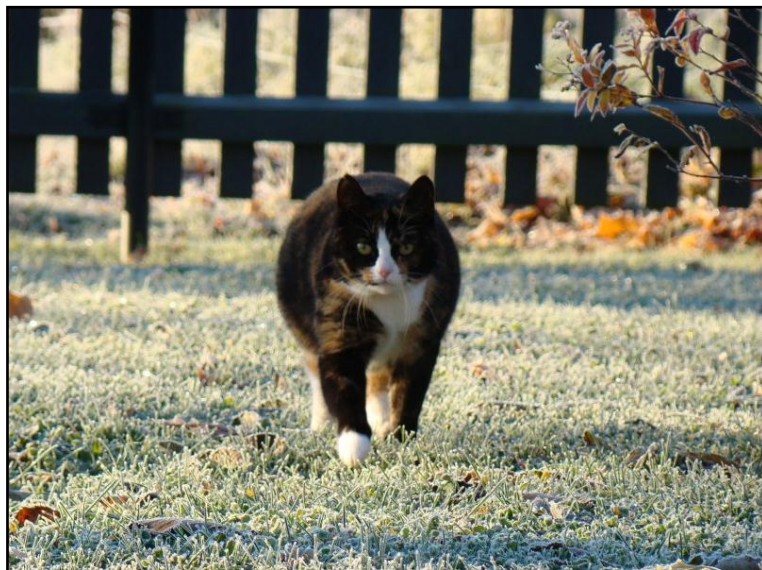




Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Felint leukemivirus – Hur påverkas smittade katter?

*Victoria Gräsman*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013:36

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Felint leukemivirus – hur påverkas smittade katter?**

Feline leukemia virus – how does it affect cats?

*Victoria Gräsman*

**Handledare:**

Caroline Fossum, Magnus Åbrink, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinärfolkhälsovetenskap, sektionen för immunologi

**Examinator:**

Eva Tydén, 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:** 2013

**Omslagsbild:** Virginia Gräsman

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013:36  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** Felint leukemivirus, katt, immunologi, symptom, behandlingar

**Key words:** Feline leukemia virus, cat, immunology, symptoms, treatments



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	2
INLEDNING .....	3
MATERIAL OCH METODER .....	3
Litteratursökning .....	3
LITTERATURÖVERSIKT .....	4
De fyra formerna av infektion .....	4
<i>Abortiv infektion</i> .....	4
<i>Regressiv infektion</i> .....	4
<i>Progressiv infektion</i> .....	5
<i>Fokal infektion</i> .....	5
Kliniska symptom .....	5
Felint leukemivirus inverkan på immunförsvaret.....	5
<i>Immunförsvarets hantering av felint leukemivirus</i> .....	5
<i>Immunosuppression orsakad av felint leukemivirus</i> .....	6
<i>Immunmedierade sjukdomar orsakade av felint leukemivirus</i> .....	6
Vaccin och behandlingar .....	7
<i>Interferonbehandling</i> .....	7
<i>Vaccin och åldersrelaterad immunitet</i> .....	8
DISKUSSION .....	9
LITTERATURFÖRTECKNING .....	11



## **SAMMANFATTNING**

Felint leukemivirus (FeLV) är ett gammaretrovirus som drabbar katter över hela världen. Viruset ger en kronisk infektion som kan anta fyra olika former i den infekterade katten. De fyra formerna är abortiv infektion, regressiv infektion, progressiv infektion och fokal infektion. Karakteristiskt för FeLV-infektionen är att katten oftast genomgår en lång asymtomatisk fas utan kliniska symptom. De vanligaste symptom som sedan uppkommer är anemi, kroniskt inflammatoriskt tillstånd, lymfom, leukemi samt nedsatt immunförsvar som i sin tur predisponerar för opportunistiska infektioner. I vissa fall leder retrovirusinfektionen till ett överaktivt immunförsvar vilket ger immunmedierade sjukdomar. Immunosuppressionen som uppkommer karakteriseras ofta av neutropeni (låg halt neutrofiler i blodet) och lymfopeni (låg halt lymfocyter i blodet), där främst en minskning av T-celler ses. Viremiska katters neutrofiler uppvisar minskad kemotaxi och fagocyterande förmåga. Även cytokinproduktionen kan förändras, med en minskning av IL-10 och TNF- $\alpha$ . FeLV-infekterade katter uppvisar ofta ett minskat och fördröjt antikroppssvar jämfört med icke-infekterade katter. Cytotoxiska T-lymfocyter (CTL) spelar en viktig roll i världens tidiga försvar mot FeLV. För att bekämpa persistent viremi är dock både det humoral och det cell-medierade immunförsvaret viktiga. Behovet av produkter som kan skydda mot FeLV är stort men behandlingsalternativen begränsade och i många fall associerade med allvarliga biverkningar. Behandling med interferoner (IFN) används ibland empiriskt mot virala infektioner som en immunomodulerande terapi. Det interferon man använder sig av i dagsläget är främst rekombinant felint interferon- $\omega$  (rFeIFN- $\omega$ ). Det finns även ett fåtal vaccin tillgängliga mot FeLV, exempelvis Versifel<sup>®</sup> FeLV, som anses kunna skydda katter mot FeLV-relaterade sjukdomar upp till 3 år efter vaccinationen.

## SUMMARY

Feline leukemia virus (FeLV) is a gammaretrovirus that infects a lot of cats worldwide. FeLV cause a chronic infection that can take four different forms, defined as: abortive infection, regressive infection, progressive infection or focal infection. Commonly, FeLV-infected cats undergo an asymptomatic phase without clinical signs. The most common symptoms that cats with FeLV infection finally develop are anemia, chronic inflammatory conditions, lymphoma, leukemia, and suppressive effects on the bone marrow and the immune system which may lead to secondary infections. In some cases the retroviral infection may cause an overactive immune response which can lead to immune-mediated diseases. The immunosuppression due to infection is often characterized by neutropenia (reduced number of neutrophils in the blood) and lymphopenia (reduced number of lymphocytes in the blood), where a decrease in T-cells is common. Neutrophils of infected cats often show a decrease in chemotaxis and phagocytic function compared to those in healthy cats. Cytokine production may also change, with a decrease in IL-10 and TNF- $\alpha$ . FeLV infected cats show a reduced and delayed antibody response compared to uninfected individuals. Cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) plays a vital role in the early defense against FeLV infection of the host, but are also important in controlling the virus replication during a persistent infection. Thus, to defeat a persistent viremia, the action of both the humoral and cell-mediated immune response is of great importance. There is a need for products that can protect against FeLV, but the treatment options available today are few and often associated with serious side effects. Treatments with interferons (IFNs) are sometimes used empirically against viral infections as an immunomodulatory therapy. The most common used feline interferon is recombinant feline IFN- $\omega$  (rFeIFN- $\omega$ ). A few FeLV-vaccines are also commercially available, for example Versifel<sup>®</sup> FeLV, which can protect cats against FeLV-related diseases up to three years after vaccination.



## **INLEDNING**

Felint leukemivirus (FeLV) är ett av de vanligaste infektiösa agens som drabbar katter. FeLV är ett gammaretrovirus som kan orsaka benmärgssuppression, anemi, neoplasier och nedsatt immunförsvar, där just suppressionen av immunförsvaret är den viktigaste kliniska konsekvensen av FeLV. Kroniskt inflammatoriska tillstånd kan även uppkomma då immunförsvaret är nedsatt. De flesta katter som smittas utvecklar en övergående infektion och tillfrisknar, men en del katter förblir persistent viremiska och kan med tiden utveckla fatala sjukdomar (Norman Flynn et al., 2002). Smittspridning från infekterade katter sker genom saliv, urin, nasal-sekret eller vid parning. Virusets kan även spridas vertikalt från moder till avkomma (Greggs et al., 2012). Faktorer som ökar risken för smitta är utomhusvistelse, kontakt med andra katter samt hankön. Yngre katter är även mer infektiösa än äldre katter (Wilson et al., 2012; Hartmann, 2011).

I denna litteraturstudie ges en beskrivning av vad FeLV är och vilka olika former infektionen kan anta, samt ges förklaringar till hur immunförsvaret anses reagera på virusinfektionen. Litteraturstudien berör även vilka kommersiellt tillgängliga behandlingsalternativ som finns i dagsläget. Det är viktigt att ha en förståelse för hur viruset interagerar med värdjurets immunförsvar för att kunna utveckla bra vacciner och behandlingsmetoder mot FeLV. Vetskapen om att FeLV-infektionen kan anta olika former och ge upphov till varierande kliniska symptom är också viktigt för att veterinärer på ett korrekt sätt ska kunna diagnostisera sina patienter samt kunna tolka provsvar avseende FeLV.

## **MATERIAL OCH METODER**

### **Litteratursökning**

I min litteratursökning använde jag mig främst av databaserna PubMed och Web of Knowledge. Mina inledande sökord var: ("Feline leukemia virus" OR FeLV) AND (infection OR infected) AND (cat OR cats OR feline). Vid vissa tillfällen inkluderade jag ordet "immunology" i mina sökningar. Jag fick många träffar, och valde ut några litteraturöversiktsartiklar inom området som verkade intressanta. Genom att leta i referenslistan i översiktsartiklarna fick jag tips på användbara originalartiklar, som jag sedan sökte efter och läste. Mitt valda ämne är brett och jag var tvungen att avgränsa mig till några specifika frågeställningar och fokusera på dessa.

I litteraturöversikten har jag till största delen använt mig av granskade originalartiklar. Till viss del har jag även använt andras litteraturöversiktsartiklar för att på ett bra sätt kunna ge en bakgrund till felint leukemivirus och dess olika infektionsformer, samt lite för att beskriva de immunologiska mekanismerna, eftersom det var svårt att hitta relevanta originalartiklar om detta.

## LITTERATURÖVERSIKT

### De fyra formerna av infektion

FeLV ger en kronisk infektion som utvecklas genom olika sjukdomssteg. Karakteristiskt för infektionen är att den genomgår en lång fas utan kliniska symptom. Förr trodde man att katter kunde bli immuna mot FeLV efter infektion, men på senare tid har man med bland annat mycket känsliga PCR-metoder kunnat påvisa att smittade katter förblir provirus-positiva efter infektion. Detta beror troligen på att virusgenomet integreras som provirus i värdcellens DNA, och sannolikheten att viruset helt rensas ut med tiden är därför liten. Katterna är då antigen-negativa men provirus-positiva och räknas som bärare av FeLV resten av livet. Dessa katter utsöndrar inte virus och smittar därför inte andra katter, men det finns möjlighet till reaktivering av viruset som då kan börja utsöndras igen. Man har föreslagit en indelning av FeLV-infektionen i olika former definierade som abortiv infektion, regressiv infektion, progressiv infektion samt fokal eller atypisk infektion (Hartmann, 2012).

#### ***Abortiv infektion***

Efter att en katt infekterats med FeLV börjar viruset replikera lokalt i orofaryngealområdet där det finns lymfatisk vävnad. De flesta immunokompetenta katter lyckas i detta stadie bli fria från viruset genom ett effektivt immunsvaret som omfattar både det cell-medierade och det humoral immunförsvaret. Höga nivåer av neutraliserande antikroppar kan uppmätas hos katterna, och dessa individer kommer aldrig uppvisa virus i blodet och bli så kallat viremiska (Hartmann, 2012). Majoriteten av katter som exponeras för FeLV lyckas på detta vis undkomma viremi och återhämtar sig från infektionen (Norman Flynn et al., 2002). Inga blodprovstester kan påvisa infektion med FeLV hos abortivt infekterade katter, då varken FeLV-antigen, proviralt DNA eller viralt RNA återfinns i blodet hos dessa individer. Studier visar dock att viruset ibland kan detekteras från vävnadsprover senare i livet hos katterna, vilket tyder på att troligen inga eller endast väldigt få katter verkligen helt kan göra sig av med FeLV-infektionen från alla celler i kroppen. Abortiva infektioner uppkommer troligen då katter exponeras för relativt låga doser av FeLV (Hartmann, 2012).

#### ***Regressiv infektion***

Regressiva infektioner kan utvecklas efter ett effektivt immunsvaret hos katten. Strax efter eller i samband med att FeLV infekterar benmärgen uppkommer virusreplikation och viremi. Replikerande FeLV sprids då systemiskt genom infekterade lymfocyter och monocytter. Katter utsöndrar virus i denna fas, främst via saliven. Fria antigen kan påvisas i blodet med hjälp av test (ELISA), och provtagning kan då detektera smittade katter. Viremin brukar försvinna inom några veckor eller månader hos katter med regressiv infektion. Katterna kan inte helt eliminera viruset från kroppen även om de inte längre är viremiska, eftersom proviralt DNA finns kvar i benmärgsstadcellerna. Ingen utsöndring av virus sker efter det att viremin upphört och därför räknas katten inte längre som smittsam, och de flesta tester som tas i syfte att detektera FeLV antigen kommer att vara negativa. Vissa väldigt känsliga PCR metoder har dock visat sig kunna upptäcka provirus i blodet hos regressivt infekterade katter trots att de är antigen-negativa. Eftersom proviralt DNA finns kvar i cellerna finns där all information som behövs för att producera nya virus, vilket betyder att en regressiv infektion

kan reaktiveras. Störst risk att detta ska ske är om kattens antikroppsproduktion minskar, det vill säga om katten skulle bli immunosupprimerad av någon anledning (Hartmann, 2012).

### ***Progressiv infektion***

Vissa katter utvecklar en progressiv infektion, vilket innebär att en omfattande virusreplikation kommer att ske. Progressivt infekterade katter förblir persistent viremiska och utsöndrar virus resten av sina liv, vilket gör att de kan sprida smittan vidare. Individer med progressiv infektion utvecklar FeLV-associerade sjukdomar och de flesta dör inom några år. För att urskilja om katten har en regressiv eller progressiv infektion krävs upprepad provtagning i form av blodprov där man letar efter viralt antigen. Regressivt infekterade katter kommer visa negativa testresultat senast 16 veckor efter infektion, medan progressivt infekterade katter kommer ha positiva testresultat livet ut (Hartmann, 2012).

### ***Fokal infektion***

Fokal infektion är troligen den ovanligaste formen av infektion. Karakteristiskt för denna variant är en persistent atypisk fokal virusreplikation, exempelvis i mjälten eller i bröstkörtlarna. Denna virusreplikation kan leda till intermittent eller låg produktion av antigen (Levy et al., 2008). Vid provtagning av dessa individer kan testresultaten antingen variera mellan negativa eller positiva, eller vara svagt positiva/obalanserade (Hartmann, 2012).

## **Kliniska symptom**

Risikfaktorer för infektion med FeLV är att vara av hankön och ha tillgång till utomhusvistelse, samt att unga katter är mer infektiösa än äldre katter. En rad kliniska symptom är associerade med FeLV-infektion, så som anemi, kroniskt inflammatoriska tillstånd, lymfom, leukemi samt nedsatt immunförsvar som i sin tur predisponerar för opportunistiska infektioner (Levy et al., 2008; Greggs et al., 2012).

Resultatet av FeLV-infektion och vilka kliniska symptom eller sjukdomar det smittade djuret utvecklar beror på en kombination av faktorer hos både viruset och värdjuret. Anledningen till varför vissa individer utvecklar symptom och andra inte är ej helt utrett. Vilka sjukdomar djuret utvecklar kan i viss mån härledas till vilken subgrupp av viruset individen smittats av (exempelvis är FeLV-B främst associerad med tumörer medan FeLV-C oftast orsakar icke-regenerativ anemi) (Hartmann, 2012).

## **Felint leukemivirus inverkan på immunförsvaret**

### ***Immunförsvarets hantering av felint leukemivirus***

En studie med syfte att definiera de främsta immunologiska effektormekanismerna hos värdjuret som är avgörande för resultatet av en FeLV-infektion har genomförts (Norman Flynn et al., 2002). Försöket utfördes genom att studera förändringar i FeLV-specifika cytotoxiska T-lymfocyter (CTL) över tid i en grupp av katter som exponerats oronasalt för FeLV. Studien visade att höga nivåer av cirkulerande FeLV-specifika CTL dök upp i blodet innan virusneutraliserande antikroppar gjorde det hos katter som återhämtat sig från FeLV-infektion. Studien visar därför att CTL spelar en viktig roll i värdens tidiga försvar mot FeLV-infektion i det akuta stadiet, men är även viktiga för att kontrollera virusreplikationen vid en

persistent infektion (Norman Flynn et al., 2002). För att bekämpa persistent viremi är dock både det humoral och det cell-medierade immunförsvaret viktiga (Norman Flynn et al., 2002; Wilson et al., 2012).

### ***Immunosuppression orsakad av felint leukemivirus***

Immunosuppression är kliniskt sett den viktigaste konsekvensen orsakad av FeLV. Nedsatt immunförsvaret ökar risken att sekundära infektioner ska få fäste, och kan öka risken för tumörutveckling (Hartmann, 2012; Greggs et al., 2012). Katter med progressiv FeLV-infektion utvecklar immunosuppression liknande den man ser hos HIV-smittade människor. De exakta mekanismerna hur viruset bryter ned immunförsvaret, eller varför olika katter utvecklar varierande grad av immunosuppression, är dock ej klarlagt (Overbaugh et al., 1988; Hartmann, 2012).

FeLV-infekterade katter utvecklar ofta lymfopeni och neutropeni. Studier visar att lymfopenin kan karaktäriseras av en minskning av T-hjälparceller (CD4+ celler) och cytotoxiska T-celler (CD8+ celler), ibland så att kvoten mellan CD4/CD8 förändras (Hoffmann-Fezer et al., 1996; Quackenbush et al., 1990). Viremiska katters neutrofiler visar minskad kemotaxi och fagocyterande förmåga jämfört med neutrofiler hos friska katter (Hartmann, 2012). Enligt en annan studie kan även cytokinproduktionen förändras hos infekterade katter, exempelvis kan en minskning av IL-10 och TNF- $\alpha$  förekomma (Linenberger & Deng, 1999).

FeLV infekterade katter har ofta ett minskat och/eller fördröjt primärt och sekundärt antikropssvar mot olika antigen. I vaccinationsstudier har FeLV-infekterade katter visat sig vara oförmögna att utveckla ett adekvat immunsvaret mot vacciner, så som rabiesvaccin. Vid vaccinering av FeLV-positiva katter kommer dessa individer inte utveckla ett lika bra skydd jämfört med de katter som är friska när vaccinationen sker. Man ska därför räkna med att vaccineringen (exempelvis rabiesvaccineringen) bör upprepas med kortare intervaller hos FeLV-smittade individer, förslagsvis var 6:e månad (Hartmann, 2012).

### ***Immunmedierade sjukdomar orsakade av felint leukemivirus***

Förutom immunosuppression kan även FeLV-infekterade katter utveckla immunmedierade sjukdomar, orsakade av ett dysreglerat och överaktivt immunförsvaret. Sekundärt immunmedierade sjukdomar är inte så vanligt bland FeLV-infekterade katter, men det förekommer. Den humoral immuniteten mot specifika antigen minskar efter ett tag hos katter med FeLV, men man har noterat en icke-specifik ökning av vissa immunoglobuliner så som IgG och IgM. Minskningen av T-cellsaktivitet i kombination med bildningen av antigen-antikropsskomplex ökar risken för störningar i immunregleringen som i sin tur kan leda till immunmedierade sjukdomar. Exempel på immunmedierade sjukdomar som uppmärksammats hos FeLV-infekterade katter är glomerulonefrit, immun-medierad hemolytisk anemi, polyartrit och uveit orsakad av immunkomplex som fälls ut i iris och ciliarkroppen. Det är inte alltid hela FeLV-viruset som utgör antigenet och kan bilda antigen-antikropsskomplex, utan även fria virusproteiner från FeLV så som p27, gp70 eller p15E kan bilda immunkomplex med antikroppar (Hartmann, 2011; Hartmann, 2012).

## **Vaccin och behandlingar**

Behovet av produkter som kan skydda mot FeLV är stort (Wilson et al., 2012). Behandlingsalternativen är idag begränsade och i många fall associerade med allvarliga biverkningar, dessutom är de ofta kostsamma (Greggs et al., 2012).

Det effektivaste sättet att undvika smittspridning bland katter är att identifiera smittade katter genom provtagning, och sedan isolera dessa individer till strikt inomhusmiljö för att undvika kontakt med andra friska katter resten av livet. I dagsläget finns inte någon effektiv behandling mot FeLV, (Levy et al., 2008) men det är viktigt att komma ihåg att många av de sekundära sjukdomarna som uppkommer är behandlingsbara (Hartmann, 2012).

### ***Interferonbehandling***

Den medfödda immuniteten spelar en viktig roll i kroppens försvar mot retrovirusinfektioner. Denna immunitet utgörs bland annat av cytokiner så som interferoner (IFN). IFN har många viktiga funktioner, och kan klassificeras som typ-I IFN eller typ-II IFN. Typ-I IFN produceras av virusinfekterade celler och utövar en icke-specifik antiviral aktivitet på närliggande celler som ännu inte infekterats. Typ-I IFN klassas därför som ”virala interferoner” och ingår i medfödda immunförsvaret. Några sådana interferoner är IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  och IFN- $\omega$ . IFN verkar genom interaktioner med specifika receptorer på cellytan hos de icke infekterade cellerna (Doménech et al., 2011). IFN- $\alpha/\beta$  binder till samma receptor på cellytan som består av de två subenheterna IFNAR1 och IFNAR2. En aktivering av flertalet medfödda antivirala faktorer sker, exempelvis aktiveras vissa kinaser, en del syntetaser och Mx-proteiner, vilket hämmar proteinsyntesen och blockerar virusreplikationen i cellen. Typ-I IFN är inte bara viktiga i det medfödda immunförsvaret, utan påverkar även det adaptiva immunförsvaret. Exempelvis inducerar IFN- $\alpha/\beta$  NK-cellernas cytotoxicitet, främjar aktiviteten av CD8+ cytotoxiska T-celler och förbättrar Th-1 svaret (som är viktigt för den cellmedierade immuniteten) (Gerlach et al., 2006). Typ-I IFN har med anledning av dessa egenskaper föreslagits som en tänkbar behandlingsmetod mot flera virala infektioner som en immunomodulerande terapi. IFN-behandlingar har använts empiriskt och ganska framgångsrikt inom kattmedicin, men man vet fortfarande inte vilka grundläggande molekylära mekanismer som ligger bakom effekten (Doménech et al., 2011).

Till en början använde man sig av human IFN- $\alpha$  (HuIFN- $\alpha$ ) för behandling av katter, då IFN- $\alpha$  var först i att bli kommersiellt tillgängligt, men även för att detta IFN visat sig ha högst antiviral effekt in vitro. Vissa kliniska förbättringar hos behandlade katter noterades, men även flera biverkningar uppkom. Cytokiner är oftast djurslagsspecifika, vilket förklarade varför effekten av humant IFN var lägre hos katter än hos människor, samt varför vissa biverkningar uppstod. Bland annat kan det hända att katter som injiceras med de högre doser av HuIFN- $\alpha$  som krävs för att adekvata serumnivåer ska uppnås utvecklar specifika neutraliserande antikroppar som blockerar de aktiva ämnena, och behandlingen kan då få motsatt effekt än tänkt (Doménech et al., 2011).

Använder man istället ett artspecifikt felint IFN (FeIFN) kan man undkomma vissa biverkningar. Flera subtyper av rekombinant FeIFN- $\alpha$  (rFeIFN- $\alpha$ ) har potentiell effekt för

behandling av kroniska virala infektioner hos katter. I dagsläget finns dock inga rFeIFN- $\alpha$  tillgängliga för klinisk användning, men ett rFeIFN- $\omega$  är kommersiellt tillgängligt. Detta rFeIFN- $\omega$  används på katter mot virala infektioner av varierande etiologiskt ursprung med relativt stor framgång. Få studier med avseende att mäta den faktiska effekten av rFeIFN- $\omega$  har utförts, men behandlingen används ofta på infektioner där det inte finns andra fullt effektiva behandlingsmetoder (så som retrovirusinfektioner), då man kunnat påvisa förbättringar i den kliniska hälsostatusen (Doménech et al., 2011).

Studier visar att behandlingen med IFN på katter smittade med retrovirus inte nämnvärt minskar viremin eller mängden virus, vilket tyder på att rFeIFN- $\omega$  saknar antiviral effekt in vivo. Istället ger rFeIFN- $\omega$  immunomodulerande effekter som leder till de förbättrade kliniska resultaten man sett. Med detta som utgångspunkt vore det logiskt att endast IFN-behandla de virusinfekterade katter som uppvisar kliniska symptom, vilket kan öka chanserna till en förbättrad klinisk hälsostatus (Doménech et al., 2011).

### ***Vaccin och åldersrelaterad immunitet***

Ett idealt vaccin mot FeLV borde skydda mot både viremi och latent infektion. Olika vacciner har tagits fram, men trots att dessa vacciner kan ha viss effekt så är nivån av skyddet oftast inte fullgott (Hanlon et al., 2001).

En fall-kontrollstudie med avsikt att mäta graden av immunitet som katter utvecklar efter vaccination med FeLV-vaccinet Versifel<sup>®</sup> FeLV har genomförts. Vaccinet består av inaktiverat FeLV. Katterna vaccinerades i åldrarna 7-8 veckor, och sedan exponerades de för virulent FeLV vid olika tidpunkter efter vaccinationen. Man hade även en grupp ovaccinerade kontrollkatter. Exponeringen av vaccinerade katter och kontroller ägde rum 8 månader, 20 månader eller 36 månader efter den första vaccineringen. Resultatet visade att av de yngre kontrollkatterna utvecklade alla varierande grad av persistent FeLV antigenemi efter exponering för FeLV. Även en del av de äldre kontrollkatterna utvecklade antigenemi efter exponering. I den kortare studien där exponering efter 8 månader utfördes, var 15 av 16 vaccinerade katter negativa för persistent antigenemi och behandlingen räknades som lyckad. Resultatet visade att vaccinering med Versifel<sup>®</sup> FeLV kan skydda katter mot FeLV-relaterade sjukdomar upp till 3 år efter vaccination som kattungar. Resultaten visade även att katter kan utveckla en åldersrelaterad resistens mot virulent FeLV på egen hand, från en så tidig ålder som endast 10 månader (Wilson et al., 2012).

Utvecklingen av vaccin och botemedel mot det FeLV-besläktade retroviruset humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) har varit mycket svår, men HIV-1 är det mest välstuderade av alla retrovirus. I dagsläget finns cirka 25 godkända läkemedel som kan användas mot HIV-1, varav inget är botande utan de fungerar som bromsmediciner. Trots att HIV-1 är ett lentivirus och FeLV ett gammaretrovirus, så har dessa två retrovirus tillräckligt med likheter för att vissa anti-HIV-1 mediciner även kan hämma replikationen av FeLV. Erfarenhet från utveckling av vaccin framtagna för HIV-1 behöver tas till vara i veterinärmedicinskt syfte för att bekämpa FeLV (Greggs et al., 2012).

## DISKUSSION

FeLV orsakar en komplex sjukdom som förekommer i fyra olika former med varierande symptom. Kunskapen om att denna infektion kan anta olika former i värdjuret är viktig i kliniska sammanhang, då man vill testa om katter är smittade eller inte. Sjukdomen kan vara svår att detektera vid ett enda provtillfälle, så upprepad provtagning krävs, vilket kan uppfattas som tidskrävande och dyrt för djurägare. Detta kan leda till att relativt få katter med FeLV diagnostiseras, och i kombination med att inget hundra procentigt effektivt vaccin finns i dagsläget är troligen mörkertalet av infekterade katter världen över stort.

Vad är det som avgör om en FeLV-infekterad katt utvecklar symptom eller tillfrisknar? Något enkelt svar på den frågan finns inte. Faktorer man tror spelar in är kattens ålder och immunstatus vid infektionstillfället, och även infektionsdosen kan ha en betydelse. Immunokompetenta katter lyckas oftast utveckla ett tillräckligt immunsvaret för att bli friska, men inte alltid. Kanske beror det på någon ännu okänd egenskap hos viruset eller hos värdjuret själv, som gör att en persistent infektion blir resultatet. Olika katter lär med största sannolikhet ha vissa individuella skillnader i immunförsvarets uppbyggnad och reaktionshastighet. Kanske är just dessa små skillnader tillräckliga för att viruset ska lyckas få bättre fäste hos en individ jämfört med hos en annan.

Vilka mekanismer i immunförsvaret som är av störst betydelse för eliminering av FeLV är ännu inte heller helt klarlagt. Studier har visat att det cellmedierade immunförsvaret utgör en viktigare del i immunresponsen än man först trott, alltså är det inte bara antikroppar som har betydelse för att avlägsna FeLV. För att kunna framställa effektiva vacciner är kännedomen om hur virus och immunförsvaret interagerar av stor betydelse. I litteraturen finns vissa oenigheter gällande hur cytokinproduktionen påverkas av FeLV, det man verkar enats om är i alla fall att produktionen av vissa cytokiner minskar hos infekterade katter. Mer forskning behövs för att öka kunskapen om immunförsvarets mekanismer som är verksamma mot retrovirusinfektioner.

Behandlingsalternativen mot FeLV är i dagsläget få, trots att FeLV är en av de vanligaste och allvarligaste virussjukdomar som kan drabba katter världen över. Mycket forskning läggs på att hitta vacciner och botemedel mot HIV hos människor, och HIV är likt FeLV ett retrovirus som ger snarlika symptom. Vissa av de bromsmediciner man tagit fram med avsikt att vara effektiva mot HIV-1 har även visat sig kunna hämma replikationen av FeLV *in vitro*. Om dessa mediciners verkningsmekanismer är de samma mot FeLV som mot HIV-1 är ännu oklart (Greggs et al., 2012). Erfarenhet från utveckling av mediciner framtagna för HIV behöver tas till vara i veterinärmedicinskt syfte för att bekämpa FeLV. Man bör dock ha i åtanke att HIV och FeLV ändå tillhör två olika subfamiljer av retrovirus (HIV är ett lentivirus och FeLV är ett gammaretrovirus), så man kan inte förutsätta att HIV-anpassade läkemedel ska ha verkan mot FeLV. Önskvärt vore att lyckas framställa ett vaccin som är effektivt med få biverkningar och har relativt lång varaktighet så att revaccinering inte behövs allt för ofta, och sedan kunna vaccinera katter profylaktiskt redan från en tidig ålder. IFN-behandlingarna som tagits fram används mest empiriskt, eftersom deras faktiska verkan inte är ordentligt

studerad än (Doménech et al., 2011). Även här behövs mer forskning för att bättre reda ut effekten av IFN mot olika virusinfektioner så som FeLV.

Studier med syfte att uppskatta prevalensen av FeLV bland tamkatter här i Sverige eller nordan vore intressant att utföra. De flesta prevalensstudier som finns i dagsläget har ägt rum i USA eller Kanada, och deras resultat skiljer sig troligen från den sanna prevalensen bland svenska katter. När man fått en uppfattning om hur vanligt förekommande FeLV är kan man lättare avgöra hur stort behovet av bra vaccin och behandlingsmetoder faktiskt är.

Trovärdigheten i litteraturen som denna litteraturstudie grundar sig på har varit hög i de flesta fall. Flera olika artiklar är eniga i mycket gällande FeLV, och baskunskaperna verkar vedertagna och överensstämmande. Lite olika sätt att dela in formerna finns dock, men de fyra former presenterade i det här arbetet är den nyaste indelningen. Studien av Wilson et al., (2012) där vaccinet Versifel<sup>®</sup> FeLV utvärderades innehöll förutom studiegrupper av katter även kontrollgrupper. Totalt ingick 96 katter i studien, och dessa var indelade i flera mindre grupper samt kontroller. Om antalet katter i varje testgrupp och kontrollgrupp är tillräckliga för att resultaten ska anses relevanta kan dock diskuteras, då vissa grupper endast innehöll 5 katter.

Sammanfattningsvis behövs mer forskning om FeLV, främst gällande virusets inverkan på immunförsvaret då detta utgör grunden till en bra förståelse om denna sjukdom. Mer undersökningar behövs även för att utvärdera de vaccin och behandlingsmetoder som är tillgängliga i dagsläget. Önskvärt vore att nya effektivare mediciner skulle upptäckas mot FeLV, så att smittade katter skulle kunna behandlas och bli friska.



## LITTERATURFÖRTECKNING

- Doménech, A., Miró, G., Collado, V M., Ballesteros, N., Sanjosé, L., Escolar, E., Martin, S & Gomez-Lucia, E. (2011). Use of recombinant interferon omega in feline retrovirogenesis: From theory to practice. *Veterinary immunology and immunopathology*, 143, 301-306.
- Gerlach, N., Schimmer, S., Weiss, S., Kalinke, U & Dittmer, U. (2006). Effects of type I interferons on feline retrovirus infection. *Journal of virology*, 3438-3444.
- Greggs, W M., Clouser, C L., Patterson, S E & Mansky, L M. (2012). Discovery of drugs that possess activity against feline leukemia virus. *Journal of General Virology*, 93, 900-905.
- Hanlon, L., Argyle, D A., Bain, D., Nicolson, L., Dunham, S., Golder, M C., McDonald, M., McGillivray, C., Jarett, O., Neil, J C & Onions, D E. (2001). Feline leukemia virus DNA vaccine efficacy is enhanced by coadministration with interleukin-12 (IL-12) and IL-18 expression vectors. *Journal of virology*, 8424-8433.
- Hartmann, K. (2011). Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus. Review paper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143, 190-201.
- Hartmann, K. (2012). Clinical aspects of feline retroviruses: A review. (2012). *Viruses* 2012, 4, 2684-2710.
- Hoffmann-Fezer, G., Mortelbauer, W., Hartmann, K., Mysliwicz, J., Thefeld, S., Beer, B., Thum, I & Kraft, W. (1996). Comparison of t-cell subpopulations in cats naturally infected with feline leukaemia virus or feline immunodeficiency virus. *Research in veterinary science*, 61, 222-226.
- Linenberger, M L & Deng, T. (1999). The effects of feline retroviruses on cytokine expression. *Veterinary immunology and immunopathology*, 72, 343-368.
- Levy, J., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Little, S & Thayer, V. (2008). 2008 American association of feline retrovirus management guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 300-316.
- Norman Flynn, J., Dunham, S P., Watson, V & Jarrett, O. (2002). Longitudinal Analysis of Feline Leukemia Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes: Correlation with recovery from Infection. *Journal of virology*, 2306-2315.
- Overbaugh, J., Donahue, P R., Quackenbush, S L., Hoover, E A & Mullins, J I. (1988). Molecular cloning of a feline leukemia virus that induces fatal immunodeficiency disease in cats. *Science*, 239, 906-910.
- Quackenbush, S L., Donahue, P R., Dean, G A., Myles, M H., Ackley, C D., Cooper, M D., Mullins, J I & Hoover, E A. (1990). Lymphocyte subset alterations and viral determinants of immunodeficiency disease induction by the feline leukemia virus felv-faids. *Journal of virology*, 64, 5465-5474.
- Wilson, S., Greenslade, J., Saunders, G., Holcroft, C., Bruce, L., Scobey, A., Childers, T., Sture, G & Thompson, J. (2012). Difficulties in demonstrating long term immunity in FeLV vaccinated cats due to increasing age-related resistance to infection. *BMC Veterinary Research* 2012, 8:125