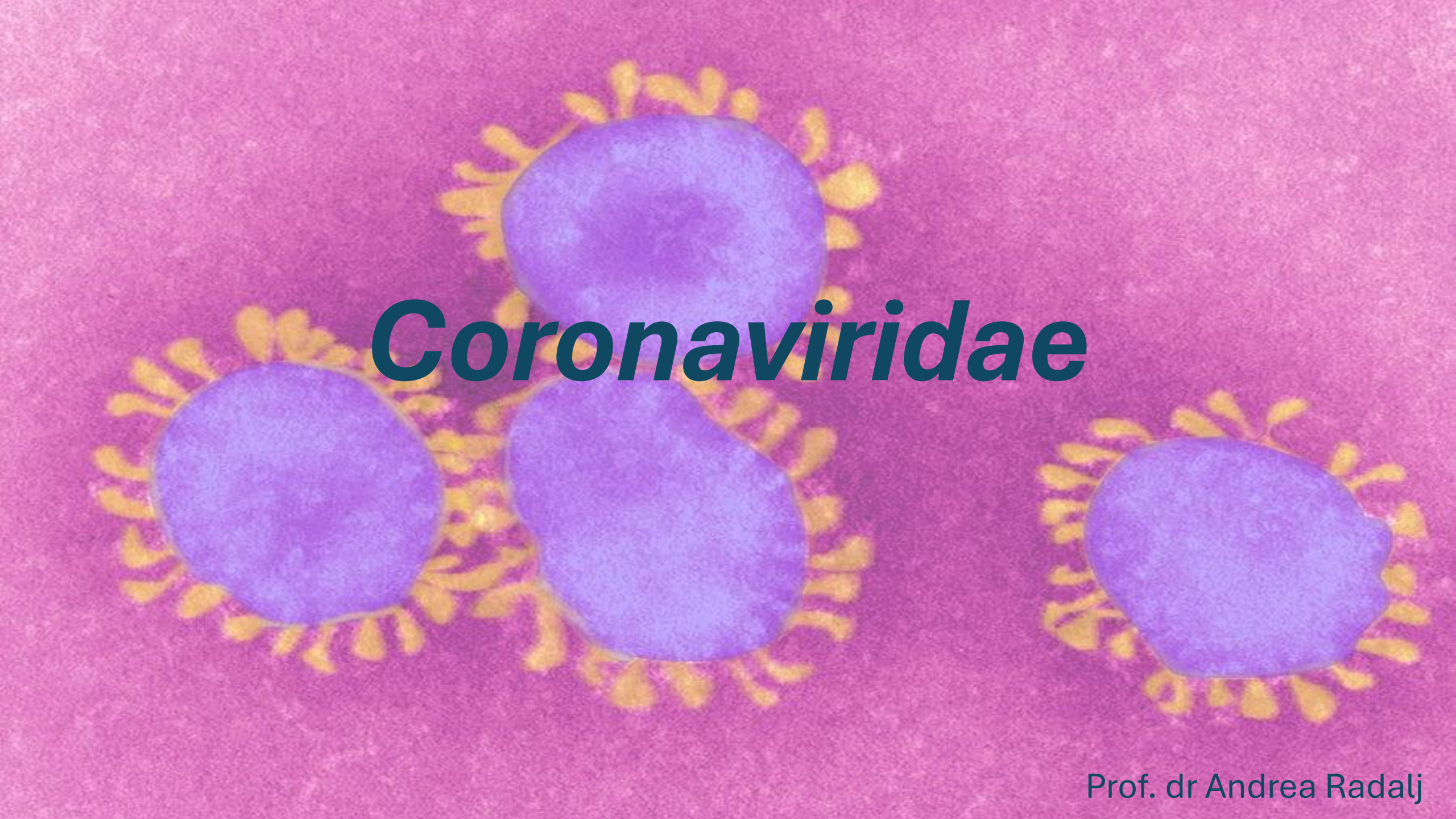




Coronaviridae

Familija *Coronaviridae*

**Struktura
koronavirusa**

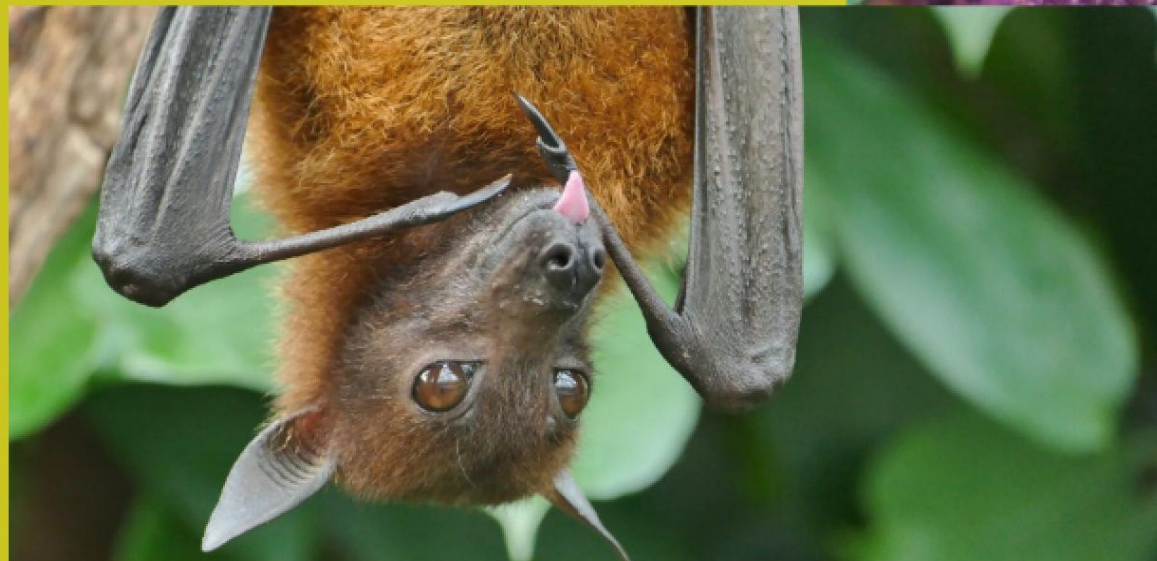
**Klasifikacija
koronavirusa**

Dijagnostika

Decenijama predmet interesovanja humane i veterinarske medicine

Velika familija RNK virusa koji izazivaju respiratorna, digestivna i neurološka oboljenja

Epidemije kod ljudi izazvane virusima SARS-CoV-1 i MERS-CoV skrenule su pažnju naučne javnosti



Struktura koronavirusa

Najveći jednolančani RNK virusi sa omotačem

Glikoprotein S

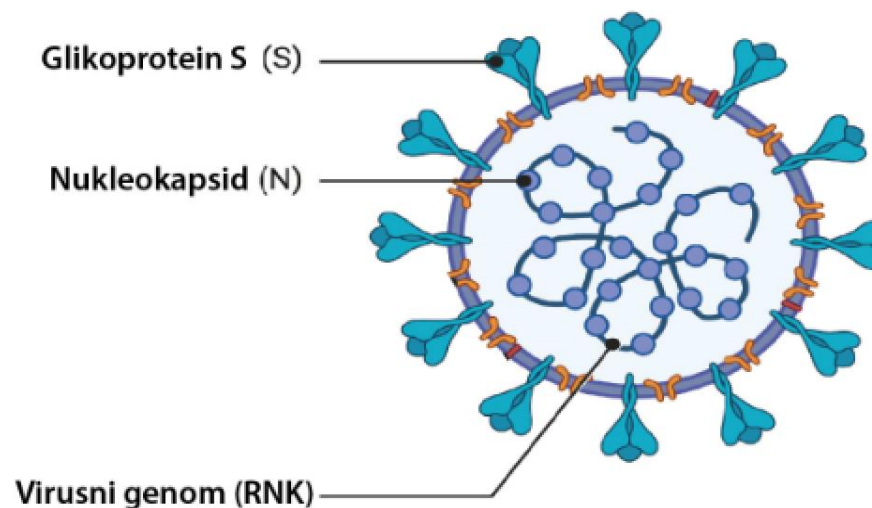
Vezivanje i prodor u ćeliju domaćina

Specifičnost prema odr. ćelijama/tkivima/domaćinima

Sinteza antitela

Određeni regioni u okviru S proteina odgovorni za vezivanje za receptore ćelija domaćina su specifični za pojedinačne koronaviruse i menjaju se pod selektivnim pritiskom VN antitela

Mali broj mutacija u okviru ovih regiona je dovoljan za pojavu novih sojeva virusa



Klasifikacija koronavirusa

Alphacoronavirus: CCoV, FeCoV, TGEV, PEDV, PRCoV, humani koronavirusi 229E i NL63 i mnogobrojni virusi slepih miševa

Betacoronavirus: ECoV, BCoV, CRCoV, PHEV, humani OC43 i HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2, koronavirusi slepih miševa

Gammacoronavirus: koronavirusi ptica IBV i TCoV, novootkriveni koronavirusi divljih ptica i morskih sisara

Deltacoronavirus: koronavirusi prica i deltakoronavirus svinja

Predložen model evolucije koronavirusa (Woo i sar., 2009)



Alphacoronavirus i *Betacoronavirus* potiču od slepih miševa



Gammacoronavirus i *Deltacoronavirus* potiču od ptica



Dijagnostika koronavirusnih infekcija



U ćelijskim linijama se dobro replikuju, ali ne izazivaju jasne citopatogene promene tako da se njihovo prisustvo može dokazivati drugim metodama (IF)

Molekularne metode RT-PCR i real – time RT-PCR - brza, precizna i pouzdana identifikacija

Serološka dijagnostika - parni serumi: ELISA, HI test, IF





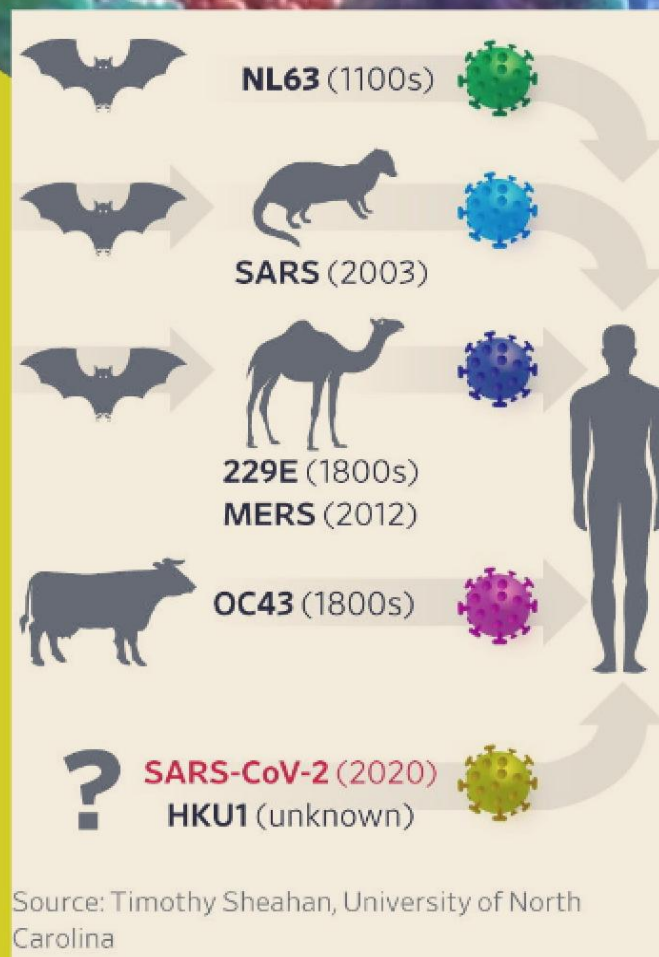
BCoV → Humani koronavirus **OC43**
→ Humani enterični koronavirus (**HEC-4408**)
→ Pseći respiratorni koronavirus (**CRCoV**)

FCoV -1 + CCoV → **FCoV - 2**
rekombinacija između regiona S gena

CCoV - 2 → **TGEV** → **PRCoV**
adaptacija na svinje-gubitak ORF Promena u tropizmu - delecija nukleotida u S genu

SARS-CoV-1 i MERS-CoV potiču od životinja

SARS-CoV-2 je 96% identičan sa CoV RaTG13 (Zhou i sar., 2020)



Koronavirus goveda (BCoV)

BCoV izaziva infekcije goveda i malih preživara

Afinitet prema sijalinskim receptorima enterocita i epitelnih ćelija u gornjim i donjim delovima respiratornog sistema

Kod teladi najčešće izaziva pojavu proliva

Kod odraslih goveda- "zimsko dizenterija" ili respiratorno oboljenje

Kliničke manifestacije bolesti zavise i od stresa/sekundarnih infekcija

Prenosi se direktnim i indirektnim kontaktom i izlučuje preko sekreta i ekskreta iz respiratornog i digestivnog sistema

Obolele životinje retko uginjavaju/smanjenje mlečnosti i gubitak telesne težine

BCoV je najverovatniji predak CRCoV, OC43, HEC-4408

**Koronavirusi
svinja**

**Koronavirus
konja (ECoV)**



TGEV

Uginuća prasadi starosti do tri nedelje.

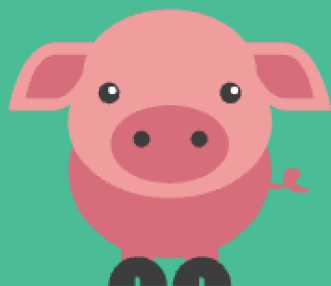
Povraćanje, proliv, dehidracija

Kod starijih životinja najčešće pojava proliva

Prenošenje virusa fekalno-oralnim putem

Prasad posebno osetljiva - slaba kiselost želuca

Virus dospeva u tanko crevo i replikuje se u epitelnim ćelijama crevnih resica - skraćivanje i atrofija



PEDV

a-CoV

Poreklom od slepih miševa

Akutno i kontagiozno oboljenje - proliv i povraćanje (atrofija crevnih resica)

Visok mortalitet prasadi / sve starosne kategorija mogu oboleti sa kliničkim simptomima različitog intenziteta

Vakcinacija suprasnih krmača

Koronavirusi svinja

PRCoV

Nastao od TGEV - delecija u genomu

Virus se umnožava u tonzilama, epitelnim ćelijama gornjih i donjih respiratornih puteva, odnosno u pneumocitima tipa 1 i 2

Izaziva blaže kliničke simptome bolesti kod životinja, imunizacija svinja protiv ovog oboljenja se ne sprovodi

SADS CoV

a-CoV

Nedavno je otkriven kod svinja u Kini

Pretpostavka da je u došlo do interspecijske transmisije virusa sa slepog miša na svinje

a-CoV

PDCoV

Infekcija GIT

Niska stopa mortaliteta

Prvi put identifikovan u Kini 2012.

PHEV

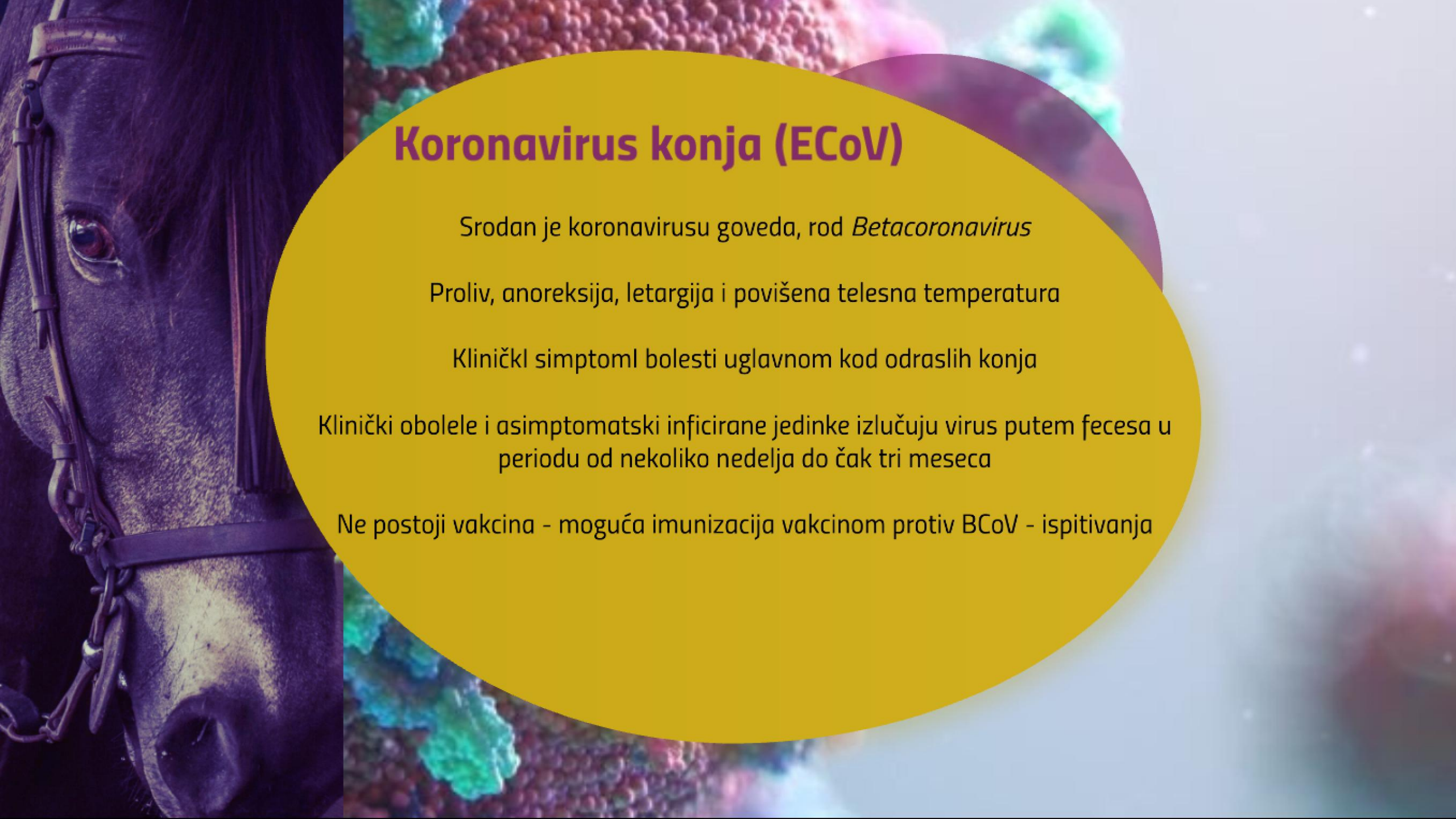
Encefalomijelitis, povraćanje i gubitak kondicije kod prasadi

Neurotropan, prenosi se putem aerosola, a umnožava se u tonzilama i crevima

Putem perifernih nerava do CNS

b-CoV

d-CoV



Koronavirus konja (ECoV)

Srodan je koronavirusu goveda, rod *Betacoronavirus*

Proliv, anoreksija, letargija i povišena telesna temperatura

Klinički simptomi bolesti uglavnom kod odraslih konja

Klinički obolele i asimptomatski inficirane jedinke izlučuju virus putem fecesa u periodu od nekoliko nedelja do čak tri meseca

Ne postoji vakcina - moguća imunizacija vakcinom protiv BCoV - ispitivanja

Koronavirus pasa (CCoV)

Dva različita genotipa: CCoV-1 i CCoV-2

Genetski i antigenski je srodan FCoV-1

Odrasle životinje uglavnom asimptomatski/blago

Klinički simptomi - štenad

Replikuje se u ćelijama crevnih resica - dijareja

Respiratorni koronavirus pasa (CRCoV)

Prvi put je opisan kod pasa 2013. godine i nije srodan CCoV

Brzo se širi u populaciji pasa putem aerosola i izaziva blaže respiratorne simptome

Koronavirusi mesojeda



Koronavirus mačaka (FCoV)

Dva patotipa virusa - FECV i FIPV (serološki se ne razlikuju)

Dva serotipa FCoV tip 1 i 2

Replikacija u makrofagima i endotelu venula seroza, omentuma i pleure

Infektivni peritonitis mačaka

Efuziona (vlažna) ili neefuziona (suva) forma

Fokalne gnojno-granulomatozne promene na unutrašnjim organima i seroznim membranama

inapetencija, žutica i dijareja sa nagomilavanjem proteinskog eksudata u abdomenu ili grudnoj duplji

95% inficiranih mačaka uginjava u toku prve godine

Vakcina - ograničena efikasnost

Koronavirusi ptica

Virus infektivnog bronhitisa (IBV)

Veoma kontagiozno oboljenje živine i ptica.

Mutacije - nove varijante

Replikacija u ćelijama respiratornog sistema posle čega sledi viremija kada dospeva u različite organe

Kod pilića starosti od 1 do 4 nedelje - febra, i respiratorni poremećaji sa iznenadnim uginućima

Promene u jajovodima, bubrezima i gastrointestinalnom sistemu

Inaktivisane i modifikovane žive vakcine

g-CoV

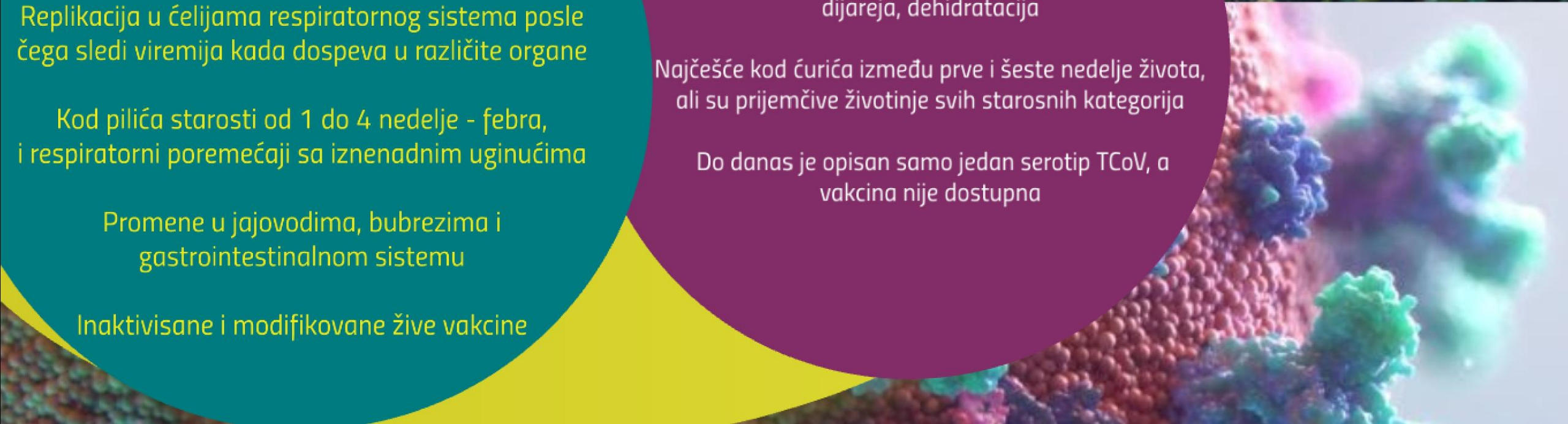
Koronavirus ćuraka (TCoV)

Bolest plave krete

Promene u crevima obolelih ćuraka - anoreksija, dijareja, dehidracija

Najčešće kod ćurića između prve i šeste nedelje života, ali su prijemčive životinje svih starosnih kategorija

Do danas je opisan samo jedan serotip TCoV, a vakcina nije dostupna



Caliciviridae



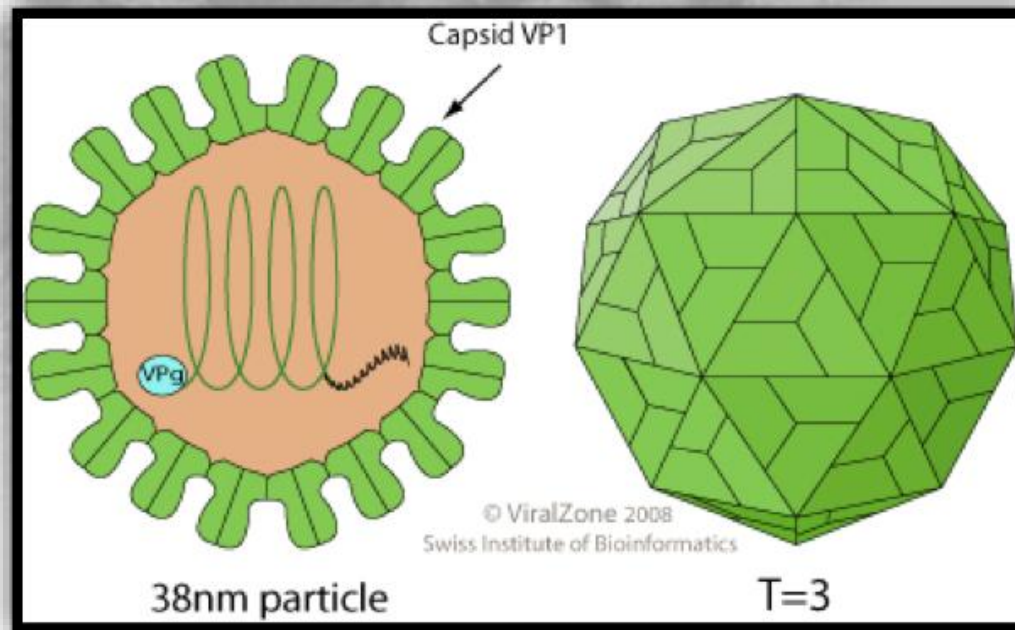
Familija *Caliciviridae*

- 4 roda – *Vesivirus*, *Lagovirus*, *Norovirus* i *Sapovirus*
- *Vesivirus*: virus vezikularnog egzantema svinja, mačiji kalicivirus i San Miguel virus



Morfologija

- Ne poseduju spoljašnji omotač
- Kapsid je ikosaedrične simetrije
- Genom - linearna, **(+) jednolančana RNK**
- Kalicivirusi se replikuju **u citoplazmi**
- Novostvoreni virioni se akumuliraju u citoplazmi i napuštaju je posle ćelijske lize.



Virus vezikularnog egzantema svinja

- Akutna i visoko kontagiozna infekcija svinja
- 13 različitih serotipova + 17 serotipova San Miguel virusa morskih lavova
- **San Miguel virus morskih lavova je soj virusa vezikularnog egzantema svinja**
- Formiranje vezikula na jeziku, njušci, papilama vimena, unutar usne duplje, na nogama između prstiju i na koronarnom rubu papaka
- Encefalitis, miokarditis, dijareja, pobačaji i groznica
- Nizak mortalitet, oporavak nastaje posle 1 do 2 nedelje
- Infekcija svinja visoko virulentnim sojevima-uginuća

Patogeneza i prenošenje

- Promene – epitel:
vezikule-nekroza-zalečenje
- Prenosi se direktnim i indirektnim kontaktom (često pomijama od kont.mesa svinja/morskih sisara)
- Sprečavanje pojave oboljenja-karantin novouvezenih životinja i higijensko – sanitarne mere



Clinical Comparison: Snout

Swine Vesicular Disease



Foot and Mouth Disease



Vesicular Stomatitis



Vesicular Exanthema



Clinical Comparison: Feet



Swine Vesicular
Disease



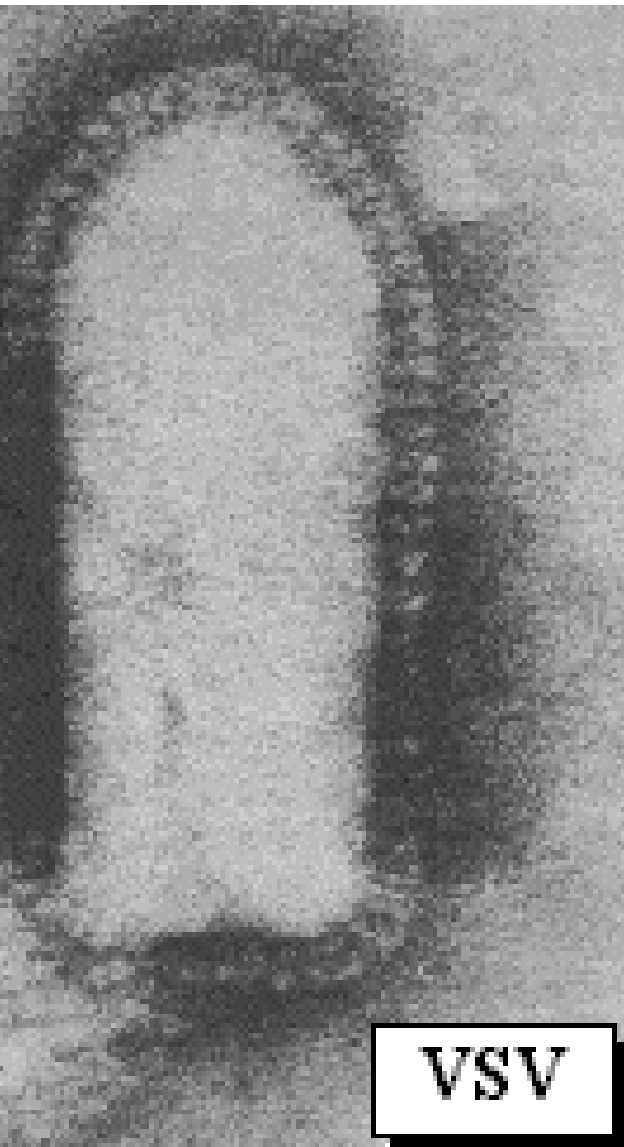
Foot and Mouth
Disease



Vesicular Exanthema
of Swine

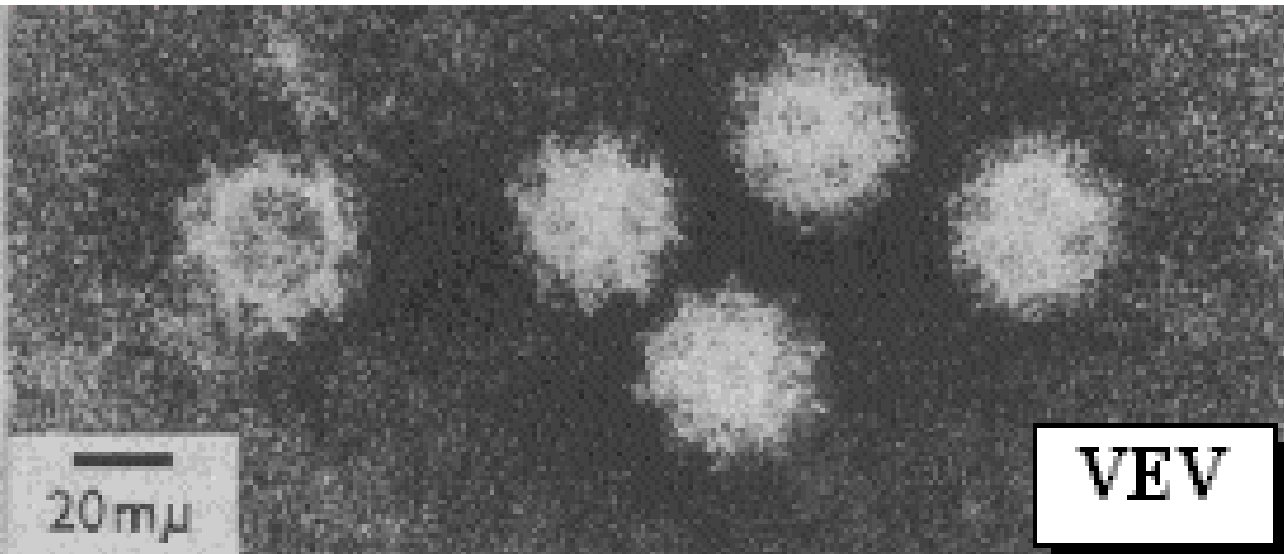
	Foot & Mouth Disease	Vesicular Stomatitis	Swine Vesicular Disease	Vesicular Exanthema of Swine
Clinical Signs by Species	All vesicular diseases produce a fever with vesicles that progress to erosions in the mouth, nares, muzzle, teats, and feet			
Cattle	Oral & hoof lesions, salivation, drooling, lameness, abortions, death in young animals, "panthers"; <i>Disease Indicators</i>	Vesicles in oral cavity, mammary glands, coronary bands, interdigital space	Not affected	Not affected
Pigs	Severe hoof lesions, hoof sloughing, snout vesicles, less severe oral lesions: <i>Amplifying Hosts</i>	Same as cattle	Severe signs in animals housed on concrete; lameness, salivation, neurological signs, younger more severe	Deeper lesions with granulation tissue formation on the feet
Sheep & Goats	Mild signs if any; <i>Maintenance Hosts</i>	Rarely show signs	Not affected	Not affected
Horses, Donkeys, Mules	Not affected	Most severe with oral and coronary band vesicles, drooling, rub mouths on objects, lameness	Not affected	Not affected

Vesicular Exanthema

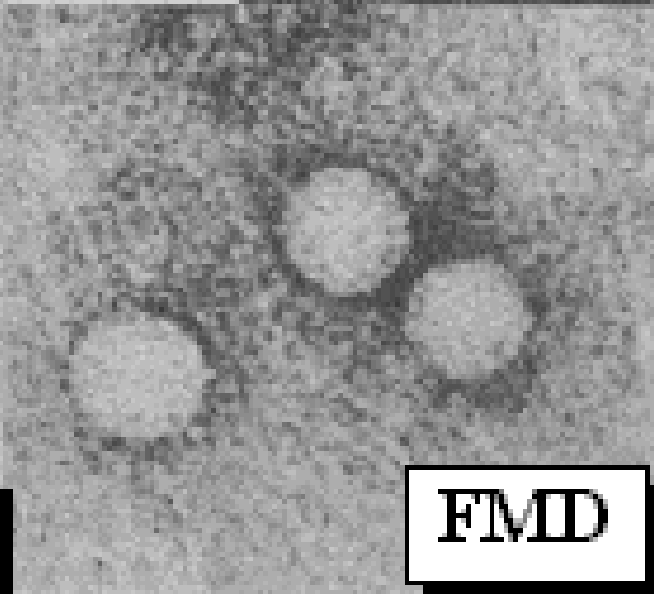


VSV

Vesicular
Stomatitis

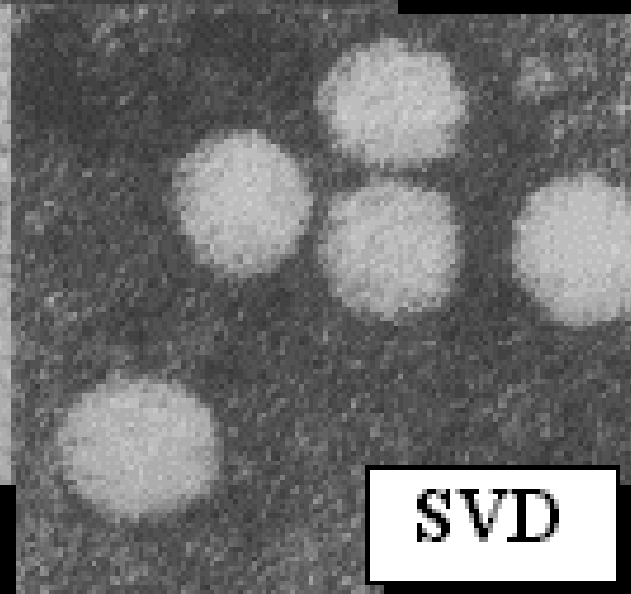


VEV



FMD

Foot & Mouth
Disease Virus



SVD

Swine Vesicular
Disease

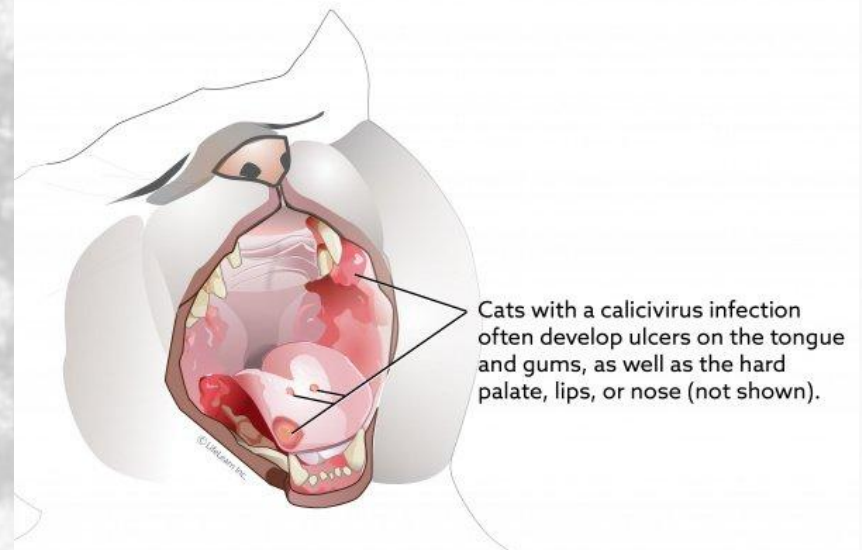
Laboratorijska dijagnostika

- Izolacija virusa u kulturi ćelija
- Serološki testovi
- Metoda RT-PCR



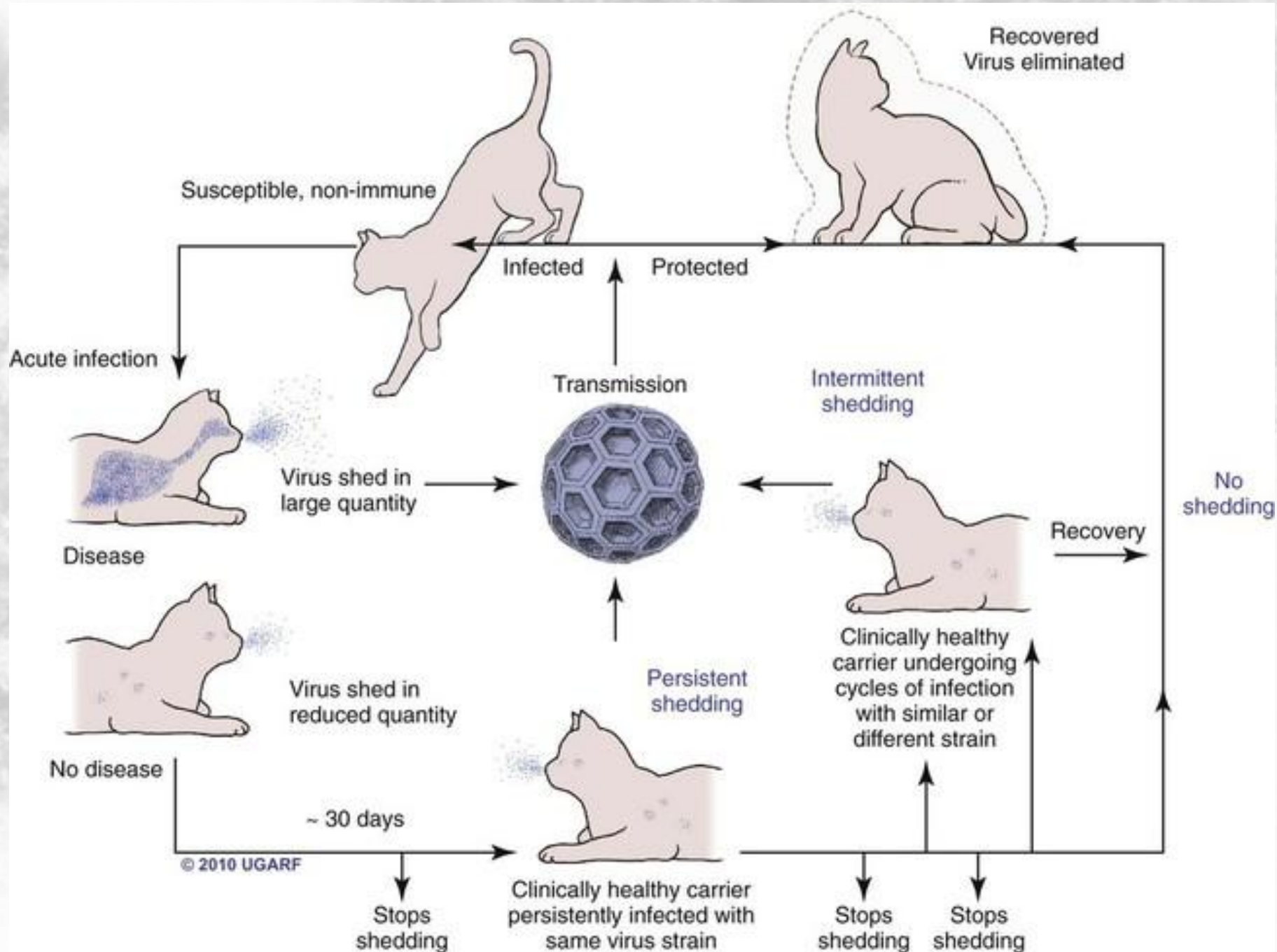
Mačiji kalicivirus

- Izaziva oko 40% infekcija gornjih respiratornih puteva kod mačaka
- Promene u gornjim partijama respiratornog sistema + febra, iscedak iz očiju i nosa, konjunktivitis, vezikule na jeziku i sluznici usta
- Vezikule prskaju, a na njihovom mestu ostaju ulceracije
- Sistemska infekcija - kožni edem, ulcerativni dermatitis i žutica
- Prebolele mačke mogu da izlučuju virus mesec i više dana



Patogeneza i način prenošenja

- Virus se 1^o replikuje u orofarinksu - gornje partije respiratornog sistema i konjunktive
- U krvi - prolazna viremija - virus inficira i druga tkiva
- Lezije ograničene na usnu duplju, respiratorni sistem i oči
- Infekcija nastaje direktnim kontaktom putem kapljica sekreta ili indirektno preko kontaminirane hrane, vode i otpadaka
- Izlučivanje virusa - oronazalnim sekretom
- Neke životinje ostaju perzistentno inficirane – izlučuju virus godinama

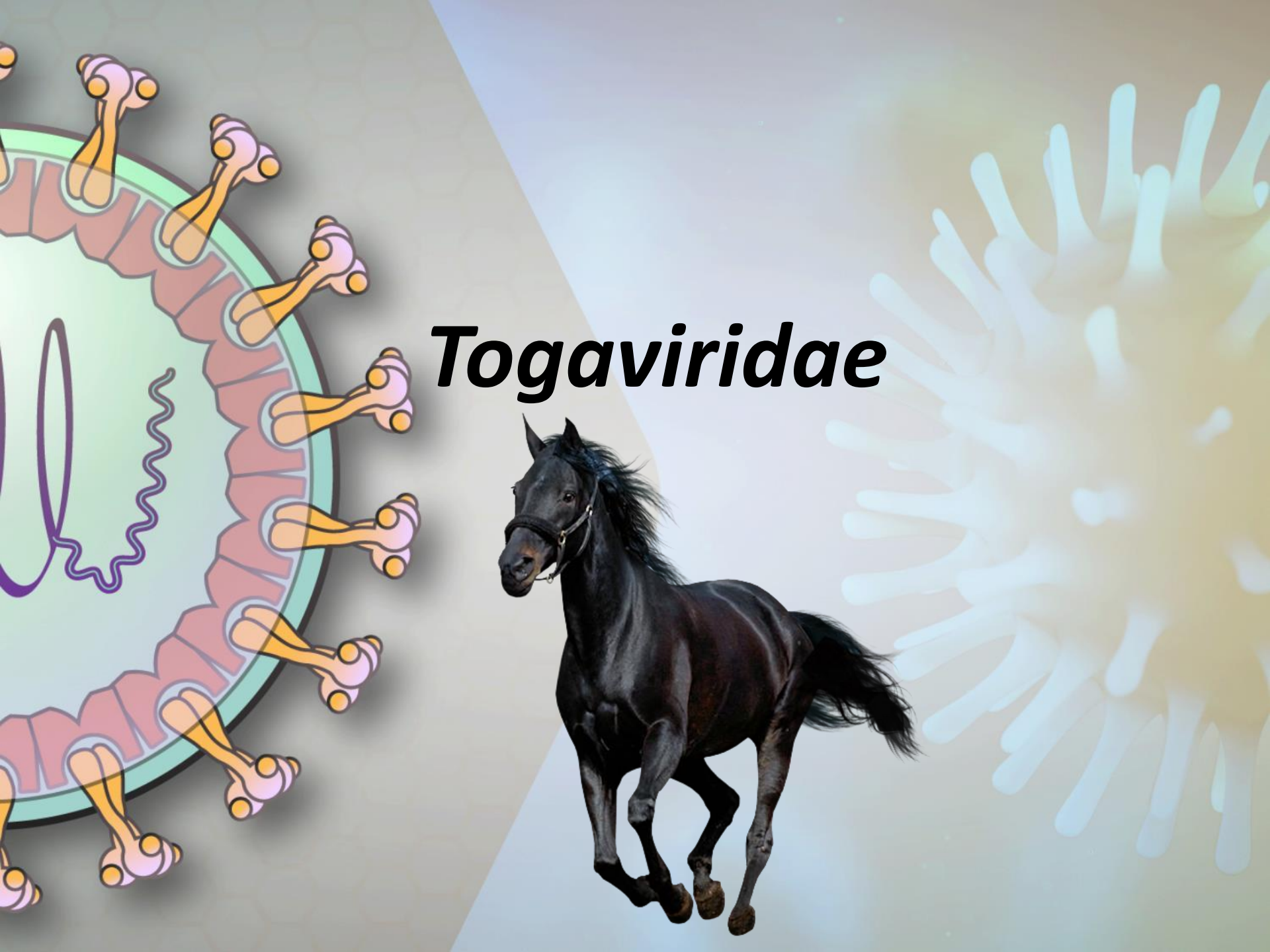


Laboratorijska dijagnostika

- Izolacija virusa u kulturi ćelija i identifikacija primenom metoda imunofluorescencije i ELISA
- RT-PCR i real-time RT-PCR
- Modifikovana živa i inaktivisana vakcina u kombinaciji sa vakcinom protiv mačijeg herpesvirusa 1

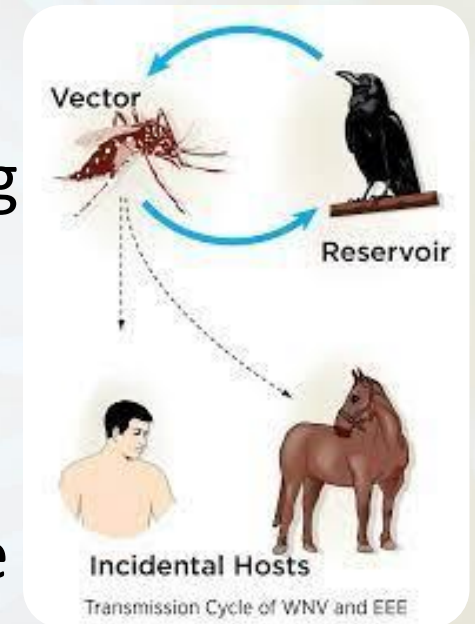
Feature	FHV-1	FCV ^b
Lethargy	+++	+
Sneezing	+++	+
Conjunctivitis	++	+
Hypersalivation	++	- ^d
Ocular discharge	+++	+
Nasal discharge	+++	+
Oral ulceration	(+)	+++
Keratitis	+	-
Coughing	(+)	-
Pneumonia	(+)	(+)
Lameness	-	+

Togaviridae



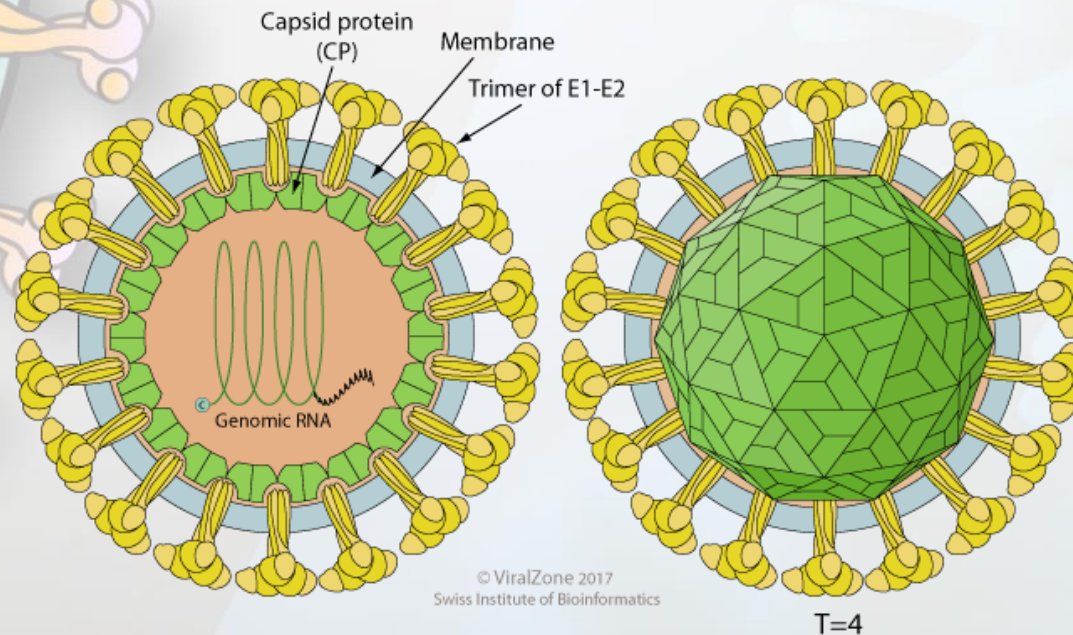
Familija Togaviridae

- Dva roda: *Alphavirus* i *Rubivirus*
- *Alphavirus* :virus venecuelanskog encefalitisa konja (VEEV), virus zapadnog encefalitisa konja (WEEV) i virus istočnog encefalitisa konja (EEEV)
- Virusi preživljavaju u specifičnim geografskim područjima - komarci i neke vrste kičmenjaka održavaju virus u prirodi



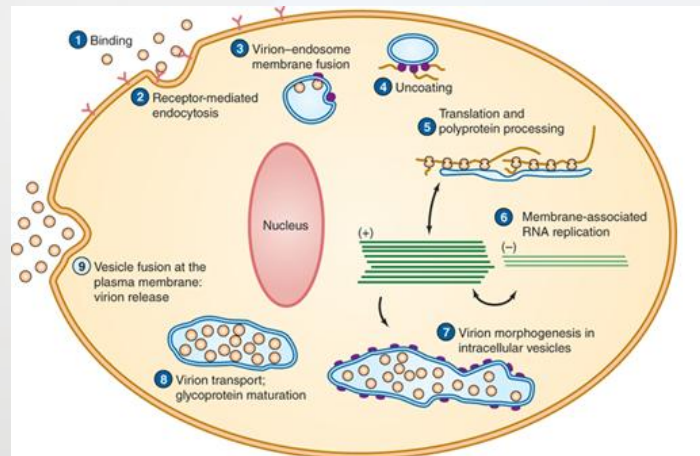
Morfologija

- **Poseduju spoljašnji omotač**
- Ikosaedrični kapsid
- **Genom – (+) jednolančana RNK** (ima ulogu iRNK)
- Replikacija u citoplazmi inficirane ćelije – liza ćelije



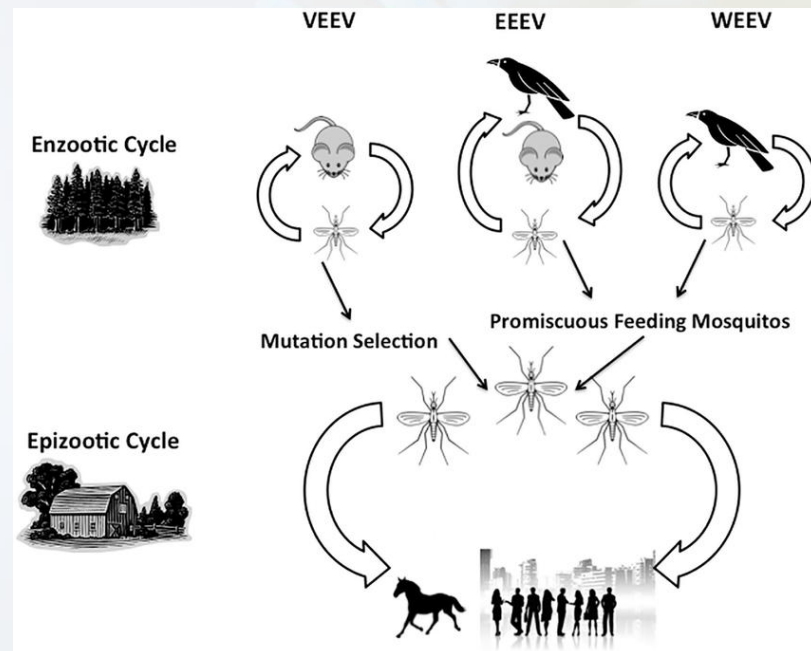
Replikacija virusa

- Vezivanje virusa za površinu ćelije - interakcija **E1 glikoproteina** omotača virusa i fosfolipidnih receptora na površini ćelije
- Ulazak u ćeliju - interakcija **glikoproteina E2 omotača** i ćelijskih proteina
- Virus endocitozom ulazi u ćeliju
- Oslobađanje nukleokapsida u citoplazmu - fuzija omotača virusa i membrane endozoma
- **Replikacija** virusne nukelinske kiseline **u citoplazmi** i formiranje nukleokapsida
- Potpuno formiranje viriona tokom -pupljenjem kroz membranu virus stiče spoljašnji omotač.

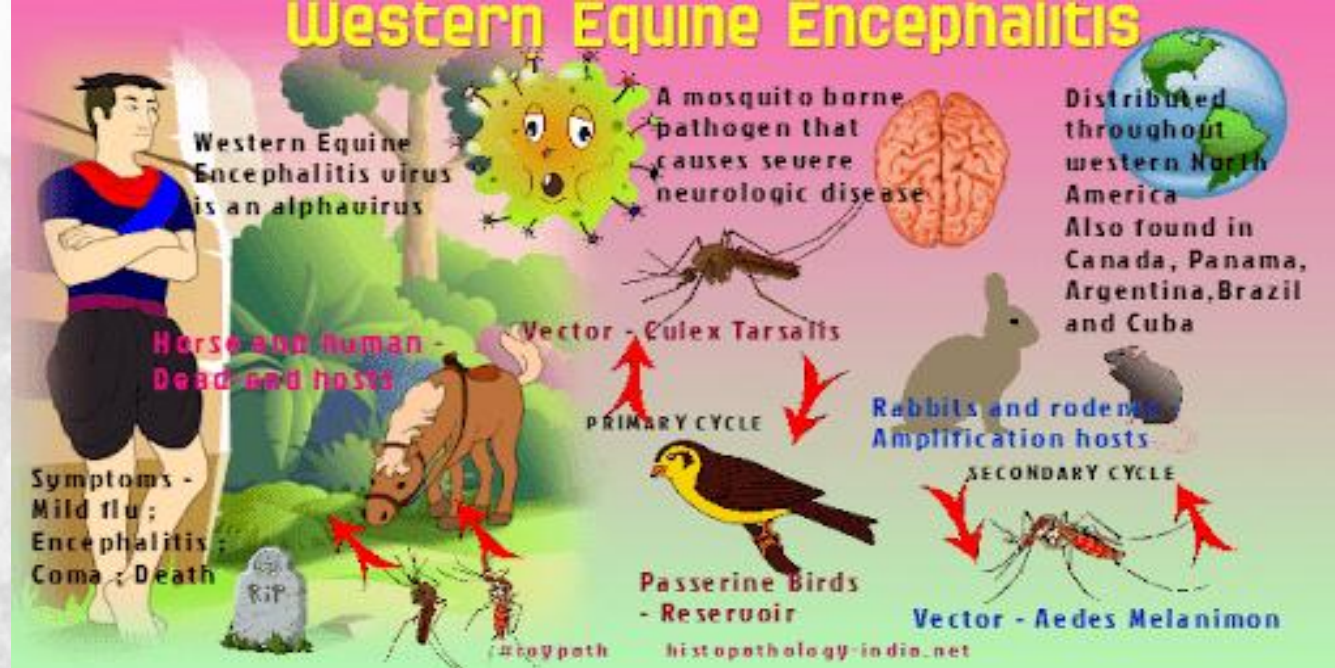
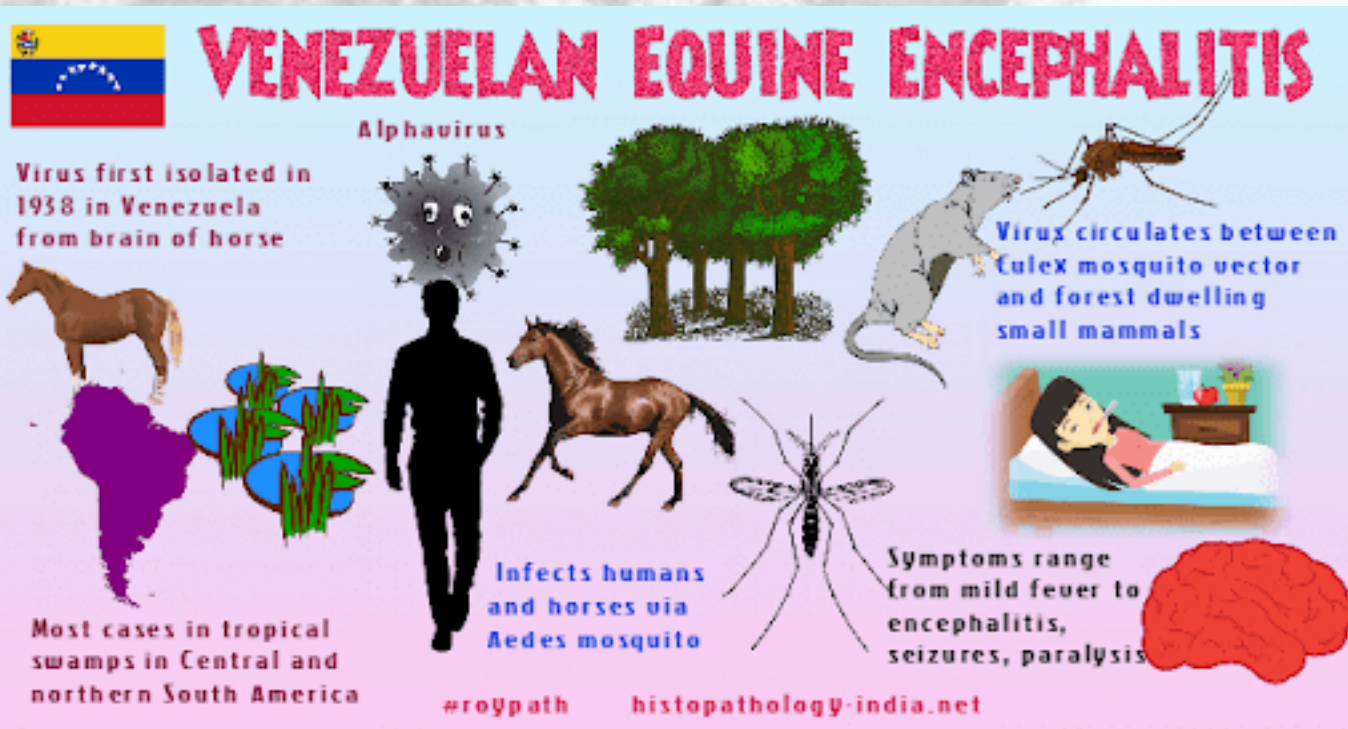


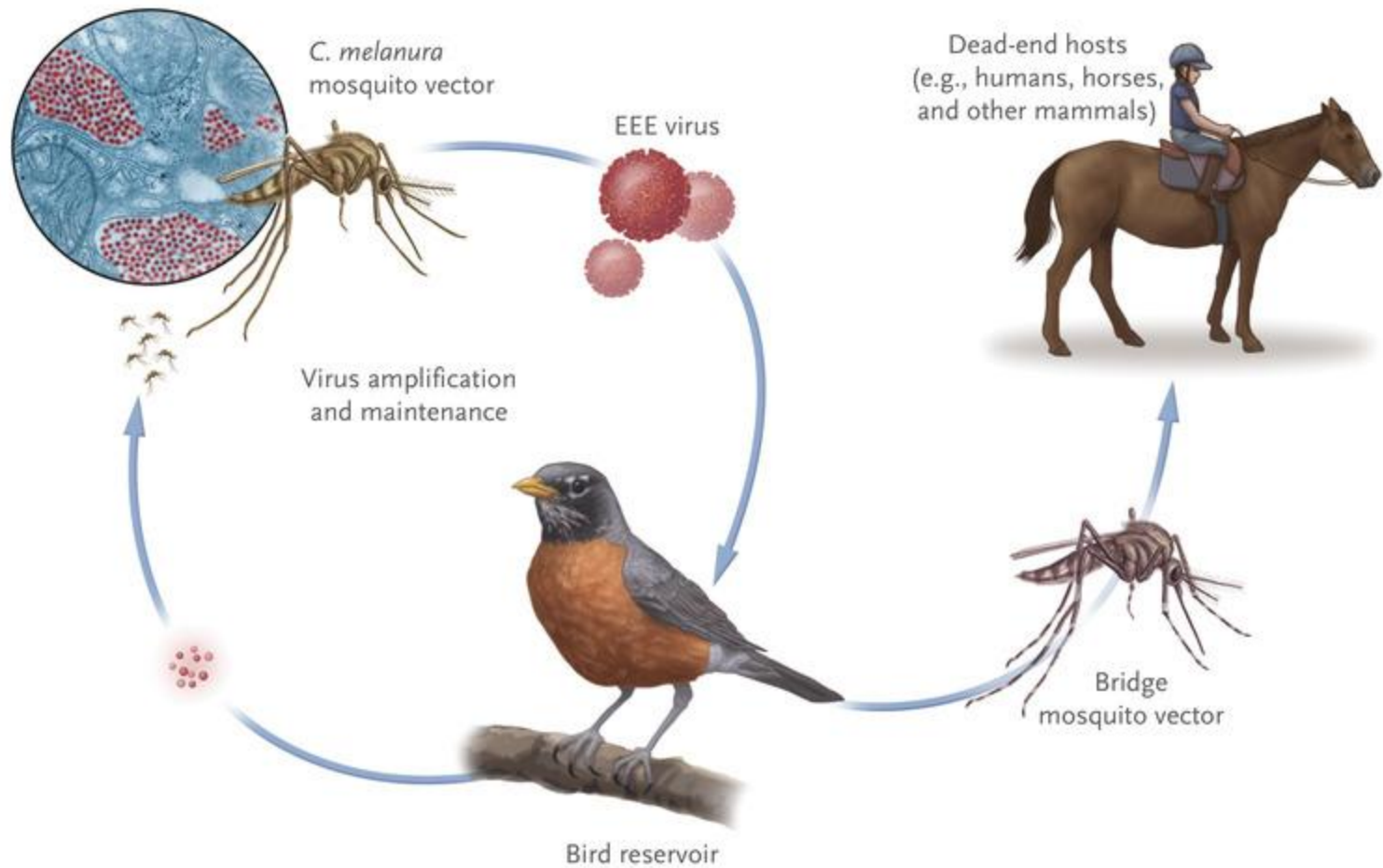
Virusi konjskog encefalitisa

- Svi virusi encefalitisa konja izazivaju slične kliničke simptome
- Infekcija konja ovim virusima – SAD i Južna Amerika
- Klinički simptomi -od pojave blažeg oblika depresije i povišene temperature do encefalomijelitisa sa smrtnim ishodom
- Fotofobija, slepilo, ataksija..
- U završnom stadijumu oboljenja javljaju se konvulzije i na kraju smrt.



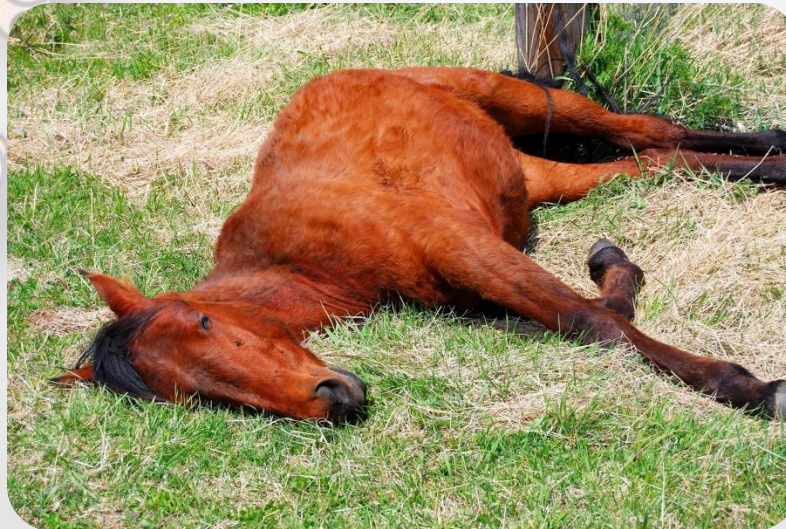
Western Equine Encephalitis





Patogeneza

- Posle ujeda komarca – replikacija virusa u regionalnim limfnim čvorovima
- Primarna viremija - virus invadira ekstraneuralna tkiva – dalja replikacija i dostizanje infektivnog titra – sekundarna viremija – infekcija drugih komaraca – širenje na dr. domaćine (konje)
- U mozgu - nekroza neurona, intenzivna perivaskularna i intersticijaln mononuklearna zapaljenjska infiltracija,
- U slučaju infekcije konja VEEV –promene i u koštanoj srži, slezini i limfnim čvorovima..



Način prenošenja

- EEEV je endemska bolest u Severnoj Americi, Karibima, Centralnoj Americi i duž severoistočne obale Južne Amerike
- WEEV - širom Amerike, ali posebno na zapadu
- VEEV – u suptropskim i tropskim područjima Amerike.
- Infekcija - najčešće u kasno leto, odnosno sa početkom sezone kiša kada je broj komaraca najveći
- Transovarijalno prenošenje virusa kod komaraca nije ustanovljeno



Laboratorijska dijagnostika, imunopofilaksa

- Izolacija virusa u kulturi ćelija, RT-PCR, ELISA, RVK i HI test
- Vakcinacija konja primenom monovalentne, bivalentne i trivalentne vakcine.
- Ždrebad se vakcinišu sa 3, 4 i 6 meseci i svake godine
- Kontrola populacije komaraca
- Imunitet kod životinja koje prebole infekciju virusima iz roda *Alphavirus* najverovatnije traje doživotno

