

Udział wirusów TT w klinicznej postaci choroby o etiologii wieloczynnikowej, ze szczególnym uwzględnieniem świń

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSAK

Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Truszczyński M., Pejsak Z.

Participation of TT viruses in the clinical form of diseases of multifactorial etiology with particular reference to swine

Summary

This article is a review of recently published papers dealing with the possible participation of TT viruses in the multifactorial etiology of disease syndromes, particularly in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) of swine. The information concerning the taxonomy of these viruses is presented. The virus strain of this group was demonstrated for the first time in 1997 in a human in Japan and was called TTV in reference to the initials of his name. Recently the International Committee of Taxonomy of Viruses has established a new meaning of TT, namely Torque teno virus, deriving from the Latin terms “torque” meaning “necklace” and “tenuis” meaning “thin”. These terms were chosen to reflect the shape of the TTV genome. TTV was classified to the Anellovirus genus of the Circoviridae family. It was stated that there is no evidence of a link between TTV infection of humans and specific diseases. The same was true in relation to infection of cattle, sheep, chickens, dogs, cats and swine infected by other TTV strains, specific in its replication for a particular species of animals. The following text deals particularly with the last mentioned species. Globally TTV infection is widely spread in pigs. Animals, among them pigs, remain infected and even viremic for years without any apparent negative effects. However, in coinfection with porcine circovirus type 2 (PCV2), being the main etiological factor of PMWS, TTV may possibly contribute to the development of the clinical course of the disease. This is more evident in gnotobiotic pigs. In case of an infection exclusively with TTV in gnotobiotic pigs no clinical symptoms occur. However post mortem pathological changes including thymic atrophy, glomerulonephropathy and modest lymphocytic to histiocytic infiltrates in the liver are found. Summarizing, research concerning the role of TTV in the multifactorial etiology of disease syndromes needs to be continued.

Keywords: Torque teno virus, pathogenicity, swine

Od kilku zaledwie lat pojawiają się dość liczne publikacje, których celem jest określenie ewentualnego udziału wirusów *Torque Teno* (TTV) w wywoływaniu chorób człowieka i zwierząt domowych, o etiologii wieloczynnikowej, z główną w niej rolą innych wirusów i/lub bakterii warunkowo chorobotwórczych. Ze względu na brak na ten temat danych w polskim piśmiennictwie uznano za uzasadnione zebranie w artykule przeglądowym dotychczasowych informacji łączących się z tym problemem, koncentrując się na obserwacjach i wynikach doświadczeń odnoszących się do trzody chlewnej.

W 1997 r. badacze japońscy zidentyfikowali nieznany wirus, występujący w osoczu człowieka z zapaleniem wątroby (20). Określili go literami TT, które stanowiły inicjały imienia i nazwiska pacjenta, u którego stwierdzono wspomniany drobnoustrój. Został zaliczony do rodziny *Circoviridae* i rodzaju *Circovirus* (18). W 2005 r. Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów zaproponował inne znaczenie dla TT w nawiązaniu do ustano-

wionej nowej nazwy tego drobnoustroju: „*Torque teno virus*”, gdzie *torque*, z łaciny, znaczy naszyjnik, a *tenuis* – cienki lub smukły. Wyrazy te odnoszą się do kształtu genomu TTV (23). Najpierw podana klasyfikacja wirusa została utrzymana. Następnie decyzją wymienionego Komitetu przeniesiono go z rodzaju *Circovirus* do rodzaju *Anellovirus*, również należącego do rodziny *Circoviridae* (6). Jest jednoniciowym (single stranded, ss), bezotoczkowym wirusem DNA, z trzema pojedynczymi otwartymi ramkami odczytu ORF.

Występujący u człowieka TTV okazał się ubikwitalny i nie związany z określoną jednostką chorobową jako jedyny czynnik etiologiczny. Występował natomiast jako drobnoustrój towarzyszący różnym schorzeniom człowieka albo też u osobników nie wykazujących żadnych zaburzeń w zdrowiu. Jego szczepy charakteryzują się dużą różnorodnością genetyczną i reprezentują liczne grupy genetyczne (5). Mimo tych różnic są ściśle związane z występowaniem u człowieka, a nie również u innych gatun-

ków kręgowców. Różnią się od szczepów grup genetycznych TTV wyosobnionych od świń, drobiu, bydła i owiec (11, 14) oraz od psów i kotów (22). Te zbiory szczepów w ramach grup genetycznych, podobnie jak w przypadku człowieka, mimo różnic genetycznych między tymi grupami, obejmują szczepy powiązane specyficznie z wymienionymi gatunkami zwierząt.

Dodać należy, że niektóre szczepy świńskiego TTV okazały się genetycznie spokrewnione z ludzkimi szczepami TTV. Jednak potwierdzono, że również one są gatunkowo specyficzne dla świń, wykazując jedynie ograniczoną zdolność replikacji u innych gatunków (21). Niemniej, zdaniem Bigarré i wsp. (7) ryzyko odzwierzęcej infekcji dla człowieka nie może być wykluczone.

Kolejne informacje dotyczą występujących u świń TTV w powiązaniu z poodсадzeniowym, wielonarządowym zespołem wyniszczającym (postweaning multisystemic wasting syndrome, PMWS). Za wiodący czynnik etiologiczny tej choroby uznany został świński cirkowirus typu 2 (porcine circovirus type 2, PCV2) (24). Rozwój klinicznej postaci PMWS wymaga jednak w warunkach terenowych lub laboratoryjnych zakażenia świń dodatkowo wirusem PRRS, parwowirusem świń PPV, względnie innymi, mniej lub bardziej zidentyfikowanymi drobnoustrojami (2-4, 8). Wykazano też, że nawet prosięta gnotobiotyczne szczególnie wrażliwe na infekcje drobnoustrojami o niskiej zjadliwości, zakażone wyłącznie wirusem PCV2 nie rozwijały objawów klinicznych (13). Natomiast, gdy podano im homogenaty tkanek prosiąt, które przed śmiercią chorowały na PMWS, zawierające PCV2 i świński parwowirus (PPV) lub PRRSV, to wtedy udawało się wywołać kliniczny przebieg wymienionego zespołu chorobowego. Ustalono następnie, że bez udziału PCV2 nie można wywołać PMWS, stąd jego uznana rola w etiologii tego zespołu chorobowego, lecz rozwój jego postaci klinicznej wymaga dodatkowej infekcji innymi gatunkami wirusów.

W nawiązaniu do przedstawionych danych, przedmiotem badań w odniesieniu do chorób o etiologii wieloczynnikowej świń, a zwłaszcza PMWS, stały się występujące u tego gatunku wirusy TT, które bez udziału innych patogenów nie są chorobotwórcze. Chodziło o ustalenie, czy podobnie jak wirusy PRRS lub PP, posiadają one właściwości przyczyniania się swoją obecnością i zdolnością replikacji w organizmie zakażonego zwierzęcia do generowania klinicznego przebiegu choroby, której głównym czynnikiem etiologicznym jest inny drobnoustrój (czyli w tym przypadku PCV2).

Stosując PCR specyficzne dla I grupy genetycznej świńskich szczepów TTV stwierdzono ich występowanie wśród pogłowia trzody chlewnej w Kanadzie, Chinach, Korei, Hiszpanii, Francji, Tajlandii i USA u 33-100% zwierząt badanych stad świń (17). Analiza sekwencji nukleotydów genomu dowiodła identyczności szczepów w granicach 71-100% (7, 11, 17). Szczepy świńskie TTV, podobnie jak ludzkie, wykazały zatem znaczny stopień genetycznej różnorodności, co też dawało podstawę do utworzenia grup genetycznych właściwych świni. Dodatkowo, analogicznie jak w odniesieniu do człowieka, często jedna świnka była równocześnie zakażona przez szczepy, w tym występujące w róż-

nych narządach, co najmniej dwóch różnych grup genetycznych. Wskazano na brak związku określonych świńskich grup genetycznych TTV z regionem geograficznym (7, 17, 19).

Przy utrzymującym się poglądzie o niechorobotwórczości dla świń występujących u tego gatunku szczepów TTV ich rola w koinfekcji z innymi drobnoustrojami nie jest do końca jasna. Za takim udziałem przemawiają następujące publikacje (12, 13). Stwierdzono w nich, że w przypadku PCV2, będącego czynnikiem etiologicznym PMWS, zakażenie szczepami TTV wpływa na pogłębienie obrazu chorobowego. Natomiast inni badacze (11) wyrażali pogląd o niedysponowaniu jednoznaczными dowodami o zagrożeniu zdrowia świń ze strony TTV w powiązaniu z innymi drobnoustrojami warunkowo chorobotwórczymi, w tym z PCV2.

Martelli i wsp. (15) zwrócili uwagę na niedysponowanie bardziej kompletnymi danymi, dotyczącymi epidemiologii infekcji wywoływanych przez TTV w obrębie stad i między stadami trzody chlewnej. W podjętych w związku z tym badaniach wykazali, że infekcje wywołane przez TTV były częstsze w stadach tuczników (40,1%) niż w stadach ferm o cyklu zamkniętym (11%). Różnica ta może być, ich zdaniem, związana z częstszym występowaniem TTV wśród prosiąt odsadzonych, wprowadzanych następnie do tuczarni. Tam przez kontakt dochodzi do dalszego rozprzestrzenienia infekcji. Obserwacja dotycząca znacząco wyższego odsetka występowania infekcji u świń odsadzonych (57,4%) niż u tuczników (22,9%) w stadach tuczu może sugerować, że młodsze świnki mogą być bardziej wrażliwe na zakażenie TTV niż świnki starsze, u których w miarę wieku infekcja zanika. Inne czynniki uwzględnione w omawianej pracy (15), jak wielkość stada, poziom ogólnej higieny i bioasekuracji, nie wydawały się mieć wpływu na częstość infekcji TTV u świń.

Ubikwitarność infekcji TTV u świń i brak jej koncentracji w określonych regionach nasunęły przypuszczenie, że ogólnosiwiatowe rozprzestrzenienie tych wirusów mogło nastąpić za pośrednictwem zanieczyszczonych nimi szczepionek (17). Jednak hipoteza ta wydaje się sprzeczna z heterogenicznością genomu szczepów poszczególnych grup genetycznych TTV, zidentyfikowanych u świń w różnych miejscach kuli ziemskiej (11, 15, 19). Mimo to nie można wykluczyć roli szczepionek w rozprzestrzenianiu się TTV wśród pogłowia świń. Biopreparaty te bywają zanieczyszczone tymi drobnoustrojami.

Badacze hiszpańscy (16) stwierdzili, stosując nested PCR, występowanie szczepów TTV u dzików, czyli dodatkowego dla świń rezerwuaru tych drobnoustrojów. Szczepy grupy I stwierdzono u 58% badanych zwierząt, a grupy II u 66%. W nasieniu dzików i świń domowych również zidentyfikowano występowanie szczepów TTV wymienionych grup. Jednakże uznano, że nie stanowi to przeciwwskazań do jego wykorzystywania w rozrodzie (10).

W poszukiwaniu argumentów za lub przeciw wspomaganemu przez TTV infekcji PCV2 w wywoływaniu PMWS należy przytoczyć wcześniejsze poglądy dotyczące chorobotwórczości dla świń tego drugiego. Uważany

był przez długi czas za niechorobotwórczy. Dopiero wyniki stosunkowo niedawnych publikacji (1-4) wykazały jego patogenność. Nie można wykluczyć, że przyszłe prace, które będą dotyczyły wspierającego działania ze strony TTV wirusa PCV2 w wywoływaniu PMWS zakończą się podobnym rezultatem. Za takim poglądem przemawia publikacja Kekarainen i wsp. (11). Jako pewne wskazanie w tym kierunku może być zawarte tam stwierdzenie, że świnie z PMWS są częściej nosicielami TTV niż świnie, u których ten zespół chorobowy nie występuje.

W związku z istniejącymi niejasnościami, co do chorobotwórczości dla świń TTV, wynikającymi z badań przy użyciu świń konwencjonalnych, wykonano ostatnio szereg prac, posługując się prosiętami gnotobiotycznymi, a więc maksymalnie wrażliwymi na infekcje wywołane nawet przez drobnoustroje o niskiej patogenności. W tych ramach celem pracy Ellisa i wsp. (9) było określenie, czy szczep I grupy genetycznej świńskiego TTV może przyczynić się do rozwoju postaci klinicznej PMWS lub potencjonować chorobę kliniczną, wywołaną przez PCV2. U 6 prosiąt spośród 12 prosiąt gnotobiotycznych, zakażonych wymienionym szczepem TTV przed podaniem PCV2, rozwinął się ostro przebiegający PMWS. Żadne prosię zakażone wyłącznie tym szczepem lub PCV2 nie zachorowało z objawami klinicznymi choroby. Uzyskane wyniki przemawiały zatem za wspierającym udziałem świńskich szczepów TTV w wywoływaniu PMWS.

Wykonane, również przy użyciu prosiąt gnotobiotycznych, badania Krakowki i Ellisa (12) wykazały, podobnie jak w wyżej cytowanej publikacji, że żadne spośród prosiąt zakażonych wyłącznie szczepem TTV I grupy genetycznej nie rozwinęło klinicznych objawów chorobowych. Natomiast pośmiertnie badaniami anatomo- i histopatologicznymi stwierdzono międzyzrakowe zapalenie płuc, zanik tkanki grasicy, glomerulonefropatię oraz małego stopnia limfocytarne i histocytarne infiltraty w wątrobie. Zmiany te nie występowały u prosiąt grupy kontrolnej, zaszczepionych takimi samymi homogenatami, jak stosowane u świń doświadczalnych, ale nie zawierającymi TTV. We wnioskach cytowani autorzy stwierdzili, że świński TTV I grupy genetycznej można było pasażować na prosiętach gnotobiotycznych i że ta infekcja powodowała wymienione zmiany, bez udziału innych drobnoustrojów.

W podsumowaniu omówionych w niniejszej publikacji wyników piśmiennictwa, dotyczących określenia właściwości chorobotwórczych świńskich TTV, można sformułować pogląd, że są one niechorobotwórcze dla świń konwencjonalnych, a wykazanie ich udziału w koinfekcjach i chorobie z innymi wirusami wymaga dalszych potwierdzeń. Natomiast rezultaty uzyskane w doświadczeniach na prosiętach gnotobiotycznych mogą przemawiać za nieznacznego stopnia udziałem TTV w potencjonowaniu infekcji powodowanej przez PCV2, chociaż w mniejszym stopniu niż ma to miejsce w przypadku PRRSV lub PPV. Wyniki te dowodzą też możliwości samodzielnego, bez udziału innych drobnoustrojów, wywoływania przez TTV zmian histopatologicznych u prosiąt o szczególnie dużej wrażliwości na infekcję, jakimi są prosięta gnotobiotyczne.

Piśmiennictwo

- Allan G. M., Ellis J. A.: Porcine circoviruses: a review. *J. Vet. Dian. Incest.* 2000, 12, 3-14.
- Allan G. M., Kennedy S., McNeilly F., Foster J. C., Ellis J. A., Krakowka S., Meehan B. M., Adair B. M.: Experimental reproduction of severe wasting disease by co-infection of pigs with porcine circovirus and porcine parvovirus. *J. Comp. Pathol.* 1999, 121, 1-11.
- Allan G. M., McNeilly F., Ellis J., Krakowka S., Meehan B., McNair I., Walker I., Kennedy S.: Experimental infection of colostrum deprived piglets with porcine circovirus 2 (PCV2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) potentiates PCV2 replication. *Arch. Virol.* 2000, 145, 2421-2429.
- Allan G. M., McNeilly F., Meehan B., Kennedy S., Johnston D., Ellis J., Krakowka S., Fossum C., Watrang E., Wallgren P.: Reproduction of PMWS with a 1993 Swedish isolated of PCV-2. *Vet. Rec.* 2002, 150, 255-256.
- Bendinelli M., Pistello M., Maggi F., Fornai C., Frezer G., Vatteroni L.: Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001, 14, 98-112.
- Biagini P., Todd D., Bendinelli M., Hino S., Mankertz A., Mishiro S., Niel C., Okamoto H., Raidal S. R., Ritchie B. W.: Anellovirus, [w:] Rauquet C. M., Mayo M. A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L. A. (eds), *Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Academic Press, London 2005, 335-341.
- Bigarré L., Beven V., de Boissésion C., Grasland B., Rose N., Biagini P., Jestin A.: Pig anelloviruses are highly prevalent in swine herds in France. *J. Gen. Virol.* 2005, 85, 631-635.
- Bolin S. R., Stoffregen W. C., Nayar G. P. S., Hamel A. L.: Postweaning multisystemic wasting syndrome induced after experimental inoculation of cesarean-derived, colostrums-deprived piglets with type 2 porcine circovirus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2001, 13, 185-194.
- Ellis J. A., Allan G., Krakowka S.: Effect of coinfection with genogroup 1 porcine torque teno virus on porcine circovirus type 2-associated postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2008, 69, 1608-1614.
- Kekarainen T., López-Soria S., Segalés J.: Detection of swine Torque teno virus genogroups 1 and 2 in boar sera and semen. *Theriogenology* 2007, 68, 966-971.
- Kekarainen T., Sibila M., Segalés J.: Prevalence of swine Torque teno virus in post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS)-affected and non-PMWS-affected pigs in Spain. *J. Gen. Virol.* 2006, 87, 833-837.
- Krakowka S., Ellis J. A.: Evaluation of the effects of porcine genogroup 1 torque teno virus in gnotobiotic swine. *Am. J. Vet. Res.* 2008, 69, 1623-1629.
- Krakowka S., Ellis J. A., Meehan B., Kennedy S., McNeilly F., Allan G. A.: Viral wasting syndrome of swine: experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic swine by coinfection with porcine circovirus 2 and porcine parvovirus. *Vet. Pathol.* 2000, 37, 254-263.
- Leary T. P., Erker J. C., Chalmers M. L., Desai S. M., Mushahwar I. K.: Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals. *J. Gen. Virol.* 1999, 80, 2115-2120.
- Martelli F., Caprioli A., Di Bartolo I., Cibin V., Pezzotti G., Ruggeri M., Ostanello F.: Detection of swine torque teno virus in Italian pig herds. *J. Vet. Med.* 2006, B53, 234-238.
- Martínez L., Kekarainen T., Sibila M., Ruiz-Fons F., Vidal D., Gortázar C., Segalés J.: Torque teno virus (TTV) is highly prevalent in the European wild boar (*Sus scrofa*). *Vet. Microbiol.* 2006, 118, 223-229.
- McKeown N. E., Fenaux M., Halbur P. G., Meng X. J.: Molecular characterization of porcine TT virus, an orphan virus, in pigs from six different countries. *Vet. Microbiol.* 2004, 104, 113-117.
- Miyata H., Tsunoda H., Kazi A., Hamada A., Khan M. A., Murakami J., Kamahora T., Shiraki K., Hino S.: Identification of a novel GC-Rich 113-nucleotide region to complete the circular, singlestranded DNA genome of TT virus, the first human circovirus. *J. Virology* 1999, 73, 3582-3586.
- Niel C., Diniz-Mendes L., Devalle S.: Rolling-circle amplification of Torque teno virus (TTV) complete genomes from human and swine sera and identification of a novel swine TTV genogroup. *J. Gen. Virol.* 2005, 86, 1343-1347.
- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K., Yoshizawa H., Miyakawa Y., Mayumi M.: A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1997, 241, 92-97.
- Okamoto H., Nishizawa T., Tawara A., Peng Y., Takahashi M., Kishimoto J., Tanaka T., Miyakawa Y., Mayumi M.: Species-specific TT viruses in humans and nonhuman primates and their phylogenetic relatedness. *Virology* 2000, 277, 368-378.
- Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T., Tawara A., Fukai K., Muramatsu U., Naito Y., Yoshikawa A.: Genomic characterization of TT virus (TTV) in pigs, cats and dogs and their relatedness with species-specific TTV in primates and tupaia. *J. Gen. Virol.* 2002, 83, 1291-1297.
- Todd D., Bendinelli M., Biagini P., Hino S., Mankertz A., Mishiro S., Niel C., Okamoto H., Raidal S., Ritchie B. W., Teo C. C.: *Virus Taxonomy. VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Academic Press, London 2005, 335-341.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Poodsadzeniowy, wielonarządowy zespół wyniszczający świń. *Medycyna Wet.* 2007, 63, 499-502.