



مقاله علمی - پژوهشی:

بیماری نکروز عفونی پانکراس (IPN)، گذشته، حال و آینده

نرگس عالیشاه^۱، سید محمد جلیل ذریه زهرا^{۲*}، سیده نرگس میرهادی^۳، سیده شهربانو میرنبی^۴، آزاده فهیمی^۴

*m.zorriehzahra@areeo.ac.ir

۱- پژوهشکده اکولوژی دریای خزر، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، ساری، ایران

۲- موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

۳- دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری، ایران

تاریخ پذیرش: مرداد ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: فروردین ۱۴۰۲

چکیده

بیماری نکروز عفونی پانکراس (IPN) یک بیماری ویروسی حاد و با شدت انتقال بسیار بالا در ماهیان است. تاکنون این ویروس در گونه‌های مختلفی از ماهیان شناسایی شده است اما این بیماری در خانواده آزاد ماهیان شدت بیشتری داشته است و یک بیماری سیستمیک حاد با تلفات بالا به خصوص در بچه ماهیان نارس ایجاد می‌کند. از این رو، به عنوان یک بیماری مهم اقتصادی در صنعت پرورش آزاد ماهیان محسوب می‌گردد. عامل ایجاد بیماری نکروز عفونی پانکراس، ویروسی از خانواده Birnaviridae، جنس Aquabirnavirus بدون پوشش با قطر حدود ۶۵ نانومتر است که ژنوم RNA دو رشته‌ای دارد و از نظر سرولوژیک، به دو گروه A و B تقسیم می‌شوند. IPNV یک ویروس بسیار مقاوم است که حساسیت کمی نسبت به خشک شدن و اشعه ماوراء بنفش داشته است و در گستره وسیعی از شوری و دما قادر به زنده ماندن است. راه‌های انتقال متنوعی برای IPNV وجود دارد، ماهیان بالغ پس از بهبودی در تمام طول زندگی ناقل بیماری هستند و می‌توانند ویروس را به صورت عمودی (در تخم‌ها) و افقی (از طریق مدفوع آلوده) منتقل کنند. همچنین این بیماری از طریق آب آلوده، انگل‌های خون‌خوار، تجهیزات آلوده و پرندگان ماهی‌خوار نیز منتقل می‌شود. باتوجه به این که تاکنون واکسن تجاری با اثر بخشی بالا و موثر برای این بیماری ساخته نشده است، آشنایی با ویژگی‌های این بیماری، روش‌های انتقال و گسترش آن، نقش موثری در پیشگیری و کاهش ابتلا و تلفات ناشی از این بیماری دارد و در کاهش خسارات اقتصادی ناشی از این بیماری جهان گستر در عرصه‌های آبی‌پروری کشور مفید و مؤثر است.

کلمات کلیدی: ویروس، IPNV، بیماری ویروسی آبزیان

*نویسنده مسئول

¹ Infectious Pancreatic Necrosis (IPN)

مقدمه

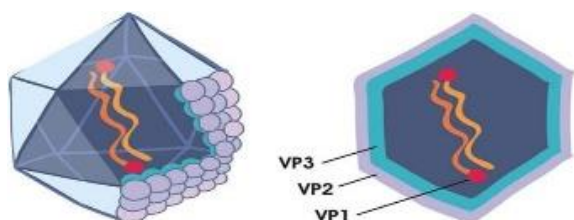
آبزی پروری در دهه‌های گذشته به سرعت به یک صنعت پویا و در حال رشد تبدیل شده است. ماهی و سایر آبزیان منابع ترکیبات تغذیه‌ای مهمی مانند پروتئین، ویتامین، اسیدهای چرب غیر اشباع و مواد معدنی را برای میلیارد‌ها انسان فراهم می‌کنند که در جلوگیری از بیماری‌ها و حفظ سلامت انسان اهمیت بسیار دارد (Kwasek *et al.*, 2020). تغییرات اقلیمی و خشکسالی‌های اخیر در ایران و جهان باعث کاهش ذخیره و منابع آبی شده است (گرگانی‌نژاد و همکاران، ۱۳۹۶) که این امر می‌تواند بر حجم تولیدات آبزی پروری و گونه‌های تولیدی اثرگذار باشد (Torres-Orozco *et al.*, 2006). با توجه به کاهش منابع آبی، از سویی و افزایش میزان تقاضا و نیز سودآور بودن تولیدات آبزی پروری، توجه تولیدکنندگان را به افزایش تولید در واحد سطح و استفاده از سیستم‌های پرورش متراکم به جای سیستم‌های نیمه متراکم جلب کرده است که رسیدن به این امر مستلزم رعایت مدیریت صحیح تغذیه، مدیریت محیط و بهداشت و در دهه اخیر رعایت الزامات زیست محیطی، ایمنی زیستی^۱ و امنیت زیستی^۲ است، زیرا افزایش تراکم در واحد سطح موجب افزایش استرس و بیماری‌های واگیر می‌شود و سطح بالایی را از مدیریت محیط و بهداشت می‌طلبد.

از بین بیماری‌های مسری آبزیان بیماری‌های ویروسی به دلیل عدم کارایی کامل سیستم ایمنی ماهی در مقابل ویروس و فقدان درمان‌های قطعی و تخصصی بیشتر مورد توجه قرار گرفته و بخش وسیعی از مطالعات در زمینه بیماری‌های آبزیان به ویروس‌های ماهیان پرورشی معطوف شده است (Plumb, 2021). نکروز عفونی پانکراس (IPN) یک بیماری ویروسی حاد سیستمیک است که در سال ۱۹۵۱ برای اولین بار با نام تورم نزله‌ای حاد روده ماهیان (ACE)^۳ نام‌گذاری شد (Gonigle, 1941)، اما بعد از مطالعه آسیب‌شناسی ماهی قزل آلا (*Salvelinus fontinalis*) مبتلا به بیماری عفونی شبیه به تورم نزله‌ای حاد روده، Wood و همکاران (۱۹۵۵) نام آن را به IPN تغییر دادند. این بیماری در آزاد ماهیان اولین بار در سال

۱۹۶۰ میلادی و در آمریکای شمالی شناسایی شده و سپس در اروپا و ژاپن به صورت بالینی تشخیص داده شد (Alonso *et al.*, 1999). از آن زمان، دامنه شناسایی میزبان‌ها گسترش یافته و در حال حاضر، به جز آزادماهیان، حداقل ۳۲ خانواده از ماهیان، ۱۱ گونه نرم تن (سرپایان، دوکفه‌ای‌ها و گاستروپودها) و چهار گونه از سخت پوستان (خرچنگ، میگو و دافنی) نیز به عنوان حاملین ویروس شناسایی شده است (Song *et al.*, 2005). عامل بیماری نکروز عفونی پانکراس در آبزیان *Aquabirnavirus* از خانواده Birnaviridae است که در بچه ماهیان قزل‌آلایی که کیسه زرده آنها جذب شده است و شروع به تغذیه فعال کرده‌اند، درگیری با شدت و تلفات بالا ایجاد می‌کند (Evensen and Santi, 2008). علاوه بر تلفات بالا و ضررهای اقتصادی که این بیماری در صنعت آبزی پروری ایجاد می‌کند، ماهیان بالغ مبتلا به IPN پس از بهبودی همچنان ناقل بیماری هستند و از طریق مواد دفعی و مایعات تناسلی می‌توانند موجب ماندگاری ویروس در جمعیت و طبیعت منطقه شوند (Perez-Prieto, 2003). گسترش این بیماری در گونه‌های مختلف و در تعداد زیادی از کشورهای آمریکای شمالی و اروپا و در کشورهای آسیایی مانند ژاپن، کره، تایوان، ترکیه و چین گزارش شده و با گذشت زمان محدوده جغرافیایی این بیماری نیز افزایش یافته است (Dopazo, 2020).

صنعت آبزی پروری ایران از حدود دو دهه پیش به شکل آشکار درگیر IPNV شده است، لیکن رد پای آن از سال‌ها قبل در گزارش‌های رسمی و مقالات محققین کشور گزارش شده است (ذریه زهرا و همکاران، ۱۳۸۴؛ Ghasemi *et al.*, 2011) به طوری که اولین گزارش رسمی بیماری IPN در ایران مربوط به استان فارس بود که در مطالعه اخلاقی (۱۳۷۹) به وسیله روش‌های ایمنولوژیک گزارش شد و حاکی از آن است که ویروس مزبور، خسارات اقتصادی وسیعی به این بخش به خصوص در بخش پرورش ماهیان سردآبی کشور (قزل‌آلای رنگین کمان، قزل‌آلای خال قرمز و قزل‌آلای قهوه‌ای)، وارد کرده است (Ahmadivand *et al.*, 2019). ذریه زهرا و همکاران (۱۳۸۴) بررسی جامعی بر علل تلفات بچه ماهیان قزل‌آلای رنگین کمان پرورشی ایران از نظر روش‌های مختلف تشخیصی انجام دادند که مطالعات

¹ Biosafety² Biosecurity³ Acute catarrhal enteritis (ACE)



شکل ۱: ساختار کلی ویروس نکروز عفونی پانکراس
Figure 1: General structure of the Infectious Pancreatic Necrosis (IPN)

طبقه‌بندی ویروس

برای طبقه‌بندی *Aquabirnavirus* دو شیوه در نظر گرفته شده است. در ابتدا طبقه‌بندی بر اساس تایپ سرولوژی است که در آن آکوآبیرناویروس‌ها به دو سرورگروپ^۵ اصلی A و B تقسیم می‌شوند. سرورگروپ A شامل ۹ سروتیپ^۶ مختلف A1-A9 و سرورگروپ B تنها از یک سروتیپ تشکیل شده است. طبقه‌بندی دوم بر اساس توالی پروتئین کپسید ویروس، VP2 (Viral protein) است که به هفت گروه ژنی تقسیم می‌شود. این گروه‌ها با منشأ جغرافیایی و طبقه‌بندی‌های سرولوژیک تطابق نسبتاً خوبی دارد، برای مثال، بر طبق این طبقه‌بندی، سویه‌های WB و جاسپر (A1 و A9) گروه ژنی ۱ را تشکیل می‌دهند، سویه Ab (سروتیپ A3) و گروه ژنی ۲، سویه‌های Te و C1 (A5 و A6) در گروه ژنی ۳، دو سویه کانادایی، C2 و C3 (A7 و A8) گروه ژنی ۴ را تشکیل می‌دهند (جدول ۱) (Blake et al., 2001; Dopazo, 2020; Tapia et al., 2021).

در ایران، مطالعات حاضر براساس آنالیزهای ژنتیکی بر بخشی از توالی کل ژنوم IPNV و بخشی از توالی VP2 نشان داد که سویه‌های موجود در ایران متعلق به گروه ژنی ۵ است و ارتباط نزدیکی با سروتیپ Sp با منشأ اروپایی دارند (Dadar et al., 2013; Ahmadvand et al., 2019).

سرولوژیک انجام شده شامل: ID FAT^۱ و الایزا (ELISA) مؤید حضور پادتن ضد ویروس بیماری‌های IHN^۲، VHS^۳ و IPN^۴ در ماهیان مولد مزارع مورد بررسی بود. ضمن آنکه در مطالعات مولکولی برای اولین بار در کشور رد پای سه ویروس مورد نظر به روش Multiplex-PCR مورد جستجو قرار گرفت. در مطالعه Ahmadi و همکاران (۲۰۱۳) ۴۲/۱٪ از نمونه‌های قزل‌آلای رنگین‌کمان مشکوک به بیماری IPN در استان فارس با روش Nested-PCR مثبت تشخیص داده شدند. در مطالعه Adel و همکاران (۲۰۱۵) میزان شیوع این بیماری در نمونه‌های قزل‌آلای رنگین‌کمان مشکوک در استان مازندران برابر ۲۵٪ گزارش شد.

با توجه به تاثیر منفی این بیماری بر صنعت آبی‌پروری، راهکارهای مختلفی برای کنترل IPN مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است، رویکردهایی مانند تشخیص سریع و زودهنگام و ارزیابی خطر، ارتقاء سطح دانش اپیدمیولوژیک (غزبالگری جمعیت، کنترل ناقلین، بررسی پراکنش جهانی ویروس) و طراحی واکسن و استفاده از محرک‌های ایمنی از شاخص‌های تأثیرگذار و مورد توجه است که تعدیل‌کننده این بیماری و خسارات و تلفات ناشی از آن خواهد بود.

ساختار، ژنوم و خصوصیات کلی ویروس

IPNV یک ویروس بدون پوشش از خانواده Birnaviridae (bi به معنای ماهیت دوتایی ژنوم ویروس و دو رشته بودن آن و RNA ماهیت اسید نوکلئیک ویروسی)، جنس *Aquabirnavirus* دارای اندازه متوسط ۶۵ نانومتر و وزن ملکولی $10^6 \times 55$ دالتون است (Delmas et al., 2019). این ویروس از توانایی تطبیق بالایی با شرایط فیزیکی و شیمیایی محیط‌های مختلف برخوردار بوده و در pH کمتر از ۳ و شوری ۴۰-۰ درصد و دمای ۳۰-۶۰ درجه سانتی‌گراد قادر به زنده ماندن است و در محدوده دمایی ۲۷-۴ درجه سانتی‌گراد توانایی تکثیر دارد (Munro and Midtlyng, 2011) (شکل ۱).

¹ Indirect Immunofluorescent Antibody Technique

² Infectious Haematopoietic Necrosis Virus

³ Viral Hemorrhagic Septicemia Virus

⁴ Infectious Pancreatic Necrosis Virus

⁵ Serogroup

⁶ Serotype

انتهای ۵' و ۳' ژنوم ویروس دارای تکرارهای پایانی ترجمه نشده (۵' و ۳' UTR) هستند که در چندین مرحله از تکثیر ویروس و بیماری‌زایی نقش مهمی دارند. انتهای ۵' هر دو قطعه محل اتصال سلول پروتئین ساختاری VP1 است. جهش در ۵' UTR بر عفونت IPNV نیز مؤثر است (Dopazo, 2020).

رویدادهای تکثیر / رونویسی ویروس

IPNV و بیروناویروس‌های آبی به طور معمول در انواع تیره‌های سلولی ماهی مانند CHSE-214، RTG-EPC، 2(Rainbow trout gonad) و SAF-1 (Sea bream) تکثیر می‌شوند. دمای بهینه برای تکثیر IPNV در دامنه ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد بوده و مطالعات مختلف نشان داده است که تیره‌های سلولی BF-2 و CHSE-214 بهترین نتایج را برای جداسازی و کشت در شرایط آزمایشگاهی IPNV به همراه دارند (Rodriguez *et al.*, 2003). مدت زمان یک چرخه کامل تکثیر ۲۰-۱۶ ساعت در دمای ۲۴ درجه سانتی‌گراد است. در ابتدا، مرحله جذب، VP1 به عنوان گیرنده چسبنده ویروسی عمل کرده و طور خاص گیرنده سطحی سلول را تشخیص می‌دهد. مرحله جذب به واسطه VP1 حدود ۲۰ دقیقه طول می‌کشد و سپس درونی سازی از طریق اندوسیتوز به وسیله گیرنده ایجاد می‌شود و RdRp² شناسایی می‌شود. به نظر می‌رسد، زمانی که سلول میزبان، dsRNA را به عنوان عامل بیگانه شناسایی می‌کند، رونویسی و تکثیر در داخل یک هسته ویروسی مشابه عفونت رئوویروس³ صورت می‌گیرد. در ادامه RNP⁴ به وسیله یک کمپلکس VP1-VP3-RI (RNA واسطه) ساخته می‌شود و در سنتز RNA شرکت می‌کند. همچنین در برابر دفاع سلولی از RNA ویروسی جدید سنتز شده، محافظت می‌کنند. پروتئین VP3 در کمپلکس VP1-VP3-dsRNA RNP به عنوان یک پروتئین داربست عمل کرده و pVP2 را برای ساخت یک ذره نابالغ غیر عفونی ۶۸ نانومتری آماده می‌کند. این ذره پس از ۸ ساعت، در ابتدای مرحله ریخت‌زایی ظاهر شده و طی فرآیند بلوغ به ویریون عفونی ۶۰ نانومتری تبدیل می‌شود. این بلوغ شامل برش

جدول ۱: طبقه‌بندی *Aquabirnavirus* براساس تایپ سرولوژی

Table 1: Aquabirnavirus classification based on serological typing

Serogroup	Genotype	Type Strain	Geogr Origin
Serotype A	A1	1	WB USA
	A2	5	Sp Denmark
	A3	2	Ab Denmark
	A4	6	He Germany
	A5	3	Te UK
	A6	3	C1 Canada
	A7	4	C2 Canada
	A8	4	C3 Canada
	A9	1	Ja Canada
Serotype B	B1	-	TV-1 UK
		7	MaBV Japan

ژنوم ویروس از دو قطعه RNA دو رشته (A و B) تشکیل شده است. قطعه A شامل دو چارچوب بازخوانی^۱ است که تا حدی همپوشانی دارند. بدین ترتیب که ORF بزرگ‌تر، یک پلی پروتئین ۱۰^۶ کیلو دالتون که متشکل از پروتئین ویروسی کپسید VP2، پروتئین داخلی VP3 که در ارتباط با VP1 بوده و به نظر می‌رسد که در بسته‌بندی و تکثیر ویروسی نقش داشته باشد. پروتئین ویروسی VP4، کدگذاری شده و پلی پروتئین را به دو جزء اصلی آن (preVP2 و VP3) تقسیم می‌کند. ORF کوچک‌تر یک پروتئین غیر ساختاری ۱۷ کیلو دالتون VP5 را، کد می‌کند. قطعه B یک RNA پلیمرز وابسته به RNA که به صورت آزاد در ذره ویروسی یافت می‌شود، کد می‌کند (Dobos, 1995; Mileva, 2019). اکثر مطالعات، تغییرات ژنتیکی در بخش A را در میزان عفونت‌زایی بیماری مؤثر می‌دانند و به طور خاص پیشنهاد شده است که پروتئین VP2 حاوی یک دامنه متغیر در ناحیه مرکزی بین بقایای اسیدآمینه ۱۸۳-۳۳۵ است که در عفونت‌زایی بیماری نقش دارد. علاوه بر این، ارزیابی سویه‌های ویروسی نو ترکیب نشان داده است که باقیمانده ترئونین (T) به جای پرولین (P) در موقعیت ۲۱۷ VP2 ممکن است مهم‌ترین اسیدآمینه باشد که مرتبط با اشکال بدخیم عامل بیماری‌زاست (Hillestad *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2005; Mutoloki *et al.*, 2016).

² RNA-dependent RNA polymerases (RdRp)

³ Reovirus

⁴ Ribonucleoprotein (RNP)

¹ Open reading frame

شدت آسیب به بافت‌های مختلف متفاوت است (Dopazo, 2020). بیشترین میزان حساسیت در ماهیان قزل‌آلا با وزن پایین و سن کم به‌خصوص در سیستم‌های پرورش متراکم وجود دارد که فرم حاد بیماری همراه با تلفات ۹۰-۱۰ درصدی را ایجاد می‌کند (ذریه زهرا و گنجور، ۱۳۹۹). بالغین اغلب مقاومت بیشتری دارند و فرم مزمن بیماری در آنها مشاهده می‌شود. شدت بیماری به عوامل مختلفی از جمله سن و جنس ماهی، مدیریت محیط و تغذیه، سروتیپ ویروس، مدیریت بهداشتی و شدت آلودگی ویروس (تعداد ویروس) نیز بستگی دارد (OIE, 2003).

علائم بالینی بیماری

عمومی‌ترین علامت در بیماری نکروز عفونی پانکراس، رفتار و شنای غیر عادی است که به‌واسطه ویروس‌های نوروتروپیک (ویروس‌هایی که دارای میل ترکیبی برای یا موضعی شدن انتخابی در بافت عصبی دارند)، ایجاد می‌شود و سایر علائم بالینی شامل بیرون زدگی چشم (اگزوفتالمی)، تیرگی پوست، خونریزی در سطح شکمی، بی‌اشتهایی و تورم شکمی است. از علائم داخلی و یافته‌های آسیب‌شناسی این بیماری نیز می‌توان به پر بودن روده از ترشحات سفید رنگ، آویزان بودن مدفوع از مخرج، آسیب بافت کبد (کبد رنگ پریده)، نکروز مخاط روده، خونریزی در زوائد باب‌المعده و تخریب پیش‌رونده سلول‌های آسینار پانکراس اشاره کرد (Dopazo, 2020) (شکل ۲).



شکل ۲: ماهی در ۸ روز پس از عفونت (dpi): ماهی بالا با کبد رنگ پریده (گروه Sp) و ماهی زیرین با کبد طبیعی (گروه کنترل منفی). (Salgado et al., 2020)

Figure 2: Fish at 8 day post infection (dpi): Fish up with pale liver (Sp group) and fish below with normal liver (Control negative group).

پروتئولیتیک pVP2 به VP2 با فعالیت VP4 است، اگرچه در این مسیر مشارکت پروتئازهای سلولی را نمی‌توان نادیده گرفت. در نهایت، VP5 در غشاء سلولی تجمع می‌یابد و باعث لیز و انتشار ویروس می‌شود (Dopazo, 2020). رونویسی در شرایط آزمایشگاهی به‌وسیله RdRp با استفاده از VP1 آغاز شده و از طریق یک مکانیسم نامتقارن و نیمه حفاظت‌شده انجام می‌شود. VP1 در ویرون به دو شکل پلی پپتید آزاد و یا پروتئین مرتبط با ژنوم (VPg) که به طور کووالانسی به انتهای ۵' هر دو بخش ژنوم متصل است، وجود دارد. در طول رونویسی در شرایط آزمایشگاهی VP1، RNA به عنوان یک آغازگر عمل می‌کند و به انتهای ۵' RNA متصل شده و در نتیجه تبدیل به VPg می‌شود. در سلول‌های آلوده، دو mRNA ویروسی s24، سنتز می‌شوند که می‌توانند به دو بخش ژنوم دنا توره شده هیبرید شوند. سنتز پروتئین در داخل بدن شامل پردازش پلی پروتئین و شروع داخلی ترجمه در برخی از کدون‌های متیونین است. پروتئاز کدگذاری شده با ویروس فقط در سیس عمل می‌کند و عدم حساسیت آن به تعدادی از مهارکننده‌های پروتئیناز نشان می‌دهد که ممکن است یک پروتئاز ویروسی جدید باشد (Salgado et al., 2020).

بیماری نکروز عفونی پانکراس

Aquabirnavirus در محیط‌های مختلف و طیف گسترده‌ای از دما، شوری و pH پایدار هستند و قدرت بیماری‌زایی بالایی دارند به‌طوری‌که فقط در تراکم ۱ TCID₅₀/ml¹ در یک مخزن نگهداری ماهی قزل‌آلا باعث ایجاد بیماری می‌شود. ویروس IPNV دارای انتقال عمودی و افقی است. در انتقال افقی ماهی آلوده از طریق آبشش، پوست و اپی‌تلیوم روده ویروس را وارد محیط آب می‌کند و باعث بروز بیماری در سایرین شده و در انتقال عمودی نیز ویروس از طریق مواد دفعی و مایعات تناسلی ماهیان مبتلا و ناقل وارد محیط پرورش می‌شود. بعد از گذشت چند روز از ورود ویروس به بدن ماهی، ویروس‌ها در لکوسیت‌های خون و سایر بافت‌ها از جمله کلیه، طحال، پانکراس (لوزالمعده)، کبد، قلب و مغز و سلول‌های تناسلی به تعداد زیادی تکثیر می‌شوند. بیشترین میزان تکثیر و آسیب در بافت پانکراس ایجاد می‌شود که با توجه به گونه ماهی، سن، وزن، جنس

¹ Tissue Culture Infectious Dose (TCID)

ایمنی‌زایی بیماری

با ورود ویروس به بدن میزبان، دو سطح از ایمنی فعال می‌شود تا با پاتوژن وارد شده مقابله نماید. ابتدا سیستم دفاع ذاتی در عرض چند ساعت فعال می‌شود و عمل مقابله با ویروس (هر عامل بیگانه دیگر) را آغاز می‌کند، با توجه به کارایی سیستم ایمنی ذاتی و این‌که فعال بودن طولانی‌مدت آن مستلزم صرف انرژی زیادی است، سیستم دفاع اختصاصی با محوریت پاسخ ایمنی همورال در مقابله با ویروس فعال می‌شود (Reno, 1999). IPNV پس از ورود به سلول میزبان در ۴ ساعت اول به دلیل شکستن تعادل و مقابله سیستم ایمنی سنتز DNA و پروتئین خود را کاهش می‌دهد، اما وجود برخی پروتئین‌های ویروسی و dsRNA باعث فعال شدن آبشار کاسپاز و مجموعه‌ای از رویدادها می‌شود که منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول آلوده به ویروس و سلول‌های اطراف آن می‌شود که به آن در اصطلاح Apoptosis می‌گویند و در نهایت کروماتین‌ها، هسته‌های تکه تکه شده و سایر قطعات کوچک سلولی به وسیله ماکروفاژها جذب می‌شوند. با حضور طولانی‌تر ویروس در بدن، اینترفرون‌ها (IFN) فعال می‌شوند، گیرنده‌های خاص موجود در سلول میزبان (RIGI/MDA5) و (TLRs 3, 7) و ER (8) ملکول‌های dsRNA و ssRNA را شناسایی کرده و رونویسی ژن IFN را آغاز می‌کنند. یکی از مشتقات IFN که در ماهی وجود دارد، پروآنزیم کیناز فعال شده با dsRNA (PKR) است که در تعداد کمی از نسخه‌های غیرفعال شده در ماهیان غیر آلوده وجود دارد. سلول‌ها هنگامی که IFN القاء شده با سلول‌های آلوده اطراف به گیرنده غشایی آنها متصل شده، باعث افزایش تولید نسخه‌های غیرفعال جدید PKR می‌شود. بنابراین، هنگامی که سلول آلوده می‌شود، حضور dsRNA ویروسی بلافاصله بسیاری از نسخه‌های پروآنزیم را فعال می‌کند که فاکتور ترجمه eIF-2 را فسفریله کرده، سنتز پروتئین را مسدود می‌کند و تکثیر ویروس را کاهش می‌دهد. پاسخ ایمنی تطبیقی به خوبی شناخته شده است که IPNV ایمنی‌زاست و پروتئین کپسید VP2 بیشتر مسئول القاء سنتز آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده است (Ortega and Enríquez, 2007).

روش‌های تشخیص

چندین روش برای تشخیص IPNV وجود دارد که از جمله این روش‌ها می‌توان به جداسازی ویروس، اتصال پادتن به آبی‌توپ‌های ویریون، تقویت و تشخیص اسیدهای نوکلئیک ویروسی و تشخیص پاسخ پادتن ماهی اشاره کرد. با توجه به نیاز سریع برای تشخیص و غربالگری این بیماری، روش‌های سریع‌تر مانند آزمایش‌های مبتنی بر پادتن (ELISA) و ایمنو‌هیستوشیمی و روش‌های مبتنی بر آزمایش‌های مولکولی مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمرز معمولی (PCR) استفاده می‌شود (Zorriehzaha et al., 2005). روش رونویسی معکوس (qRT-PCR) نیز امروزه به دلیل نتایج دقیق و سریع به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد (Soliman et al., 2009).

برای ماهیان بزرگتر نمونه‌برداری از بافت‌هایی مانند کبد، کلیه، طحال، تخم‌ها و مایعات تناسلی استفاده می‌شود و برای ماهیان کوچکتر (کمتر از ۴ سانتی‌متر) ماهی به طور کامل^۱ مورد بررسی قرار می‌گیرد. باید توجه داشت که نتایج حاصل از هر روش تحت تاثیر بافت مورد بررسی و میزان ویروس موجود در آن، نمونه‌برداری و پردازش نمونه و نیز ویژگی‌های ژنوتیپی ویروس و گونه میزبان می‌تواند متفاوت باشد (Eriksson Kallio, 2022). در واقع، IPNV اولین ویروس ماهی بود که در تیره سلولی کشت شد و هنوز هم روش مرسوم و طلایی برای تشخیص این بیماری کشت سلولی است^۲، بافت‌های مورد استفاده در کشت سلول عبارتند از کلیه، طحال، قلب، کبد و مایعات تخمدانی ماهی مولد در زمان تخم‌ریزی نیز ممکن است برای کشت سلولی استفاده شود. معمولاً نمونه‌های مورد نظر حداکثر از ۱۰ ماهی جمع‌آوری می‌شوند. سپس بافت‌ها همگن شده و سانتریفیوژ انجام می‌شود سپس بر روی کشت سلولی تلقیح شده و در دمای ۱۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ روز انکوبه می‌شوند و به طور منظم (حداقل سه مورد) روزانه از نظر بروز آثار (CPE) مورد بازرسی قرار می‌گیرند.

روش‌های اتصال پادتن‌های مورد استفاده در تشخیص IPNV نیز شامل: سنجش خنثی‌سازی، ELISA، سنجش

¹ Whole body

² Golden test

گزارش کردند، به رغم واکسیناسیون طولانی مدت علیه IPNV در مزارع ماهی قزل‌آلای نروژی، هر سال شیوع جدیدی از این بیماری وجود دارد. بنابراین، به نظر می‌رسد که پادتن‌های خاص، قادر به حذف کامل ویروس از بدن ماهی نیستند. در این راستا، ظرفیت و توانمندی ویروس برای پنهان شدن (و تکثیر در سطح پایین) در داخل لکوسیت‌های ماهی می‌تواند دلیلی برای فرار از پاسخ‌های ایمنی ماهی باشد. ویروس برای این که بتواند زنده بماند باید سنتر پروتئین و DNA خود را کاهش داد تا پاسخ IFN را محدود کند (Julin *et al.*, 2015). همچنین IPNV توانایی پنهان شدن را در لکوسیت‌های میزبان دارد و گزارش‌های زیادی نیز درباره زنده‌مانی، فعالیت و تکثیر ویروس در لکوسیت‌های ماهی وجود دارد (Munro and Midtlyng, 2011) و همین موضوع توانسته است IPNV را به یک بیماری مشابه با بیماری‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی تبدیل کند (Novoa *et al.*, 1996).

پیشگیری و کنترل

از آنجایی که روشی برای درمان و ریشه‌کنی قطعی IPNV وجود ندارد، کنترل، تشخیص زود هنگام و پیشگیری موثرترین راه برای مبارزه با این بیماری است. قرنطینه، ضد عفونی و استفاده از واکسن جزو روش‌های عملی کنترل IPNV است. معمولاً برای جلوگیری از بروز و انتقال بیماری، قرنطینه ماهیان و تخم آلوده یا معدوم سازی آنها انجام می‌شود. کنترل ماهی و تخم ورودی به مزرعه از نظر سلامت و ضد عفونی تجهیزات نیز از راه‌های جلوگیری از گسترش این بیماری در مزارع تکثیر و پرورش ماهی است. برخی پرورش‌دهندگان از روش‌هایی مانند ضد عفونی کردن تخم‌ها با محلول‌های شیمیایی، ازون و UV استفاده می‌کنند که کارایی بالایی برای جلوگیری از بروز IPNV در نسل بعد ندارد (ذریه زهرا و گنجور، ۱۳۹۹) اما برای پیشگیری ممکن است موثر باشند که شامل استفاده از ترکیباتی مانند انواع کلر (درمان ۵ دقیقه با غلظت ۳۰ ppm) و ضد عفونی‌کننده‌های مبتنی بر ید و ترکیبات اکسیژن (درمان ۱۰ دقیقه با NaOH یا حمام ۵ دقیقه‌ای با فرمالین ۳٪) است (Abbas and Khan, 2021). پایین نگه‌داشتن دمای آب و

ایمونوفلورسانس ایمنوهایستوشیمی، تست‌های هم آگلوتیناسیون، ایمونوبلات و فلوسیتومتری، هستند. حساس‌ترین سنجش‌های مبتنی بر پادتن‌ها برای IPNV، سنجش‌های خنثی‌سازی^۱ هستند که در آن پادتن‌ها در گونه‌های پستانداران تولید می‌شوند و برای خنثی‌سازی عفونت‌پذیری کشت سلول استفاده می‌شوند که از این روش به طور گسترده در شناسایی ویروس با استفاده از پادتن‌های پلی‌کلونال یا مونوکلونال استفاده شده است (Lientz and Springer, 1973). در این روش که سریع و قابل اعتماد است نمونه به یک میکروپلیت پوشش داده شده با پادتن‌های مونوکلونال اضافه می‌شود، پس از انکوبه و شسته شدن با اضافه شدن کروموژن در دستگاه اسپکتروفتومتری خوانده می‌شود. برای تشخیص IPNV ایمنوهایستوشیمی از پادتن‌های مونوکلونال نشان‌دار شده با فلوروکروم استفاده می‌شود (Saint-Jean *et al.*, 2001).

واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) یک روش مولکولی ژنومی است که برای شناسایی مناطق خاصی از DNA یا RNA به کار می‌رود که از اواسط ۱۹۹۰ تا امروز به دلیل دقت و سرعت بالا برای تشخیص اسید نوکلئیک‌های IPNV مورد استفاده قرار می‌گیرد. در روش PCR از آغازگرهای اختصاصی استفاده می‌کنند که توانایی شناسایی بخش‌هایی از ژن VP2 و اتصال رمزگذاری VP4-VP3 داشته باشد، با توجه به دقت و سرعت بالای این روش باید به این نکته هم توجه داشت که نرخ بالای جهش ویروس IPNV می‌تواند بر کارایی تشخیص PCR تأثیر بگذارد (Lauring *et al.*, 2013).

تشخیص آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضد IPNV پس از آلودگی ماهی چند هفته پس از تلقیح امکان پذیر است و تا چند سال در بازماندگان قابل تشخیص است. نشان داده شده است که سرم ماهی‌های واکسینه شده می‌تواند از نمونه‌های ساده در برابر عفونت‌ها محافظت کند (Jarp *et al.*, 1996). با این حال، به نظر می‌رسد که پاسخ ایمنی برای محافظت از ماهی در برابر بیماری به اندازه کافی قوی نیست و ماهی ایمن شده می‌تواند علائم را پس از دوره‌های استرس نشان دهد. در واقع، همان‌طوری که Julin و همکاران (۲۰۱۳)

¹ Neutralization

شده است، البته غلظت موثر ماده ضد عفونی کننده به عواملی مانند زمان تماس، دما و تمیزی بستر مورد گندزدایی بستگی دارد. فرض بر این است که تمام تجهیزات به طور کامل تمیز شده و پساب به درستی فیلتر شده یا قبل از فرآیند ضد عفونی تصفیه شده است (Fraser et al., 2006).

کاهش غذادهی می‌تواند باعث کاهش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری شود. باید توجه داشت که سیفون کردن آب و سیلو کردن زباله‌ها، ویروس را غیر فعال نمی‌کند و زباله‌ها و پساب‌های سیلو شده، عاری از بیماری نیستند. در جدول ۲ برخی از ترکیبات شیمیایی و غلظت مورد استفاده که در ضد عفونی و پیشگیری از گسترش بیماری موثر است، ارائه

جدول ۲: ضد عفونی کننده‌های مهم و موثر در مقابله با بیماری نکروز عفونی پانکراس

Table 2: Important and effective disinfectants in dealing with Infectious Pancreatic Necrosis disease

دز مصرف	نام تجاری	ضد عفونی کننده
100 ppm, 10 min	Klorsept	Sodium hypochlorite
1000 ppm, 10 min		
1000 ppm, 6 hrs		
100 ppm, 10 min	Buffodine, FAM30	Iodophor
	Tegodyne	Proxy compounds
1% (w/v), 10 min	Virkon S	Quaternary ammonium compounds
125 ppm, 5 min	Cetrimide	Formic Acid
pH < 4, 24 hours		Ozone
8 mg/l/min, 3 min		Heat
70°C, 2 hours		UV
122 mJ/cm ² /sec (IPN)		

و این موضوع نگرانی فزاینده‌ای را در ارتباط با بیماری‌های ویروسی ایجاد می‌کند (Lakshmi et al., 2019). با توجه به گسترش جمعیت جهان و افزایش تقاضا برای آبزیان، آبی‌پروری در دهه اخیر رشد چشمگیری داشته است. با توجه به این که افزایش تولید مستلزم هزینه، فضا و آب در دسترس بیشتری است و امروزه اکثر کشورهای جهان با پدیده خشکسالی روبرو هستند، افزایش تولید در واحد سطح و استفاده از سیستم‌های پرورش متراکم راهکار مناسبی در این زمینه است. استفاده از سیستم‌های پرورش متراکم و نیز سیستم‌هایی آکواپونیک، بیوفلوک و میکسوتروف زمینه بروز استرس‌های حاد و مزمن و در نتیجه، تضعیف سیستم ایمنی بدن و بروز انواع بیماری‌های قارچی، باکتریایی و ویروسی را بالا می‌برد (Harikrishnan et al., 2011). تراکم در محیط‌های پرورشی یک عامل مهم اثر گذار بر رشد و فیزیولوژی آبزیان است. از این رو، یکی از نگرانی‌های مهم در ارتباط با رفاه ماهی در سیستم‌های پرورشی ایجاد تراکم بهینه است. تراکم پرورش برای گونه‌های مختلف متفاوت بوده است و معمولاً ۸۰ - ۲

روش‌هایی مثل بهگزینی، واکسیناسیون و استفاده از محرک‌های ایمنی در جیره غذایی نیز برای پیشگیری و کنترل این بیماری عفونی در برخی مزارع استفاده می‌شود (Gjedrem, 2015). ویروس‌ها پس از باکتری‌ها بالاترین سهم را در ایجاد بیماری در آبزیان به خود اختصاص داده‌اند (Godoy et al., 2013). شیوع سریع بیماری‌های ویروسی، مرگ و میر بالا، فقدان روش درمانی خاص و موثر، محدودیت دانش امروزی در این زمینه و نیز حساسیت بالای آبزیان، کنترل این نوع از بیماری‌ها را در صنعت آبی‌پروری دشوار کرده است (Gjedrem, 2015). بیماری‌های ویروسی مختلفی هر ساله خسارات اقتصادی بالایی را به صنعت آبی‌پروری جهان وارد می‌کنند که بیماری نکروز عفونی پانکراس یکی از آنهاست که چالش بزرگی در صنعت آبی‌پروری به خصوص ماهیان سردابی ایجاد می‌کند. از سویی، سایر مطالعات نشان داده است که اغلب بیماری‌های ویروسی به طور هم‌زمان با عفونت‌های باکتریایی در حال ظهور هستند که تلفات گسترده‌ای به همراه داشته‌اند

آلرژی (پنی سیلین)، سرطان‌زایی (سولفامتازین، اکسی تتراسایکلین و فورازولیدون)، شوک آنافیلاکسی، نفروپاتی (جنتامایسین)، جهش‌زایی، آثار تراژدی‌نویسیته (هر گونه عامل محیطی که در دوره پیش از تولد جنین، به آن آسیب برساند)، فلوراسیونال در تست نرمال مغز استخوان (Arsène *et al.*, 2022)، همگی موجب شده است تا امروزه استفاده از آنها کمتر شود و روش‌هایی مثل واکسیناسیون، بهره‌گیری از پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، داروهای گیاهی، گیاهان دارویی، محرک‌های ایمنی، فیتوبیوتیک‌ها، به‌گزینی، اصلاح نژاد و استفاده از پادتن‌های تولیدی در زرده تخم، برای جلوگیری از شیوع بیماری و افزایش مقاومت در برابر عوامل بیماری‌زا از طریق توسعه گله‌های SPF^2 و SPR^3 و SPT^4 همگی از روش‌های نوین و فناوری‌های پیشرفته جدید هستند که در بخش آبی‌پروری به پرورش‌دهندگان معرفی شده‌اند (Song and Hu, 2009; Newaj-Fyzul and Austin, 2015).

موثرترین راه برای پیش‌گیری از بروز برخی بیماری‌های عفونی در آبزیان، واکسیناسیون است که به روش‌های غوطه‌وری، خوراکی و تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکسن‌ها معمولاً شامل مواردی همچون واکسن زیر واحد پپتیدی، پروتئین نوترکیب، DNA و ویروس‌های ضعیف‌شده زنده هستند (Adams, 2019). واکسن‌های غیر فعال در مقایسه با واکسن‌های نوترکیب اغلب اثر قوی‌تری در پیش‌گیری از بیماری‌ها دارند، اما در ماهیان دارای ایمنی پایین یا با نقص سیستم ایمنی می‌تواند اثرات منفی را در پی داشته باشد. واکسن‌های نوترکیب معمولاً نسبت به واکسن‌های غیرفعال کم هزینه‌تر، ایمن‌تر و پایدارتر هستند و با توجه به هزینه کمتر واکسیناسیون برای هر ماهی استفاده از آنها روز به روز در حال گسترش است و اغلب به دلیل میزان پایین‌تر ایمنی‌زایی نیاز به دز یادآور یا ترکیبات تقویت‌کننده دارند (Tamer *et al.*, 2022). واکسن‌های IPNV نیز شامل پروتئین ایمونوژنیک اصلی VP2 (مسئول اصلی بیماری‌زایی و عامل ایجاد شدت مختلف بیماری) و

کیلوگرم بر متر مکعب است که با توجه به نوع پرورش، فراسنجه‌های محیطی مانند میزان اکسیژن، هوادهی، جریان آب ورودی، تولیدات طبیعی و نیز اندازه و گونه ماهی تراکم مناسب برای پرورش در نظر گرفته می‌شود (Salas-Leiton *et al.*, 2010). انتخاب تراکم بالاتر از سطح بهینه باعث کاهش میزان اکسیژن و سهم غذای در دسترس و کاهش کیفیت آب در پی افزایش مواد آلی و آمونیاک آب می‌شود که این موارد برای ماهی به عنوان عامل استرس تلقی شده و مجموعه از واکنش‌های آبخاری مربوط به استرس با بالا رفتن سطح کورتیزول در ماهی آغاز شده که در نتیجه باعث بروز تغییرات فیزیولوژیک (تخریب بافت، کاهش رشد و تولید مثل و سرکوب سیستم ایمنی) می‌شود (Ellis *et al.*, 2002). از این‌رو، آبی‌پروری نیز نیازمند مدیریت صحیح تغذیه، بهداشت و محیط است.

با توجه به سودآور بودن افزایش تولید در واحد سطح، پرورش‌دهندگان از روش‌هایی مانند پرورش انتخابی، استفاده از محرک‌های ایمنی و واکسیناسیون برای افزایش مقاومت در برابر انواع بیماری‌ها استفاده می‌کنند (Gjedrem, 2015). یکی از بیماری‌های مهم فهرست شده در سازمان جهانی بهداشت دام (WOAH)¹ برای آبزیان، بیماری نکروز عفونی پانکراس است که در تراکم‌های بالا و در پی دوره‌های استرس ایجاد می‌شود. شایان ذکر است، معمولاً بیماری‌های باکتریایی متعاقب رخداد بیماری‌های ویروسی رخ می‌دهند. عفونت IPNV نیز باعث سرکوب فعالیت لیزوزیم می‌شود که ممکن است منجر به عفونت‌های باکتریایی ثانویه شود (Pajdak-Czaus *et al.*, 2021). در نتیجه، پیش‌گیری از بروز و گسترش این بیماری بسیار حائز اهمیت است.

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای شیمیایی یکی از روش‌های مرسوم در درمان عفونت‌های آبزیان است، اما با روشن شدن اثرات منفی مواد شیمیایی مانند تجمع در بافت‌های حیوانی، ایجاد مقاومت دارویی (این مقاومت می‌تواند از طریق انتقال افقی ژن به گونه‌ها و سویه‌های باکتری دیگر منتقل شود) در عوامل بیماری‌زا، آلودگی محیط و سرکوب سیستم ایمنی انسان و بروز حساسیت و

² Specific Pathogen Free

³ Specific Pathogen Resistant

⁴ Specific Pathogen Tolerant

¹ - The World Organisation for Animal Health (WOAH, founded as OIE)

کارایی واکسن می‌شود به طوری که در گزارشی از مزرعه پرورش قزل‌آلای واکسینه شده، استرس محیطی باعث کاهش پاسخ ایمنی در ماهی و بروز بیماری شد (Gadan *et al.*, 2013). عوامل مذکور با گذشت زمان ممکن است سبب بروز سویه‌های واکسن‌گریز IPNV نیز شوند (Ulrich, 2018). امروزه انواع مختلفی از واکسن‌ها برای بهبود ایمنی در برابر این بیماری استفاده می‌شود که شامل واکسن غیر فعال، DNA، زنده و نوترکیب است. در گزارشی از Ahmadvand و همکاران (۲۰۱۸) اثر بخشی بالای یک واکسن خوراکی حاوی میکرو ذرات آلژینات و ذرات CS-TPP در برابر IPNV تایید شد. همچنین تعدادی واکسن تجاری از نوع واکسن غیرزنده با اثر بخشی مناسب مانند Alpha Jects@ Alpha Jects@1000, ALPHA JECT® IPNV-Flavo 0,025, ALPHA JECT® 4-MSD Animal Health: 1, و نیز واکسن خوراکی AQUAVAC® IPN (Ahmadvand *et al.*, 2018) برابر این بیماری موجود است (Duan *et al.*, 2022b). در بحث واکسیناسیون آبیان ترکیباتی با عنوان "ترکیبات کمکی" نیز وجود دارند که باعث افزایش کارایی و اثر واکسن‌ها می‌شوند، ترکیبات کمکی ماهیتی متمایز از آنتی‌ژن و ویروسی دارند و با تحریک سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC)^۳ باعث فعال شدن سلول‌های T و B و افزایش بیان سایتوکین‌ها می‌شوند (Abbas *et al.*, 2014). تاثیر ترکیبات کمکی در نهایت منجر به کاهش مدت زمان شروع پاسخ ایمنی اولیه و رسیدن آنتی‌ژن‌ها به اندام‌های لنفاوی خواهد شد. افزایش پاسخ ایمنی قوی‌تر و طولانی‌تر، افزایش القاء ایمنی مخاطی کاهش دوز آنتی‌ژن و کاهش نیاز به واکسیناسیون یادآور، کاهش رقابت آنتی‌ژن در واکسن‌های چند ظرفیتی نیز از دیگر مزایای استفاده از ترکیبات کمکی است. ترکیباتی مانند محرک‌های حاوی آلومینیوم، فلاژلین، کیتوزان، انواع ویتامین‌های E و C، بتاگلوکان و لوامیزول و بسیاری دیگر از ترکیبات گیاهی و جانوری از جمله مواردی هستند که در آبی‌پروری به عنوان ماده کمکی در واکسیناسیون استفاده می‌شود (Tafalla *et al.*, 2014).

سایر اجزاء ویروس است (Frost and Ness, 1997). پرمصرف‌ترین واکسن‌های تجاری موجود برای IPNV شامل واکسن‌های غیرفعال کامل ویروسی^۱ IWW هستند. این واکسن حاوی ترکیبات کمکی^۲ کمکی است و به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شود که البته به دلیل استفاده از روش تزریق، واکسیناسیون ماهی در مراحل اولیه و وزن‌های پایین با این نوع از واکسن‌ها با محدودیت مواجه شده است. به همین منظور سیستم‌های دیگری مانند ذرات شبه ویروس، نانوذرات پلی لاکتیک-هم گلیکولیک اسید (PLGA) و واکسن‌های پروتئین همجوش برای رسانش واکسن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (Munang'andu *et al.*, 2012). استفاده از واکسن‌های پپتیدی صنعتی نیز به دلیل توانایی این پپتیدها برای تحریک تولید پادتن‌ها در برابر پاتوژن‌هایی مانند نوداویروس، رابدویروس، برنایروس، IPNV و VHS در واکسیناسیون آبیان گسترش یافته است به طوری که نتایج آزمایش‌های برون‌تنی نیز بر ماهی *Salmo salar* با پپتید مصنوعی IPNV 182GIM نشان داد که استفاده از پپتیدها به عنوان یک عامل ضد ویروسی در کنترل بیماری تاثیرات مثبت دارد. واکسن‌های مبتنی بر DNA نیز در برنامه واکسیناسیون ماهیان در برابر IPNV مطرح است که به دو صورت خوراکی و تزریق داخلی صفاقی از این واکسن‌ها استفاده می‌شود. بر اساس تحقیقات Reyes و همکاران (۲۰۱۷) روش خوراکی تحویل واکسن DNA نسبت به تزریق آن ایمن‌تر است و کارایی بیشتری دارد (Mondal and Thomas, 2022). استفاده از واکسن‌ها می‌تواند گاهی تا حدود ۸۰ درصد حفاظت ایجاد کند، اما در مواردی پس از واکسیناسیون همچنان IPNV در مزارع مشاهده می‌شود (Munro and Midtlyng, 2011) که این موضوع می‌تواند مربوط به عوامل مختلفی از جمله جهش در آنتی‌ژن‌های ویروسی باشد (Benkaroun *et al.*, 2021). با توجه به این که VP2 در بروز و شدت بیماری نقش دارد، بررسی میزان تغییرات و جهش در VP2 می‌تواند راهی برای تولید واکسن‌های جدید با کارایی بالاتر باشد. علاوه بر جهش ویروس، وجود استرس در محیط پرورش نیز باعث کاهش

¹ Inactivated whole viral vaccines (IWW)² Adjuvant³ Antigen-presenting cell (APC)

بررسی موفق در ماهی قزل آلا نشان داد که انتخاب ماهیان بر اساس QTL بالا، باعث ایجاد مقاومت بیشتر و پیشگیری در برابر ابتلا به IPNV می‌شود (Moen *et al.*, 2009). همچنین مطالعه Pavelin و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که بررسی، ترکیب و ویرایش هدفمند ژنوم ماهی آزاد اطلس به‌خصوص در ناحیه QTL کروموزوم ۲۶ این ماهی که به طور گسترده در اصلاح نژاد ماهی استفاده می‌شود، می‌تواند منجر به ایجاد ماهیان مقاوم در برابر IPNV شود.

تحقیقات انجام شده داخل کشور

صنعت آبی‌پروری ایران از حدود دو دهه پیش به شکل آشکار درگیر IPNV شده است، لیکن ردپای آن از سال‌ها قبل در گزارش‌های رسمی و مقالات محققین کشور گزارش شده است (Ghasemi *et al.*, 2011). این مساله حاکی از آن است که ویروس مزبور، خسارات اقتصادی وسیعی به این بخش به‌خصوص در بخش پرورش ماهیان سردآبی کشور (قزل‌آلای رنگین‌کمان، قزل‌آلای خال قرمز و قزل‌آلای قهوه‌ای)، وارد کرده است (Ahmadivand *et al.*, 2019). ذریه زهرا و همکاران (۱۳۸۴) بررسی جامعی بر علل تلفات بچه ماهیان قزل‌آلای رنگین‌کمان پرورشی ایران از نظر روش‌های مختلف تشخیصی انجام دادند که مطالعات سرولوژیک انجام شده شامل: ID FAT و الیزا (ELISA) مؤید حضور پادتن ضد ویروس بیماری‌های VHS، JHN و IPN در ماهیان مولد مزارع مورد بررسی بود. ضمن آنکه در مطالعات مولکولی برای اولین بار در کشور ردپای سه ویروس مورد نظر به روش Multiplex-PCR مورد جستجو قرار گرفت.

اولین گزارش رسمی بیماری IPN در ایران مربوط به استان فارس است که اخلاقی (۱۳۷۹) با استفاده از روش‌های ایمونولوژیک گزارش نمود. در مطالعه Ahmadi و همکاران (۲۰۱۳) ۴۲/۱٪ از نمونه‌های قزل‌آلای رنگین‌کمان مشکوک به بیماری IPN در استان فارس با روش Nested-PCR مثبت تشخیص داده شدند. Akhlaghi (2000) با بررسی نمونه‌های بچه ماهی قزل آلا استان فارس از یازده مورد تلفات، ۶ مورد آلوده به ویروس IPN گزارش کردند. Adel و همکاران (۲۰۱۵) میزان شیوع این بیماری را در

در نتیجه، اغلب توصیه می‌شود از ترکیباتی مانند محرک‌های ایمنی یا ترکیبی از عصاره‌های گیاهی و پروبیوتیک‌ها در برنامه واکسیناسیون نیز به صورت هم‌زمان استفاده شود (Aly *et al.*, 2016). مطالعات متعددی وجود دارند که اثر مثبت ترکیبات مذکور را در بهبود سیستم ایمنی ماهی و کارایی واکسن‌های آبیان در مقابل بیماری‌های ویروسی نشان می‌دهند. در مطالعه‌ای اثر خوراکی *Lactobacillus casei* نو ترکیب به عنوان یک سیستم زنده حامل آنتی‌ژن بر ایمنی ماهی قزل‌آلای رنگین‌کمان در مواجهه با IPNV مشخص شد. استفاده از این باکتری باعث افزایش پاسخ سیستمیک و ایمنی مخاطی موضعی می‌شود. همچنین میزان تکثیر لنفوسیت‌ها در طحال و تمایز ماکروفاژها و میزان نسبت به گروه شاهد افزایش و بار ویروسی IPNV در گروه‌های آزمایش کاهش یافت (Duan *et al.*, 2018a). در ماهی کاراس (*Carassius auratus gibelio*) به چالش کشیده شده به صورت غوطه‌وری ۶۰ دقیقه‌ای با ویروس هرپس کپور ماهیان (CyHV-2)، استفاده از β گلوکان، آنیزودامین و اسکوپولامین به عنوان ترکیبات کمکی باعث افزایش فعالیت سیستم کمپلمان، سطح لیزوزیم، بیان mRNA سیتوکین‌های پاسخ ایمنی معمولی IL-2 Th1 و IFN- γ ، سطح ایمونوگلوبولین و افزایش بازماندگی شد (Yan *et al.*, 2020). تغذیه به مدت ۳۰ روز با مکمل تجاری (Protec™, Skretting) که ترکیبی از ویتامین‌های C و E، زینک و بتا-گلوکان بود، در ماهی قزل‌آلای آلوده شده به (VHSV) باعث افزایش سطوح رونویسی ژن‌های ایمنی مختلف مانند IgM، IgD، IgG، Mx، اینترفرون γ (IFN γ) و پرفورین شد (Leal *et al.*, 2019). مقاومت ذاتی ماهی از جمله عواملی است که می‌تواند بر میزان پیشگیری و بروز بیماری موثر باشد. مکان‌های صفت کمی (QTL)^۱ نواحی ژنتیکی هستند که بر تنوع فنوتیپی یک صفت پیچیده، اغلب از طریق تعاملات ژنتیکی با یکدیگر و محیط تأثیر می‌گذارند و نقش مهمی در صفت مقاومت به بیماری دارند. تجزیه و تحلیل و بررسی QTL می‌تواند تأثیر مثبتی در ایجاد نسل‌های مقاومی از ماهیان نسبت به انواع عفونت‌ها ایجاد کند (Mugimba *et al.*, 2021). یک

¹ Quantitative trait locus (QTL)

اجرای اقدامات پیشگیرانه و نظارت بهداشتی بیشتر همزمان با رعایت الزامات اصول زیست محیطی، ایمنی زیستی و امنیت زیستی در مزارع تکثیر و پرورش ماهیان سردآبی برای کنترل و پیشگیری از این بیماری در استان‌های آبی‌پرور کشور توصیه می‌گردد. هیچ سیاست درمانی موثری برای بیماری IPN وجود ندارد (Adel *et al.*, 2015).

منابع

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S., 2014.** Cellular and molecular immunology E-book. Elsevier Health Sciences.
- Abbas, R.Z. and Khan, A., 2021.** Veterinary Pathobiology & Public Health.
- Adams, A., 2019.** Progress, challenges and opportunities in fish vaccine development. *Fish & Shellfish Immunology*, 90: 210-214. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.04.066>.
- Adel, M., Amir, A.B., Dadar, M. and Zorriehzahra, M.J., 2015.** Infectious Pancreatic Necrosis Virus isolated from Iranian reared Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), Middle East and Central Asia Aquaculture Conference, Abstracts Book, Tehran, Iran. 12 P.
- Ahmadi, N., Oryan, A., Akhlaghi, M. and Hosseini, A., 2013.** Tissue distribution of infectious pancreatic necrosis virus serotype S p in naturally infected cultured rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum): an immunohistochemical and nested-PCR study. *Journal of Fish Diseases*, 36(7), 629-637. <https://doi.org/10.1111/jfd.12072>.
- Ahmadi, S., Soltani, M., Behdani, M., Evensen, Q., Alirahimi, E., Soltani, E. and Ashrafi-Helan, J., 2018.** VP2 (PTA motif)

نمونه‌های قزل‌آلای رنگین‌کمان مشکوک در استان مازندران برابر ۲۵٪ گزارش کردند. همچنین مطالعه پراکنش جغرافیایی بیماری IPN در ایران نشان داد که ۱۵ استان کشور مبتلا به ویروس IPN بوده و بیشترین فراوانی نسبی مربوط به استان‌های لرستان، اصفهان، چهارمحال بختیاری، فارس، کرمانشاه، کهگیلویه و بویر احمد، مازندران و قزوین است (Soltani *et al.*, 2014).

در ادامه با بررسی برخی نمونه‌های موجود در مزارع استان کرمانشاه و همدان بر اساس آنالیز توالی آنتی‌ژن VP2 مشخص گردید که سویه‌های ویروس IPN در ایران متعلق به ژنوتیپ ۵ و سروتیپ Sp است و بیشترین شباهت را با سویه‌های گزارش شده در ترکیه و اروپایی دارد (احمدی‌وند و سلطانی، ۱۳۹۹). در مطالعه Pournakhsh (۲۰۱۸) با بررسی تاثیر ادجوانت مونتاناید IMS 1312 VG همراه با واکسن کشته شده ویروس نکروز عفونی پانکراس به روش غوطه‌وری نشان داد که ادجوانت مونتاناید IMS 1312 VG موجب افزایش بیان ژن‌های سیستم ایمنی خواهد گردید. در ادامه (Ahmadi *et al.*, 2019) واکسن ژنتیکی DNA کدکننده آنتی‌ژن VP2 برای سروتیپ شایع در ایران ایجاد کردند که موجب ایمنی‌زایی ویروس IPN و کاهش بار ویروسی در بازماندگان از بیماری گردید. در ادامه براساس آنالیزهای ژنتیکی بر بخشی از توالی کل ژنوم IPNV و بخشی از توالی VP2 از مزارع شمال و غرب ایران و مقایسه با سایر توالی‌های ویروس در جهان نشان داده شد که سویه‌های موجود در ایران ارتباط نزدیکی با سویه اسپانیایی دارند (Dadar *et al.*, 2013). مطالعات Ahmadivand and Soltani (2020) حضور ویروس در استان‌های مازندران، کرمانشاه، آذربایجان شرقی، کردستان و همدان با استفاده از روش RT-PCR تایید کرده است. همچنین در تایید مطالعات قبلی در ایران مشخص گردید که سویه‌های موجود در ایران متعلق به گروه ژنی پنجم بوده است و ارتباط نزدیکی با سروتیپ Sp با منشاء اروپایی دارند.

با توجه به گستردگی روش‌های انتقال بیماری IPN و زنده‌مانی این ویروس در طیف وسیعی از محیط‌های پرورشی و صدمات اقتصادی وارده به صنعت آبی‌پروری کشور،

- encoding DNA vaccine confers protection against lethal challenge with infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) in trout. *Molecular Immunology*, 94:61-67. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.12.015>
- Ahmadvand, S., Soltania, M., Behdani, M. and Hassanzade, R. 2019.** DNA immunization and viral load in vaccinated Trout following experimental infection with infectious *pancreatic necrosis virus* (IPNV). *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal*, 9(36), 109-117. <http://dorl.net/dor/20.1001.1.22285458.1398.9.36.5.9>
- Ahmadvand, S. and Soltani, M., 2020.** Genotyping and molecular characterization of the infectious pancreatic necrosis virus isolates detected in some Iranian trout farms. *New Findings in Veterinary Microbiology*, 3(1): 21-29. <https://doi.org/10.22034/nfvm.2020.115102>
- Akhlaghi, M., 2000.** Immunological study of suspected viral diseases, infectious haematopoietic and pancreatic necrosis in cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Iranian Journal of Veterinary Research*, 1(2): 85-95.
- Alonso, M., Rodríguez, S. and Pérez-Prieto, S. I., 1999.** Viral coinfection in salmonids: infectious pancreatic necrosis virus interferes with infectious hematopoietic necrosis virus. *Archives of Virology*, 144(4): 657-673. <https://doi.org/10.1007/s007050050534>
- Aly, S.M., Al Zohairy, M.A., Rahmani, A.H., Fathi, M. and Atti, N.M.A., 2016.** Trials to improve the response of *Oreochromis niloticus* to *Aeromonas hydrophila* vaccine using immunostimulants (*garlic, Echinacea*) and probiotics (Organic Green™ and Vet-Yeast™). *African Journal of Biotechnology*, 15(21):989-994. <https://doi.org/10.5897/AJB2015.15155>
- Arsène, M. M. J., Davares, A. K. L., Viktorovna, P. I., Andreevna, S. L., Sarra, S., Khelifi, I. and Sergueïevna, D. M., 2022.** The public health issue of antibiotic residues in food and feed: causes, consequences, and potential solutions. *Veterinary World*, 15(3):662-671. [doi:10.14202/vetworld.2022.662-671](https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.662-671)
- Benkaroun, J., Muir, K. F., Allshire, R., Tamer, C. and Weidmann, M., 2021.** Isolation of a new infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) variant from a fish farm in Scotland. *Viruses*, 13(3):385. <https://doi.org/10.3390/v13030385>
- Blake, S., Ma, J. Y., Caporale, D. A., Jairath, S. and Nicholson, B.L., 2001.** Phylogenetic relationships of aquatic birnaviruses based on deduced amino acid sequences of genome segment A cDNA. *Diseases of Aquatic Organisms*, 45(2):89-102.
- Dadar, M., Peyghan, R., Memari, H. R., Shapouri, M. R. S. A., Hasanzadeh, R., Goudarzi, L. M. and Vakharia, V. N., 2013.** Sequence analysis of infectious pancreatic necrosis virus isolated from Iranian reared rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Virus Genes*, 47(3):574-578. <https://doi.org/10.1007/s11262-013-0981-4>

- Delmas, B., Attoui, H., Ghosh, S., Malik, Y. S., Mundt, E. and Vakharia, V.N., 2019.** ICTV virus taxonomy profile: Birnaviridae. *Journal of General Virology*, 100(1):5-6.
<https://doi.org/10.1099/jgv.0.001185>
- Dobos, P., 1995.** The molecular biology of infectious pancreatic necrosis virus (IPNV). *Annual Review of Fish Diseases*, 5:25-54.
[https://doi.org/10.1016/0959-8030\(95\)00003-8](https://doi.org/10.1016/0959-8030(95)00003-8)
- Dopazo, C. P., 2020.** The infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) and its virulence determinants: What is known and what should be known. *Pathogens*, 9(2):94.
<https://doi.org/10.3390/pathogens9020094>
- Duan, K., Hua, X., Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., Shi, W. and Liu, M., 2018a.** Oral immunization with a recombinant *Lactobacillus* expressing CK6 fused with VP2 protein against IPNV in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish & Shellfish Immunology*, 83:223-231.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.09.034>
- Duan, K., Tang, X., Zhao, J., Ren, G., Shao, Y., Lu, T. and Xu, L., 2022b.** An inactivated vaccine against infectious pancreatic necrosis virus in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish & Shellfish Immunology*, 127:48-55.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2022.06.008>
- Ellis, T., North, B., Scott, A. P., Bromage, N. R., Porter, M. and Gadd, D., 2002.** The relationships between stocking density and welfare in farmed rainbow trout. *Journal of Fish Biology*, 61(3):493-531.
<https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2002.tb00893.x>
- Eriksson-Kallio, A. M., 2022.** Characteristics of Infectious Pancreatic Necrosis in Finland: Epidemiology, genetic characterization and virulence of infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) of farmed fish in Finland.
- Evensen, Q. and Santi N., 2008.** Infectious pancreatic necrosis virus In: Mahy BWJ Van Regenmortel M.H.V(Ed.) *Encyclopedia of Virology* (3rd edn). Academic Press Oxford, 83–89.
- Fraser, D.I., Munro, P.D. and Smail, D.A., 2006.** *Disinfection Guide Version Iv Practical Steps to Prevent the Introduction and Minimise Transmission of Diseases of Fish*. Fisheries Research Services Internal Report, (13/06).
- Frost, P. and Ness, A., 1997.** Vaccination of Atlantic salmon with recombinant VP2 of infectious pancreatic necrosis virus (IPNV), added to a multivalent vaccine, suppresses viral replication following IPNV challenge. *Fish & Shellfish Immunology*, 7(8):609-619.
<https://doi.org/10.1006/fsim.1997.0113>
- Gadan, K., Sandtrø, A., Marjara, I. S., Santi, N., Munang'andu, H.M. and Evensen, Ø., 2013.** Stress-induced reversion to virulence of infectious pancreatic necrosis virus in naive fry of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *PLoS One*, 8(2):e54656.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054656>
- Ghasemi, M., Olesen, N.J., Skall, H.F., Karsidani, S.H., Jonstrup, S.P.,**

- Zorriehzahra, S.J., Sharifpour, I., Soltani, M. and Sharifrohani, M., 2011.** Infectious Pancreatic Necrosis (IPN), a New Threat of Cultured Rainbow Trout in Iran. In IMED 2011 International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance.
- Gjedrem, T. 2015.** Disease resistant fish and shellfish are within reach: a review. *Journal of Marine Science and Engineering*, 3(1), 146-153.
<https://doi.org/10.3390/jmse3010146>
- Godoy, M. G., Kibenge, M. J., Suarez, R., Lazo, E., Heisinger, A., Aguinaga, J. and Kibenge, F.S., 2013.** Infectious salmon anaemia virus (ISAV) in Chilean Atlantic salmon (*Salmo salar*) aquaculture: emergence of low pathogenic ISAV-HPR0 and re-emergence of virulent ISAV-HPRΔ: HPR3 and HPR14. *Virology Journal*, 10(1):1-17.
<https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-344>.
- Gonigle, R.H., 1941.** Acute catarrhal enteritis of salmonid fingerlings. *Transactions of the American Fisheries Society*, 70:297-303.
[https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1940\)70\[297:ACEOSF\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1940)70[297:ACEOSF]2.0.CO;2)
- Harikrishnan, R., Balasundaram, C. and Heo, M.S., 2011.** Impact of plant products on innate and adaptive immune system of cultured finfish & shellfish. *Aquaculture*, 317(1-4):1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.03.039>
- Hillestad, B., Johannessen, S., Melingen, G.O. and Moghadam, H.K., 2021.** Identification of a new infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) variant in atlantic salmon (*Salmo salar* L.) that can cause high mortality even in genetically resistant fish. *Frontiers in Genetics*, 12, 2172.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.635185>
- Jarp, J., Taksdal, T. and Tørud, B., 1996.** Infectious pancreatic necrosis in Atlantic salmon *Salmo salar* in relation to specific antibodies, smoltification, and infection with erythrocytic inclusion body syndrome (EIBS). *Diseases of Aquatic Organisms (DAO)*, 27(2):81-88. Doi:10.3354/dao027081
- Julin, K., Mennen, S. and Sommer, A. I., 2013.** Study of virulence in field isolates of infectious pancreatic necrosis virus obtained from the northern part of Norway. *Journal of Fish Diseases*, 36(2):89-102.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2012.01423.x>
- Julin, K., Johansen, L. H., Sommer, A. I., and Jørgensen, J. B., 2015.** Persistent infections with infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) of different virulence in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Journal of Fish Diseases*, 38(11):1005-1019.
<https://doi.org/10.1111/jfd.12317>
- Kwasek, K., Thorne-Lyman, A. L. and Phillips, M., 2020.** Can human nutrition be improved through better fish feeding practices a review paper. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(22):3822-3835.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1708698>
- Lakshmi, B., Syed, S. and Buddolla, V., 2019.** Current advances in the protection of viral

- diseases in aquaculture with special reference to vaccination. *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry*, 127-146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816328-3.00010-6>
- Lauring, A. S., Frydman, J. and Andino, R., 2013.** The role of mutational robustness in RNA virus evolution. *Nature Reviews Microbiology*, 11(5):327-336. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3003>
- Leal, E., Ordás, M. C., Soletto, I., Zarza, C., McGurk, C. and Tafalla, C., 2019.** Functional nutrition modulates the early immune response against viral haemorrhagic septicaemia virus (VHSV) in rainbow trout. *Fish & Shellfish Immunology*, 94:769-779. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.09.070>
- Lientz, J.C. and Springer, J.E., 1973.** Neutralization tests of infectious pancreatic necrosis virus with polyvalent antiserum. *Journal of Wild life Diseases*, 9(2):120-124. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-9.2.120>
- Mileva, E., 2019.** Infectious pancreatic necrosis of salmonid fish—Distribution and laboratory methods for diagnosis. *Trakia Journal of Sciences*, 17:401-412. <https://doi.org/doi:10.15547/tjs.2019.04.018>
- Moen, T., Baranski, M., Sonesson, A. K. and Kjøglum, S., 2009.** Confirmation and fine-mapping of a major QTL for resistance to infectious pancreatic necrosis in Atlantic salmon (*Salmo salar*): population-level associations between markers and trait. *BMC Genomics*, 10(1):1-14. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-368>
- Mondal, H. and Thomas, J., 2022.** A review on the recent advances and application of vaccines against fish pathogens in aquaculture. *Aquaculture International*, 30(4):1971-2000. <https://doi.org/10.1007/s10499-022-00884-w>
- Mugimba, K. K., Byarugaba, D. K., Mutoloki, S., Evensen, Ø. and Munang'andu, H. M., 2021.** Challenges and solutions to viral diseases of finfish in marine aquaculture. *Pathogens*, 10(6):673. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060673>
- Munang'andu, H. M., Fredriksen, B. N., Mutoloki, S., Brudeseth, B., Kuo, T. Y., Marjara, I. S. and Evensen, Q., 2012.** Comparison of vaccine efficacy for different antigen delivery systems for infectious pancreatic necrosis virus vaccines in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in a cohabitation challenge model. *Vaccine*, 30(27):4007-4016. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.039>
- Munro, E. S. and Midthlyng, P. J., 2011.** Infectious pancreatic necrosis and associated aquatic birnaviruses. *Fish Diseases and Disorders*, 3:1-65. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001185>
- Mutoloki, S., Jøssund, T. B., Ritchie, G., Munang'andu, H. M. and Evensen, Q., 2016.** Infectious pancreatic necrosis virus causing clinical and subclinical infections in Atlantic salmon have different genetic fingerprints. *Frontiers in Microbiology*, 7:1393. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01393>
- Newaj-Fyzul, A. and Austin, B., 2015.** Probiotics, immunostimulants, plant products

- and oral vaccines, and their role as feed supplements in the control of bacterial fish diseases. *Journal of Fish Diseases*, 38(11):937-955.
<https://doi.org/10.1111/jfd.12313>
- Novoa, B., Figueras, A. and Secombes, C. J., 1996.** Effects of in vitro addition of infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) leucocyte responses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 51(3-4):365-376.
[https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05526-6](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05526-6)
- OIE, 2003.** Manual of Diagnostic Tests for Aquatic Animals, Chapter: 2.1.8, INFECTIOUS PANCREATIC NECROSIS).10 Pages.
- Ortega, C. and Enríquez, R., 2007.** Factors associated with cellular infection by the infectious pancreatic necrosis virus (IPNV). *Archivos de Medicina Veterinaria*, 39(1):7–18. <http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2007000100002>
- Pajdak-Czaus, J., Schulz, P., Terech-Majewska, E., Szweda, W., Siwicki, A. K. and Platt-Samoraj, A., 2021.** Influence of Infectious Pancreatic Necrosis Virus and *Yersinia ruckeri* Co-Infection on a Non-Specific Immune System in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Animals*, 11(7): 1974. <https://doi.org/10.3390/ani11071974>
- Pavelin, J., Jin, Y. H., Gratacap, R. L., Taggart, J. B., Hamilton, A., Verner-Jeffreys, D. W., and Houston, R. D., 2021.** The nedd-8 activating enzyme gene underlies genetic resistance to infectious pancreatic necrosis virus in Atlantic salmon. *Genomics*, 113(6):3842-3850.
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.09.012>
- Perez-Prieto, S. I., 2003.** Infectious pancreatic necrosis virus: biology, pathogenesis, and diagnostic methods. *Advances in Virus Research*, 62:113-165.
- Plumb, J.A., 2021.** Viral diseases of marine fish. In Pathobiology of marine and estuarine organisms, 25-52. CRC Press
- Pourbakhsh, S. A., 2018.** An inactivated infectious pancreatic necrosis virus immersion vaccine used in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (Walbaum, 1792) and the effect of Montanide IMS 1312 VG as adjuvant on the vaccine efficacy. <http://dx.doi.org/10.29252/ijaah.4.1.69>
- Reno., P. W., 1999.** Infectious pancreatic necrosis virus and associated aquatic birnavirus. In Fish Diseases and Disorders, Vol. 3: Viral, Bacterial and Fungal Infections; Woo, P.T.K., Bruno, D.W., Eds.; CAB International: New York, NY, USA. 1–55.
- Reyes, M., Ramírez, C., Ñancucheo, I., Villegas, R., Schaffeld, G., Krیمان, L. and Oyarzun, P., 2017.** A novel “in-feed” delivery platform applied for oral DNA vaccination against IPNV enables high protection in Atlantic salmon (*Salmon salar*). *Vaccine*, 35(4):626-632.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.013>
- Saint-Jean, S., Borrego, J.J. and Perez-Prieto, S.I., 2001.** Comparative evaluation of five serological methods and RT-PCR assay for

- the detection of IPNV in fish. *Journal of Virological Methods*, 97(1-2):23-31. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(01\)00329-9](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(01)00329-9)
- Salas-Leiton, E., Anguis, V., Martín-Antonio, B., Crespo, D., Planas, J. V., Infante, C., Cañavate, J. P. and Manchado, M., 2010.** Effects of stocking density and feed ration on growth and gene expression in the Senegalese sole (*Solea senegalensis*): potential effects on the immune response. *Fish & Shellfish Immunology*, 28(2):296-302. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2009.11.006>.
- Salgado-Miranda, C., Rojas-Anaya, E., García-Espinosa, G., & Loza-Rubio, E. 2020.** Virulence of infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) isolates from Mexico. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(3), 394-398. <http://doi: 10.1292/jvms.18-0737>
- Soliman, H., Midtlyng, P. J. and El-Matbouli, M., 2009.** Sensitive and rapid detection of infectious pancreatic necrosis virus by reverse transcription loop mediated isothermal amplification. *Journal of Virological Methods*, 158(1-2):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2009.01.018>
- Soltani, M., Rouholahi, Sh., Zargar, A., Abdi, K., Mohamadian, S. and Ghajari, A., 2014.** Study of the distribution of infectious pancreatic necrosis (IPN) in rainbow trout farms of Iran using RT-PCR. *Iranian Veterinary Journal*, 10(1): 29-39.
- Song, H., Santi, N., Evensen, Ø. and Vakharia, V. N., 2005.** Molecular determinants of infectious pancreatic necrosis virus virulence and cell culture adaptation. *Journal of Virology*, 79(16):10289-10299. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.16.10289-10299.2005>
- Song, X. and Hu, S., 2009.** Adjuvant activities of saponins from traditional Chinese medicinal herbs. *Vaccine*, 27(36):4883-4890. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.033>
- Tafalla, C., Bøgwald, J., Dalmo, R. A., Munang'andu, H. M. and Evensen, Ø., 2014.** Adjuvants in fish vaccines. *Fish Vaccination*, 68-84. <https://doi.org/10.1002/9781118806913.ch7>
- Tamer, C., Cavunt, A., Durmaz, Y., Ozan, E., Kadi, H., Kalayci, G. and Albayrak, H., 2022.** Vaccine trial of the escherichia coli-expressed vaccine and inactivated whole particle vaccine against infectious pancreatic necrosis virus in rainbow trout. *Authorea Preprints*. <https://doi.org/10.22541/au.164864838.88154188/v1>
- Tapia, D., Kuznar, J., Farlora, R. and Yáñez, J. M., 2021.** Differential Transcriptomic Response of Rainbow Trout to Infection with Two Strains of IPNV. *Viruses*, 14(1):21. <https://doi.org/10.3390/v14010021>
- Torres-Orozco, E., Muhlia -Melo, A., Trasviña, A. and Ortega-Garcia, S., 2006.** Variation in yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) catches related to El Niño - Southern Oscillation events at the entrance to

the Gulf of California. *Fish Bulletin*, 104(2):197–203.

Ulrich, K., 2018. Molecular epidemiological study on Infectious Pancreatic Necrosis Virus isolates from aquafarms in Scotland over three decades. *Journal of General Virology*, 99:1567–1581.

<https://doi.org/10.1099/jgv.0.001155>

Wood, E. M., Snieszko, S. F. and Yasutake, W. T., 1955. Infectious pancreatic necrosis in brook trout. *Archive of Pathology.*, 60:26–28.

Yan, Y., Huo, X., Ai, T. and Su, J., 2020. β -glucan and anisodamine can enhance the immersion immune efficacy of inactivated cyprinid herpesvirus 2 vaccine in *Carassius auratus gibelio*. *Fish & Shellfish*

Immunology, 98:285-295.

<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.01.025>

Zorriehzahra, M. E. J., Soltani, M., Sharifpour, I., Saiedi, A. A. and Mehrabi, M. R., 2005. Preliminary study of infectious agents (Viral and Bacterial) of Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) Fry Mortality Syndrome in Iran. Research final report, Iranian Fisheries Institute, 250 P.

Zorriehzahra, M.J. and Ganjoo, M.S., 2021. Introducing three important exotic pathogenic viruses (IPNV, IHNV & VHSV) in farmed Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Advanced Aquaculture Science*, 4(2): 47-57.

Infectious Pancreatic Necrosis (IPN), disease past, present and future

Alishah N.¹; Zorriehzahra S.M.J.²; Mirhadi S.N.³; Mirnabi S. Sh.⁴; Fahimi A.⁴

*m.zorriehzahra@areeo.ac.ir

1-Caspian Sea Ecology Research Center, Iranian Fisheries Science Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Sari, Iran

2- Iranian Fisheries Science Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Tehran, Iran

3- Faculty of Natural Resources, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

4- Sari University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Sari, Iran

Abstract

Infectious Pancreatic Necrosis (IPN) is an acute and highly transmissible viral disease in fish. So far, this virus has been identified in different species of fish, but this disease is more severe in the Salmonidae family and causes an acute systemic disease with high mortality, especially in fry and juveniles, hence it is an important economic disease in the Salmonidae farming industry. The causative agent of infectious necrosis pancreas is a virus from the Birnaviridae family, the genus Aquabirnavirus (Aquabirnavirus) without an envelope with a thickness of about 65 nm, which has a double-stranded RNA genome, and serologically, they are divided into two groups, A and B. IPNV is a very resistant virus that has little sensitivity to desiccation and UV rays and can survive in a wide range of salinity and temperature. There are a variety of transmission routes for IPNV, adult fish are carriers of the disease after recovery and can transmit the virus vertically (in eggs) and horizontally (through contaminated feces), the disease can also be transmitted through contaminated water, blood-sucking parasites, Contaminated equipment and fish-eating birds are also transported. Considering that a commercial vaccine with high efficiency and effectiveness for this disease has not been developed yet, familiarity with the characteristics of this disease, its transmission and its spread methods can play an effective role in preventing and reducing the incidence and casualties caused by this disease and in reducing economy loses that caused by this global disease could be useful and effective in the fields of aquaculture in the country.

Keywords: Virus, IPNV, Aquatic viral disease

*Corresponding author