

Spumawirusy – zagadkowe retrowirusy

MAGDALENA MATERNIAK, JACEK KUŹMAK

Zakład Biochemii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Materniak M., Kuźmak J.

Spumaviruses – mysterious retroviruses

Summary

Spumaviruses belong to the family of Retroviridae, genus Spumavirus. They are also commonly known as foamy viruses or syncytial viruses because of inducing the spectacular cytopathic effect in tissue culture, which produces vacuolated “foamy” forms and the appearance of typical syncytia. Foamy viruses are widespread and have been isolated from many mammals, such as primates, pets and livestock animals. The resultant infection is persistent and infected individuals develop a strong antibody response. Although these viruses cause a strong cytopathic effect in cell cultures, they have never been linked to particular symptoms or pathological developments. During the last few years the research on spumaviruses has increased, mainly due to their possible zoonotic potential and thus a great deal of activities connected with the development of diagnostic assays and pathogenicity studies were carried out. This paper reviews the present stage of knowledge on spumaviruses found in humans and animals.

Keywords: spumaviruses, retroviruses

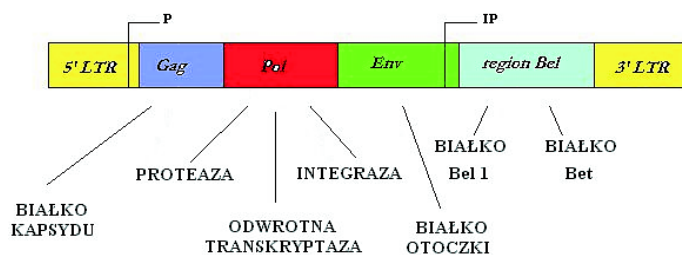
Spumawirusy opisano po raz pierwszy w 1954 r. jako czynnik wywołujący efekt cytopatyczny w hodowli komórek pochodzących z nerki małpy rezus (12), a dopiero w 1974 r. otrzymano pierwszy izolat wirusa z hodowli komórek raka nosogardzieli (1). W kolejnych latach cząstki wirusa wyizolowano od wielu gatunków naczelnych, tj.: ludzi, goryli, szympanów, pawianów, zielonych małp afrykańskich, ale również zwierząt gospodarskich, takich jak: koty, bydło czy konie. Za pomocą mikroskopu elektronowego spumawirusy wykryto również w tkankach lwów morskich, kóz, owiec i chomików (25, 27). Nazwa „spumawirusy” (*spuma* czyli piana) lub zamiennie używana „wirusy pienne” jest wynikiem występowania efektu cytopatycznego, w którym silnie zwakuolizowane wnętrza komórki przypominają pianę. Według aktualnie obowiązującego podziału spumawirusy klasyfikowane są w rodzaju *Spumavirus* rodziny *Retroviridae* (14). Wspólną cechą retrowirusów jest ich bezwzględna patogenność i wywoływanie zakażeń o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym. Wyjątek stanowią właśnie spumawirusy, którym dotąd, pomimo licznych badań, nie przypisano zdolności wywoływania określonej choroby czy chociażby charakterystycznych objawów zakażenia. Fakt ten zasługuje na szczególne podkreślenie z uwagi na to, że spumawirusy wykazują bardzo silny efekt cytopatyczny w hodowlach komórkowych *in vitro* w postaci fuzji sąsiadujących komórek i tworzenia wielojądrzastych syncytiów. Stąd także często używana nazwa „wirusy syncytialne”. Nieznana jest

przyczyna braku patogenności *in vivo* spumawirusów. Możliwe, że związane jest to z faktem, że genom spumawirusów wykazuje cechy inne niż u pozostałych retrowirusów, zbliżając je do tzw. pararetrowirusów. W ostatnich latach notuje się wzrost zainteresowania tą grupą wirusów, głównie z uwagi na to, że spumawirusy mogą odgrywać rolę kofaktorów dla zakażeń innymi retrowirusami (18). Przypuszcza się również, że mogą one posiadać określony potencjał zoonotyczny.

Celem opracowania jest przedstawienie najnowszego stanu wiedzy dotyczących zakażeń spumawirusami u ludzi i zwierząt.

Genom i wirion spumawirusów

Wiriony spumawirusów mają kształt sferyczny o średnicy 100-140 nm. Cechą, która odróżnia je od pozostałych retrowirusów, jest otoczka zbudowana z dwuwarstwowej lipidowej błony, w której gęsto zakotwiczone są glikoproteiny o charakterystycznym iglastym kształcie, długości ok. 15 nm. Gęstość dojrzałych cząstek wirusa w gradiencie sacharozy waha się od 1,16 do 1,18 g/cm³. Rdzeń wirusa stanowi nukleoid, który tworzy kompleks dwóch identycznych kopii RNA z białkami kapsydu. W skład wirionu wchodzi również: odwrotna transkryptaza i integraza (27). Genomy spumawirusów wyizolowanych od człowieka (HFV), małp (SFV), kotów (FFV), bydła (BFV) czy koni (EFV) wykazują dość szczególną, jak na retrowirusy, budowę. Stanowią je dwie duże (10-13 kbp) cząsteczki RNA kodujące, obok genów strukturalnych



Ryc. 1. Organizacja genomu spumawirusów

Objaśnienia: P – promotor, IP – wewnętrzny promotor

i funkcjonalnych (gag, pol, env), również dodatkowe geny regulatorowe zlokalizowane w tzw. regionie bel. U HFV zidentyfikowano trzy dodatkowe ramki odczytu (bel1, bel 2 i bel 3), a u pozostałych spumawirusów tylko dwie. W odróżnieniu od pozostałych retrowirusów genomy spumawirusów zawierają dodatkowo tzw. wewnętrzny promotor zlokalizowany blisko końca 3' genu env. Promotor ten, zaangażowany w proces replikacji wirusa, służy do transkrypcji genów regulatorowych z regionu bel. Po odpowiednim splicingu powstających transkryptów, w wyniku translacji w komórce akumulowane są białka regulatorowe: Bell (określane też jako: Taf, Tas, BF-ORF1) oraz Bet. Białko Bell jako transaktywator aktywuje promotor w obrębie LTR 5', co prowadzi do transkrypcji genów gag, pol i env. Różnice pomiędzy klasycznymi retrowirusami a spumawirusami dotyczą również budowy białka Gag. U tych ostatnich brak jest typowego cięcia polipeptydu i formowania trzech odrębnych białek, znanych jako matriks, kapsyd i nukleokapsyd. Natomiast w wyniku obróbki potranslacyjnej powstają tylko dwie formy, różniące się ciężarem, przy czym tylko formie cięższej przypisuje się udział w tworzeniu struktury nukleokapsydu (22).

Tropizm komórkowy

In vivo spumawirusy wykazują szeroki tropizm tkankowy, zarówno u gospodarzy homologicznych, jak i heterologicznych. Metodą kokultywacji cząstki wirusa wykryto w śledzionie, wątrobie, nerkach, płucach, śliniankach, mózgu i komórkach krwi zakażonych zwierząt, nigdy natomiast w surowicy krwi. Wykorzystując cytometrię przepływową i nested PCR ustalono, że wśród komórek krwi głównym rezerwuarem HFV u zakażonych ludzi są limfocyty CD8⁺ (22). Nie zidentyfikowano dotąd receptorów komórkowych rozpoznawanych przez spumawirusy, biorąc jednak pod uwagę szeroki tropizm komórkowy tych wirusów, receptory te są rozpowszechnione we wszystkich typach komórek (11). Wykazano również, że proces fuzji powierzchniowej glikoproteiny z receptorem komórkowym jest zależny od pH środowiska (24). Po wnikięciu do komórki na drodze endocytozy wiriony nie mogą być transportowane na drodze prostej dyfuzji, gdyż napotykają liczne przeszkody w postaci organelli komórkowych i białek, głównie cytoszkieletowych. Jak wynika z ostatnich badań, cząstki wirusa poruszają się

w komórce, wykorzystując sieć mikrotubul tworzących białkowy szkielet komórki oraz białko LC8. Co ciekawe, podobnie zachowują się we wczesnym etapie infekcji wirusy HIV i HTLV (11).

Doświadczenia *in vitro* z użyciem HFV wykazały, że może on zakażać komórki wszystkich kręgowców, od ludzkich po rybie. Wśród badanych typów komórek nie było żadnych opornych na infekcję (20). Jednak w zależności od typu komórek przebieg zakażenia może być ostry lub przewlekły. Ostry przebieg, prowadzący do lizy komórek, charakteryzuje się szybkim namnażaniem wirusa, wakuolizacją komórek i tworzeniem syncytiów, co obserwowano w fibroblastach, limfoblastach i komórkach mikrogleju. Najwyższe miano wirusa notuje się już po 72 godzinach od zakażenia (22). Zaobserwowano jednak, że niektóre ludzkie i mysie linie pochodzące z komórek hematopoetycznych nie ulegają lizie, a miano wirusa jest o wiele niższe niż w przypadku np. zakażonych fibroblastów (7, 8). Nie zdefiniowano dotąd wirusowych ani komórkowych czynników, które tłumaczyłyby taki przebieg zakażenia. Jako możliwą przyczynę ostrego przebiegu zakażenia przyjmuje się wzrost poziomu białka Bet, jednak nie jest to jednoznaczne, gdyż mutanty Bet również wywoływały przewlekłą infekcję (9, 22).

Transmisja zakażenia

Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, jaką drogą dochodzi do zakażenia. Wydaje się, że najbardziej prawdopodobne jest zakażenie przez ślinę, co potwierdzono izolacją cząstek BFV, SFV i FFV z wymazów gardłowych i nosowych zakażonych zwierząt (22). Pierwsze badania dotyczące dróg transmisji przeprowadzono u bydła, u którego zakażenie BFV ma charakter endemiczny (17). W przypadku, gdy niezakażone cielęta umieszczono razem z dorosłymi osobnikami zakażonymi BFV, swoiste przeciwciała stwierdzono u 35% badanych po 10 miesiącach i u 85% po 3 latach. Podobne wyniki dały badania pawianów żyjących w niewoli (6). Podobnie jak cielęta, nowo narodzone zdrowe pawiany posiadały przekazane przez matkę przeciwciała przeciw SFV. W ciągu 15 miesięcy życia 10% pawianów uległo zakażeniu SFV, zaś po osiągnięciu dojrzałości odsetek zakażonych zwierząt wynosił już 100%. Badania te wykazały również, że swoiste przeciwciała pojawiały się u młodych zwierząt jeszcze przed osiągnięciem przez nie dojrzałości płciowej, co wykluczało możliwość zakażenia drogą płciową. Dopelnieniem powyższych wniosków są dane uzyskane podczas badań nad rozprzestrzenieniem się kociego spumawirusa w populacji domowych i dzikich kotów (30). W przypadku domowych kotów stwierdzono stopniowy wzrost liczby zakażonych osobników wraz z wiekiem, natomiast nie stwierdzono różnic w zależności od płci. W badaniach tych odniesiono się do kociego wirusa niedoboru odporności (FIV), który jest przenoszony drogą śliny. W przypad-

ku FIV wyższy poziom zakażenia obserwowano w populacji samców (16%) niż samic (3%), przy czym najwyższy u niekastrowanych osobników (35%). Wiąże się to z występowaniem u nich zachowań agresywnych, co jest powszechnym sposobem transmisji FIV. Podążając tym tropem, przeanalizowano rozkład zakażeń FFV w populacji dzikich kotów. Okazało się, że liczba zakażonych samic jest prawie dwukrotnie wyższa niż zakażonych samców, co świadczy o tym, że przenoszenie FFV nie koreluje z agresywnymi zachowaniami samców czy zachowaniami seksualnymi, lecz raczej z typowo społecznymi, jak wzajemna pielęgnacja.

Patogenność

Od momentu odkrycia spumawirusów w latach 50. próbowano przypisać im wywoływanie konkretnych objawów chorobowych (tab. 1). Początkowo stosowano tylko jedną, wybraną metodę, co zaowocowało licznymi dodatnimi wynikami. W większości przypadków próby potwierdzenia tych wyników za pomocą innych metod nie powiodły się. Wyjątek stanowią przypadki miasteni. Wszystkie dodatnie wyniki zostały w tym przypadku potwierdzone kilkoma metodami, w tym PCR, jakkolwiek nie udało się wyizolować infekcyjnych cząstek wirusa z materiału pobranego od pacjentów. Jak więc wyjaśnić dodatni wynik PCR, który dla wielu badaczy stanowi ostateczne potwierdzenie zakażenia retrowirusowego? Cordonnier i wsp. (10) tłumaczą ten fakt amplifikacją kopii jakiegoś blisko spokrewnionego ze spumawirusami endogennego retrowirusa. W wielu badaniach mających na celu wykazanie patogennego potencjału spumawirusów wykorzystywano modele zwierzęce, zarówno w układach homologicznych, jak i heterologicznych. Eksperymentalne zakażenie naturalnych gospodarzy spumawirusami dawało odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw różnym białkom wirusowym. Poza pojedynczymi przypadkami zaburzenia pracy nerek, zapalenia stawów i przewlekłej neutrofilii u kotów zakażonych FFV, nie udało się przypisać spumawirusom żad-

Tab. 1. Zestawienie badań mających na celu udowodnienie patogennego potencjału spumawirusów (wg Meiering i Linial, 2001)

Choroba	Wyniki dodatnie/ próbki badane	Metody	Związek ze spumawirusami	Bibliografia
Zapalenie tarczycy	1/1	CC	N	Staneck i wsp., 1974
	5/8	CC, IFA, NAB	N	Staneck i wsp., 1975
	0/19	IFA, RIPA, WB, ELISA	-	Debans-Guillemain i wsp., 1992
	0/58	IFA, RIPA, WB, PCR	-	Schweizer i wsp., 1995
Choroba Gravesa	7/7	IFA	N	Wick i wsp., 1992
	19/29	SB, PCR	+	Lagaye i wsp., 1992
	0/41	SB, PCR	-	Schweizer i wsp., 1994
	5/99	PCR	-	Yanagawa i wsp., 1995
	0/45	ELISA, WB	-	Mahanke i wsp., 1992
	0/28	IFA, RIPA, WB, PCR	-	Schweizer i wsp., 1995
	13/24	PCR	+	Lee i wsp., 1998
Stwardnienie rozsiane	33/85	ELISA	N	Westarp i wsp., 1993
	0/11	CC, PCR	-	Svenningsson i wsp., 1992
	0/48	ELISA, WB	-	Mahanke i wsp., 1992
	2/60	ELISA	-	Lycke i wsp., 1994
	0/34	IFA	-	Rosener i wsp., 1996
Miastenia	1/1	WB	+	Saïb i wsp., 1994
	4/4	PCR, NAB	N	Liu i wsp., 1996
Syndrom chronicznego zmęczenia	0/41	ELISA, WB	-	Mahanke i wsp., 1992
	0/30	WB, IFA	-	Gow i wsp., 1992
Rodzinna gorączka śródziemnomorska	3/3	PCR, SB	+	Tamura i wsp., 1995
Głuchota	4/30	IFA	N	Pyykko i wsp., 1994

Objaśnienia: CC – kokultywacja; IFA – immunofluorescencja, NAB – test neutralizacji przeciwciał; RIPA – test radioimmunoprecypitacji; SB – Southern blotting; WB – Western blotting; N – brak potwierdzonych danych

nych objawów chorobowych (27, 28). Przeprowadzono również wiele testów z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych, zakażanych śródskórnym, dootrzewnowo i donosowo (22). Otrzymywano swoistą odpowiedź immunologiczną, zwykle o różnym nasileniu, w zależności od użytych gatunków zwierząt. W większości przypadków udawało się również potwierdzić obecność infekcyjnych cząstek wirusa przez kokultywację fragmentów tkanek zakażonych zwierząt z wrażliwymi komórkami lub obecność prowirusowego DNA reakcją PCR w większości narządów. Poza przejściową immunosupresję i brakiem produkcji interferonu, w żadnym z tych przypadków nie zaobserwowano objawów chorobowych. Bothe i wsp. (5) przeprowadzili interesujące badania z wykorzystaniem transgenicznych myszy posiadających niektóre geny spumawirusów, które rzucają nowe światło na patogeny potencjał tej grupy wirusów. Ekspresji białek wirusowych towarzyszyły silne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i mięśni poprzecznie prąż-

kowanych (ataksja, niedowład kończyn, ślepotą). Szczególnie zauważalna była ekspresja białka Bet, zaś ekspresja genów strukturalnych (gag, pol, env) korelowała z nasileniem objawów. Dlatego sugeruje się, że istnieje związek pomiędzy zakażeniami spumawirusami a etiologią przewlekłych chorób degeneracyjnych OUN (22, 27).

Diagnostyka zakażeń

Tradycyjną metodą potwierdzającą obecność spumawirusów jest kokultywacja *in vitro* zakażonych komórek z permissywną linią komórkową, najczęściej pochodzenia fibroblastycznego. Pojawienie się syncytiów i postępująca liza komórek stanowią dowód obecności wirusa w badanym materiale. Mikroskopia elektronowa pozwala obserwować proces postępującej wakuolizacji komórki i tworzenia się syncytiów oraz sam etap uwalniania cząstek wirusowych z zakażonej komórki. Do potwierdzenia obecności białek spumawirusowych w hodowlach komórkowych służy również mikroskopia fluorescencyjna, a w tkankach immunohistochemia. Dzięki poznaniu w ostatnich latach sekwencji genomów kilku gatunków spumawirusów możliwe stało się udoskonalenie diagnostyki zakażeń tymi wirusami. Nowe testy opierają się na metodach biologii molekularnej i immunoenzymatycznych. Ich zaletą jest możliwość potwierdzenia bądź wykluczenia zakażenia na podstawie materiału pochodzącego od konkretnego osobnika, bez konieczności kokultywacji *in vitro*. Ważną grupę stanowią metody serologiczne idealne do badań skryningowych. Opracowano liczne testy oparte na metodzie ELISA, western blotting czy radioimmunoprecypitacji służące do wykrywania w surowicach badanych osobników przeciwciał skierowanych przeciw konkretnym antygenom wirusowym. Jako antygeny wykorzystuje się tu rekombinowane białka określonego gatunku spumawirusa (21, 29). Bardzo ważną metodą pozwalającą na szybkie potwierdzenie lub wykluczenie obecności prowirusa w genomowym DNA badanego osobnika jest metoda PCR i hybrydyzacja. Z uwagi na wykorzystanie w reakcji specyficznych starterów i sond molekularnych, projektowanych na podstawie sekwencji konkretnych genów wirusowych, metody te są bardzo czułe i specyficzne (19, 23).

Zoonotyczny potencjał spumawirusów

W 1971 r. Achong i wsp. (1) otrzymali izolat spumawirusa z limfoblastoidalnych komórek pacjenta chorego na raka nosogardzieli, pochodzącego z Kenii. Izolat ten określono mianem ludzkiego spumawirusa (human foamy virus – HFV) i wykorzystywano jako szczep laboratoryjny w dalszych badaniach. Wkrótce stwierdzono, że szczep ten jest blisko spokrewniony ze szczepem izolowanym od szympanów. Istniały również przypuszczenia, że izolat ludzki jest wariantem małpiego, nie zaś odrębnym gatunkiem (13). Potwierdzenie tego przyniosło porównanie sekwencji

genomów obu izolatów, wykazujące blisko 97% homologii sekwencji aminokwasowych białka Pol, nie pozostawiające żadnych wątpliwości co do małpiego pochodzenia izolatu otrzymanego z materiału ludzkiego (22). Pochodzenie pacjenta z terenów, gdzie małpy żyją w sąsiedztwie osad ludzkich i stanowią powszechny materiał łowiecki jest dodatkowym potwierdzeniem odzwierzęcego pochodzenia tej infekcji. Przeprowadzono liczne badania mające na celu określenie rozprzestrzenienia zoonotycznych infekcji małpimi szczepami spumawirusów w środowisku naturalnym. Badania objęły grupy ludzi szczególnie narażonych na ryzyko zakażeń z uwagi na bliski kontakt z małpami, tj. myśliwych, lekarzy weterynarii i opiekunów małp w ogrodach zoologicznych. Próbkę pobrane od myśliwych zbadano za pomocą testu RIPA i techniki PCR, jednak żadna z nich nie dała wyniku pozytywnego (15). Materiał pochodzący od lekarzy weterynarii i opiekunów zwierząt zbadano natomiast za pomocą metody PCR i kokultywacji z komórkami permissywnymi (3, 16, 26). Tylko w 1,3% badanych przypadków potwierdzono obecność wirusa, przy czym każda z tych osób doznała w przeszłości obrażeń zadanych przez małpy. W żadnym z badanych przypadków nie zaobserwowano objawów chorobowych, transmisji wirusa drogą płciową czy zakażenia członków rodziny (22). Badania te wykazały, że transmisja wirusa z małpy na człowieka zachodzi rzadko i w konkretnych okolicznościach (agresywne zachowania zwierząt). Ostatnie badania przeprowadzone przez Wolfe i wsp. (31) nie są już tak optymistyczne. Kiedy zbadano 1099 próbek pochodzących od mieszkańców kilku rolniczych regionów Kamerunu, którzy narażeni byli na kontakt z krwią, mięsem i skórą różnych gatunków małp, u 1% wykazano obecność różnych małpich szczepów spumawirusów. Brak dowodów na patogenność spumawirusów nie wyklucza jednak możliwości ich adaptacji i ewolucji w tym kierunku. Autorzy tych badań zwracają uwagę na niebezpieczeństwo rozprzestrzenienia zakażeń spumawirusowych w całej Afryce, a nawet poza nią przez banki krwi i narządów oraz żywności pochodzenia zwierzęcego.

Realne niebezpieczeństwo zakażenia małpim szczepem spumawirusa poza terytorium Afryki dotyczy właściwie tylko pracowników laboratoriów i opiekunów małp. Zagrożenie mogą jednak stanowić spumawirusy zakażające gatunki zwierząt gospodarskich, takich jak: bydło, konie oraz towarzyszących (koty), tym bardziej że infekcje tym rodzajem wirusów są wśród nich szeroko rozpowszechnione. Przyjmuje się, że 30-70% dorosłych krów i kotów jest serologicznie dodatnich; dane dotyczące rozprzestrzenienia końskiego spumawirusa nie są znane. Infekcyjne cząstki różnych gatunków spumawirusów obecne są w ślinie kotów, koni i bydła, a także w mleku oraz prawdopodobnie w mięsie (2). Przypuszczalnie obecne mogą być w produktach medycznych lub kosmetycznych przygotowanych z materiału biologicznego pochodzenia bydłocę-

go (4). Stwarza to duże zagrożenie dla konsumentów, rzeźników oraz właścicieli tych zwierząt, zwłaszcza dzieci, u których układ immunologiczny nie jest w pełni rozwinięty. Jednak dotąd nie ma żadnych dowodów na odzwierzęcy charakter zakażeń ludzi kocim, bydłym czy końskim spumawirusem. Możliwość zaistnienia tego faktu jest jednak prawdopodobna. Udowodniona zdolność pokonywania bariery międzygatunkowej spumawirusów pochodzących od różnych gatunków naczelnych, ubikwitalny charakter zakażeń spumawirusami, wykorzystywanie w technologiach medycznych materiałów pochodzenia zwierzęcego, ksenotransplantacje to dostateczna podstawa do przyjęcia takiej hipotezy.

Podsumowanie

Spumawirusy, mimo licznych badań zmierzających do poznania mechanizmu ich działania, nadal stanowią zagadkę i wyzwanie dla naukowców. W przeciwieństwie do innych retrovirusów uznawane są do tychczas za wirusy niepatogenne. Intryguje jednak fakt, że w większości przypadków wirus tak silnie cytopatyczny w warunkach *in vitro*, jest dobrze tolerowany *in vivo*. Nie wyklucza się udziału spumawirusów w rozwoju przewlekłych chorób degeneracyjnych. Wirusy syncytialne wykazują również zdolność do pokonywania bariery międzygatunkowej, co w przypadku np. HIV doprowadziło do uwolnienia patogennego potencjału wirusa niegroźnego dla naturalnego gospodarza. Szczególną uwagę należałoby zatem zwrócić na opracowanie szybkich i czułych testów pozwalających na wykrycie wirusa wszędzie tam, gdzie może dojść do odzwierzęcego zakażenia człowieka (zwierzęta, produkty żywnościowe i medyczne pochodzenia zwierzęcego, ksenotransplantacje narządów) lub transmisji wirusa z człowieka na człowieka (banki krwi). Z drugiej strony, szeroki tropizm komórkowy spumawirusów i brak potwierdzonej patogenności czyni je potencjalnymi narzędziami terapii genowej w oparciu o wektory, konstruowane na bazie klonów molekularnych spumawirusów (28). Niezbędne stają się zatem dalsze badania zmierzające do dokładnego poznania mechanizmów infekcji spumawirusowych.

Piśmiennictwo

- Achong B. G., Mansell W. A., Epstein M. A., Clifford P.: An unusual virus in cultures from a human nosopharyngeal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1971, 46, 299-307.
- Amborsky G., Lo J., Seger C.: Serological detection of multiple retroviral infectious in cattle; bovine leukemia virus, bovine syncytial virus and bovine visna virus. *Vet. Microbiol.* 1989, 20, 247-253.
- Anon.: Nonhuman primate spumavirus infections among persons with occupational exposure-united States. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1997, 46, 129-131.
- Bastone P., Truyen U., Löchelt M.: Potential of zoonotic transmission of non-primate foamy viruses to humans. *J. Vet. Med. B* 2003, 50, 417-423.
- Bothe K., Aguzzi A., Lassmann H., Rethwilm A., Horak I.: Progressive encephalopathy and myopathy in transgenic mice expressing human foamy virus genes. *Science* 1991, 253, 555-557.
- Broussard S. R., Comuzzie A. G., Leighton K. L., Leland M. M., Whitehead E. M., Allan J. S.: Characterization of new simian foamy viruses from African nonhuman primates. *Virology* 1997, 237, 349-359.
- Brown P., Moreau-Dubois M. C., Gajdusek D. C.: Persistent asymptomatic infection of the laboratory mouse by simian foamy virus type 6: a new model of retrovirus latency. *Arch. Virol.* 1982, 71, 229-23420.
- Brown P., Nemo G., Gajdusek D. C.: Human foamy virus: further characterization, seroepidemiology, and relationship to chimpanzee foamy viruses. *J. Infect. Dis.* 1978, 137, 421-427.
- Callahan M. E., Switzer W. M., Mathews A. L., Roberts B. D., Heneine W., Folks T. M., Sandstrom P. A.: Persistent zoonotic infection of a human with simian foamy virus in the absence of an intact orf-2 accessory gene. *J. Virol.* 1999, 73, 9619-9624.
- Cordonnier A., Casella J. F., Heidmann T.: Isolation of novel human endogenous retrovirus-like elements with foamy virus-related pol sequence. *J. Virol.* 1995, 69, 5890-5897.
- Delelis O., Lehmann-Che J., Saïb A.: Foamy viruses – a world apart. *Curr. Op. Microbiol.* 2004, 7, 400-406.
- Enders J., Peebles T.: Propagation in tissue culture of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. Biol. Med.* 1954, 86, 277-287.
- Epstein M. A., Achong B. G., Ball G.: Further observations on a human syncytial virus from a nosopharyngeal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1974, 53, 681-688.
- Fauquet C. M., Mayo M. A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L. A. (eds): *Virus Taxonomy, VIIIth Report of the ICYV.* Elsevier/Academic Press, London 2004.
- Goepfert P. A., Ritter Jr. G., Peng X., Gbakima A. A., Zhang Y., Mulligan M. J.: Analysis of west African hunters for foamy virus infections. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1996, 12, 1725-1730.
- Heneine W., Switzer W. M., Sandstrom P., Brown J., Vedapuri S., Schable C. A., Khan A. S., Lerche N. W., Schweizer M., Neumann-Haefelin D., Chapman L. E., Folks T. M.: Identification of a human population infected with simian foamy viruses. *Nat. Med.* 1998, 4, 403-407.
- Johnson R. H., Rosa R. de la, Abher I., Kertayadanya I. G., Entwistle K. W., Fordyce G., Holroyd R. G.: Epidemiological studies of bovine spumavirus. *Vet. Microbiol.* 1988, 16, 25-33.
- Keller A., Garret E., Cullen B.: The Bel-1 protein of human foamy virus activates human immunodeficiency virus type 1 gene expression via novel DNA target site. *J. Virol.* 1995, 66, 3946-3949.
- Khan A. S., Sears J. F., Muller J., Galvin T. A., Shahabuddin M.: Sensitive assays for isolation and detection of simian foamy retroviruses. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37, 2678-2686.
- Linial M. L.: Why aren't foamy viruses pathogenic? *Trends Microbiol.* 2000, 8, 284-289.
- Mahnke C., Löchelt M., Bannert H., Flugel R. M.: Specific enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to the human spumavirus. *J. Virol. Meth.* 1990, 29, 13-22.
- Meiering Ch. D., Linial M. L.: Historical perspective of foamy viruses epidemiology and infection. *Clinic. Microbiol. Rev.* 2001, 14, 165-176.
- Pamba R., Jeronimo C., Archambault D.: Detection of bovine retrospumavirus by the polymerase chain reaction. *J. Virol. Meth.* 1999, 78, 199-208.
- Picard-Maureau M., Jarmy G., Berg A., Rethwilm A., Lindemann D.: Foamy virus envelope glycoprotein – mediated entry involves a pH-dependent fusion process. *J. Virol.* 2003, 77, 4722-4730.
- Saïb A.: Non-primate foamy viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2003, 277, 197-211.
- Schweizer M., Falcone V., Gange J., Turek R., Neumann-Haefelin D.: Simian foamy virus isolated from an accidentally infected human individual. *J. Virol.* 1997, 71, 4821-4824.
- Webster R. G., Granoff A.: *Encyclopedia of virology vol. 1.* Academic Press 1994.
- Weikel J., Löchelt M., Truyen U.: Demonstration of feline foamy virus in experimentally infected cats by immunocytochemistry. *J. Vet. Med. A* 2003, 50, 415-417.
- Winkler I. G., Löchelt M., Levesque J.-P., Bodem J., Flügel R. M., Flower R. L. P.: A rapid streptavidin-capture ELISA specific for the detection of antibodies to feline foamy virus. *J. Immunol. Meth.* 1997, 207, 69-77.
- Winkler I. G., Löchelt M., Flower R. L. P.: Epidemiology of feline foamy virus and foamy immunodeficiency virus infections in domestic and feral cats: a seroepidemiological study. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37, 2848-2851.
- Wolfje N. D., Switzer W., Carr J. K., Bhullar V. B., Shanmugan V., Tamoufe U., Prosser A. T., Tomiro J. N., Wright A., Mpoudi-Ngole E., McCutchan F. E., Brix D. L., Folks T. M., Burke D. S., Heneine W.: Naturally acquired simian retrovirus infection in central African hunters. *Lancet* 2004, 363, 932-937.

Adres autora: prof. dr hab. Jacek Kuźmak, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy