

Endogenne wirusy świnia (PERV) jako zagrożenie w ksenotransplantacjach*)

GRZEGORZ MACHNIK, DANIEL SYPNIEWSKI, URSZULA MAZUREK,
JUSTYNA ROŻEK-KOSTÓRKIEWICZ, TADEUSZ WILCZOK

Katedra Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego Śląskiej Akademii Medycznej,
ul. Narcyzów 1, 41-200 Sosnowiec

Machnik G., Sypniewski D., Mazurek U., Rożek-Kostórkiewicz J., Wilczok T.
Hazards of porcine endogenous retroviruses (PERVs) in xenotransplantation

Summary

Xenotransplantations are presently being intensively investigated due to a permanent shortage of grafts for allotransplantations. Pigs are the most appropriate animals because they have certain features which make them useful xenografts donors. The risk of hyperacute graft rejection resulting from immunological incompatibility seems to be minimum thanks to immunosuppression therapy for patients and development cohorts of transgenic pigs. However, there are still problems with infected microorganisms, especially viruses, which are able to gain entry into humans via xenografts. Among the many microbes harbored in pigs, porcine endogenous retroviruses (PERVs) have aroused particular concern. These viruses are integrated into genomes (unfortunately also in germ cells) and are inherited in the Mendelian manner. PERVs may also infect human cells *in vitro*, although so far no infection *in vivo* has been observed. Most recent findings have focused on human-tropic, replication-competent particles and on PERV's receptors which are permanently present on the surface of human cells'.

Keywords: xenotransplantation, porcine endogenous retrovirus (PERV)

Ksenotransplantacje są to przeszczepy narządów, (tkanek, komórek) z organizmów zwierząt do człowieka. Zapoczątkowanie tych prac nastąpiło na początku XX w. Przeszczepiano głównie nerki, później w latach 60. przeprowadzono również operacje przeszczepu serca. Dawcami były przeważnie różne gatunki małą ze względu na ich znaczne podobieństwo filogenetyczne do człowieka. Niestety, wykonane zabiegi zawsze kończyły się śmiercią pacjenta po kilku dniach lub najdalej tygodniach. Powodem niepowodzeń była przede wszystkim niezgodność immunologiczna oraz różnice fizjologiczne i anatomiczne między organami pochodzącymi od małą a ich ludzkimi odpowiednikami.

Najważniejszym bodźcem do prowadzenia prac nad ksenotransplantacjami jest stały niedobór ludzkich organów dla ratowania życia innym. Postęp medycyny pozwala obecnie na zastąpienie niewydolnych, nieuleczalnie uszkodzonych narządów. Z drugiej jednak strony większa i wciąż rosnąca przeżywalność ludzi poszkodowanych w wypadkach powoduje, że odpowiednich narządów jest zawsze zbyt mało w stosunku do potrzeb. Ponadto, przy prowadzonych przeszczepach allogenicznych istnieje ryzyko transmisji zakażeń, w tym szczególnie wirusowych. Opisano przypadki infekcji wirusem HIV, wirusami zapalenia wą-

roby, wirusem cytomegalii, wirusem opryszczki. Te czynniki poważnie zwiększają ryzyko prowadzonych operacji.

Świnia jako gatunek wykorzystywany w transplantacjach

Pomimo dużego oddalenia od człowieka pod względem filogenetycznym, świnia jest obecnie z powodzeniem wykorzystywana, między innymi, jako dawca insuliny lub czynnika VIII krzepliwości krwi. Ponadto gatunek ten posiada cechy szczególnie predysponujące go do prowadzenia dalszych badań w tym kierunku: wczesną dojrzałość płciową, stosunkowo krótki cykl rozrodczy, rozmiary organów i ich budowa są zbliżone do ludzkich odpowiedników. W porównaniu z ssakami naczelnymi, wykorzystywanie świń do badań medycznych nad przeszczepami budzi również zdecydowanie mniejsze kontrowersje etyczne. Istnieje też daleko niższe ryzyko przenoszenia chorób zakaźnych ze względu na wspomniany dystans filogenetyczny. Niestety, obok wielu wspomnianych zalet świnia posiada również cechy niekorzystne z punktu widzenia transplantologii. Duża niezgodność immunologiczna oraz możliwość powodowania pewnych zakażeń wirusowych to najważniejsze z nich. Prowadzone obecnie prace z zakresu transgenezy mają na celu zmniejszenie silnej odpowiedzi immunologicz-

*1 Badania finansowane w ramach projektu KBN nr 048/PO5/2001/10.

nej biorcy i zminimalizowanie ryzyka nadostrego odzutu przeszczepu. Te badania są zaawansowane i skupiają się przede wszystkim na pozbawieniu antygenów stymulujących powstawanie przeciwciał α -Gal (25). Poważniejszy problem istnieje wobec możliwości przenoszenia czynników zakaźnych, głównie wirusowych, z wszczepianych organów do ciała biorcy, a stąd również do organizmów innych ludzi.

Retrowirusy

Retrowirusy to grupa wirusów, których główną cechą jest charakterystyczny cykl życiowy. Przeprowadzają one proces odwrotnej transkrypcji własnego materiału genetycznego i zawsze na pewien czas integrują się z genomem DNA, aby w formie prowirusów ulegać wraz z nim replikacji. Retrowirusy posiadają materiał genetyczny w postaci liniowego, jednoniciowego, niesegmentowanego RNA. Jego długość wynosi zazwyczaj od 7 do 12 kpz. Ze względu na szczegóły organizacji genomu, wśród retrowirusów wyróżnia się prosty lub złożony typ budowy. Typ prosty charakteryzuje się obecnością czterech głównych regionów kodujących: gag, pro, pol i env. Końcowe regiony niekodujące zawierają dwie proste sekwencje powtórzeniowe: sekwencję unikalną 5' i sekwencję unikalną 3'. Złożony typ budowy retrowirusów charakteryzuje się obecnością dodatkowych elementów w genomie.

Retrowirusy endogenne

Retrowirusy charakteryzują się tym, że wbudowują własne RNA do genomu gospodarza, a zintegrowane w ten sposób mogą pozostawać w takim stanie przez wiele pokoleń i dziedziczyć się według praw Mendla. Wówczas są nazywane endogennymi retrowirusami. To zjawisko jest szeroko rozpowszechnione wśród ssaków i endogenne retrowirusy mogą stanowić od 0,5% do 2% ogólnej ilości DNA. U człowieka jest to ok. 1%. Liczba ich kopii w genomie wzrasta z pokolenia na pokolenie (12). Zdecydowana większość sekwencji endogennych retrowirusów wykazuje mutacje i jest niezdolna do procesu translacji. Wykazano jednak, że pewne wirusy endogenne mogą ulegać ekspresji i w niektórych tkankach tworzyć potomne, aktywne cząstki wirusowe. Takie zjawisko zaobserwowano u kilku gatunków ssaków, w tym u człowieka (8). Istnieje hipoteza, że endogenne retrowirusy mogą chronić organizm gospodarza przed infekcją egzogennymi retrowirusami. Białka wirusowe produkowane przez endogenne retrowirusy są wydzielane do przestrzeni międzykomórkowych i mogą być przyłączane do tych samych glikoprotein, które są rozpoznawane przez wirusy pochodzące z zewnątrz. Dzięki temu zablokowane zostają miejsca receptorowe i nie dochodzi do infekcji (13). Mimo niektórych korzystnych cech, obecność endogennych retrowirusów jest jednak wysoce niepożądana z punktu widzenia transplantologii.

Retrowirusy endogenne u świń

Obecność cząstek wirusowych typu C u świń stwierdzono po raz pierwszy w połowie lat 70. XX wieku w linii komórek wątroby *in vitro*. (3). Inni autorzy wykazali obecność sekwencji prowirusowych w wielu testowanych liniach komórkowych oraz we wszystkich tkankach, w tym w: sercu, śledzionie, nerkach i leukocytach krwi obwodowej (11).

Przed wszystkim należy podkreślić, że również u świń tylko część spośród prowirusów wykrywanych w DNA jest zdolnych do replikacji i tworzenia aktywnych cząstek potomnych. Większość wykazuje mutacje, które powodują trwałą niezdolność do produkcji prawidłowego białka. Le Tissier i wsp. (11) oraz Patience i wsp. (20) prowadzili badania z zastosowaniem linii komórek nerki PK-15 w warunkach *in vitro*. Autorzy ci udowodnili, że komórki świni produkują aktywne cząstki wirusowe, które w tych warunkach infekują ludzkie komórki. Rozróżnili oni ponadto dwa subtypy cząstek prowirusowych, które różniły się między sobą w obrębie genu *env*. Może to sugerować, że poszczególne subtypy mogą rozpoznawać i wykorzystywać odmienne receptory na powierzchni infekowanych komórek. Oba subtypy wirusów (Porcine Endogenous Retrovirus, PERV), nazwane odpowiednio PERV-A i PERV-B, stwierdzono u świń różnych ras, przy czym PERV-A występuje w genomie w 10-23 kopiach, natomiast PERV-B w 7-12 kopiach. Istnieje również pewien polimorfizm pomiędzy osobnikami, co może zostać w przyszłości wykorzystane w celu prowadzenia selekcji stad w kierunku eliminacji cząstek infekcyjnych PERV (7, 24). W następnym roku wykryto także trzeci subtyp wirusa PERV – w genomie świni miniaturowej (1). Podobnie jak ma to miejsce w przypadku PERV-A i PERV-B, również ten subtyp (nazwany konsekwentnie PERV-C) różni się od pozostałych tylko w obrębie genu *env*, a posiada taką samą budowę pozostałych genów. U świń rasy miniaturowej liczba powtórzeń kopii PERV-C jest różna w genomach poszczególnych osobników i waha się od 8 do 15.

PERV a zagrożenia infekcyjne w ksenotransplantacjach

Patience i wsp. (20) udowodnili, że komórki hodowlane nerki świni linii PK-15 są zdolne do wytwarzania aktywnych cząstek wirusowych, zakażających komórki człowieka w warunkach *in vitro*. Poszczególne subtypy mogą wykorzystywać różne receptory, a PERV może mieć teoretycznie większą liczbę gospodarzy. Istotnie, receptory dla PERV-A i PERV-B wykryto na powierzchni komórek różnych gatunków: świni, myszy, norki, szczura i psa. Obecne są również na powierzchni komórek człowieka, nie wykazano ich natomiast u innych ssaków naczelnych, których PERV nie zakaża. To spostrzeżenie poddaje w wątpliwość przydatność gatunków blisko spokrewnionych z czło-

wiekami jako zwierząt modelowych do analizy tych wirusów (15). W badaniach *in vitro* wykazano, że zarówno PERV-A, jak i PERV-B mogą zakażać więcej gatunków, w tym kilka linii komórkowych człowieka, natomiast PERV-C w tych badaniach infekował tylko dwie linie komórkowe świni i jedną linię komórkową człowieka (14, 21, 26).

Komórki pierwotne człowieka mogą także ulegać zakażeniom przez wirusy PERV. Prowadzono badania z zastosowaniem komórek śródbłonna, fibroblastów, komórek krezki, komórek monojądrzastych krwi, komórek pnia oraz komórek szpiku kostnego. Najistotniejsze wydaje się zagrożenie ludzkich komórek śródbłonna, ponieważ w przypadku ksenotransplantacji te właśnie komórki będą mieć bezpośredni kontakt z komórkami świni zawierającymi cząstki wirusowe (16).

Komórki pierwotne świni (w szczególności pierwotne komórki nabłonka aorty) są zdolne do produkowania i wydzielania aktywnych cząstek wirusowych. Prowadzenie współhodowli tych komórek z ludzkimi komórkami zarodkowymi nerki (linii HEK 293) powodowały infekcje tych ostatnich i wydzielanie wirusów PERV typu A i B (14).

Nie wszystkie typy komórek świni powodują w warunkach *in vitro* wystąpienie infekcji wirusowej. Udowodniono, że trzustka jest organem, którego komórki wydają się wykazywać najniższą ekspresję cząstek PERV spośród wszystkich dotychczas przeanalizowanych tkanek. Istotnie, prowadzona hodowla *in vitro* komórek trzustkowych świni wraz z kilkoma typami komórek człowieka (w tym wysoce podatnych na PERV komórek linii HEK 293) nie wykazała w żadnym przypadku obecności wirusów w komórkach ludzkich, nawet po bardzo długim czasie współhodowli. Oznacza to, że podatność komórek człowieka na infekcję PERV zależy w dużej mierze od typu komórek świni, z jakimi prowadzona jest współhodowla (6).

Van der Laan i wsp. (27) prowadząc badania na myszach, stwierdzili po raz pierwszy przypadek transmisji międzygatunkowej wirusa PERV w warunkach *in vivo*. Nastąpiło to podczas transplantacji komórek wysp trzustkowych świni. Te same komórki posiadają też udowodnioną zdolność do tworzenia wirusów infekujących ludzkie komórki *in vitro*. Doświadczenie budzi jednak pewne wątpliwości, ponieważ wykorzystane w badaniach zwierzęta miały genetycznie upośledzony układ immunologiczny, co mogło mieć istotny wpływ na wystąpienie zakażenia. Inni autorzy (21) sugerują, że wykrycie aktywnej wirerii u myszy mogło być spowodowane obecnością innych endogennych wirusów – swoistych dla tego gatunku. Wprowadzone z zewnątrz PERV mogły ulec samoistnej aktywacji albo utworzyć aktywne pseudotypy dopiero w wyniku rekombinacji z wirusami gospodarza.

Prowadzone badania nie wykazały jak dotąd żadnego przypadku zakażenia człowieka wirusem PERV wskutek przeniesienia komórek świni do organizmu człowieka. Mimo że niektórzy pacjenci pozostawali

wielokrotnie i/lub długotrwale w kontakcie z komórkami świni, to u żadnej z tych osób nie stwierdzono obecności wirusa. Obserwowane pozytywne wyniki niektórych testów molekularnych były efektem obecności komórek świni w organizmie człowieka (mikrochimeryzm) (19).

Perspektywy badań nad PERV

Obecny stan wiedzy w zakresie rozpowszechnienia endogennych wirusów w populacjach świń pozwala stwierdzić, że nie jest możliwe uzyskanie na drodze selekcji osobników całkowicie wolnych od prowirusów. Liczba cząstek, które teoretycznie mogą być zdolne do replikacji jest jednak mocno ograniczona. Prowadzone badania z użyciem biblioteki genomowej świni rasy wielkiej białej wykazały sześć prowirusów o długości pełnogenomowej, z czego wszystkie należały do subtypu PERV-B. Nie wykazano obecności ani jednego wirusa subtypu PERV-A, którego długość mogłaby sugerować zdolność do infekcji. Zdecydowana większość wszystkich wykrytych fragmentów prowirusowego DNA w bibliotece genomowej posiadała różnorodne defekty. Dalsze badania prowadzone wśród 30 osobników tej samej rasy świń wskazują na wysoką heterogenność pod względem obecności kompletnych sekwencji prowirusowych. Spośród sześciu opisanych prowirusów o długości pełnogenomowej tylko jeden był obecny u wszystkich 30 osobników (10).

Inne badania prowadzone w obrębie stada świń rasy wielkiej białej wykazały, że wirusy należące do subtypu PERV-C nie występują u wszystkich osobników, natomiast spośród 11 o pełnogenomowej długości prowirusów subtypów PERV-A i PERV-B tylko cztery mogłyby teoretycznie kodować prawidłowe białko wirusa (5). Również inni autorzy donoszą o obecności bardzo ograniczonej liczby infekcyjnych prowirusów w komórkach świń (7).

Pełnej długości prowirusy PERV zmapowano u świń na chromosomach 1, 3, 7. Badania prowadzono w oparciu o analizę biblioteki DNA w sztucznym chromosomie bakteryjnym (BAC). W tym przypadku odnaleziono 4 pełnej długości prowirusy, których lokalizację przypisano do wspomnianych chromosomów. Ci sami autorzy opisali dwie ważne mutacje powodujące powstanie kodonów stop w obrębie genu pol wirusa (17). Opublikowane ostatnio prace wskazują na możliwość uzyskania linii hodowlanych świń wolnych od wirusów zdolnych do replikacji. Jednakże nawet taka ewentualność nie wyklucza możliwości reaktywacji PERV w organizmie pacjenta wskutek rekombinacji z endogennymi wirusami występującymi u ludzi (2, 18).

Część prowadzonych badań skupia się na analizie niekodujących regionów LTR (Long Terminal Repeat) wirusów PERV. Regiony te ograniczają z obu stron właściwe sekwencje kodujące i prawdopodobnie odpowiadają za aktywację prowirusów w komórkach gospodarza. W obrębie regionu LTR 5' odnaleziono jednonukleotydowy polimorfizm, który odróżnia sub-

typ PERV-A od pozostałych subtypów (24). LTR 3' również różni się u poszczególnych subtypów. Wykazano istotne różnice w tym regionie w sekwencjach wirusów PERV-C w porównaniu z PERV-A i PERV-B (28).

Najnowsze doniesienia dotyczą odkrycia receptorów dla wirusów PERV-A na powierzchni komórek ludzkich. Określono również lokalizację chromosomową sekwencji kodujących te białka. Receptory dla PERV-A ulegają ekspresji w wielu tkankach, w tym w komórkach monojądrzastych krwi. Funkcja biologiczna tych białek jest jednak nadal nieznana (9).

Niektórzy badacze prowadzą prace nad endogennymi wirusami świni pod kątem ich wrażliwości na znane obecnie środki farmakologiczne. W jednym z badań zastosowano 11 inhibitorów aktywności enzymów wirusowych: odwrotnej transkryptazy i proteazy. Wyniki pracy wykazują, że wirusy PERV są mało wrażliwe na działanie tych związków. Tylko jeden z nich skutecznie hamował rozwój wirusów w warunkach *in vitro* (23). Inni autorzy w oparciu o podobne badania, donoszą o skuteczności dwóch preparatów hamujących replikację wirusów PERV w komórkach człowieka *in vitro* (22).

Wydaje się najbardziej prawdopodobne, że przyszłe badania nad wirusami PERV zostaną ukierunkowane głównie na poszukiwanie stad zwierząt o możliwie najniższej liczbie kopii prowirusów w genomie. Może okazać się, że istnieją osobniki nie posiadające w ogóle wirusów PERV zdolnych do zakażenia. Do celów takiej diagnostyki rozwijane są równolegle metody biologii molekularnej (4).

Piśmiennictwo

- Akiyoshi D. E., Denaro M., Zhu H., Greenstein J. L., Banerjee P., Fishman J. A.: Identification of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine. *J. Virol.* 1998, 72, 4503-4507.
- Allan J. S.: Xenograft transplantation and the infectious disease conundrum. *ILAR J.* 1995, 37.
- Armstrong J. A., Porterfield J. S., De Madrid A. T.: C-type virus particles in pig kidney cell lines. *J. Gen. Virol.* 1971, 10, 195-198.
- Blusch J. H., Roos C., Nitschko H.: A polymerase chain reaction-based protocol for the detection of transmission of pig endogenous retroviruses in pig to human xenotransplantation. *Transplantation* 2000, 69, 2167-2172.
- Boesch S., Arnauld C., Jestin A.: Study of full-length porcine endogenous retrovirus genomes with envelope gene polymorphism in a specific-pathogen-free large white swine herd. *J. Virol.* 2000, 74, 8575-8581.
- Clemenceau B., Jegou D., Martignat L., Sai P.: Long-term follow-up failed to detect *in vitro* transmission of full-length porcine endogenous retroviruses from specific pathogen-free pig islets to human cells. *Diabetologia* 2001, 44, 2044-2055.
- Czauderna F., Fisher N., Boller K., Kurth R., Toenjes R. R.: Establishment and characterisation of molecular clones of porcine endogenous retroviruses replicating on human cells. *J. Virol.* 2000, 74, 4028-4038.
- Depil S., Roche C., Dussard P., Prin L.: Expression of a human endogenous retrovirus, HERV-K, in the blood cells of leukemia patients. *Leukemia* 2002, 16, 254-259.
- Ericsson T. A., Takeuchi Y., Templin C., Quinn G., Farhadian S. F., Wood J. C., Oldmixon B. A., Suling K. M., Ishii J. K., Kitagawa Y., Miyazawa T., Salomon D. R., Weiss R. A., Patience C.: Identification of receptors for pig endogenous retrovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003, 100, 6759-6764.
- Herring C., Quinn G., Bower R., Parsons N., Logan N. A., Brawley A., Elsom K., Whittam A., Fernandez-Suarez X. M., Cunningham D., Onions D., Langford G., Scobie L.: Mapping full-length porcine endogenous retroviruses in a large white pig. *J. Virol.* 2001, 75, 12252-12265.
- Le Tissier P., Stoye J. P., Takeuchi Y., Patience C., Weiss R. A.: Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1997, 389, 681-682.
- Loewer R., Loewer J., Kurth R.: The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996, 93, 5177-5184.
- Mang R.: Endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Vet. Sci., Tomorrow* 2001, 4, 1-23.
- Martin U., Kiessig V., Blusch J. H., Haverich A., von der Helm K., Herden T., Steinhoff G.: Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *Lancet* 1998, 352, 692-694.
- Martin U., Steinhoff G., Kiessig V., Chikobava M., Anssar M., Morscheuser T., Lapin B., Haverich A.: Porcine endogenous retrovirus is transmitted neither *in vivo* nor *in vitro* from porcine endothelial cells to baboons. *Transplant. Proc.* 1999, 31, 913-914.
- Martin U., Winkler M. E., Id M., Radeke H., Arseniev L., Takeuchi Y., Simon A. R., Patience C., Haverich A., Steinhoff G.: Productive infection of primary human endothelial cells by pig endogenous retrovirus (PERV). *Xenotransplantation* 2000, 7, 138-142.
- Niebert M., Rogel-Gaillard C., Chardon P., Toenjes R.: Characterization of chromosomally assigned replication-competent gamma porcine endogenous retroviruses derived from large white pig and expression in human cells. *J. Virol.* 2002, 76, 2714-2720.
- Oldmixon B. A., Wood J. C., Ericsson T. A., Wilson C. A., White-Scharf M. E., Andersson G., Greenstein J. L., Schuurman H.-J., Patience C.: Porcine endogenous retrovirus transmission characteristics of an inbred herd of miniature swine. *J. Virol.* 2002, 76, 3045-3048.
- Paradis K., Langford G., Long Z., Heneine W., Sandstrom P., Switzer W. M., Chapman L. E., Lockey C., Onions D., Otto E.: Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999, 285, 1236-1241.
- Patience C., Takeuchi Y., Weiss R. A.: Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat. Med.* 1997, 3, 282-286.
- Platt J. L.: Xenotransplantation, New risks, new gains. *Nature* 2000 407, 27, 29-30.
- Powell S. K., Gates M. E., Langford G., Gu M.-L., Lockey C., Long Z., Otto E.: Antiretroviral agents inhibit infection of human cells by porcine endogenous retroviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 3432-3433.
- Qari S. H., Magre S., Garcia-Lerma J. G., Hussain A. I., Takeuchi Y., Patience C., Weiss R., Heneine W.: Susceptibility of the porcine endogenous retrovirus to reverse transcriptase and protease inhibitors. *J. Virol.* 2001, 75, 1048-1053.
- Quinn G., Langford G.: The porcine endogenous retrovirus long terminal repeats contains a single nucleotide polymorphism that confers distinct differences in estrogen receptor binding affinity between PERV A and PERV B/C subtypes. *Virology* 2001, 286, 83-90.
- Sandrin M. S., Osman N., McKenzie F. C.: Transgenic approaches for the reduction in expression of Gα_{i(1,3)}Gal for xenotransplantation. *Front. Biosci.* 1997, 1-11.
- Takeuchi Y., Patience C., Magre S., Weiss R., Banerjee P. T., Le Tissier P., Stoye J. P.: Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus. *J. Virol.* 1998, 72, 9986-9991.
- van der Laan L. J., Lockey C., Griffith B. C., Frasier F. S., Wilson C. A., Onions D. E., Hering B. J., Long Z., Otto E., Torbett B. E., Salomon D. R.: Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature* 2000, 407, 90-94.
- Wilson C. A., Lacey S., Ritzhaupt A., Colon-Moran W., Yoshimura F. K.: Sequence analysis of porcine endogenous retrovirus long terminal repeats and identification of transcriptional regulatory regions. *J. Virol.* 2003, 77, 142-149.

Adres autora: mgr inż. Grzegorz Machnik, ul. Narcyzów 1, 41-200 Sosnowiec; e-mail: gmachnik@slam.katowice.pl

FERROGLIO E., ROSSI L., TRISCIUOGLIO A.: Muszyca wywołana przez *Cordylobia anthropophaga* u psa, który powrócił z tropików do Italii. (*Cordylobia anthropophaga* myiasis in a dog returning to Italy from a tropical country). *Vet. Rec.* 153, 330-331, 2003 (11)

Inwazja larwy *Cordylobia anthropophaga* występuje endemicznie w Afryce transaharyjskiej, Arabii Saudyjskiej i Omanie. U 10-letniego pudła po 3-tygodniowym pobycie w Senegalu wystąpiło silne swędzenie skóry koniczyn i podbrzusza, depresja i utrata łaknienia. Skóra była zaczerwieniona i występowały podskórne guzki o średnicy do 2 cm z otworkiem w części centralnej o średnicy 1-2 mm. Zmiany skórne pokrywał wyciek surowicy. Po naciśnięciu z guzka wydobywała się larwa muchy o długości 5-15 cm pokryta licznymi haczykami. Ogółem usunięto mechanicznie 32 larwy muchy *Cordylobia anthropophaga*. Psa leczono iwermektyną stosowaną 2 razy dziennie w iniekcji podskórnej w dawce 300 mg/kg przez 10 dni. W ciągu 7 dni leczenia usunięto z ciała psa 10 martwych larw muchy.