

Najznačajnije infekcije parvovirusima domaćih životinja



Tomislav Keros*, Lorena Jemeršić, Jelena Prpić i Darko Željezić

Sažetak

Velika porodica *Parvoviridae* rasprostranjenija je diljem svijeta i uvelike ugrožava zdravlje ljudi i životinja, posebice domaćih životinja, mačka, pasa i konja. Znaci zaraze pripadnicima porodice *Parvoviridae* variraju od posve nezamjetljivih do po život opasnih stanja pa osim opsežnog pobola nastaju i golemi gospodarski gubitci. Zbog osmišljavanja djelotvornije obrane danas su u središtu pozornosti veterinarske medicine nastojanja da se te bolesti bolje upoznaju. Stoga su autori nastojali načiniti sažet, ali iscrpan prikaz najznačajnijih infekcija parvovirusima u naših domaćih životinja. Ponajprije izložiti osnovne značajke parvovirusa, a potom opisati podporodicu *Parvovirine*

koja prouzroči zaraze kralješnjaka. S obzirom da se učestalošću posebno ističu rodovi *Bocaparvovirus* i *Protoparvovirus*, oni su detaljno izloženi. Rod *Bocaparvovirus* je izložen kroz njihove značajke, životni ciklus, dijagnozu i patofiziologiju te liječenje i preventivu. Opisane su i glavne značajke roda *Protoparvovirus* s posebnim naglaskom na povijest, obilježja, inačice virusa, kliničku sliku i patofiziologiju, dijagnozu te zaštitu od zaraze. Samo dobrim poznavanjem mehanizma djelovanja opisanih virusa moguće je u budućnosti uspješno suzbijati ove bolesti.

Ključne riječi: *parvovirusi; epizootologija; dijagnostika; prevencija*

Uvod

Virusi su uzročnici niza bolesti domaćih i divljih životinja. Bilježimo brojne i sve češće virusne infekcije, posebno u mačaka, pasa i konja. Virusni mogu pokazivati tropizam k svim tkivima i organima u tijelu, a znaci infekcije variraju od nezamjetljivih do po život opasnih bolesti. Prijenos virusa može biti izravan i neizravan. Izravan je prijenos

putem kože, sluznica, parenteralno i kapljicama te transplacentalno, intraportalno i dojenjem. Neizravni prijenos virusa moguć je preko zaraženih predmeta i površina, vodom, mlijekom, sekretima i ekskretima inficiranih životinja, insekatima i aerosolom. Virus u organizam ulazi inhalacijom preko dišnih putova, ingestijom preko probavnog

Dr. sc. Tomislav KEROS*, dr. med. vet. znanstveni savjetnik (dopisni autor, e-mail: keros@veinst.hr), dr. sc. Lorena JEMERŠIĆ, dr. med. vet., naslovna izvanredna profesorica, znanstvena savjetnica, dr. sc. Jelena PRPIĆ, dipl. ing. molek. biol., znanstvena suradnica, Darko ŽELJEŽIĆ, dr. med. vet., viši stručni suradnik, Hrvatski veterinarski institut Zagreb, Hrvatska

sustava, inokulacijom preko oštećene kože i mukoznih membrana (spolni put), intravenski (jatrogeno), ugrizom insekata ili drugih životinja te transplacentalno ili kolostralno prijenosom od majke na mladunče. Prijemčivost domaćina za veći ili manji broj virusa naziva se „raspon domaćina“ (Carter i Saunders, 2007., Korsman i sur., 2012.).

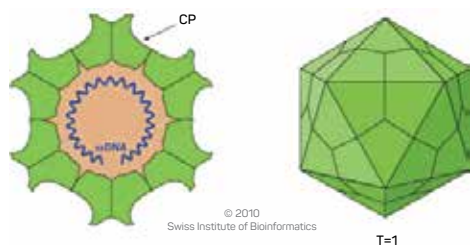
Virusi se općenito dijele obzirom na genetski materijal koji sadrže. U skupini virusa s jednolančanim DNK genom opisano je mnoštvo novih rodova koji su genetski različiti od onih u do sada poznatim nam jednolančanim DNK porodicama virusa poput parvovirusa, cirkovirusa, mikrovirusa i geminivirusa (Carter i Saunders, 2007., Francois i sur., 2016.).

Parvovirusi (*Parvoviridae*) su otkriveni prije četrdesetak godina, no tek je u razdoblju unutar kojeg se provode genomske karakterizacije virusa računalnim skeniranjem velikih transkriptoma i slijedom podataka čitave genomske sekvence omogućeno njihovo pomnije istraživanje (Carter i Saunders, 2007.). Naziv Parvovirus (PRS) potječe od latinskog *parvum* što znači „malen, sićušan“ i *viridae* (otrov, sluz) (Fonseca, 2018.). To su mali robusni genetski kompaktni linearni jednolančani DNK virusi. Sadrže dvije porodice: *Parvovirinae* koji napadaju kralješnjake (uglavnom ptice i sisavce) i *Densovirinae* (od latinskog *denso* što znači debeo, gust ili kompaktan) koje

napadaju beskralježnjake - člankonošce (rakovi i insekti).

Razina do sada prepoznate raznolikosti za vrste pripadnici porodice *Parvoviridae* relativno je široka: vrste se definiraju kao skupina sličnih virusa koji kodiraju određeni protein inicijator replikacije nazvan NS1. Oni imaju aminokiselinske sljedove koji su najmanje 85% identični proteinima koje kodiraju drugi članovi vrste (Halder i Agbandje-Mc Kenna, 2012., Berns i Parrish, 2013., Fonseca, 2018.).

Građa parvovirusa: Virusi iz ove porodice imaju male protein-virione koji pokazuju ikozaedralnu simetriju. Virioni sadrže proteinske kapsidne ljuske bez lipidne ovojnice sastavljene od 60 ikozaedralno poredanih kopija samo jedne sekvence temeljnog proteina. Neki od virusnih proteina (VP) imaju terminalne ekstenzije koje postaju vidljive na površini čestica tek pri diobi virusa i njihovom ulasku u stanicu. Proteinska kapsida je izuzetno otporna i sadrži jednu kopiju linearnog jednolančanog ~ 5kb DNK genoma koji završava u malim nesavršenim palindromskim sekvencama- odsječcima. One se zamataju u dinamičke telomere oblika ukosnice sastavljene od ~ 120-500 nukleotida (Slika 1. i Slika 2.). Terminalne ukosnice posreduju u fazama životnog ciklusa virusa poput umnožavanja genoma, pakiranja i uspostavljanja kompleksa transkripcije. Teško ih je otkriti uobičajenom lančanom reakcijom polimerazom (PCR), jer pokazuju sklonost uvođenju zamjene lanaca za polimerazu (Halder i Agbandje-Mc-Kenna, 2012., Berns i Parrish, 2013., Cotmore i Tattersall, 2013.). Parvovirusi imaju općenito visoku otpornost na suhu toplinu, no izlaganje temperaturi od 70 °C (158 °F) tijekom 10 minuta dostatno je za njihovu inaktivaciju. Uglavnom su stabilni u pH 3-9. Otporni su na dezinfekciju. Moguće ih je inaktivirati primjenom formalina, β-propiolactona



Slika 1. Struktura Parvovirusa. Mali virioni okrugli, promjera 18–26 μm, bez lipidne ovojnice, imaju T=1 ikozaedralnu simetriju. Preuzeto: https://viralzone.expasy.org/103?outline=all_by_species

ili hydroxylamina i ultraljubičastih zraka te većim koncentracijama oksidantnih sredstava (ICTV, 2014., Zhou i sur., 2014.).

Otpornost na inaktivaciju parvovirusa je izuzetno visoka pa njihova virulentnost u okolišu može trajati godinama. Palindromi pokazuju generički specifične sekundarne strukture koje mogu na oba kraja biti iste (homotelomerne) ili se mogu razlikovati u veličini, slijedu i predviđenoj sekundarnoj strukturi (heterotelomere). Homotelomerni virusi pakiraju DNK niti pozitivnog i negativnog naboja u zasebne kapside, a heterotelomerni virusi posjeduju pretežno negativnu DNK (Cotmore i sur., 2014.a).

Životni ciklus. Umnažanje virusa je stanično, a ulazak u stanicu se odvija prijanjanjem na receptore domaćina i vjerojatno mehanizmom endocitoze posredovane klatriinom. Tijekom ulaska u stanicu, kapside su nestabilne i prolaze kroz niz promjena otkrivajući peptide koji nose aktivnost fosfolipaze A₂ (PLA₂) i signale transporta. Posredstvom tih signala obavlja se isporuka netaknutog viriona u staničnu jezgru, a razgradnja kapside dopušta aktiviranje virusne replikacije DNK i transkripcijskih kompleksa. Virioni pakirani u kapsidu u najmanje dva roda (*Protoparvovirus* i *Bocaparvovirus*) posjeduju mehanizme koji dopuštaju zrelim virionima izlazak iz živih stanica prije njihove razgradnje (Zádori i sur., 2001., Farr i sur., 2005.). U jezgri domaćina jednolančani genom virusa prelazi u dvolančani djelovanjem stanične DNK polimeraze. Transkripcija (prevođenje) se obavlja posredovanjem stanične RNK polimeraze II koja prepisuje gene virusa uz posredstvo staničnih čimbenika transkripcije. Nakon pretvorbe jednolančanog DNK genoma u dvolančani DNK genom, DNK se replicira mehanizmom kotrljajuće ukosnice (ICTV, 2014., Mäntylä i sur., 2017.). Ovaj mehanizam pretvorbe lanca razlikuje parvoviruse od drugih DNK virusa. Prokapside se grade iz strukturnih

bjelančevina i svaka je ispunjena kopijom genoma virusa koji može biti ili (+) DNK. Jedna od nestrukturnih bjelančevina prima ulogu helikaze za podmotavanje dvostrukog lanca DNK, tako da jednostruki lanac može ući u prokapsidu (Carter i Saunders, 2007.). Virus iz stanice domaćina izlazi kroz jezgrinu poru (Van Regenmortel, 2004.).

Potporodica *Parvovirinae* uzrokuje infekcije kralješnjaka (uglavnom ptica i sisavaca). Do danas je poznato osam rodova i 41 vrsta parvovirina (ICTV, 2014.). (Tabela 1).

Od nabrojenih rodova u životinja su najučestaliji: *Amdoparvovirus*, *Bocaparvovirus*, *Dependoparvovirus*, *Protoparvovirus* i *Tetraparvovirus*. Virusi koji prouzročuju infekciju u ljudi su *Bocaparvovirus* (humani bocavirus 1-4, HboV1-4), *Dependoparvovirus* (adeno - povezani virus1-5, AAV1-5), *Erythroparvovirus* (parvovirus B19), *Protoparvovirus* (Bufavirus 1-2, Bu1-2) i *Tetraparvovirus* (humani parvovirus 4G1-3, parva4G1-3).

1. *Amdoparvovirus*

Danas u ovom rodu raspoznajemo samo dvije udaljene vrste: *Carnivore amdoparvovirus 1*, koji obuhvaća samo virus bolesti Aleutian mink (AMDV) i *C amdoparvovirus 2*, koji obuhvaća samo amdovirus sivih lisica. Prirodna AMDV infekcija pretežno se događa u obitelji kuna i uzrokuje kompleks bolesti imunološkog sustava (Li i sur., 2011., Xi-Qun i sur., 2014., Canuti i sur., 2015.). *Amdoparvovirusi* nemaju ovojnicu, promjer im je između 18 i 26 nm. Genomi su linearni približne dužine 4,8 kb. Putovi prijenosa su oralni i respiratorni. Za bolesti povezane s ovim rodnom karakterističan je progresivni poremećaj obrambenog sustava (Cheng i sur., 2009., Viral Zone ExPASy, 2015.).

2. *Aveparvovirus*

Rod obuhvaća jednu vrstu i to tipsku vrstu *Galliform aveparvovirus 1*. Bolesti

povezane s ovim rodnom su enterička bolest i malapsorpcijski sindrom. Virusi iz porodice *Aveparvovirus* nemaju ovojnica, promjera su 18 do 26 nm. Genomi su linearni približne dužine 6 kb.

3. Bocaparvovirus (PBoVs)

Trenutno postoji dvanaest vrsta PBoVs. To su Mesožderski bokaparvovirus 1-3, Perajarski bokaparvovirus 1 i 2, Primatski bokaparvovirus 1 i 2, Kopitarski bokaparvovirus 1, koji je novi tip te vrste. Pseći minutni virus se danas klasificira kao virus vrste *Carnivore bocaparvovirus 1*. PBoVs je bio i izoliran iz glodavaca (Ao i sur., 2017., Lau i sur., 2017.). Ostali virusi ovog reda se i dalje istražuju i opisuju. Noviji podatci govore o identifikaciji i genomskoj karakterizaciji novog bokavirusa, *Feline bokavirus* (FBoV) i novog bokavirusa usko povezanog s *Psećim bokavirusom* (CBoV). Moguće su i istodobne infekcije s više od jednim BPoV, a moguća je i njihova rekombinacija (Yang i sur., 2012., Jiang i sur., 2014., Shao i sur., 2015., Yoo i sur., 2015.). Premda poznat od ranih šezdesetih godina dvadesetog stoljeća BPoVs je 2009. godine izoliran u Švedskoj iz limfnih čvorova svinja oboljelih od sindroma kržljivosti odbijene prasadi (SKOP). Virus je otkriven i u Kini, SAD, Kanadi, Meksiku, Rumunjskoj, Mađarskoj, Velikoj Britaniji, Irskoj, Koreji i Ugandi. Istraživanje pojavnosti i rasprostranjenosti PBoVs u domaćih svinja u Hrvatskoj metodom PCR za NS1 genski fragment virusa pokazalo je visoku nukleotidnu i amino-kiselinsku podudarnost istraživanih odsječaka s onima opisanom u ranije spomenutim zemljama. Rezultati istraživanja jasno pokazuju da PBoV cirkulira u populaciji domaćih svinja s područja Hrvatske (Keros i sur., 2017.).

Domaćini su mu ljudi za koje nije patogen te domaće, divlje životinje i psi. Putovi prijenosa su oronazalni i transplacentarni. Nazimice koje nisu stigle razviti imunost čine rizičnu

skupinu za razvoj infekcije, a opasnost predstavljaju i imunotolerantni kliconoše zaraženi intrauterino u ranoj fazi gravidnosti koji još devet tjedana ostaju izvorom infekcije. Prevalencija PBoVs infekcija varira zavisno o sezoni i dobi. Virus je nazvan prema prvim slovima najčešće zahvaćenih životinjskih vrsta svinja (bovine parvovirus-BPV) i pasa (minute virus of canines -MVC).

Za razliku od drugih članova potporodice *Parvovirinae* PBoVs sadrže pored dva okvira čitanja (ORF1 i ORF2) i treći okvir čitanja koji se nalazi između nestrukturalnih i strukturalnih regija za kodiranje. Ovaj okvir čitanja kodira visoko fosforilirani nestrukturalni protein (NP1). Temeljem slijeda VP1 (kodira ORF2) znani PBoVs podijeljeni su u sedam genotipova. Podgrupe su određene temeljem filogenetskog grupiranja i homolognog matriksa poznatih PBoVs.

Prijenos i kliničko značenje PBoVs nisu dostatno istraženi. Virus je izoliran u svinja s PMWS, respiratornim, gastrointestinalnim, reproduktivnim tegobama i encefalomijelitisom, ali i u zdravih svinja. Zaražene svinje pokazuju znakove opće slabosti i bezvoljnost (letargija), povišenu temperaturu, kržljivost i reproduktivne poremećaje. Patogeneza infekcije PBoVs nije posve razjašnjena. Bokavirus primjerice često nalazimo zajedno s ostalim bolestima svinja, tj. prema filogenetskim analizama PBoV usko je povezan s ostalim BoVs te FBoV i BPV (SCH 6) pa izgleda da su u svinja pozitivnih na PBoVs česte i virusne ko-infekcije drugim virusima (Wang i sur., 2014., Zhou i sur., 2014.).

Virusna DNK može se naći u različitim tkivima uključujući limfne čvorove, serum, pluća, oralne tekućine i feces. PBoVs se može identificirati elektronskim mikroskopom i imunofluorescentnom analizom. Identifikacije PBoVs bazirane na istraživanjima odsječaka uključuju lančanu reakciju polimerazom (PCR) te ELISA istraživanje anti-PBoV IgG

(Gunn i sur., 2015.). Obzirom na mnoge nepoznanice u nastanku i razvoju bolesti liječenje se ne provodi (Jiang i sur., 2014., Zhang i sur., 2015.).

Serološke studije PBoVs u svinja su ograničene. Niska zastupljenost u nerasta sugerira da postoji zaštitni maternalnu imunost. Danas još uvijek nema dostupnih cjepiva protiv PBoV.

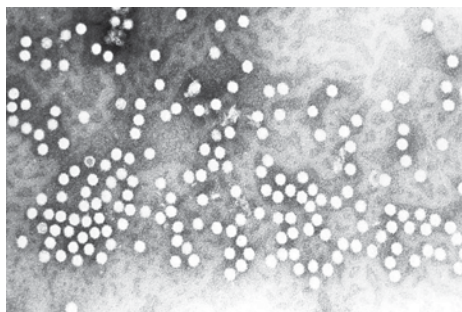
U sprječavanju i kontroli širenja PBoVs treba slijediti uobičajena sigurnosna pravila o zoohigijenskim mjerama. Posebice treba paziti na pravilno odlaganje ostataka krvi, limfnih čvorova i fecesa, jer virus može zagađati vodu i tlo te zaraziti ostale životinje. Proizvodi od svinjskog mesa čine velik dio ishrane pa treba brinuti za kvalitetu hrane u opskrbnom lancu posebice ako znamo da je PBoVs i potencijalni humani patogen (Cadar i sur., 2011., Meng, 2012.).

4. Copiparvovirus

Rod sadrži dvije vrste, uključujući tipsku vrstu *Ungulate copiparvovirus 1*. Copiparvovirusi su virusi bez ovojnice promjera od 16 do 26 nm. Genomi su linearni, a dužina im je približno 6 kb.

5. Dependoparvovirus (ranije Dependovirus ili Adeno-povezana virusna skupina ili AAV)

Premda je od izolacije AAV prošlo više od pedeset godina istraživanja o njihovom razvoju te o tome kako je prirodan odabir doprinio današnjoj biološkoj raznolikosti tek su u začetku. Prihvaćena je teorija o utjecaju selekcije na fenotip AAV kroz njezinu stalnu usmjerenu evoluciju, no prirodan razvoj virusa i dalje ostaje nerazvijetljen. Ovi virusi pripadaju skupini II prema Baltimorovoj klasifikaciji. Neki su dependoparvovirusi poznati kao adeno-povezani virusi jer se ne mogu reproducirati produktivno u njihovoj stanici domaćinu bez da se stanica zarazi pomoćnim virusom kao što je adenovirus, herpesvirus ili virus cijepljenja. Trenutno



Slika 2. Parvovirusi vidljivi elektronskim mikroskopom. Preuzeto: <https://pixnio.com/science/microscopy-images/parvovirus-h-1-virions-of-the-p>

postoji sedam priznatih vrsta u rodu. Dependoparvovirusi imaju ikosaedralni oblik, dimenzije su im 22 nm te se sastoje od 60 proteina klinastog oblika. Tri su proteina (VP1, VP2 i VP3) prisutna u svakom kapsomeru. Svaka je kapsida izgrađena od 5 VP1, 5 VP2 i 50 VP3 proteina. Kapsida nema ovojnicu. Genom je jednolančana molekula DNK dužine 4,7 kb. Ima samo dva otvorena okvira čitanja (Ghosh i sur., 2008., Excoffon i sur., 2009.).

Dependoparvovirus nije dovoljno velik za poticanje imunološkog odgovora. To ga čini dobrim alatom za gensku terapiju i izazovom u korištenju ovog virusa kao terapijskog alata. S manje od 5kb u genomu, količina genetskog materijala koja se može uklopiti u kapsidu je ograničena. Budući da ovaj virus ne potiče imunološki odgovor, može se učinkovito koristiti više puta bez neutralizacije prije infekcije. Drugi razlog zbog kojih su ti virusi pouzdani vektori je poznata točka umetanja za genom. Ovaj virus uvijek ubacuje svoj genetski sadržaj na isto mjesto na kromosomu 19 domaćina. Genska terapija omogućuje liječenje različitih bolesti posebice onih genetske etiologije (Zinn i Vandenberghe, 2014.).

6. Erythroparvovirus

Prenosi se oralnim i respiratornim putem. Trenutno postoji šest vrsta u ovom

rodu, uključujući tipsku vrstu *Primate erythroparvovirus 1*. Bolesti povezane s ovim rodom uključuju petu bolest i lezije kože. Virusi roda *Erythroparvovirus* nemaju ovojnica, promjer im je 18 do 26 nm, a genom je približne duljine 6 kb.

7. *Protoparvovirus*

Prvi identificirani član ove porodice malih, linearnih jednolančanih DNK virusa bio je Kilhamov štakorski virus izdvojen 1959. godine. Izoliran je i svinjski parvovirus (PPV) koji je jedan od glavnih uzroka neplodnosti svinja (Turk, 2012.). U prvom izvješću novoosnovanog Međunarodnog odbora za taksoniju virusa (ICTV) iz 1971. godine ovi su virusi prepoznati kao dio taksonomskog roda pod nazivom *Parvovirus*. U drugom je izvješću ICTV-a iz 1976. godine u terminologiju uvedena porodica *Parvoviridae*, koja je u to vrijeme uključivala tri roda, od kojih je jedan zadržao ime *Parvovirus* i sadržavao sve gore spomenute viruse i još virus mačje panleukopenije (sada nazvan mačji parvovirus, skraćeno kao FPV). Otkrivanjem novih članova rod *Parvovirus* se nastavio širiti, a 2014. godine, ime mu je promijenjeno u *Protoparvovirus* (Ren i sur., 2013., Cotmore i Tattersall, 2014.b, ICTV, 2014.). Nedavno je u ovom rodu u izmetu djece iz Burkine Faso otkriven novi virus koji je nazvan Bufavirus. Do sada su otkrivena tri genotipa bufavirusa koja cirkuliraju u Tunisu, Finskoj i Butanu (Väisänen i sur., 2014., Yahiro i sur., 2014.).

Trenutno poznajemo pet vrsta protoparvovirusa od kojih većina sadrži nekoliko imenovanih virusa, sojeva virusa, genotipova ili serotipova. Prenose se fekalno-oralnim ili dišnim putem.

Priznate vrste koje pripadaju rodu Protoparvovirusi uključuju: u tabelu (istu onu gore preporučenu)

1. Protoparvovirus mesojeda 1 (koji uključuje viruse psećeg parvovirusa i mačji parvovirus);

2. Protoparvovirus primata 1 (humani bufavirusi);

3. Protoparvovirus 1 glodavaca (koji uključuju H-1 parvovirus, Kilhamov štakorski virus, Lu III virus, minutni virus miševa, mišji parvovirus, tumor virus X i minutni virus štakora);

4. Protoparvovirus glodavaca 2 (parvovirus štakora 1)

5. Parvovirus papkara 1 (svinjski parvovirus).

Virusi iz roda protoparvovirus imaju proteinsku kapsidu bez ovojnice, a promjera su između 18 i 26 nm. Genomi su jednolančane linearne DNK, dužine 4 do 6 kb, s malim (100-500 b) nesavršenim palindromskim sekvencama na svakom kraju koje se preklapaju kako bi oblikovale specifične dupleksne telomerne zavojnice (Mäntylä i sur., 2017.). U Republici Hrvatskoj je predmet istraživanja bio svinjski parvovirus koji je predstavljao jednu od najznačajnijih bolesti svinja. Bolest je utvrđena 1985. godine. Za nju postoji adekvatno cjepivo. Povećan broj inficiranih svinja koji se javljaju posljednjih godina upućuje na cijepljenje istih što je jedini siguran način suzbijanja bolesti (Roić i sur., 2005.).

Najpoznatiji iz porodice protoparvovirusa je Pseći protoparvovirus 2 (CPV2 ili kolokvijalno Parvo). CPV2 se pojavila kasnih 1978. godine. Javlja se pretežito u pasa i mačaka, a rjeđe u ostalih sisavaca, ali ne i ljudi. Vrlo je zarazan i širi se izravnim ili neizravnim kontaktom preko izmeta. U neliječenih je pasa smrtnost 91%. CPV2 je malen (20-26 nm) jednolančani DNK virus (5 kb) koji nema ovojnicu. Virus pokazuje tendencije razvoja novih sojeva što ovisi o produljenju raspona domaćina i poboljšanju vezivanja na njegov receptor (pasji transferin receptora). Postoje dvije vrste psećeg parvovirusa CPV1 i CPV2. CPV2 izaziva teže bolesti posebice u domaćih pasa i divljih kanida (Truyen, 2006.).

Klinički tijek bolesti je varijabilan. U odraslih pasa infekcija je često asimptomatska. Nastanku infekcije pogoduju svi čimbenici koji uzrokuju stres: promjene okoline i prehrane, transport i istodobne infekcije bakterijama, virusima i parazitima. Infekcijama su posebice podložni mlađi psi. Inkubacija traje 3 do 8 dana. Znakovi bolesti mogu uključivati pospanost, povraćanje, vrućicu i proljev (obično krvavi). Proljev i povraćanje uvjetuju dehidraciju koja remeti ravnoteže elektrolita te može drastično utjecati na životinju. Sekundarne infekcije javljaju kao posljedica oslabljenog imunološkog sustava. Štenci su najosjetljiviji, a više od 80 posto odraslih pasa ne pokazuju nikakve simptome. Zaraza može preći na štence ako je skotna ženka zaražena CPV2. Pri teškim oblicima bolesti koja se ne liječi psi mogu uginuti u roku od 48 do 72 sata, dok je u manje teškim oblicima

bolesti smrtnost oko 10%. Dva su oblika CPV2: crijevni i srčani (Carter i Wise, 2004.).

Pri crijevnom obliku zaraza nastaje oralnim unosom virusa preko izmeta, tla i sadržaja povraćanja. Nakon gutanja, virus se replicira u limfnom tkivu u grlu, a potom se širi kroz krvotok. Iz krvotoka virus napada brzo diobu stanica, osobito onih u limfnim čvorovima, crijevnim kriptama i koštanoj srži. Srčani je oblik rjeđi i javlja se kod štenaca zaraženih u maternici ili ubrzo nakon rođenja do oko 8 tjedana starosti. Virus napada srčani mišić i štene često uginu iznenada ili nakon kratkog perioda otežanog disanja zbog plućnog edema. Mikroskopski postoji mnogo točaka nekroze srčanog mišića.

Bolest se utvrđuje temeljem anamneze i kliničke slike, a potvrđuje se serološkim metodama i otkrivanjem CPV2 u izmetu, serološkim pretragama poput IH i

Tabela 1. Porodica *Parvoviridae* s pripadajućim rodovima

Rod	Predstavnik roda	Broj poznatih vrsta	infekcija /životinjska vrsta
<i>Amdoparvovirus</i>	<i>Carnivore amdoparvovirus 1</i>	2	infekcije kune i lisice
<i>Aveparvovirus</i>	<i>Galliform aveparvovirus 1</i>	1	infekcije u purana i pilića
<i>Bocaparvovirus</i>	<i>Ungulate bocaparvovirus 1</i>	12	infekcije u različitim sisavaca i primata
<i>Copiparvovirus</i>	<i>Ungulate copiparvovirus 1</i>	2	infekcije u krava i svinja
<i>Dependoparvovirus</i>	<i>Adeno-associated dependoparvovirus A</i>	7	infekcije u sisavaca ptica i reptila
<i>Erythroparvovirus</i>	<i>Primate erythroparvovirus 1</i>	6	infekcije u sisavaca, posebno primata, vjeverica i krava
<i>Protoparvovirus</i>	<i>Rodent protoparvovirus 1</i>	5	infekcije u sisavaca, psa i primata
<i>Tetraparvovirus</i>	<i>Primate tetraparvovirus 1</i>	6	infekcije primata, šišmiša, svinja, krava i ovaca

ELISA te hemaglutinacijskim testom ili elektronskim mikroskopom. PCR je postala dostupna za dijagnosticiranje CPV2, a može se koristiti i kasnije u tijeku bolesti, kada se malobrojniji virusi u izmetu ne mogu otkriti pomoću ELISA (Štritof, 2012.). Obzirom na teške dehidracije i oštećenja crijeva i koštane srži liječenje je najčešće bolničko, a njegov ishod ovisi o brzini kojim se CPV dijagnosticira, starosti psa i ispravnosti primijenjenih terapijskih mjera. CPV test treba obaviti što je ranije moguće, da bi što prije započelo liječenje (Silverstein, 2003.).

Najvažniji segmenti liječenja su nadoknada tekućine i elektrolita, sprječavanje daljnje dehidracije i nastanka sekundarnih infekcija zbog opće slabosti organizma. Liječenje se sastoji od primjene kristaloidne IV tekućine i/ili koloida za rehidraciju, antinausea injekcije (antiemetici), i antibiotika širokog spektra. U slučaju jake anemije daje se transfuzija pune krvi. Psimu se uskraćuje hrana i voda dok traje povraćanje pa se potom postupno uvode mali obroci lako probavljive hrane. Za suzbijanje nelagode prouzročene čestim proljevima mogu se koristiti lakši analgetici, a preporuča se i davanje vitamina B-kompleksa, dekstroze i kalijeveg klorida (De Mari i sur., 2003.).

Prevenција i dekontaminacija je jedini načini obrane od ove zaraze. Nakon prestanka pasivne imunosti koji potječe od majke štenci se u pravilu cijepu u nizu dozama koje su primjerene njihovom uzrastu i težini. Cijepljenje se obavlja počevši od 6-9 tjedana starosti štenaca ovisno o količini primljenih kolostralnih protutijela. Cijepljenje se obavlja svaka 3-4 tjedna do 16 tjedana života, a kasnije jednom godišnje. Skotne ženke ne treba cijepiti jer će štenad uginuti, a ženka će oboljeti. Postoji dobra unakrsna zaštita između različitih sojeva virusa. Virus je izuzetno izdržljiv i utvrđeno je da opstaje u fekalijama i drugim organskom

materijalu te u tlu više od 10 godina. Virus preživljava ekstremno niske i visoke temperature. Jedino kućansko dezinfekcijsko sredstvo koje ga ubija je bjelilo. Za dezinfekciju i uništavanje virusa koristi se razrijeđena otopina izbjeljivača u omjeru 1:10 (Shultz, 2006., Spibey i sur., 2008.).

8. Tetraparvovirus

Rod obuhvaća šest priznatih vrsta: Tetraparvovirus šišmiša 1, Tetraparvovirus primata 1, Tetraparvovirus kopitara 1, Tetraparvovirus kopitara 2, Tetraparvovirus kopitara 3 i Tetraparvovirus 4. Prvi članovi ovog roda opisani su 2005. godine. Ovi su virusi priznati kao povezani, ali različiti od poznatih parvovirusa. Izolirani su iz skupine pacijenata s ponašanjem visokog rizika. Drugi članovi ove skupine izolirani su iz divljih svinja u Njemačkoj iz čimpanza i babuna te iz ovaca i svinja, a nađeni su i u šišmiša (Li i sur., 2011.).

Tetraparvovirusi sadrže DNK dužine 4 do 6 kb. U genomu postoje 2 otvorena okvira čitanja. ORF1 kodira nestrukturani protein (NS1), a ORF2 kodira virusne kapsidne proteine (VP1/VP2). Unutar ove porodice postoji i treći ORF koji leži unutar VP1. Treći ORF kodira mali protein s jednom transmembranskom spiralom koja obuhvaća 20 aminokiselinskih ostataka u središtu. Njegova molekularna težina je ~ 10 kDa. Funkcija ovog proteina nije poznata. Ovi su virusi izolirani iz krvi, jetre, slezene, limfnog čvora i koštane srži (Kunzler Souza i sur., 2016.).

Literatura

1. AO, Y., X. LI, L. LI, X. XIE, D. JIN, J. YU, S. LU and Z. DUAN (2017): Two novel bocaparvovirus species identified in wild Himalayan marmots. *Sci. China Life Sci.* 60, 1348-1356.
2. BERNIS, K. I. and C. R. PARRISH (2013): *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
3. CADAR, D., A. CSAGOLA, M. LORINCZ, K. TOMBÁCZ, T. KISS, M. SPÍNU and T. TUBOLY (2011): Genetic detection and analysis of porcine bocavirus type 1 (PoBoV1) in European wild boar (*Sus Scrofa*). *Virus Genes* 43, 376-379.

4. CANUTI, M. W., G. HUGH and A. S. LANG (2015): "Amdoparvoviruses in small mammals: expanding our understanding of parvovirus diversity, distribution, and pathology". *Front. Microbiol.* 6, 1119.
5. CARTER, G. R. and D. J. WISE (2004): *A Concise Review of Veterinary Virology*. Ithaca: Cabi.
6. CARTER, J. and V. SAUNDERS (2007): *Virology: Principles and applications*. Chichester: J. H. Willey.
7. CHENG, F., A. Y. CHEN, S. M. BEST, M. E. BLOOM, D. PINTEL and J. QIU (2009): The Capsid Proteins of Aleutian Mink Disease Virus Activate Caspases and Are Specifically Cleaved during Infection. *J. Virol.* 84, 2687-2696.
8. COTMORE, S. F. and P. TATTERSALL (2013): Parvovirus diversity and DNA damage responses. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5: a012989.
9. COTMORE, S. F., M. AGBANDJE - MC KENNA, J. A. CHIORINI, D. V. MUKHA, D. J. PINTEL, J. QIU, M. SODERLUND-VENERMO, P. TATTERSALL, P. TIJSSEN, D. GATHERER and A. J. DAVISON (2014a): The family Parvoviridae. *Arch. Virol.* 159, 1239-1247.
10. COTMORE, S. F. and P. TATTERSALL (2014b): Parvoviruses: small does not mean simple. *Annual Rev. Virol.* 1, 517-537.
11. DE MARI, K., L. MAYNARD, H. M. EUN and B. LEBREUX (2003): Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon- omega in a placebo-controlled field trial. *Vet. Rec.* 152, 105-108.
12. EXCOFFON, K., J. T. KOERBER, D. D. DICKEY, M. MURTHA, S. KESHAVJEE, B. K. KASPAR, J. ZABNER and D. V. SCHAFFER (2009): Directed evolution of adeno-associated virus to an infectious respiratory virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 3865-3870.
13. FARR, G. A., L. G. ZHANG and P. TATTERSALL (2005): Parvoviral virions deploy a capsid-tethered lipolytic enzyme to breach the endosomal membrane during cell entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102, 17148-17153.
14. FONSECA, E. K. U. N. (2018): "Etymologia: Parvovirus". *Emerg. Infect. Dis.* 24, 293.
15. FRANCOIS, S., D. FILLOUX, P. ROUMAGNAC, D. BIGOT, P. GAYRAL, D. P. MARTIN, R. FROISSART, R. and M. OGLIASTRO (2016): Discovery of parvovirus- related sequences in an unexpected broad range of animals. *Sci. Rep.* 6, 30880.
16. GHOSH, A., Y. YUE, Y. LAI and D. DUAN (2008): A Hybrid Vector System Expands Adeno-associated Viral Vector Packaging Capacity in a Transgene - Independent manner. *Mol. Ther.* 16, 124-130.
17. GUNN, L., P. J. COLLINS, S. FANNING, J. MCKILLEN, J. MORGAN, A. STAINES, and H. O'SHEA (2015): Detection and characterisation of novel bocavirus (genus Bocaparvovirus) and gastroenteritis viruses from asymptomatic pigs in Ireland. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 5, 27270.
18. HALDER, S. and NG. R. AGBANDJE - MCKENNA (2012): Parvoviruses: structure and infection. *Future Virol.* 7, 253-257.
19. ICTV (2014): Virus Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
20. JIANG, Y. H., C. T. XIAO, S. H. YIN, P. F. GERBER, P. G. HALBUR and T. OPRIESSING (2014): High prevalence and genetic diversity of porcine bocaviruses in pigs in the USA, and identification of multiple novel porcine bocaviruses. *J. Gen. Virol.* 95, 453-465.
21. KEROS, T., L. JEMERŠIĆ, I. TOPLAK and J. PRPIĆ (2017): The silent spread on Porcine Bocavirus in Croatian pigs: should we be concerned? *Acta Vet. Hung.* 65, 565-573.
22. KORSMAN, N. J., G. U. van ZYL, L. NUTT, M. I. ANDERSSON and W. PREISER (2012): *Virology: an illustrated colour text*. Churchill Livingstone.
23. KUNZLER SOUZA, C., A. F. STRECK, K. R. GONCALVES, L. D. PINTO, A. P. RAVAZZOLO, D. E. DOS SANTOS NEVE DE BARCELLOS and C. WAGECKCANAL (2017): Phylogenetic characterization of the first Ungulate tetraparvovirus2 detected in pigs in Brazil. *Brazil. J. Microbiol.* 47, 513-517.
24. LAU, S. K., H. C. YEUNG, K. S. LI, C. S. LAM, J. P. CAI, M. C. YUEN, M. WANG, B. J. ZHENG, P. C. WOO and K. Y. YUEN (2016): Identification and genomic characterization of a novel rat bocavirus from brown rats in China. *Infect Genet. Evol. Evol.* 47, 68-76.
25. LI, L., P. A. PESAVENTO, L. WOOD, D. L. CLIFFORD, J. LUFF, C. WANG and E. DELWART (2011): Novel Amdovirus in Gray Foxes. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 1876-1878.
26. MENG, X. J. (2012): Emerging and Re-emerging Swine Viruses. *Transbound. Emerg. Dis.* 55, 85-102.
27. MÄNTYLÄ, E., M. KANN and M. VIHINEN-RANTA (2017): Protoviruses Knocking at the Nuclear Door. *Viruses* 9, E286.
28. REN, X., Y. TAO, J. CUI, S. SUO, Y. CONG and P. TIJSSEN (2013): Phylogeny and evolution of porcine parvovirus. *Virus Res.* 178, 392-397.
29. ROIĆ, B., M. LOJKIĆ, Ž. ČAČ, L. JEMERŠIĆ i T. KEROS (2005): Parvovirusna infekcija svinja-latentna opasnost u svinjogojstvu. *Prax. Vet.* 53, 13-20.
30. SHAO-LUN, Z., L. XIAO-PENG, C. QUIN-LING, C. SHENG-NAN, W. WEN-KANG and L. MAN-LIN (2015): Sequence Comparison and Phylogenetic Analysis of Several Emerging Porcine Bocavirus and a Proposal Regarding Nomenclature. *Virol. Mycol.* 4, 1-7.
31. SHULTZ, R. (2006): Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review. *Vet. Microbiol.* 117, 75-79.
32. SILVERSTEIN, D. (2003): Intensive care Treatment of Severe Parvovirus Enteritis. *International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium* 2003.
33. SPIBEY, N., N. M. GREENWOOD, D. SUTTON, W. S. CHALMERS and I. TERPEY (2008): Canine parvovirus type2 vaccine protects against virulent challenge with type2 virus. *Vet. Microbiol.* 128, 48-55.
34. ŠTRITOF, Z. (2012): Parvovirusna infekcija svinja. U: Herak, V., Ž. Grabarević i J. Kos: *Veterinarski priručnik* 6. izd. Medicinska naklada, Zagreb (2680-2681).
35. TRUYEN, U. (2006): Evolution of canine parvovirus - a need for new vaccines? *Vet. Microbiol.* 117, 9-13.
36. TURK, N. (2012): Parvovirusna infekcija svinja. U: Herak, V., Ž. Grabarević i J. Kos: *Veterinarski priručnik* 6. izd. Medicinska naklada, Zagreb (2637-2639).
37. VÄISÄNEN, E., I. KUISMA, T. G. PHAN, E. DELWART, M. LAPPALAINEN, E.TAKKA, K.

- HEDMAN and M. SÖDERLUND-VENERMO (2014): Bufavirus in feces of patients with gastroenteritis, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 1078-1080.
38. VAN REGENMORTEL, M. H. V. (2004) Biological complexity emerges from the ashes of genetic reductionism, *J. Mol. Recognit.* 17, 145-148.
39. Viral Zone. *ExPASy*. <https://viralzone.expasy.org/>
40. WANG, E., W. LIU, B. YANG, J. LIU, X. MA and X. LAN (2014): Complete sequence and phylogenetic analysis of a porcine bocavirus strain swBoVCH 437. *Virus Genes* 48, 387-390.
41. XI-QUN, S., W. YOUNG-JUN, B. HENG-XING, Z. XIU-TING, Y. ZHI-GANG, W. KE-JIAN, L. CHUN-YI, Q. JIANMING and Y. FU-HE (2014): Novel Amdoparvovirus Infecting Farmed Raccoon Dogs and Arctic Foxes. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 2085-2089.
42. YAHIRO, T., S. WANHGCHUK, K. TSHERING, P. BANDHARI, S. ZANGMO, T. DORJL, T. MATSUMOTO, A. NISHIZONO, M. SODERLUND-VENERMO and K. AHMED (2014): Novel human bufavirus genotype 3 in children with severe diarrhea. *Buthan. Emerg. Infect. Dis.* 20, 1037-1039.
43. YANG, W. Z., J. M. YU, J. S. LI, W. X. CHENG, C. P. HUANG and Z. J. DUAN (2012): Genome characterization of a novel porcine bocavirus. *Arch. Virol.* 157, 2125-2132.
44. YOO, S. J., S. Y. SUNWOO, S. S. KO, S. H. JE, D. U. LEE and Y. S. LYOO (2015): A novel porcine bocavirus harbors a variant NP gene. *Springerplus* 15, 370.
45. ZÁDORI, Z., J. SZELEI, M. C. LACOSTE, Y. LI, S. GARIÉPY, P. R. MARCALLAIRE, I. R. NABI and P. TIJSSEN (2001): A viral phospholipase A2 (PLA2) is required for parvovirus infectivity. *Dev. Cell.* 1, 291-302.
46. ZHANG, R., L. FANG, D. WANG, K. CAI, H. ZHANG, L. XIE, Y. LI, H. CHEN and S. XIAO (2015): Porcine bocavirus NP1 negatively regulates interferon signaling pathway by targeting the DNA-binding domain of IRF9. *Virology* 485, 414-421.
47. ZHOU, F., H. SUN and Y. WANG (2014): Porcine bocavirus: achievements in the past five years. *Viruses* 6, 4946-4960.
48. ZINN, E. and L. H. VANDENBERGHE (2014): Adeno-associated Virus: Fit to serve. *Curr. Opin. Virol.* 8, 90-97.

The most significant parvovirus infection in Croatian domestic animals

Tomislav KEROS, DVM, PhD, Scientific Advisor, Lorena JEMERŠIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Jelena PRPIĆ, Grad. Mol. Biol. Eng., PhD, Scientific Associate, Darko ŽELJEŽIĆ, DVM, Senior Associate Expert, Croatian Veterinary Institute Zagreb, Croatia

The large *Parvoviridae* family of viruses is spread all over the world and endangers human and animal health, especially domestic animals, cats, dogs and horses. Signs of infection with viruses of the *Parvoviridae* family vary from completely undetectable to life-threatening agents, and may result in massive economic losses. Due to the more effective defence, attention is currently focused on veterinary medicines to make these diseases better known. The aim of this study was to conduct a comprehensive review of the most significant *Parvovirus* infections in domestic animals in Croatia. First, the basic features of the *Parvovirus* family are outlined. Subsequently, the subfamily *Parvovirinae* is described as a group that infects vertebrates and is widely recognized as the cause of losses and health disorders in domestic animals. The genus *Dependoparvovirus*, due to its recognized binding site, has great potential for use in gene therapy investigations. Furthermore, the

genera *Bocaparvovirus* and *Protoparvovirus* are the two most common genera in the subfamily *Parvovirinae*, and are therefore more specifically described. Moreover, both are described as pathologic agents in animals, where strains of the genus *Bocaparvovirus* were recently detected in the swine population in Croatia. The virus features, life cycle, diagnosis, pathophysiology, treatment and prevention of the genus *Bocaparvovirus* are described. The genus *Protoparvovirus* is described through its features, clinical picture, diagnosis, pathophysiology and prevention. Only with good knowledge of the mechanism of the action of these viruses can infections be successfully combated in the future. However, further investigation and greater knowledge are needed to understand the epidemiology of parvovirus infections and the possible interspecies transmission of some of their representatives.

Key words: *parvoviruses; epizootiology; diagnostics; prevention*