítást a nyirokcsomóból nyert fertőzött sejtekkel érték el, míg a legkevesebb ilyen molekulát a csontvelőből vett sejtek tartalmazták (71).

A FIV-fertőzés kórfejlődése során csökken a vérben és a nyirokcsomókban a CD4+ lymphocyták száma

A FIV kórfejlődésére legjellemzőbb változás a normál immunválasz progresszív zavara, amely során a perifériás vérben és nyirokcsomókban csökken a CD4+ sejtek száma. A sejtszám csökkenésének különböző okai lehetnek, mint a csontvelő vagy thymus fertőzése miatti csökkent termelés, a fertőzött sejtek szétesése vagy immunsejtek általi lízise, ill. apoptózisa. Megfigyelték a CD4+, CD8+ és B-lymphocyták apoptózisát a nyirokcsomókban, lépben és thymusban fertőzött macskáknál (21). Az apoptózis mértéke fordított arányban áll a CD4+ sejtszám csökkenésével és a CD4+/CD8+ arány változásával. Molekuláris vizsgálatok kimutatták, hogy az apoptózis kiváltásában legfőbb szerepe az *env* gén által kódolt fehérjének van, amihez szükséges a CXCR4 kötés is. Ennek a reakciónak a hatására a közvetlen közeli sejtek is apoptotizálnak (ún. bystander hatás) (21).

Újabb kutatások rávilágítottak az immunválasz csökkent mértékének egy másik okára. A CD4+ sejtek egy csoportja, az ún. Treg-sejtek (a T-regulatory elnevezésből) aktivitását figyelték meg. Normál körülmények között ezek a sejtek képesek mind az antigén-specifikus mind a nonspecifikus immunszuppresszióra. FIV-fertőzött egyedekben azt találták, hogy a Treg-sejtek aktivitása elsősorban a heveny és a terminális szakban figyelhető meg (19). Gátolják a CD8+ sejtek INF- γ termelését, ezzel gátolva az immunrendszer reakcióját a FIV-fertőzésre, ill. egyéb kórokozók jelenlétére. Többek között ez is oka a betegség során megjelenő opportunistáknak könnyű károsításának. Ezt mutatja az a kísérlet is, amelyben a Treg-sejtek felületi CD25hi fehérjéje ellen termelt monoklonális ellenanyag gátolták ezen sejtek aktivitását, így a szervezet képes volt egy erősebb humorális immunválasz adására idegen antigének megjelenése esetén (49).

Csakúgy, mint a HIV esetében, a FIV egyik jellemző vonása is a CD4+/CD8+ arány eltolódása, amely bekövetkezhet hetek vagy akár hónapok alatt is. Ez az eltolódás a CD8+ sejtek arányának növekedésével jár a CD4+ sejtek pusztulása miatt. Habár a HIV-fertőzés esetében ezt az arányeltolódást sikeresen alkal-



4. ÁBRA. Enyhe fokú stomatitis fertőzött macskában
(DR. DUNAY MIKLÓS felvétele)

FIGURE 4. Mild stomatitis in infected cat
(courtesy of MIKLÓS DUNAY, DVM)



5. ÁBRA. Súlyos fokú stomatitis másodlagos fertőzés során
(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 5. Severe stomatitis due to secondary infectio
(courtesy of CSABA JAKAB, DVM)

Az FAIDS során az emberi megbetegedéshez hasonló szakaszokat különítenek el

mazzák prognosztikai eszközként, a FIV-fertőzés során ezt nem lehet figyelembe venni (16). Nincs összefüggés ezen sejtek aránya és a klinikai fázis vagy a viraemia mértéke között, ill. súlyos fokú eltolódás mellett is sokszor tünetmentes az egyed (23).

Számos egyéb immunológiai abnormalitást tapasztaltak FIV-fertőzés esetén, ilyen pl. a lymphocyták csökkent funkciója az idő előrehaladtával. Elvesztik a képességüket a proliferációra mitogén hatás esetén, ill. csökken egyes felületi fehérjék expressziója (CD3, CD4, major histocompatibility complex II [MHC-II] antigének, egyéb cytokin-receptorok). Ennek során zavart szenved az antigén-prezentáció és az immunválasz kontrollálása (4).

További változásokat figyeltek meg a nemspecifikus védekezőrendszer működésében, pl. a neutrophil granulocyták csökkent adhézis és migrációs képességét bakteriális termékek hatására. Ez a funkció javult granulocyt-macrophag kolóniastimuláló faktor kezelés hatására. A natural killer (NK) sejtek aktivitásában is változás következett be: a heveny szakban csökkent, a tünetmentes fázisban pedig fokozódott (26).

A fertőzött egyedekben ugyancsak észleltek hypergammaglobulinaemiát, amely főleg az emelkedett IgG-szint miatt következett be. Habár ez az IgG szintnövekedés nem teljesen FIV-specifikus, tanulmányok kimutatták specific-pathogen free (SPF) FIV-fertőzött egyedekben is az emelkedést, így az bizonyíthatóan a FIV hatására következett be. Tapasztalták még a keringő immunkomplexek mennyiségének növekedését is, valamint az IgM-IgG izotípus-váltás időbeni eltolódását (66).

KLINIKUM

A FIV klinikai lefolyása során számos szakasz különíthető el. Megkülönböztetnek heveny fázist, tünetmentes fázist és terminális szakaszt, amelyre mint macska szerzett immunhiányos betegségére (FAIDS) hivatkoznak. Egyes kutatók további szakaszokat különítenek el a HIV terminológiáját alapul véve: a tünetmentes fázis után lévő progresszív általános nyirokcsomó-megnagyobbodást és az utána következő, AIDS-hez kapcsolódó tünetcsoportot (AIDS-related complex, ARC) (30). További kutatók még egy hatodik

szakaszt is megkülönböztetnek, amely magában foglalja a különböző másodlagos betegségeket a FIV lefolyása során.

Habár didaktikailag jól nyomon követhetők ezek a fázisok, a kórlefolyás során nem lehet őket egyértelműen elkülöníteni, sőt egyes esetekben egyes szakaszok ki is maradhatnak. Prognosztikai értéke kétes, de megfigyelték, hogy minél nagyobb mértékű a viraemia a heveny fázisban, annál gyorsabban progrediál a fertőzés a terminális szakaszba (23). A HIV-fertőzéssel ellentétben azt találták, hogy az egyedek, amelyek az FAIDS-fázisban vannak (magas vírusterheltség és

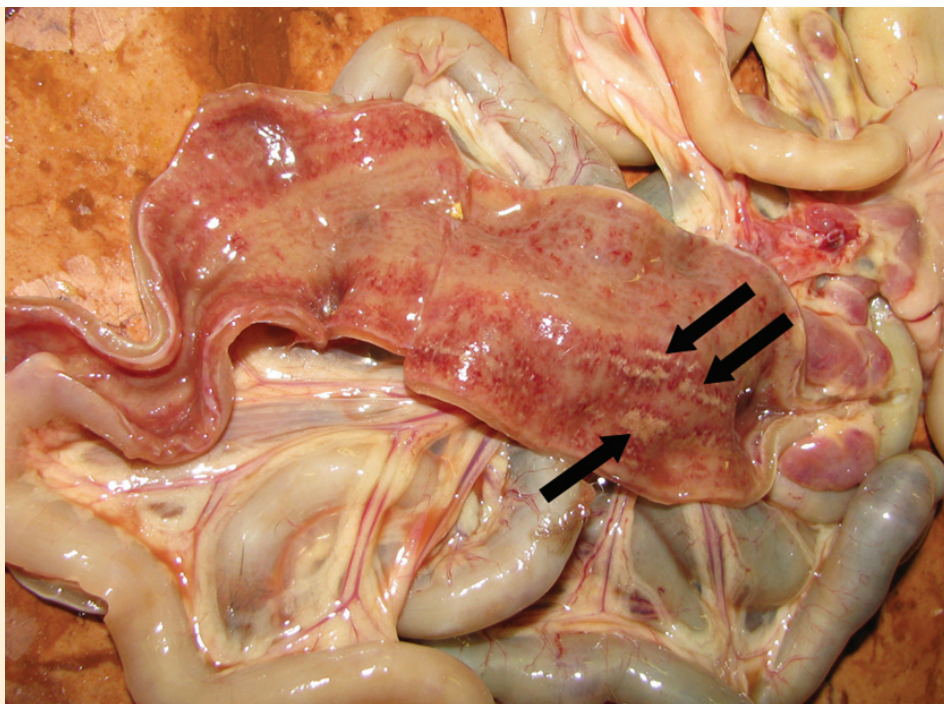
6. ÁBRA. Elhalásos vastagbél-gyulladás

A nyilak az elhalt nyálkahártya-területeket mutatják

(DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 6. *Necrotizing colitis*

The arrows show the necrotized mucosal areas (courtesy of CSABA JAKAB, DVM)



A fertőzés nyomán általában enyhe, átmeneti, jellegtelen tünetek jelentkeznek

súlyos klinikai tünetek), még felépülhetnek, és újra tünetmentes szakba léphetnek, ami során csökken a keringő vírusok mennyisége is.

A klinikai tünetek változatosak és nem specifikusak, gyakran nagyon enyhék, ill. átmenetiek, így észrevétlenek is maradhatnak a heveny fázisban. A leggyakrabban előforduló tünetek többek között a láz, bágyadság, testtömegvesztés, szájnálkahártya-gyulladás, fogínygyulladás, heveny bélgyulladás és hasmenés, bőrgyulladás, kötőhártya-gyulladás, tályogok, légzőszervi problémák, idült veseelégtelenség, idegrendszeri tünetek. A stomatitis a fertőzés bármely szakaszában előfordulhat, sokszor kíséri odontoclast reszorptív szindróma (feline odontoclastic resorptive syndrome, FORL). Nem specifikus tünet, mivel a vírusfertőzések számos alkalommal idéznek elő különböző fokú száj- és ínygyuladást (4. és 5. ábra). Hasmenés is előfordul, bár bakteriális kórokozót nem lehet általában kitenyészteni. Másodlagosan azonban előfordulhat bakteriális túlszaporodás, ill. enyhe fokú bélgyulladás, több esetben azonban megfigyeltek súlyos fokú, elhalásos vastagbélgyuladást is (6. ábra).

Az akut szakban, amely pár naptól akár hetekig is húzódhat, nagyon gyakori a generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodás.

A tünetmentes időszak hossza több tényezőtől is függ, mint a fertőzés kori életkor, a vírus patogenitása vagy az egyed egyéb patogéneknek való kitettsége. Általában évek telnek el tünetek mutatkozása nélkül.

A fertőzés későbbi szakaszában, a terminális fázisban, a klinikai tünetek megfelelnek a különböző opportunisták által okozott betegségeknek, dagadtos megbetegedéseknek, myeloszuppresszióknak és idegrendszeri betegségnek.

Az idegrendszeri tünetek megjelenése függ a vírus típusától (62). Legtöbbször viselkedésváltozást tapasztalnak, de megjelenhetnek még görcsök, bénulás, multifokális motoros funkciózavar, rosszabb tanulási készség és zavart alvás mintázat. Ezek a tünetek idővel javulhatnak, ha az akut szakban jelentkeztek, de lehetnek visszamaradó elváltozások is. Bár ezek a neurológiai megfigyelések általában a FIV következményei, dokumentáltak eseteket, melyeknél egyéb fertőzések (macskák fertőző peritonitise [feline infectious peritonitis, FIP], toxoplazmózis, cryptococcosis) okozták a tüneteket.

FIV-fertőzés során közvetlenül vagy másodlagosan fertőző kórokozók által kiala-

kuhat elváltozás a szemben is. Leírtak többek között anterior uveitist, glaucomát, pars planitist, fokális retinadegenerációt és retinavérzéseket is (18).

A leggyakrabban megjelenő opportunist fertőzések a következők: macskák leukózisvírusa (feline leukemia virus, FeLV), calicivírus, papillomavírus, Bornavírus, *Mycoplasma haemofelis*, egyéb mycoplasmák, dermatophytes, *Babesia felis*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*. A sűrűn előforduló daganattípusok: lymphoma, leukaemia, myeloproliferatív betegségek, laphámrák, emlőmirigy adenocarcinoma, mastocytoma, bronchoalveolaris carcinoma (66).

A lymphomákról általában elmondható, hogy B-sejtes típusúak, és a FIV-nek lehet közvetlen onkogén szerepe vagy közvetett (krónikus B-sejt hyperplasia, csökkent sejtes immunválasz) behatása a kialakulásukban.

A betegség végső stádiumában gyakran tapasztalható az ún. wasting syndrome, azaz az egyed krónikus fogyása és izomsorvadás megjelenése.

IRODALOM

- ADDIE, D. D. – DENNIS, J. M. et al.: Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet. Rec.*, 2000. 146. 419–424.
- ALLISON, R. W. – HOOVER, E. A.: Feline immunodeficiency virus is concentrated in milk early in lactation. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2003. 19. 245–253.
- BACHMANN, M. H. – MATHIASON-DUBARD, C. et al.: Genetic diversity of feline immunodeficiency virus: dual infection, recombination, and distinct evolutionary rates among envelope sequence clades. *J. Virol.*, 1997. 71. 4241–4253.
- BEEBE, A. M. – DUA, N. et al.: Primary stage of feline immunodeficiency virus infection: viral dissemination and cellular targets. *J. Virol.*, 1994. 68. 3080–3091.
- BENDINELLI, M. – PISTELLO, M. et al.: Feline immunodeficiency virus: an interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995. 9. 87–112.
- BINGEN, A. – NONNENMACHER, H. et al.: Tissues rich in macrophagic cells are the major sites of feline immunodeficiency virus uptake after intravenous inoculation into cats. *Microbes. Infect.*, 2002. 4. 795–803.
- BROCHE-PIERRE, S. – RICHARDSON, J. et al.: Evaluation of live feline immunodeficiency virus vaccines with modified antigenic properties. *J. Gen. Virol.*, 2005. 86. 2495–2506.
- BURKALA, E. – POSS, M.: Evolution of feline immunodeficiency virus gag proteins. *Virus Genes*, 2007. 35. 251–264.
- BURKHARD, M. J. – OBERT, L. A. et al.: Mucosal transmission of cell-associated and cell-free feline immunodeficiency virus. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*, 1997. 13. 347–355.
- BUTTERWORTH, J. L. – ENGLISH, R. V. et al.: Distribution of immune cells in the female reproductive tract in uninfected and FIV infected cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2001. 83. 37–51.
- CALLANAN, J. J. – HOSIE, M. J. – JARRETT, O.: Transmission of feline immunodeficiency virus from mother to kitten. *Vet. Rec.*, 1991. 128. 332–333.
- CAXITO, F. A. – COELHO, F. M. et al.: Feline immunodeficiency virus subtype B in domestic cats in Minas Gerais, Brazil. *Vet. Res. Commun.*, 2006. 30. 953–956.
- DANDEKAR, S. – BEEBE, A. M. et al.: Detection of feline immunodeficiency virus (FIV) nucleic acids in FIV-seronegative cats. *J. Virol.*, 1992. 66. 4040–4049.
- DE PARSEVAL, A. – CHATTERJI, U. et al.: Feline immunodeficiency virus targets activated CD4+ T cells by using CD134 as a binding receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004. 101. 13044–13049.
- DE PARSEVAL, A. – GRANT, C. K. et al.: Sequential CD134-CXCR4 interactions in feline immunodeficiency virus (FIV): soluble CD134 activates FIV env for CXCR4-dependent entry and reveals a cryptic neutralization epitope. *J. Virol.*, 2006. 80. 3088–3091.
- DIEHL, L. J. – MATHIASON-DUBARD, C. K. et al.: Plasma viral RNA load predicts disease progression in accelerated feline immunodeficiency virus infection. *J. Virol.*, 1996. 70. 2503–2507.
- DRUCE, J. D. – ROBINSON, W. F. et al.: Transmission of human and feline immunodeficiency viruses via reused suture material. *J. Med. Virol.*, 1997. 53. 13–18.
- ENGLISH, R. V. – DAVIDSON, M. G. et al.: Intraocular disease associated with feline immunodeficiency virus infection in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990. 196. 1116–1119.
- FOGLE, J. E. – MEXAS, A. M. et al.: CD4+, CD25+ T regulatory cells inhibit CD8+ IFN- γ production during acute and chronic FIV infection utilizing a membrane TGF- β -dependent mechanism. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2010. 26. 201–216.
- FREER, G. – MATTEUCCI, D. et al.: Effects of feline immunodeficiency virus on feline monocyte-derived dendritic cells infected by spinoculation. *J. Gen. Virol.*, 2007. 88. 2574–2582.
- GARG, H. – JOSHI, A. – TOMPKINS, W. A.: Feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein mediates apoptosis in activated PBMC by a mechanism dependent on gp41 function. *Virology*, 2004. 330. 424–436.
- GLEICH, S. E. – KRIEGER, S. – HARTMANN, K.: Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J. Feline Med. Surg.*, 2009. 11. 985–992.
- GOTO, Y. – NISHIMURA, Y. et al.: Association of plasma viral RNA load with prognosis in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *J. Virol.*, 2002. 76. 10079–10083.
- HAYWARD, J. J. – RODRIGO, A. G.: Molecular epidemiology of feline immunodeficiency virus in the domestic cat (*Felis catus*). *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2010. 134. 68–74.
- HAYWARD, J. J. – TAYLOR, J. – RODRIGO, A. G.: Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus in feral and companion domestic cats of New Zealand. *J. Virol.*, 2007. 81. 2999–3004.
- HEIT, B. – JONES, G. et al.: HIV and other lentiviral infections cause defects in neutrophil chemotaxis, recruitment, and cell

- structure: immunorestorative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Immunol.*, 2006. 177. 6405–6414.
27. HOHDATSU, T. – MOTOKAWA, K. et al.: Genetic subtyping and epidemiological study of feline immunodeficiency virus by nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of the gag gene. *J. Virol. Methods*, 1998. 70. 107–111.
28. HOHDATSU, T. – SASAGAWA, T. et al.: CD8+ T cells from feline immunodeficiency virus (FIV) infected cats suppress exogenous FIV replication of their peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Arch. Virol.*, 2002. 147. 1517–1529.
29. INADA, G. – MIYAZAWA, T. et al.: Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus isolated from cats in Taiwan. *Arch. Virol.*, 1997. 142. 1459–1467.
30. ISHIDA, T. – TOMODA, I.: Clinical staging of feline immunodeficiency virus infection. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 1990. 52. 645–648.
31. JESSICA, J. HAYWARD. – ALLEN, G. RODRIGO: Molecular epidemiology of feline immunodeficiency virus in the domestic cat (*Felis catus*). *Vet. Immunol. Immunopath.*, 2010. 134. 68–74.
32. JOHNSTON, J. B. – JIANG, Y. et al.: Lentivirus infection in the brain induces matrix metalloproteinase expression: role of envelope diversity. *J. Virol.*, 2000. 74. 7211–7220.
33. JORDAN, H. L. – LIANG, Y. et al.: Shedding of feline immunodeficiency virus in semen of domestic cats during acute infection. *Am. J. Vet. Res.*, 1999. 60. 211–215.
34. KANN, R. – SEDDON, J. et al.: Co-infection with different subtypes of feline immunodeficiency virus can complicate subtype assignment by phylogenetic analysis. *Arch. Virol.*, 2007. 152. 1187–1193.
35. KANN, R. K. – SEDDON, J. M. et al.: Feline immunodeficiency virus subtypes in domestic cats in New Zealand. *NZ. Vet. J.*, 2007. 55. 358–360.
36. KOHMOTO, M. – MIYAZAWA, T. et al.: Comparison of biological properties of feline immunodeficiency virus isolates using recombinant chimeric viruses. *J. Gen. Virol.*, 1994. 75. 1935–1942.
37. KRAASE, M. – SLOAN, R. et al.: Feline immunodeficiency virus env gene evolution in experimentally infected cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2010. 134. 96–106.
38. KUROSAWA, K. – IKEDA, Y. et al.: Development of restriction fragment-length polymorphism method to differentiate five subtypes of feline immunodeficiency virus. *Microbiol. Immunol.*, 1999. 43. 817–820.
39. KYAW-TANNER, M. T. – GREENE, W. K. et al.: The induction of in vivo superinfection and recombination using feline immunodeficiency virus as the model. *Arch. Virol.*, 1994. 138. 261–271.
40. LEUTENEGGER, C. M. – HUDER, J. B. et al.: Molecular characterization of feline interleukin 16: chemotactic activity and effect on feline immunodeficiency virus infection and/or replication. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2000. 16. 569–575.
41. LEVY, J. K. – CRAWFORD, P. C. et al.: Differentiation of feline immunodeficiency virus vaccination, infection, or vaccination and infection in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008. 22. 330–334.
42. LEVY, J. K. – LORENTZEN, L. et al.: Long-term outcome of cats with natural FeLV and FIV infection. 8th International Feline Retrovirus Research Symposium, Oct 8–11, 2006. Washington, DC.
43. LEVY, J. K. – SCOTT, H. M. et al.: Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006. 228. 371–376.
44. LI, Z. – PHADKE, A. et al.: Feline CD8+ cells induced with FIV infected, irradiated T cells produce multiple anti-FIV factors. *Dev. Comp. Immunol.*, 2005. 29. 809–824.
45. LITTLE, S. – SEARS, W. et al.: Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. *Can. Vet. J.*, 2009. 50. 644–648.
46. LITTLE, S. E.: Feline immunodeficiency virus testing in stray, feral, and client-owned cats of Ottawa. *Can. Vet. J.*, 2005. 46. 898–901.
47. LURIA, B. J. – LEVY, J. K. et al.: Prevalence of infectious diseases in feral cats in northern Florida. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 287–296.
48. MATTEUCI, D. – BALDINOTTI, F. et al.: Detection of feline immunodeficiency virus in saliva and plasma by cultivation and polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, 1993. 31. 494–501.
49. MIKKELSEN, S. R. – RECKLING, S. K. et al.: In vivo depletion of CD4(+) CD25(hi) regulatory T cells is associated with improved antiviral responses in cats chronically infected with feline immunodeficiency virus. *Virology*, 2010. 403. 163–172.
50. MOENCH, T. R. – WHALEY, K. J. et al.: The cat/feline immunodeficiency virus model for transmucosal transmission of AIDS: nonoxynol-9 contraceptive jelly blocks transmission by an infected cell inoculum. *AIDS*, 1993. 7. 797–802.
51. NAKAMURA, K. – SUZUKI, Y. et al.: Phylogenetic analysis of Vietnamese isolates of feline immunodeficiency virus: genetic diversity of subtype C. *Arch. Virol.*, 2003. 148. 783–791.
52. NAKAMURA, Y. – URA, A. et al.: An updated nation-wide epidemiological survey of feline immunodeficiency virus (FIV) infection in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 2010. 72. 1051–1056.
53. NISHIMURA, Y. – GOTO, Y. et al.: Interspecies transmission of feline immunodeficiency virus from the domestic cat to the Tsushima cat (*Felis bengalensis euphilura*) in the wild. *J. Virol.*, 1999. 73. 7916–7921.
54. O'NEIL, L. L. – BURKHARD, M. J. – HOOVER, E. A.: Frequent perinatal transmission of feline immunodeficiency virus by chronically infected cats. *J. Virol.*, 1996. 70. 2894–2901.
55. OBERT, L. A. – HOOVER, E. A.: Early pathogenesis of transmucosal feline immunodeficiency virus infection. *J. Virol.*, 2002. 76. 6311–6322.
56. OKADA, S. – PU, R. et al.: Superinfection of cats with feline immunodeficiency virus subtypes A and B. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1994. 10. 1739–1746.
57. OLMSTED, R. A. – LANGLEY, R. et al.: Worldwide prevalence of lentivirus infection in wild feline species: epidemiologic and phylogenetic aspects. *J. Virol.*, 1992. 66. 6008–6018.
58. PANCINO, G. – CASTELOT, S. – SONIGO, P.: Differences in feline immunodeficiency virus host cell range correlate with envelope fusogenic properties. *Virology*, 1995. 206. 796–806.
59. PANCINO, G. – FOSSATI, I. et al.: Structure and variations of feline immunodeficiency virus envelope glycoproteins. *Virology*, 1993. 192. 659–662.
60. PARK, H. S. – KYAW-TANNER, M. et al.: Feline immunodeficiency virus replicates in salivary gland ductular epithelium during the initial phase of infection. *Vet. Microbiol.*, 1995. 46. 257–267.
61. PECORARO, M. R. – TOMONAGA, K. et al.: Genetic diversity of Argentine isolates of feline immunodeficiency virus. *J. Gen. Virol.*, 1996. 77. 2031–2035.

62. PHILLIPS, T. R. – PROSPERO-GARCIA, O. et al.: Neurological abnormalities associated with feline immunodeficiency virus infection. *J. Gen. Virol.*, 1994. 75. 979–987.
63. PISTELLO, M. – CAMMAROTA, G. et al.: Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationship of Italian isolates of feline immunodeficiency virus indicates a high prevalence and heterogeneity of subtype B. *J. Gen. Virol.*, 1997. 78. 2247–2257.
64. RAVI, M. – WOBESER, G. A. et al.: Naturally acquired feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats from western Canada: Prevalence, disease associations, and survival analysis. *Can. Vet. J.*, 2010. 51. 271–276.
65. SHELTON, G. H. – GRANT, C. K. et al.: Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968–1988). *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 1990. 3. 623–630.
66. SPARGER, E. E.: Feline immunodeficiency virus infection. In: Greene C. (ed.): *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1990. 334–345.
67. SPRAGUE, W. S. – ROBBIANI, M. et al.: Feline immunodeficiency virus dendritic cell infection and transfer. *J. Gen. Virol.*, 2008. 89. 709–715.
68. STEINRIGL, A. – ERTL, R. et al.: Phylogenetic analysis suggests independent introduction of feline immunodeficiency virus clades A and B to central Europe and identifies diverse variants of clade B. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2010. 134. 82–89.
69. STEINRIGL, A. – KLEIN, D.: Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus in central Europe: a prerequisite for vaccination and molecular diagnostics. *J. Gen. Virol.*, 2003. 84. 1301–1307.
70. TERWEE, J. A. – YACTOR, J. K. et al.: Puma lentivirus is controlled in domestic cats after mucosal exposure in the absence of conventional indicators of immunity. *J. Virol.*, 2005. 79. 2797–2806.
71. TROTH, P. – DEAN, D. et al.: *In vivo* CXCR4 expression, lymphoid cell phenotype and feline immunodeficiency virus infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008. 123. 97–105.
72. VERSCHOOR, E. J. – BOVEN, L. A. et al.: A single mutation within the V3 envelope neutralization domain of feline immunodeficiency virus determines its tropism for CRFK cells. *J. Virol.*, 1995. 69. 4752–4757.
73. WEAVER, E. A. – COLLISSON, E. W. et al.: Phylogenetic analyses of Texas isolates indicate an evolving subtype of the clade B feline immunodeficiency viruses. *J. Virol.*, 2004. 78. 2158–2163.
74. WEAVER, E. A.: A detailed phylogenetic analysis of FIV in the United States. *PLoS One*, 2010. 5. (8.)
75. WOLF, A. – WEAVER, E. A. et al.: A detailed phylogenetic analysis of FIV in the United States: tools for vaccine development. *J. Vet. Int. Med.*, 2003. 17. 382.

Közlésre érkező: 2015. ápr. 28.