



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Felin infektiös peritonit

Kristina Törnvall



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 23

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Felin infektiös peritonit

Feline infectious peritonitis

Kristina Törnvall

Handledare:

Mikael Berg, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Svea Bengtsson (Fotograf: Linda Bengtsson)

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 23
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Felin infektiös peritonit, patogenes, mutation

Key words: Feline infectious peritonitis, pathogenesis, mutation

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Metod	3
Litteratursammanfattning	4
Felint coronavirus.....	4
FIPV i kroppen	4
Mutationshypotesen	5
Andra teorier om FIP.....	8
Diskussion	9
Referenser.....	12

SAMMANFATTNING

Felint Coronavirus (FCoV) är ett allmänt förekommande virus bland våra tamkatter. FCoV delas in i biotyperna Felint enteriskt Coronavirus (FECV) och Felint infektiöst peritonitvirus (FIPV). De flesta katter är symtomlösa smittbärare av FCoV. Några utvecklar mild enterit, medan endast ett fåtal drabbas av FIPV som ger upphov till sjukdomen Felin infektiös peritonit, FIP. FIP är en dödlig sjukdom som det idag inte finns någon behandling mot.

Många forskare menar att FIPV är ett muterat FECV. Den hypotesen arbetar flera utifrån när de försöker ta reda orsaken till FIP.

Detta arbete visar att FECV och FIPV har en stor genetisk likhet då de isoleras från katter som bor i samma geografiska områden. Dessutom har katter med nedsatt immunförsvar lättare att utveckla FIP än katter som är friska. Studier av 3c-genen och 7b-genen i både FECV och FIPV har gjorts. Vid jämförelser har det visat sig finnas mutationer både i 3c-genen och i 7b-genen. Däremot har dessa mutationer inte följt ett specifikt mönster. Både FECV och FIPV kan innehålla mutationer i såväl 3c som i 7b. Detta tyder på att enstaka mutationer i dessa gener inte ensamt är det som ger upphov till FIP.

SUMMARY

Feline Coronavirus (FCoV) is ubiquitous among domesticated cats. FCoV is divided into two biotypes; Feline enteric Coronavirus (FECV) and Feline infectious peritonitis virus (FIPV). The majority of FCoV-infected cats stay healthy, while some develop mild enteritis. Only a handful of the infected cats succumb to the fatal FIPV infection which results in Feline infectious peritonitis, FIP. Most of the cats die from FIP due to absence of treatment.

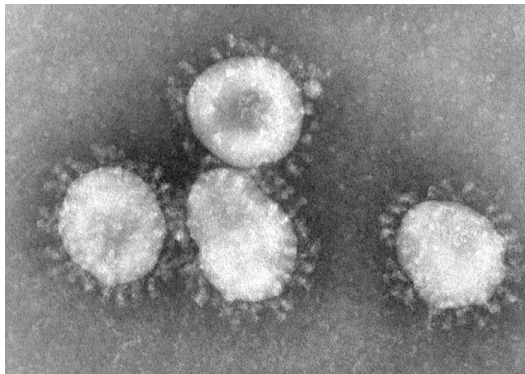
Many scientists believe that FIPV is a mutant originating from FECV. The vast majority of work is based on this hypothesis.

This work shows that FECV and FIPV are genetically similar when isolated from cats living in the same geographic area. It is also demonstrated that cats with low immune defense more easily develop FIP. Clinical healthy cats are a lot more resistant. Analysis of the genes 3c and 7b in FECV and FIPV shows mutations in both of the genes. FECV as well as FIPV can contain mutations. This data indicate that none of these genes solely are responsible for FIP.

INLEDNING

Felint Coronavirus (FCoV) tillhör familjen Coronavirus (se figur 1) (Addie *et al.*, 2009). FCoV är vanligt bland våra husdjurskatter, men som regel innebär infektionen inte några större problem för katterna. Majoriteten av katter infekterade med FCoV är symtomlösa smittbärare. Vissa katter drabbas av milda diarréer och sägs då vara smittade av Felint enteriskt Coronavirus (FECV) (Rottier *et al.*, 2005). Det finns emellertid de som utvecklar den dödliga sjukdomen Felin infektiös peritonit (FIP) orsakat av Felint infektiöst peritonitvirus (FIPV).

FIP är en allvarlig sjukdom som kan ge upphov till två olika former, torr eller våt, med olika symtom (Addie *et al.*, 2009). Många katter drabbas av viktminskning, letargi (medvetlöshet) och feber. Oftast är det endast dessa tecken som syns vid den torra formen av FIP, vilket gör sjukdomen svårdiagnosticerad. Vid vissa tillfällen kan även granulomatösa skador ses vid torr form.



Figur 1. Coronavirus

Våt FIP karakteriseras av vaskulit med vätska i bukhåla och ibland även bröstgåla (Kipar *et al.*, 2005). Ibland upptäcks även förstoring av njure och lymfknotor vid palpation (Addie *et al.*, 2009). Vissa katter drabbas av lunginflammationer och skador i tarmväggen.

I den litteratur som berör ämnet kattsjukdomar står att patogenesen kring FIP inte är helt klarlagd. Många forskare tror dock att FIPV är ett muterat FECV, på grund av serologiska likheter mellan de båda virusen (Pedersen *et al.*, 1981, Venemna *et al.*, 1995, Poland *et al.*, 1996, Lin *et al.*, 2008, Venemna *et al.*, 1998, Pedersen *et al.*, 2009, Chang *et al.*, 2010).

Såväl veterinärer som kattägare och kattuppfödare känner säkerligen frustration över att det idag inte finns någon behandling mot FIP. Först när orsaken till sjukdomen är kartlagd kan effektiva behandlingsmetoder utvecklas. I detta arbete ska vetenskapliga artiklar granskas i ett försök att få svar på vilka bevis som ligger till grund för att FIPV är ett muterat FECV.

METOD

Vid sökning efter vetenskapliga artiklar har mestadels PubMed använts. Sökorden "Feline infectious peritonitis AND pathogenesis" gav träffar på många bra sammanfattande artiklar. Med hjälp av sammanfattningarna kunde sedan ytterligare artiklar hittas genom PubMed, ScienceDirect och Web of Knowledge. Även bibliotekets arkiv för gamla tidsskrifter har använts, då vissa artiklar inte finns att tillgå på internet.

LITTERATURSAMMANFATTNING

Felint coronavirus

FCoV tillhör familjen Coronaviridae och är ett höljeförsett RNA virus med ett genom på över 27-32 tusen baser, vilket är det största RNA virus som vi idag känner till (Addie *et al.*, 2009). FCoV delas in i typ 1 och typ 2, på grund av serologiska olikheter. Det delas ytterligare in i biotyperna FECV och FIPV, där FECV är den vanligaste typen av virusinfektion (Rottier *et al.*, 2005).

FCoV är allmänt förekommande hos domesticerade katter och vanligast är det hos katter som lever relativt trångt tillsammans (Addie *et al.*, 2009). Smitta med FCoV sker fekal-oralt. De flesta katter som är infekterade med FCoV är symptomfria. Vissa utvecklar en mild enterit med övergående diarré. Cirka 12 % av FCoV-infekterade katter drabbas av den dödliga sjukdomen Felin infektiös peritonit (FIP). Varför vissa katter utvecklar FIP och andra inte är ännu inte helt klarlagt, men det har visats att katter under ett år löper större risk att drabbas. Dessutom kan stress, nedsatt immunförsvar och att många katter lever tätt predisponera för sjukdomen.

Det finns två former av FIP, torr form och våt form. Den våta formen av FIP ger vätska i bröst- och bukhåla samt inflammation i kärl. Torr FIP karakteriseras av granulomatösa skador i kroppens organ.

Symtom hos en FIP-insjuknad katt är feber, medvetslöshet, anorexi och viktnedgång. Det är därför svårt att ställa diagnosen FIP och krävs ofta en patologisk undersökning som konfirmation. Idag finns inte någon bra behandling mot FIP utan sjukdomen innebär, i de allra flesta fall, en dödlig utgång för den insjuknade katten.

FIPV i kroppen

FIP är den mest letala virala infektionen hos katt (Dewerchin *et al.*, 2005). FECV som tillhör samma virusfamilj orsakar endast en mild enterit hos katter, men kan i vissa fall också passera obemärkt förbi (Rottier *et al.*, 2005). FECV-replikeringen sker främst i tarmarnas epitelceller, medan FIPV infekterar monocyter och makrofager (Pedersen *et al.*, 1981, Pedersen och Boyle, 1980). Redan tidigt konstaterades att kattens immunförsvar hade betydelse vid en FIPV-infektion (Pedersen och Boyle, 1980).

FIPV-infekterade katter visar en större mängd virus i mjälte, lymfknotor och benmärg jämfört med friska FCoV-infekterade katter (Kipar *et al.*, 2006b). Det är i dessa organ som de flesta makrofager finns. FIPV infekterar monocyter och makrofager och replikeras effektivt i dessa för att sedan spridas systemiskt i kroppen (Rottier *et al.*, 2005). Det har också visats att FIPV-infekterade katter har en minskad mängd T-celler (de Groot Mijnes *et al.*, 2004). De minskade mängder T-celler märks tidigt hos FIPV katter och korrelerar med ökad virusreplikering. Medan T-cellerna aldrig återhämtar sig, tycks andra lymfocyter intermittent öka och minska under infektionen. Vissa forskare tror att antikroppsvaret vid infektionen börjar för sent under det akuta skedet av FIP (De Groot Mijnes *et al.*, 2004). T-cellerna antas ha det största ansvaret under den första tiden av infektionen. Hur effektiva T-cellerna är i början av

sjukdomen kan vara det som avgör kattens öde, om den får leva eller inte. Att FIP-katter har större mängd virus i blod och lymfoida organ är ett tecken på att immunförsvaret förlorat kontroll över infektionen och därmed kan viruset fortsätta replikering utan vidare hinder (Kipar *et al.*, 2006a, de Groot Mijnes *et al.*, 2004). Försök har visat att FCoV-infekterade katter som inte utvecklar FIP har en effektiv immunrespons i form av ett starkt T- och B-cellsvar (Kipar *et al.*, 2006a).

När FIPV fått fäste i kroppen ger viruset upphov till vaskulit (Kipar *et al.*, 2005). Inflammationen i venerna förmodas bero på aktiverade och FCoV-infekterade monocyter. När monocyterna aktiveras utsöndras cytokinerna IL-1 och TNF- α som dels ökar adhesionen till endotelceller och dessutom lockar till sig fler monocyter. Monocyterna utsöndrar ämnen som gör att basallamina i endotelet dras isär. På grund av att förbindelsen i endotelet dras isär kan nu vätska läcka ut från kärlen och orsaka bland annat ascites, vilket är en av följderna av våt FIP. Dessutom kan monocyter och makrofager då spridas systemiskt i kroppen.

Mutationshypotesen

Att det finns en stor serologisk likhet mellan FECV och FIPV visades tidigt i studier (Pedersen *et al.*, 1981). För att få bättre kunskap om eventuell relation mellan FECV och FIPV gjordes i början av åttiotalet en omfattande studie där friska kattungar fria från antikroppar mot FCoV och andra virusinfektioner studerades. Dessutom studerades kattungar från kattuppfödningar, där FIPV-incidensen var under 1 %. Frågan som ställdes var om FECV kan orsaka FIPV. Det gjordes tre olika experiment. I det första smittades kattungar med FECV oralt eller genom att de vistades i samma område som symptomfria katter, men som var seropositiva för FCoV. I det andra försöket ympades FECV in i bukhålan på andra kattungar. I det tredje försöket fick nya kattungar först en oral dos med FECV för att tre veckor senare ympas med en ny dos, denna gång i bukhålan. Ingen kattunge i de tre experimenten utvecklade emellertid FIP. Trots detta och på grund av den serologiska likheten mellan FECV och FIPV antogs att dessa virus är varianter av varandra. Hypotesen om att FIPV är en muterad variant av FECV föds.

I senare experiment jämfördes FECV-genomet med FIPV-genomet (Venemba *et al.*, 1995). FECV och FIPV isolerades från kattuppfödningar i samma geografiska områden. Resultatet visade att det fanns en markant genetisk likhet (>98 %) mellan FECV och FIPV när de härrörde från samma geografiska regioner. Detta kan jämföras med en genetisk variation på 10 % vid jämförelse mellan FECV och FIPV från olika områden. Studien förstärkte hypotesen om att FIPV borde vara en mutant från FECV. Forskarna ansåg att den genetiska likheten i virus från samma område indikerade att FIPV uppstår från FECV inuti den individuella katten.

I ett försök att maximera chansen att få mutationshypotesen stärkt gjordes en ny studie (Poland *et al.*, 1996). 19 katter kroniskt infekterade med Felint immunosuppressivt virus (FIV) ingick, samt en kontrollgrupp med 20 FIV-negativa kattsyskon. Tanken var att FECV borde replikera i högre grad i immunsupprimerade katter. Detta förväntades öka chansen att

generera FIP-mutanter. De nitton FIV-infekterade katterna var utåt sett friska, men immunförsvaret var nedsatt med ett lågt antal T-celler. Alla katter infekterades oralt med FECV och inga tecken på FIP observerades de första åtta veckorna. Tre dagar efter inokulationen började alla katter utsöndra FECV i sin avföring. Anmärkningsvärt var att de FIV-infekterade katterna utsöndrade 10-100 gånger mer virus än de FIV-negativa. Dessutom hade de ett sent antikroppssvar när antikroppar i serum mättes. Efter åtta till tio veckor blev två FIV-infekterade katter sjuka, symtom tydde på FIP. Det fastställdes att den ena katten drabbats av våt FIP och den andra av torr FIP. Senare jämfördes en gen, genen 7b, i FIPV med motsvarande gen i det FECV som inokulerats i katterna. Jämförelser visade att FIPV från de båda katterna hade en stor genetisk likhet med det inokulerade FECV. Slutsatserna av denna studie var att FIPV är en muterad form av FECV. Virusets möjlighet att replikera ökar i immunsupprimerade katter och därav tilltar chanserna för virusmutationer. Uppenbart är därför att djurens immunförsvaret har en roll i utvecklingen av FIP.

Intresset för att undersöka 7b genens roll var därför stort (Lin *et al.*, 2008, Venemmas *et al.*, 1998). Även intresset för andra gener, som bland andra genen 3c, ville klarläggas (Venemmas *et al.*, 1998; Chang *et al.*, 2010; Pedersen *et al.*, 2009). För att förstå korrelationen mellan genen 7b och dess påverkan på virusets virulens gjordes ett försök där 40 katter ingick (Lin *et al.*, 2008). 20 av katterna led av våt FIP medan resterande 20 var kliniskt friska smittbärare av FECV. Med hjälp av polymerase chain reaction (PCR) och sekvensanalys jämfördes sekvenser i 7b genen mellan FIPV, taget från kroppsvätska, och FECV, taget från rektalsvabb. Sekvensanalysen visade att 7b-genen inte förändrats i 32 av 40 FCoV. Dock visades mutationer i form av deletioner i resterande åttas 7b-gener. Fem av åtta isolat med mutation kom från de kliniskt friska katterna medan tre av åtta kom från katterna med FIP. Mutationerna var små och gav inte upphov till nya aminosyror. Studien visade att en mutation i genen 7b inte ensam ansvarar för virulensen hos FIP, då bara tre FIPV-sekvenser hade någon form av mutation.

I en ny undersökning deltog fyra besläktade katter samt fyra obesläktade katter (Pedersen *et al.*, 2009). Flera gensekvenser från katterna jämfördes, bland annat 3c och 7b. I de fyra besläktade katterna visades att sekvensidentiteten mellan de undersökta generna var $\geq 99\%$. Den högsta genetiska variationen hittades i 3c-genen. 3c innehöll mutationer i form av dels deletioner hos alla åtta katters FIPV-isolat. Mutationerna gav upphov till frameshifts eller stopp-kodon. Genetisk likhet i FIPV-isolaten från de besläktade katterna var upp till 99%. De fyra obesläktade katterna visade genetisk likhet på upp till 92% vid en jämförelse mellan varandras samt sekvenser från de besläktade katterna. Alla katters avföring innehöll FECV. Vid en jämförelse mellan FECV från rektalsvabb och FIPV från kroppsvätska, från samma katter, visades olika resultat. Två av katterna hade $\geq 99\%$ identiska virus med identiska 3c-mutationer i både FECV och FIPV. En annan katt hade intakt 3c i FECV medan FIPV isolerat från vävnad i kroppen hade mutationer i 3c. Försöket visade också att FECV från en katt hade störst genetisk likhet med FIPV isolerat från en annan besläktad katt. Liknande varierande resultat observerades från de obesläktade katterna. Denna studie skiljde sig åt från tidigare studie av genen 3c. Resultatet av denna studie visade att 100% av FIPV-isolaten hade någon form av mutation i 3c-genen, medan 3c i träck från FECV ibland var intakt och ibland inte. I tidigare studie var 3c-mutationen bland FIPV isolat 87% (Venemmas *et al.*, 1998). Forskarna

kunde därför inte säga att 3c-genen är den gen som ensam är orsaken till FIP (Pedersen *et al.*, 2009). De tror dock att 3c i någon grad är orsaken till sjukdomen, och inte en effekt av den. I och med att 3c-genens mutation var unik i varje enskild katt, betyder det att smittan inte sker horisontellt.

Ungefär samtidigt pågick en liknande studie där forskare försökte få klarhet i 3c-genens betydelse (Chang *et al.*, 2010). 27 FECV-isolat från fekalier och 28 FIPV-isolat från kroppsvätska jämfördes med varandra. Försöket visade att alla FECV hade en intakt 3c-gen, medan 3c hos de FIPV-infekterade katterna varierade i utseende. Majoriteten av FIPV-isolaten hade mutationer i form av deletioner, insertioner, nonsensemuationer eller en kombination av både deletioner och punktmutationer. Resultaten påminde om fynd från tidigare studier (Venemma *et al.*, 1998; Pedersen *et al.*, 2009).

Upptäckterna visade alltså att alla FECV-isolat hade en intakt 3c-gen, medan flertalet av FIPV-isolaten hade någon form av mutation i 3c (Chang *et al.*, 2010). Slutsatsen forskarna drog av detta var att 3c-genen behövs för att en effektiv FECV-replikering ska ske i magen. Genens betydelse är dock inte viktig för den systemiska FIPV-infektionen. Avsaknaden av genen kanske till och med underlättar överlevnaden av det muterade viruset i sin nya biotop.

Feces samlades in från 17 av de 28 FIP-katterna. De jämförde virus från magtarmkanal med systemiskt virus. 3c-genen visade en sekvensvariation på upp till 3,4 % mellan dessa. Data tydde på att katter med FIP blivit återinfekterade med genetiskt nära FECV. Resultatet gjorde att forskarna ville undersöka denna möjlighet. Nytt fecesprov samlades in från kliniskt friska katter som gått tillsammans med FIPV-infekterade katter. Dessutom samlades fecesprov in från de FIPV-infekterade katterna. Fynden visade att 3c-genen i det systemiska FIPV från en FIP-katt var mest genetiskt likt 3c-genen i FECV från en kliniskt frisk katt. Dessutom var FIP-kattens virus från feces mest likt FECV från friska katter i samma område. Samma resultat visades hos andra katter, där virus från avföring liknade FECV från kliniskt friska katter mer än det systemiska FIPV. Summan av studien var att virus som replikeras i magtarmkanalen (FECV) hade en intakt 3c-gen, medan virus som kommer ut systemiskt (FIPV) inte hade det. Dessutom fanns intakta 3c-gener i magtarmkanalen hos FIP-katter som samtidigt bar muterade 3c-gener systemiskt.

Konklusionen av studien gav forskarna en idé om hur FIP utvecklas hos katter. Katter infekteras med FECV som replikeras i mag-tarmkanalen. Denna första kroniska infektion hålls i schack med hjälp av immunförsvaret och 3c-genen håller sig intakt. Mutationer sker kontinuerligt i olika virus och någon form av mutation gör att vissa virus kan ta sig in och replikeras i makrofager. Sedan sprids infektionen, som nu är FIP, systemiskt till kroppens olika organ. I den nya miljön behöver viruset inte längre alla genfunktioner. Den numer muterade 3c-genen kan till och med förenkla FIPV överlevnad i den nya miljön.

Andra teorier om FIP

Det finns även andra hypoteser kring hur FIP uppstår hos katter (Brown *et al.*, 2009; Kipar *et al.*, 2006a; Kipar *et al.*, 2006b). En studie gjordes på 56 katter där åtta hade FIP och 48 var seropositiva för FECV, men samtidigt klinisk friska (Brown *et al.*, 2009). Forskarnas hypotes var att det finns cirkulerande virulenta och icke virulenta former av FECV. Sjukdom utvecklas hos de katter som stöter på de virulenta formerna. Genetiska sekvenser och släktskap jämfördes mellan FIP-katter och seropositiva FECV-katter. Det var 7b-genen som stod i fokus i studien. Det visade sig att virala sekvenser skiljde sig klart och tydligt åt mellan de sjuka och friska katterna. Författarna menar att den genetiska skillnaden mellan virus från de sjuka FIP-katterna och de friska katterna visade att det inte kan röra sig om några få mutationer i viruset för att det ska ge sjukdom. De trodde istället att infekterade FECV-katter återinfekteras från omgivningen och att detta ger upphov till sjukdom.

Andra forskare är övertygade att immunförsvaret är den viktigaste faktorn om huruvida en katt utvecklar FIP eller inte (Kipar *et al.*, 2006a; Kipar *et al.*, 2006b). Mängden viralt RNA i vävnad från benmärg, mjälte och lymfknutor (där den största mängden monocyter och makrofager finns) mättes hos FECV-infekterade katter och FIP-katter (Kipar *et al.*, 2006a). Alla katter med FIP och 85 % av katterna med FECV visade tecken på att FCoV spridits systemiskt i kroppen. Studien visade också att FIP-katterna hade större mängd viralt RNA i de undersökta vävnaderna än FECV-katterna. Forskarna trodde att ökad kapacitet till viral replikering kunde vara orsaken till att vissa katter utvecklar FIP. Även en minskad förmåga, hos värdjuret, att ta hand om viruset kunde vara ett skäl till sjukdomen. Detta skulle då förklara den större mängd virus hos FIP-katterna. FECV inducerade en proliferation och aktivering av makrofager (Kipar *et al.*, 2006b). Friska FECV-infekterade katter fick en effektiv T- och B- cellrespons, medan FIP-infekterade katter utvecklade en minskad mängd av T- och B- celler.

DISKUSSION

Det ligger i många människors intresse att lösa FIP-gåtan. Många kattuppfödare känner säkerligen en stor frustration över att det idag inte finns någon behandling mot FIP. Veterinärers arbete skulle underlättas om det fanns dels ett bra sätt att ställa diagnos på och dels någon bra behandlingsmetod. För att hitta en bra behandling mot FIP skulle forskarna behöva ett svar på vad som egentligen händer i kattens kropp när den utvecklar FIP.

Den allmänt vedertagna hypotesen är att FIPV är ett muterat FECV. Det är denna teori de flesta forskare utgår ifrån i sina studier och forskningar. Frågeställningen detta arbete utgick ifrån var just om FIPV är ett muterat FECV. Även om denna teori har varit den ledande inom forskningsvärlden sedan 1980-talet har forskarna ännu inte till fullo kunnat bevisa att så är fallet. Det finns också andra teorier kring hur FIP uppstår. Vissa forskare menar att katter som utvecklar FIP har blivit återinfekterade med FCoV. Denna återinfektering skulle då ge upphov till att vissa katter utvecklar FIP. Andra menar att det helt har med kattens immunförsvar att göra, då katter med ett svagt immunförsvar och ett lågt antal T-celler är de som drabbas av FIP.

Försöken och de vetenskapliga artiklarna i detta arbete har varit väldigt intressanta. De har visat att:

- Det finns en serologisk likhet mellan FECV och FIPV
- Det finns en genetisk likhet mellan FECV och FIPV på 98- 99 % när dessa virus isoleras från katter i samma geografiska område
- Katter med nedsatt immunförsvar lättare utvecklar FIP
- Genen 7b kan vara både intakt och innehå mutationer hos både FECV och FIPV, alltså kan denna gen inte ensam ligga bakom virulensen hos FIPV
- Genen 3c innehåller ofta mutationer hos FIPV, men inte alltid
- Genen 3c hos FECV kan vara både intakt eller innehålla mutationer
- En katt kan ha en intakt 3c-gen i sitt FECV samtidigt som den har en muterad 3c-gen i sitt systemiska FIPV
- FIPV är ofta mest genetiskt likt FECV från katter i samma omgivning
- Mängden virus hos FIP-infekterade katter är större än hos kliniskt friska smittbärare av FCoV
- FIPV överförs inte horisontellt och drabbar endast 12 % av FCoV-infekterade katter
- FIP-infekterade katter har ofta en minskad mängd T- och B-celler
- Även kliniskt friska FCoV-infekterade katter kan ha systemiskt virus i kroppen

Frågan är om någon av dessa slutsatser är klara bevis för att FIPV är ett muterat FECV. Den stora genetiska överensstämmelsen mellan virusen hos katter från samma områden visar att det finns ett starkt nära samband mellan dem, kanske skulle detta kunna stödja mutationshypotesen. Samtidigt tillhör båda familjen Coronavirus, så en genetisk likhet behöver inte betyda annat än ett nära släktskap.

Generna 7b och 3c diskuteras frekvent i många vetenskapliga artiklar. De torde emellertid inte vara orsakerna till FIP-virusets virulens. Det är intressant att många FIPV visar olika former av mutationer i 3c-genen. Det är förståeligt att de forskare, som är övertygade om mutationshypotesen, tycker att det är frestande att tänka att alla FIPV har en muterad 3c-gen. Men eftersom inte alla FIPV visat mutationer i 3c-genen borde de inte kunna dra någon annan slutsats än att 3c inte är den gen som ger viruset dess virulens. Inte heller 7b, då den både kan vara intakt och inneha mutationer i såväl FECV som FIPV.

Det visas i studierna att FIPV många gånger har störst likhet med FECV från katter i samma område. Uppenbarligen är det så att katter som bor tätt lättare utvecklar FIPV. Dessutom är det en risk att vara kattunge, då kattungar inte hunnit utveckla ett gott immunförsvar ännu. Ungefär 12 % av alla FCoV-infekterade katter utvecklar FIP. Varför är det då bara vissa katter som drabbas och andra inte? Forskningen visar tydligt att kattens immunförsvar har en stor roll i utvecklingen av FIP. Dels var det lättare att provocera fram sjukdom hos de FIV-infekterade katterna. Dessutom har FIP-infekterade katter i regel en minskat T- och B-cellsvar samt utsöndrar större mängd virus. Att FIP endast skulle bero på ett nedsatt immunförsvar kan inte verifieras. Förmodligen är det fler faktorer som spelar in, men det är definitivt en bidragande orsak.

Det vore intressant att veta om det finns någon annan likhet än nedsatt immunförsvar hos de katter som drabbas. Kanske finns det genetiska likheter hos de katter som drabbas av den dödliga sjukdomen. Att bara vissa katter utvecklar FIP och andra inte visar ju att sjukdomen inte sprids från katt till katt, utan att det är något hos värden som gör att FIP kan utvecklas.

Den genetiska likheten mellan FIPV och FECV från katter i samma område kan tyda på två olika saker. Antingen är det helt enkelt så att FIPV är ett muterat FECV, som många forskare tror. De har emellertid ännu inte kunnat visa vilken typ av mutation det rör sig om. Eller kanske vi ska vara försiktiga med att säga att det finns något som heter FECV och FIPV. Kanske ska vi enbart prata om FCoV. En teori kan vara att en katt infekteras med FCoV utan att utveckla några symtom. Katten lever vidare med infektionen och lyckas hålla den under kontroll. Katten återinfekteras ständigt med FCoV från omgivningen. Sedan utsätts katten för någonting, antingen stress eller andra infektionssjukdomar, som gör att immunförsvaret blir sämre. Plötsligt kan den inte längre kontrollera replikering och spridning av FCoV. Troligen blir den virala belastningen för stor och katten utvecklar FIP. Virusets som nu sprids i kroppen behöver inte ha muterat för att spridas, det handlar helt enkelt bara om att det kan föröka sig och spridas i högre grad, utan några hinder. På så vis ger viruset nu upphov till de dödliga förändringarna i kroppen.

Det finns fortfarande många frågor kring FIP som behöver besvaras. Fortfarande råder oklarheter i om FIPV verkligen är ett muterat FECV. Det är uppenbart att forskning inom området är nödvändigt. För att kunna uttala sig om ifall det är en mutation det rör sig om eller inte, krävs fler sekvensanalyser av fler gener. Men, det är också angeläget att forskarna inte får fästa sig vid en och samma hypotes utan avläser sina resultat objektivt. Förhoppningsvis kommer vi alla få svar på vad som egentligen orsakar FIP och i framtiden även kunna behandla den fruktansvärda sjukdomen.

REFERENSER

- Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie MJ., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi MG., Radford AD., Thiry E., Truyen U., Horzinek MC. 2009. Feline infectious peritonitis – ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery* 11, 594-604.
- Brown MA., Troyer JL., Pecon-Slattey J., Roelke ME., O'Brien S. 2009. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerging Infectious Diseases* 15(9), 1445-1452.
- Chang HW., de Groot RJ., Egberink HF., Rottier P. JM. 2010. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *Journal of General Virology* 91, 415-420.
- De Groot- Mijnes J.DF., Van Dun JM., Van der Most RG., de Groot RJ. 2005. Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *Journal of Virology*, 1036-1044.
- Dewerchin HL., Cornelissen E., Nauwynck HJ. 2005. Replication of feline coronavirus in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* 150, 2483-2500.
- Kipar A., Baptiste K., Barth A., Reinacher M. 2006a. Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 69-72.
- Kipar A., May H., Menger S., Weber M., Leukert W., Reinacher M. 2005. Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol* 42, 321-330.
- Kipar A., Meli ML., Failing K., Euler T., Gomes- Keller MA., Schwartz D., Lutz H., Reinacher M. 2006b. Natural feline coronavirus infection: Differences in cytokine patterns in association with the outcome of infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 112, 141-155.
- Lin CN., Su BL., Huang HP., Lee JJ, Hsieh MW., Chueh LL. 2009. Field strain feline coronaviruses with small deletions in ORF7b associated with both enteric infection and feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 413-419.
- Pedersen NC., Boyle JF. Immunologic phenomena in the effusive form of feline infectious peritonitis. 1980. *Am J Vet Res* 44(6), 868- 876.
- Pedersen NC., Boyle J.F., Floyd K., Fudge A., Barker J. 1981. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 42, 368-377.
- Pedersen NC., Liu H., Dodd KA., Pesavento PA. 2009. Significance of coronavirus mutants in feces and diseased tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis. *Viruses* 1, 166-184.
- Poland Amy M., Venemba H., Foley Janet E., Pedersen NC. 1996. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *Journal of Clinical Microbiology*, 3180-3184.
- Rottier P.JM., Nakamura K., Schellen P., Volders H., Haijema BJ. 2005. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *Journal of virology*, 14122-14130.
- Venemba H., Poland A., Floyd Hawkins K., Pedersen NC. 1995. A comparison of the genomes of FECVs and FIPVs and what they tell us about the relationships between feline coronavirus and their evolution. *Feline Practice* 23 (3), 40-44.

Venemba H., Poland A., Foley J., Pedersen NC. 1998. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology* 243, 150-157.

Wikimedia Commons. [online] (2011-03-14)

Tillgänglig: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronaviruses_004_lores.jpg

