

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Hoitsy Márton György

Kaposvár

2022



Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem

Kaposvári Campus

**Tenyésztett pisztrángfélék daganatos  
megbetegedéseinek vizsgálata**

DOI: 10.54598/002560

Dr. Hoitsy Márton György

Kaposvár

2022

**A doktori iskola**

**megnevezése:** Állattenyésztési Tudományok Doktori Iskola

**tudományága:** Állattenyésztés-tudományok

**vezetője:** Dr. Szabó András

MTA doktora, tanszékvezető, egyetemi tanár

Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem,

Élettani és Takarmányozástani Intézet, Élettani és Állategészségügyi

Tanszék

**Témavezető(k):** Dr. Molnár Tamás Gergely

egyetemi tanár

Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem

Akvakultúra és Környezetbiztonsági Intézet, Molekuláris Ökológia

Tanszék

Dr. Gál János

MTA doktora, tanszékvezető, egyetemi tanár

Állatorvostudományi Egyetem

Egzotikusállat- és Vadegészségügyi Tanszék

.....  
Az iskolavezető jóváhagyása

.....  
A témavezető(k) jóváhagyása

# Tartalomjegyzék

1. Bevezetés .....	7
2. Célkitűzés .....	9
3. Irodalmi áttekintés .....	10
3.1 Akvakultúra jelentősége napjainkban .....	10
3.1.1 Szivárványos pisztráng az akvakultúrában.....	11
3.2 Lazacféléről általában, a szivárványos pisztráng .....	14
3.2.1 Lazacfélék családja.....	14
3.2.2 Szivárványos pisztráng.....	17
3.3. Halak daganatos megbetegedései.....	20
3.3.1 A bőr daganatai .....	20
3.3.2 A kopolyú és az úszóhólyag neoplasztikus megbetegedései .....	24
3.3.3 Gastrointestinalis rendszert érintő tumorok.....	25
3.3.4 A máj neoplasztikus elváltozásai .....	25
3.3.5 A pajzsmirigy daganatos megbetegedései.....	26
3.3.6 Egyéb epithelialis daganatok.....	27
3.3.7 Fibrómák és fibroszarkómák .....	28

3.3.8 Lipómák.....	29
3.3.9 Csont és porc eredetű daganatok .....	29
3.3.10 Leiomyoma, leiomyosarkóma halakban .....	30
3.3.11 Neoplasztikus vérképzőszervi elváltozások .....	30
3.3.12 Idegi eredetű daganatok.....	30
3.3.13 Pigmentsejt-eredetű tumorok .....	31
3.3.14 Haemangiómák.....	32
3.4 Daganatok kialakulásáért felelős tényezők halak esetében.....	33
3.4.1. Kémiai karcinogének okozta neoplasztikus elváltozások .....	33
3.4.2. Mikotoxinok .....	33
3.4.3. Növényi eredetű karcinogén anyagok .....	34
3.4.4. Onkogén vírusok .....	34
3.4.5 Egyes haldaganatok kialakulásáért felelős örökletes hajlamok vizsgálata	35
3.5 Diagnosztikai lehetőségek halak daganatos megbetegedései esetén .....	38
3.5.1 Vírusdiagnosztika.....	38
3.5.2 Képkeltő diagnosztika .....	42
4. Anyag és módszer.....	44

4.1 A beteg példányok kiválogatása és terepi diagnosztikája .....	44
4.2 CT-MRI képalkotó vizsgálatok .....	45
4.2.1 További képfeldolgozás .....	46
4.3 Kórboncolás .....	46
4.4 Kórszövettani vizsgálat .....	48
4.5 Immunhisztokémiai vizsgálat.....	49
4.6 Vírus metagenomika, újgenerációs szekvenálás és bioinformatikai elemzés ....	51
4.7 Elektronmikroszkópos vizsgálat .....	53
5. Eredmények és azok értékelése .....	54
5.1 Képalkotó diagnosztikai vizsgálatok.....	54
5.2 Kórboncolás makroszkópos eredményei.....	58
5.3 Kórszövetten és immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei .....	64
5.4 Virologiai vizsgálatok eredményei .....	73
6. Következtetések és javaslatok .....	79
7. Új tudományos eredmények .....	85
8. Összefoglalás .....	86
9. Summary .....	88

10. Melléklet.....	90
11. Köszönetnyilvánítás.....	115

## Jelölések és rövidítések jegyzéke

NAIK-AKI: Nemzeti Agrárkutatási és Innovációs Központ Agrárgazdasági  
Kutatóintézet

SalHV2: Salmonid herpesvirus 2

SalHV3: Salmonid herpesvirus 3

SalHV4: Salmonid herpesvirus 4

CT: Computer tomográfia

MRI: Magnetic Resonance Imaging (mágneses rezonancia vizsgálat)

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

PCR: Polymerase Chain Reaction (polimeráz-lánreakció)

3D: Háromdimenziós

cm: centiméter

mm: milliméter

nm: nanométer

µm: mikrométer

TR: repetíciós idő

TE: echó idő

FOV: látómező

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

H.E.: Hematoxilin-eozin festés

kg: kilogramm



# 1. Bevezetés

A világ rohamosan növekvő népességének élelmiszerigényét és fehérjeszükségletét nagy részben előreláthatólag az akvakultúra tudja majd fedezni, ahogy erre az Állatorvostudományi Egyetemen tartott előadásában Horn Péter akadémikus, és számos tanulmány is rámutatott. Kutatásunk célkeresztjében a szivárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) állt, ami Észak-Amerikában, a nyugati parton található hegységek folyóiban őshonos. Európában az egyik legnagyobb mennyiségben tenyésztett halfajnak számít, fogyasztása egyre nagyobb szerepet képvisel a táplálkozásunkban.

Az akvakultúrában betöltött szerepe megkérdőjelezhetetlen, és éppen ezért egészségvédelme csöppet sem elhanyagolható. Napjainkra a szivárványos pisztráng számít a legszélesebb körben elterjesztett lazacfélének. A tógazdaságokban az anyaállományok betegségektől való mentessége nagyon fontos kritérium. A nagy értékű tenyészállatok egészségvédelme jelentős szerepet játszik a telepeken. Az állatokat 2-3 éves korukban vonják be a tenyésztésbe, és 3-4 szeznon keresztül szaporítják őket. Egy anyahal testtömeg kilogrammonként akár 1800-3100 darab ikrát is leadhat a téli ívási időszak alatt. Ez idő alatt tartásuk, takarmányozásuk, állatorvosi kezelésük komoly költségeket von maga után, emiatt az elváltozások minél korábbi azonosítása jelentős tényező lehet a halak szelektálásában.

A halakat megtámadó vírusok, baktériumok, gombák és paraziták mellett a daganatok kialakulása egy újabb veszélyforrást jelent az állományokra nézve. Ennek tükrében az anyaállományban előforduló tumorok okozta elhullások csöppet sem elhanyagolhatóak. A lazacfélék daganatainak vizsgálata napjainkban úttörő kutatási tevékenységnek számít. Kialakulásuk okai sok esetben mindmáig tisztázatlanok. A halakban előforduló tumorok típusai, áttétképző képessége, valamint az érintett szervek mind új oldalról világíthatják meg az onkológia témakörét. Az elváltozások tanulmányozása jelentős információval szolgálhat mind az állatorvosi, mind pedig a humán rákkutatásban. A szivárványos pisztráng, mint modellállat megkérdőjelezhetetlen szerepet tölthet be a jövőbeli vizsgálatok során. Magyarországon ez idáig senki nem vizsgálta ilyen mélyre ható részletességgel a halak daganatait és azok hatásait.

Vizsgálataink középpontjában a tenyésztett lazacfélék, köztük is kifejezetten a szívárványos pisztráng daganatos elváltozásainak képalkotó diagnosztikai, kórbonctani, kórszövettani, immunhisztokémiai, valamint molekuláris biológiai és elektronmikroszkópos vizsgálatai álltak.

## 2. Célkitűzés

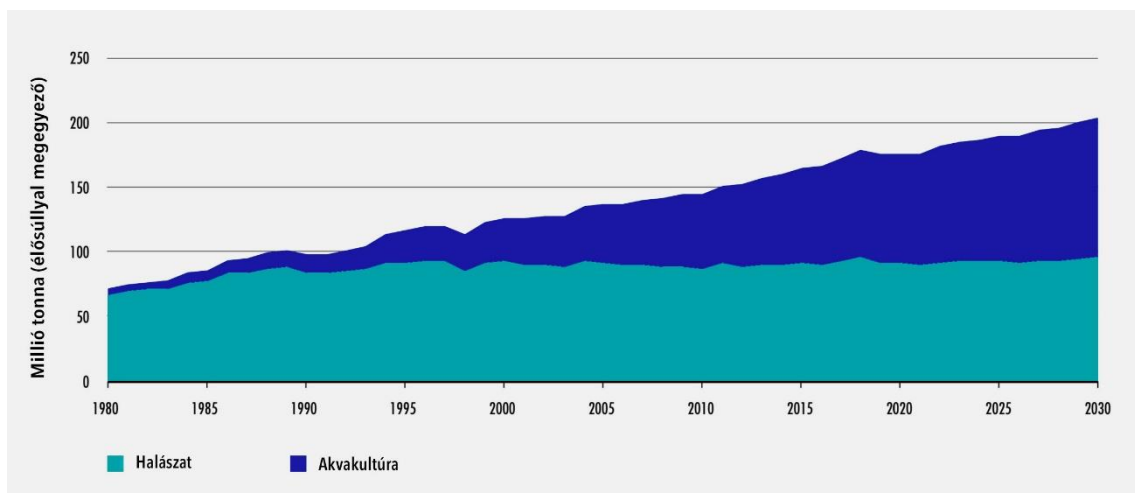
- Vizsgálataim során célul tűztem ki a Magyarországon tenyésztett, daganatos megbetegedésekkel érintett szivárványos pisztráng állományok alapos állatorvosi kivizsgálását.
- Kutatásaim során a tumorok kórszövettani, immunhisztokémiai módszerekkel történő azonosítása és differenciálása elengedhetetlen cél volt.
- Munkám során kitűzött terveim között szerepelt a neoplasztikus elváltozások esetleges vírusos eredetének vizsgálata.
- Törekedtem egy olyan optimális képalkotó diagnosztikai eljárás kidolgozására, mely segítheti a tenyésztőket és a velük dolgozó állatorvosokat a daganatok korai fázisban való felismerésében.

### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1 Akvakultúra jelentősége napjainkban

A világ növekvő népességének fehérjeszükségletét részben az akvakultúra fogja tudni fedezni (Horn, 2012; Horn and Urbányi, 2020; Ózsvári and Máté, 2021). A halászat egyike azoknak az ősi foglalkozásoknak, melyek az emberrel együtt fejlődtek és maradtak részei a mindennapjainknak. Az így szerzett állati fehérjeforrások lehetnek a különféle vízi gerinctelenek, valamint halak, melyek húsa a legtöbb országban elérhető és fogyasztását a vallási szabályok sem korlátozzák teljes mértékben (Ózsvári and Máté, 2021). A tengerek túlhalászása és az éghajlatváltozás miatt, valamint az akvakultúra térnyerésének hatására a halászatból származó fogások mennyisége ingadozhat, a 2018-as adatokat a 2019-esekkel összehasonlítva 5% csökkenés tapasztalható (FAO, 2021). A vizes élőhelyek halállományának eltűnése komoly élelmezési és környezeti, valamint természetvédelmi problémákat idézhet elő (FAO, 2020; Scheffer et al., 2005). A vizeink túlhalászottsága egyre nagyobb probléma. Számos technológia került kifejlesztésre az évek során a hal és egyéb gerinctelenek termelésének optimalizálása végett. A termelés intenzitása, valamint az egyedsűrűség alapján beszélhetünk extenzív, illetve intenzív halnevelési rendszerekről. Az extenzív tavi neveléseket sok helyen felváltotta a zárt, recirkulációs rendszerek technológiája. Ez utóbbi kevesebb vízfelhasználás és nagyobb mértékben kontrolált körülmények mellett nagyobb mennyiségű halat tud előállítani. A profitorientált precíziós gazdaságokban történő intenzív halnevelés igyekszik legjobban fedezni a piac igényeit. A technológia odáig fejlődött, hogy napjainkban akár teljesen automatizált, precíziós gazdaságokkal is találkozhatunk az akvakultúrában, ahol az emberi tényező minimálisra csökkenthető (Csorbai et al., 2015; FAO, 2020; Wang et al., 2021). A halak mellett ki kell emelni a puhatestűeket is, mint szintén nagy mennyiségben tenyésztett akvakultúrás élőlényeket (FAO, 2021, 2020). A víziállat-termelés 1950 óta világviszonylatban kilencszeresére nőtt (FAO, 2021; Ózsvári and Máté, 2021). Az akvakultúra ágazat növekedése 2011 és 2019 között átlagosan 4,35% volt a világon (FAO, 2021, 2020). A termelésbe bevont fajok száma, legyen az tengeri vagy édesvízi, folyamatosan növekszik, és 2017 óta meghaladta a 425 fajt (Cai et al., 2019; FAO, 2020). Az akvakultúrában megtermelt halmennyiség 2011-ben elérte a 63 millió

tonnát, amely akkor megegyezett a világon megtermelt szarvasmarha húsmennyiséggel. A rákövetkező években meg is haladta azt (Micha, 2013). Mindemellett meg kell említeni, hogy bizonyos halfajok, mint például a ponty, tilápia, csatornaharcsa és az atlanti lazac takarmányértékesítése (1,2–1,7 takarmány kg/súlygyarapodás kg) is messzemenően jobb a brojlercsirkénél, sertésnél és szarvasmarhánál ismerteknél (1,8–8 takarmány kg/súlygyarapodás kg) (Horn and Urbányi, 2020). A szárazföldi akvakultúrában előállított halmennyiség 2019-ben elérte a 48,4 millió tonnát, ami 56,7%-át tette ki a világ víziállat-termelésének. A legnagyobb részét ezeknek a mennyiségeknek Kína, India, Indonézia, Vietnám, Banglades, Egyiptom, Norvégia, valamint Chile termelte (FAO, 2021). A 2019-es adatok alapján világviszonylatban megközelítőleg 22,34 millió ember dolgozott az ágazatban. Az intenzív haltermelés Magyarországon napjainkra a NAIK-AKI adatai alapján elérte 4050 tonna étkezési halat (NAIK-AKI, 2020). A statisztikai adatok alapján 2030-ra az akvakultúrában megtermelt élelem elérheti a 109 millió tonnát. Nagyjából ez idő tájt fogja meghaladni az így előállított termékek mennyisége a halászott élőlények fogási mennyiségét (1. ábra) (FAO, 2021, 2020).



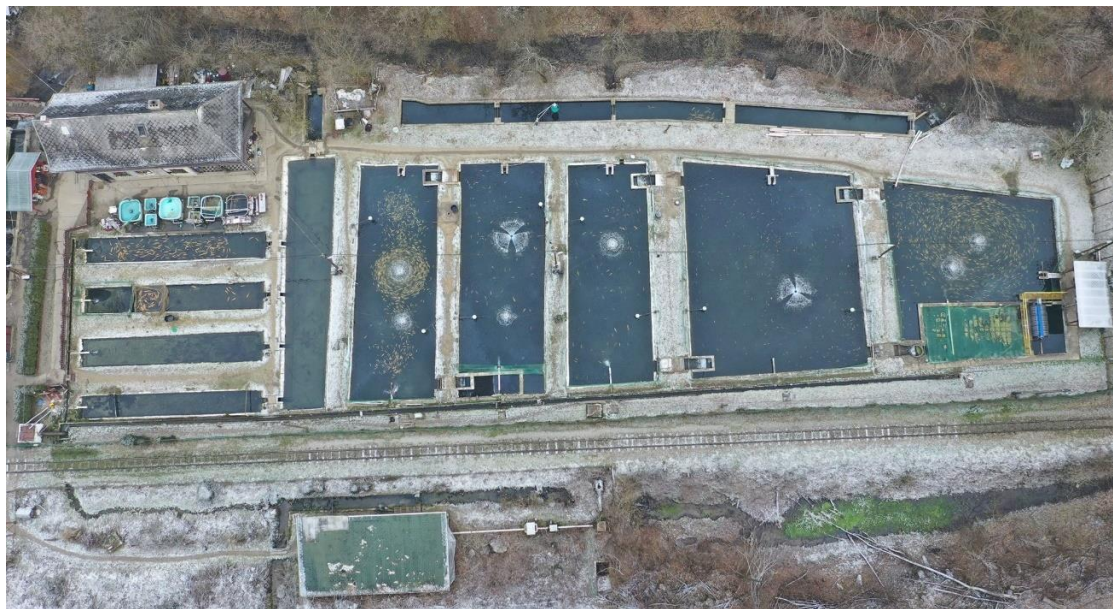
1. ábra: A világ halászott, valamint akvakultúrában előállított halmennyisége 1980–2030 között (FAO, 2020)

### 3.1.1 Szivárványos pisztráng az akvakultúrában

A világon és Magyarországon is egyaránt a *Salmonidae* családba tartozó pisztrángok közül a szivárványos pisztrángot tenyésztik a legnagyobb mennyiségben étkezési célra (FAO, 2020). Világviszonylatban a folyamatosan növekvő szivárványos

pisztráng termelés elérte a 848100 tonnát 2018-ban (FAO, 2020). Az első észak-amerikai pisztráng keltetők az 1870-es években kezdték meg a működésüket (Leitritz, 1970). Az első amerikai kontinenst elhagyó szállítmány 1877-ben érkezett meg Japánba (Wales, 1939). Ezt követte nem sokkal az első európai szállítmány, 1879-ben a párizsi Trocadéro Akváriumba, majd 1882-ben Németországba (MacCrimmon, 1971). A második és a harmadik szállítmányból többek között Ausztriába, Bulgáriába, Csehországba, Dániába, Lengyelországba, Oroszországba, Svájcba, Svédországba és Szlovéniába jutott (Crawford and Muir, 2008; MacCrimmon, 1971). Ezek után nem meglepő, hogy a szivárványos pisztráng Európában szinte mindenhol jelen van. Európa 37 országának termelése 2018-ban elérte a 400979 tonnát. A ranglista élén Törökország áll 112427 tonnával, őt követi Norvégia 68216 tonnával, amely főleg a tengeri ketreces tartási technológián alapul. Dánia, Franciaország és Olaszország, Oroszország megközelítőleg 30000 tonnás éves kibocsájtással rendelkezik. Az európai akvakultúrában a 2018-as adatok alapján 628000 tonna volt az édesvízben nevelt halak összmenyisége, amelynek 48%-át tette ki a szivárványos pisztráng (Hough, 2022). A hazai statisztika arról számol be, hogy intenzív telepeken 94555 kg étkezési célú pisztrángot termeltek 2020-ban. Ebből megközelítőleg 59 tonna étkezési halat a Lillafüredi Pisztrángtelep nevel évente (NAIK-AKI, 2021). Tartástechnológiája elég változatos, az átfolyóvízes rendszerektől kezdve a tavi tartáson át, egészen a recirkulációs rendszerekig számos technológia áll rendelkezésre a szivárványos pisztráng neveléséhez (**2. ábra**). A dán típusú vagy hosszöltéses tavak általában földmedrűek, vagy kőzúzalék boríthatja a meder alját. A völgy egyik oldalán, a vízfolyás mellett helyeződnek el, a vízmozgás nem jelentős, így nem mossa el a gátjaikat. Mélységük általában 1–1,7 m, felületük 200–1000 m<sup>2</sup> között mozoghat. Mivel földmedrűek, fertőtlenítésük nehézkes, a kórokozók, paraziták vagy parazita köztigazdák eliminálása akadályokba ütközhet. A futómedencék hosszú csatornaszerű kialakítással rendelkeznek, főleg intenzív telepeken használják ezeket a típusú haltartó rendszereket. Mélységük 1–1,5m, hosszuk akár a 100 m-t is meghaladhatja. Betonozott kialakítása miatt könnyen takaríthatóak és fertőtleníthetőek. A körmedencék szintén az intenzív nevelésben használatos kialakítású rendszerek elemei. A medencék teste általában a földbe van süllyesztve bizonyos mértékben, ezáltal a víz melegedése is csökkenthető. Anyagukat tekintve lehetnek hegesztett műanyag, fém, vagy akár beton

kialakításúak is. Öntisztulásuk kimagaslóan jó a centripetális erőnek köszönhetően. Vízigényük csekélyebb az előbbi típusokhoz képest. Tartályos rendszerekben nagy telepítési sűrűség mellett oxigénbetáplálás segítségével és minimális vízcserével képesek működni. A precíziós technológiával jelentős hozam érhető el, azonban a legapróbb hiba is komoly veszteségekhez vezethet. Végül, de nem utolsó sorban meg kell említeni a ketreces tartást is, amely során tartó rendszerek elhelyezése történhet nagy tározókon, tavakon, vagy akár tengeri környezetben is. Előnye, hogy a nagy víztömeg miatt a szűrésre nem kell külön energiát fordítani. Hátrányként felröható, hogy a környező víz halainak kórokozói megfertőzhetik a rendszerben nevelt állatokat (Csorbai et al., 2015; Farabi et al., 2020; Hoitsy, 2002; Karakoca and Topcu, 2017).



2. ábra: A Lillafüredi Pisztrángtelep termelő tavai (Fotó: Juhász Péter)

## 3.2 Lazacfélékről általában, a szivárványos pisztráng

### 3.2.1 Lazacfélék családja

A lazacfélék (*Salmonidae*) családját a marénaformák (*Coregoninae*), a pérformák (*Thymallinae*) és a lazacformák (*Salmoninae*) alcsaládjai alkotják, amely 11 nemzetséget tömörít magába (François et al., 2010; Hoitsy, 2002; Nelson et al., 2016). A nemzetségeket megközelítőleg 191 faj alkotja, melyek lehetnek édesvízi vagy anadrom életmódúak, ezek közül a gazdaságilag vagy ökológiailag fontosabb képviselőik kerülnek jelen dolgozatban ismertetésre (François et al., 2010; Lever, 1996; Nelson et al., 2016).

A marénaformák édesvízi halak, alkalmanként azonban fellelhetők brakk és tengervízben is, anadrom életmódot folytatva. Morfológiájuk, élőhelyük, táplálkozásuk és fejlődésük is nagy változatosságot mutathat. Természetes életterük az északi féltekére tevődik, Észak-Amerikától kezdve, Eurázián át, egészen az Északi sarkkör területéig terjedhet (François et al., 2010; Heikinheimo et al., 2004; Nelson et al., 2016).

A pérformák kizárólag édesvizekben élnek. A genus 14 fajt foglal magában, melyek főleg Euráziában és Észak-Amerikában élnek. A Magyarországon is előforduló pénzes pér (*Thymallus thymallus*, Linnaeus, 1758) apró vízben úszó vagy víz felett repülő gerinctelenekkel táplálkozik. Jellegzetes, vízből kiugráló táplálkozási szokásuk a „pér tánc” (Hoitsy, 2002; Nelson et al., 2016).

A *Salmoninae* alcsaládon belül hét nemet különíthetünk el, ezek a *Brachymystax*, a *Salvelinus*, a *Parahucho*, a *Hucho*, a *Salvelinus*, a *Salmo*, és az *Oncorhynchus* nemek (Schoch et al., 2020; Shed'ko et al., 1996; Stearley and Smith, 1993). A *Brachymystax* nem egyik képviselője az ázsiai pisztráng (*Brachymystax lenok*, Pallas, 1773), vagy más néven lenok. Elterjedése Koreától Ázsia északi régiójáig megtalálható. Ragadózó életmódot folytat, gerinctelen élőlények, halak, kételtűek, de akár emlősök is szerepelhetnek táplálékai között (Berg, 1949; Holčík et al., 1988). A *Salvelinus* genus egy faj, a *Salvelinus svetovidovi* (Chereshnev & Skopets, 1990) alkotja, amely az Oroszország északi részén, egy meteorit becsapódás után keletkezett kráterben, az El'gygytgyn tóban élő endemikus halfaj. Táplálkozását tekintve plankton fogyasztó, ezzel unikumnak számít a lazacfélék között (François et al., 2010; Nelson



et al., 2016). A *Parahucho* nem egyetlen képviselője a japán galóca (*Parahucho perryi*, Brevoort, 1856) Japán vizeinek lakója, anadrom életmódja is ismert. Tavasszal folyókba felúszva ikráznak. A fiatal halak főleg gerinctelen állatokat fogyasztanak, majd a 30 cm-es méret elérése után főként halevővé válnak (Holčík et al., 1988; Robins, 1991; Shed'ko et al., 1996). Ki kell emelni a szintén anadrom atlanti lazacot (*Salmo salar* Linnaeus, 1758), mint a világon egyik legnagyobb mennyiségben tenyésztett halfajt. Az akvakultúrában megtermelt mennyisége 2018-ban elérte a 2,4 millió tonnát (FAO, 2020). Őshonos populációi az Atlanti-óceán északi területein és a bele torkolló vizekben élnek (François *et al.*, 2010). Betelepítették számos országba, mégis főleg az akvakultúrában található meg legnagyobb mennyiségben. A termelés bástyái Európa, Chile, Észak-Amerika, Tasmánia és Kanada bizonyos területei (FAO, 2020; François *et al.*, 2010). Színezetét tekintve ezüstös néhány fekete folttal. Az ívási időszak alatt színezetük és küllemük is megváltozik (Aas *et al.*, 2010; Gross, 1987). A kifejlett állatok a folyókban felúszva ívnak le a forrásterületek közelében. A vándorlás, valamint az ikrásokért folyó harcok során keletkezett sérülések az állatok pusztulását okozhatják. A fejlődésük első néhány állomása édesvízben megy végbe, míg az ivaréérés tengeri környezetben következik be hosszú vándorlás és táplálkozás során. Ezután térnek vissza a kikelésük helyére, hogy ott elődeik nyomában járva szaporodjanak (Aas *et al.*, 2010; Gross, 1987). A hazai vizeinkben a *Hucho*, a *Salvelinus*, a *Salmo*, és az *Oncorhynchus* genusok egy-egy képviselője fordul elő (Hoitsy, 2002). A *Hucho* nemzetség egy fajjal, a dunai galóccal (*Hucho hucho*, Linnaeus, 1758) képviselteti magát hazánkban, míg külföldön további másik két faja ismert, a szecsuáni tajmen (*Hucho bleekeri*, Kimura, 1934) és a tajmen (*Hucho taimen*, Pallas, 1773) (Holčík *et al.*, 1988; Shed'ko *et al.*, 1996). A dunai galóca hazai előfordulása gyér, természetvédelmi oltalom alatt áll. A Dunában, a Tisza felső folyásán, valamint a Drávában fordulhat elő. Táplálkozását tekintve ragadozó, hasonlóan a japán galócahoz, fiatal korában rovarokkal, egyéb gerinctlenekkel táplálkozik, majd 15–20 cm-es nagyságot elérve áttér a piscivor táplálkozásra (Hoitsy, 2002; Holčík *et al.*, 1988). A dunai galóca és a japán galóca a legnagyobbra növő lazacfélék (Holčík *et al.*, 1988). A tengeri pisztráng (*Salmo trutta trutta*, Linnaeus, 1758) a *Salmo* nemzetség anadrom fajaink egyike. Fenotípusosan nagyon hasonlít a lazacra. Ivarérettségét 3–8 éves korára éri el, az ívás a folyók felső folyásain, a

forrásterületeken történik. Az ívást túléltek egyedek visszatérnek a tengerbe (Hoitsy, 2002). Európában és Magyarországon is őshonos a sebes pisztráng (*Salmo trutta fario* Linnaeus, 1758) (Behnke, 1986; Hoitsy, 2002). Változatos kültakaró mintázat jellemzi. Háta zöldesbarna, mely oldalán aranyos csillogású átmenettel csatlakozik a ventrális régió sárgásfehérjébe. Kerek vagy szabálytalan pettyei feketék, vagy piros színűek. Jellegzetes mintázata az egész testet borítja, a zsírúszón egy vagy több piros pötty látható. Predációja során elfogyaszt vízi ízeltlábúakat, csigákat, de akár kétéltűek és madarak is áldozatául eshetnek. Ősztől kezdődő ívási időszakában a gyorsfolyású patakokban kialakított ívógödrökben összeálló párok láthatók. A szaporodási időszak elnyúlhat egészen kora tavaszig. Az ikrák kelési ideje nagyban függ a víz oxigéntartalmától és hőmérsékletétől. A mitokondriális DNS alapján 5 evolúciós vonal különíthető el az európai sebes pisztráng populációkon belül. Az atlanti, a dunai, az adriai, a márvány és a mediterrán vonalak mind előfordulnak Európában. Magyarországon két genetikai vonal, a dunai valamint az atlanti is megtalálható (Hoitsy, 2002; Ősz et al., 2018).

A pataki szajbling (*Salvelinus fontinalis*, Mitchill, 1814) Észak-Amerikában őshonos a keleti parton. A *Salvelinus* nemzetséghez tartozik. Európába az 1880-as években telepítették be. Háta sötét olajzöld, amely a ventrális régió felé sárgásfehérbe megy át. A testét világos narancssárga, vörös, valamint halványkék pettyezettség borítja, melyeket fehér gyűrű vesz körül. Páros úszóik első úszósugara rikító fehér, melyet kontrasztos fekete csík követ. Október-novemberi időszakra esik az ívása. Ikramérete kisebb a többi pisztrángéhoz viszonyítva. Vízi és repülő gerinctelenek mellett halakat, esetlegesen kisebb emlősöket fogyaszt. Rendkívül jó sporthal, húsa lágyabb a sebes pisztrángénál. Külső paraziták okozta fertőzésekre érzékenyebb rokonainál. Sebes pisztránggal alkotott hibridje a tigris pisztráng (*Salmo trutta* × *Salvelinus fontinalis*) (François et al., 2010; Hoitsy, 2002).

A világ számos országába betelepítették a pataki szajblingot, a sebes pisztrángot és a szívárványos pisztrángot. Ezeket a fajokat a magyarországi pisztrángtelepeken is tenyésztik (Hoitsy, 2002; Nelson et al., 2016).

### 3.2.2 Szivárványos pisztráng

A szivárványos pisztrángot általában édesvízi halfajként tartjuk számon, azonban előfordulhat anadrom életmódot folytató állománya is. Utóbbi esetben a patakok, folyók forrásterületén kikelő ivadék a tengerbe vándorol, onnan az ivarérett példányok ismét felúsznak ívni az édesvizekbe (François et al., 2010). A szivárványos pisztráng Észak-Amerikából, a Sziklás-hegység gyorsfolyású vizeiből származik (Hoitsy, 2002). Világszerte több mint 99 országban telepítették, és ebből 53-ban stabil populációt alkot (Gherardi, 2010). Ez a halfaj elérheti a 30–75 cm-es nagyságot is, de faunisztikai adatok alapján fogtak már vissza 24 kg-os és 90 cm-es ikrás egyedeket is. Háta sötétszürke, hasa pedig világos, ezüstös fehér színű. Az állat testén egy rózsaszínes-narancssárgás sáv fut végig az oldalon mentén, amely ivási időszakban sokkal élénkebb, irizálóbb. A szivárványos pisztrágon csak apró fekete vagy barnásfekete pöttyök figyelhetőek meg. A pöttyözöttség áthúzódik a hát, farok,



3. ábra: Szivárványos pisztráng (ivarérett tejes)

farokalatti úszóra és a zsírúszóra is (**3. ábra**). Ismert néhány színváltozata, mely taxonómialig nem különül el. Az aranypisztráng csak sárga színsejtekkel rendelkezik, a többit egy mutáció révén elvesztette. A mutáció örökítése csak homozigóta recesszív módon lehetséges. Valamint ismert a palomino is, mint a szivárványos pisztráng egy másik színváltozata. A pisztrángokra jellemző ivari dimorfizmus a szivárványos pisztrágon is szembetűnő. Az ikrások teltebbek, orruk lekerekített, színük világosabb, a szivárványos sáv kevésbé karakteres. Ezzel szemben a tejesek állkapcsa kihegyesedő, csúcán mogyorónyi-diónyi szövetszaporulattal, ami ívási időszakban sokkal jellegzetesebb, jobban észrevehetőbb. Testalakjuk karcsúbb az ikrásokénál. A hímek

színüket tekintve sötétebbek, élénkebb színűek, és a szivárványos sáv ívási időszakban sokkal irizálóbb (Hoitsy, 2002).

A szivárványos pisztráng más pisztrángfajokhoz képest tágabb élőhely optimummal rendelkezik. Megtalálható kisebb-nagyobb folyókban, patakokban, de tavakban is előfordul. A tavak közül a mélyebb, hűvösebb vizűeket kedveli. Nevelése és tenyésztése általában 10–18°C történik. Optimális növekedési erélyét 14–15°C-os vízben érvényesíti a legjobban. A hidegebb vizet is tolerálja, viszont a növekedése lelassul, mivel az emésztő enzimek működéséhez szükség van az optimális hőmérsékletre. A víz fizikai és kémiai paramétereivel szemben is toleránsabb rokonaihoz képest, rövidebb időszakokra elviseli a magasabb hőmérsékletet (20–23°C) és az alacsonyabb (6–7 mg/l) oxigén koncentrációt is (François et al., 2010; Hoitsy, 2002).

Általában 2–3 éves korukra válnak ivaréretté (François et al., 2010; Han et al., 2010). Az ívási időszakuk mérsékelt égövön a hidegek beálltával kezdődik, azonban ezen belül is megkülönböztethetünk ősszel, télen (október-december) és tavasszal (február-március) ikrázó törzseket. Jelentősen befolyásolja az ívás idejét a víz hőmérsékletének csökkenése, valamint a fotoperiódus, azaz a megvilágított órák számának rövidülése (Duston and Bromage, 1986). A pisztrángok a patakok medrébe ívó fészkeket készítenek, és ebbe a kitakarított kavicságyba helyezik el ikráikat. Mesterséges szaporítása szaktudást igényel. Az anyaállományt manuálisan kell felnézni. Azoknak az ikrásoknak, amelyek érett ivarterméket hordoznak a testüregükben, a test ventrális izmai elvékonyodnak, azokon keresztül érezhetőek az ikrák. Ívási időszakban az ikrát és haltejet adó állatoktól felületes bódításban kell levenni az érett ivarterméket. Az így kapott ikrát meg kell tisztítani a szennyeződésektől (vér, bélsár, sérült ikrák), majd összekeverni a tejesektől lefejt haltejjel (François et al., 2010; Hoitsy, 2002). A lefejt és megtermékenyített ikrákat keltetőládákban vagy keltető szekrényekben kell elhelyezni. A keltetés során folyamatosan friss vizet, valamint megfelelő hőmérsékletet és oxigénkoncentrációt szükséges biztosítani a fejlődő embrióknak (Hoitsy, 2002). Az első 24–48 órában meg kell történnie a nem termékenyült ikrák eltávolításának, hiszen utána az osztódásnak indult sejtek laza kapcsolata miatt a mechanikai behatásokra az ikra kifejezetten érzékeny. Nagyobb elmozdulások, ütődések hatására a benne fejlődő embrió

elpusztulhat, vagy rendellenes osztódási formák, kétfejű, kétfarkú, gerincdeformált pisztrángok fejlődhetnek ki (Bonnet et al., 2007; François et al., 2010; Hoitsy, 2002). A kelés ideje nagyban függ a víz hőmérsékletétől. A szempont megjelenésétől kezdve (szem pigmentjének láthatósága az ikrahéjon keresztül, 170 napfok) ismét mozgatható és kezelhető az ikra manuálisan. Innentől kezdve el kell távolítani az elpusztult, kifehéredett ikrákat, nehogy gombás fertőzések táptalajául szolgáljanak. A kelés általában 308 napfok környékén történik meg (François et al., 2010). A víz hőmérséklete jelentősen befolyásolja az ikra kelési idejét (6°C-on 55 nap, 12°C-on 26 nap) (Hoitsy, 2002). A kishalak szikzaeszkóval együtt hagyják el az ikrahéjat, az elkövetkező két hétben ebből táplálkoznak, majd mikor a szikanyag teljesen felszívódott, elkezdenek elúszni és enni (François et al., 2010).

Táplálkozását tekintve a szivárványos pisztráng ragadozó, ehhez alkalmazkodott az evolúció során a fogazata is. Vízbe beleeső vagy abban úszó gerinctelenekkel (*Gammaridae*, *Dytiscidae*, *Chiromomidae*, *Rhyacophilidae*, *Simuliidae*, *Perlodidae*, *Leuctridae*, *Lymnaeidae*, stb.), víz felett repülő vagy szárazföldi rovarokkal táplálkozik. A nagyobb egyedek halakat (*Phoxinus phoxinus*, *Oncorhynchus mykiss*, *Salmo trutta*), kétéltűeket, kisebb emlősöket is elfogyasztanak. Megfigyelhető náluk a kannibalizmus jelensége is (Di Prinzio et al., 2013; François et al., 2010; Hoitsy, 2002; Oscoz et al., 2005). Mesterséges körülmények között speciális pelletált tápokkal etetik a halakat. Ezeknek a takarmányoknak jellemzően magasabb a nyersfehérje tartalma, mint a vadon élő állatok fehérje szükséglete, illetve az elfogyasztott táplálékok proteintartalma (Cho, 1992; Hoitsy, 2002). A fiatal állatok takarmányának fehérjetartalma jellemzően magasabb (54–63%), míg az adult állományok esetében ez kevesebb (41–48 %) (Csorbai et al., 2015; Hoitsy, 2002).

### 3.3. Halak daganatos megbetegedései

A daganatos megbetegedések valószínűleg a növényi és állati szervezetekkel együtt fejlődtek az evolúció során. Az első irodalmi adat az Ebers-papiruszban található daganatos megbetegedésről, mely megközelítőleg az i.e. 1600-as évek környékén íródott (Lesnik and Vrtaek, 1980). Régészeti ásatások során is kerültek elő állatok daganatos elváltozásaikkal együtt megkövesedve (Capasso, 2022, 2005). A halakban előforduló daganatos megbetegedéseknek számos kiváltó oka lehet. Az elváltozások nem csak díszhalakban, hanem akvakultúrában nevelt és tenyésztett állatokban is megtalálhatók (Brocca et al., 2021; Gordon and Smith, 1938; Rahmati-Holasoo et al., 2018; Sirri et al., 2010). Tumorok kialakulását előidézhetik az emberi tevékenység miatt a vizekbe jutott szennyezőanyagok, toxinok, a környezetben is előforduló, a táplálékba, tápokba bekerülő mikotoxinok, vagy akár onkogén vírusok is (Black and Baumann, 1991; Noga, 2010).

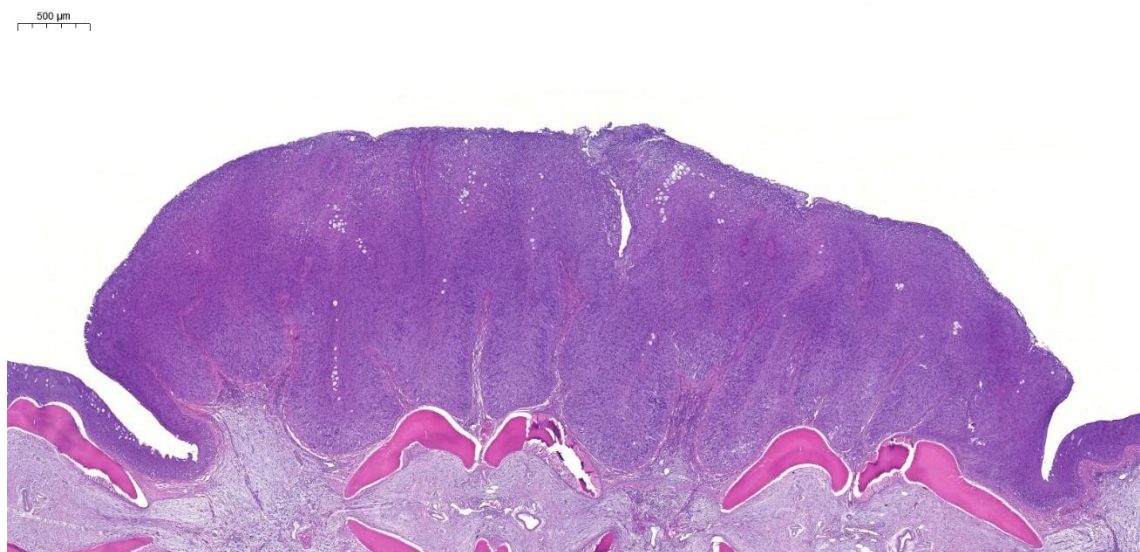
#### **Hámeredetű neoplasztikus elváltozások**

##### 3.3.1 A bőr daganatai

Papillómák, mint jóindulatú epitheliális eredetű elváltozások, számos halfajon előfordulhatnak. Megtalálhatók édesvízi, valamint tengeri környezetben élő és anadrom fajokon is (Noga, 2010; Roberts, 2012). A változatos méretű és alakú elváltozások a bőr felületén ellapulhatnak, alig kiemelkedve a felszínéből, vagy akár nyelesen lóghatnak is róla (Roberts, 2009). A halak testén bárhol megjelenhetnek. Eredetüket tekintve kiindulhatnak traumás, mechanikai sérülésekből, de okozhatják őket akár vírusok is (Gál et al., 2018; Roberts, 2009, 2012). A traumás elváltozásokból kiinduló papillómák gyakran a bőr kötőszövetes részeit ért stimulusok hatására indulnak növekedésnek (Amlacher, 1961; Gál et al., 2018; Peters and Watermann, 1979). Vírusos eredetű papillomatosisok számos esetben kerültek leírásra halakban (Noga, 2010; Roberts, 2012).

Akár az akvakultúrában nevelt pontyokon (*Cyprinus carpio*, Linnaeus, 1758), akár a hobbi tartók körében népszerű díszpontyokon, vagy más néven koikon is egyaránt megfigyelhető a pontyhimlő. Az elváltozást az *Alloherpesviridae* víruscsaládba tartozó cyprinid herpesvirus 1 okozza, melynek kártétele során az

epidermis hyperplasiája figyelhető meg. A fehérszürkés, gyertyaviaszra emlékeztető, le nem kaparható, kocsonyás tapintatú növedékek a test egészén megjelenhetnek (Molnár and Baska, 2017; Roberts, 2009). Rendszerint a hőmérséklet emelkedésével és az immunrendszer erősödésével a tünetek és az elváltozások elmúlnak. Ritkán vázrendszeri deformitásokhoz és csökkent növekedéshez vezethet. Elhullást általában nem okoz. A diagnózis a bőrelváltozások alapján állítható fel, melyet kórszövetteni és molekuláris biológiai módszerek erősíthetnek meg (**4. ábra**) (Molnár and Baska, 2017; Noga, 2010).



4. ábra: Cyprinid herpesvirus 1 okozta tumoros elváltozás a hámban  
H.E. (17X) Bar: 500  $\mu$ m

Az európai angolna (*Anguilla anguilla*, Linnaeus, 1758) stomatopapillosisa, vagy más néven karfiol betegsége az állatok szájának környékén, az alsó és felső állkapocs tájékán, ritkán a fej egyéb részein, az úszókon és a testen fordul elő (Molnár and Szakolczai, 1980; Roberts, 2012). Eredete egyelőre pontosan nem tisztázott, a háttérben környezeti szennyezések, valamint vírusok állhatnak. Az angolna bőrén megfigyelt elváltozásokból herpeszvírus-szerű képletek kerültek kimutatásra elektronmikroszkópos vizsgálattal (Békési et al., 1986). Az epitheliális növedékek színe szürkés árnyalattól kezdve egészen a feketéig változhat. A daganatok növekedése függ a hőmérséklettől, nyár vége felé az elváltozások regressziója, vagy akár nekrozisa is megfigyelhető (Peters and Peters, 1978).

Az Alloherpesvírusok családja négy, lazacféléket megbetegítő herpeszvírust foglal magába (Hanson et al., 2016; ICTV, 2011; Walker et al., 2020; Yoshimizu et al., 1995), melyek közül a salmonid herpeszvírus 2, 3 és 4 okozta fertőzések jelentős veszteségekkel járhatnak, és hyperlasias vagy daganatos elváltozásokat okozhatnak a fertőzött állatokban (Noga, 2010).

A salmonid herpeszvírus 2 (SalHV2) Ázsiából, pontosabban Japánból került leírásra lazacfélékben (Yoshimizu et al., 1995). A vírust Masu lazacból mutatták ki (Kimura et al., 1981a). A SalHV 2 megfertőzhet ketalazacokat (*Oncorhynchus keta*, Walbaum, 1792), ezüstlazacot (*Oncorhynchus kisutch*, Walbaum, 1792), vörös lazacot (*Oncorhynchus nerka*, Walbaum, 1792), japán lazacot (*O. masou*, Brevoort, 1856) és a szivárványos pisztrángot (Kimura et al., 1983; Yoshimizu et al., 1987a). Az elváltozásnak két formája ismert. A SalHV2 lehet patogén és onkogén is (Yoshimizu et al., 1993). A fertőzésen átesett halakon tumorok alakulhatnak ki. A daganatok a száj regio maxillaris és regio mandibularis területein fejlődnek. Karcinómák kialakulását figyelték meg továbbá a szem szaruhártyáján, a kopolyúfedőkön, a vesében és a farokúszókon. A vírus az ivartermékekkel együtt ürül (Horiuchi et al., 1989; Kimura et al., 1981a; Yoshimizu et al., 1987a).

A salmonid herpeszvírus 3 (SalHV3) vagy más néven epizootikus epitheliotropikus megbetegedés vírusként is ismert fertőzés során epidermális hyperplasia figyelhető meg (Hanson et al., 2016). A fertőzött halak koordinálatlanul mozognak, nyugtalanok, dugóhúzóyszerű úszásmintázatot mutatnak a betegség klinikai fázisában (Bradley et al., 1989; Sano, 1988). Az elváltozás kórszövetani vizsgálata során az epidermális sejtek hypertrophiája, hyperplasiája, valamint elhalások láthatók (Bradley et al., 1989). Horizontális és vertikális fertőzés és megfigyelhető a SalHV3 esetében. Kurobe és mtsai (2009) igazolták a vertikális fertőzést azáltal, hogy megtalálták a vírus DNS-ét az ivartermékekben (Bradley et al., 1989; Kurobe et al., 2009).

Az atlanti lazacok salmonid herpeszvírus 4 (SalHV4) által okozott papillomatosis is a benignus elváltozások közé tartozik. Ez a vírus is az alloherpeszvírusok közé sorolják a többi salmonid herpeszvírussal együtt (Hanson et al., 2016). A kórokozó atlanti lazacban és tengeri környezetben nevelt szivárványos



pisztrángban okoz megbetegedést, amikor a vízhőmérséklet eléri a 10–16 °C-ot (Bylund et al., 1980; Doszpoly et al., 2013; Roberts and Bullock, 1979). A papillomatosis önmagában alacsony mortalitással rendelkezik (Carlisle and Roberts, 1977). A bőr kóros elváltozásai a test háti régióján, az oldalakon, az úszókon, valamint a faroktövön látszanak. A papillómák kórszövettani vizsgálata során hyperplasiás epitheliális sejtelváltozások, a nyálkatermelő sejtek számának csökkenése, valamint a szöveti struktúrák felbomlása volt megfigyelhető (Doszpoly et al., 2013). A korábbi kutatások során vírusszerű partikulákat figyeltek meg a papillóma sejtek transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálata során (Carlisle and Roberts, 1977; Shchelkunov et al., 1992). A SalHV 4 faj még elfogadásra vár a Nemzetközi Vírustaxonómiai Szövetség által, feltételezhetően a *Salmonivirus* genusba kerül besorolásra (Hanson et al., 2016; ICTV, 2011)

A karcinómák a papillómáknál ritkábban fordulnak elő. Ezek a rosszindulatú daganatok szinte bármelyik halfajban kialakulhatnak. Leggyakrabban az ajkak és a szájnyalkahártya lehet érintett, de előfordulhatnak a kültakaró más részein is (Noga, 2010; Roberts, 2012). Külső szemlélő számára hasonlóak lehetnek a papillómákhoz, és eredetük akár vissza is vezethető egy papillómára. Károkozásuk nyomán a bőrben eróziók vagy fekélyek is kialakulhatnak (Fitzgerald et al., 1991; Roberts, 2009). Laphámsejtes karcinóma leírásra került már naphal hibridben (*Lepomis cyanellus x Lepomis macrochirus*). A daganat nemcsak az izomréteget infiltrálta, hanem áttétet is képzett a májban (Fitzgerald et al., 1991). Számos más halfajban is találtak laphámsejtes karcinómát, úgy mint törpeharcsában (*Ameiurus nebulosus*, Lesueur, 1819), fenékjáró küllőben (*Gobio gobio*, Linnaeus, 1758) és *Brevoortia patronus*-ban (Goode, 1878) (Fournie et al., 1987; Mawdesley-Thomas and Bucke, 1967).

Az északi süllő (*Sander vitreus*, Mitchill, 1818) bőr szarkómáját a *Retroviridae* családba tartozó vírus okozza (Schoch et al., 2020; Walker, 1969). A kifejlett állatok kültakaróján kialakuló multifokális daganat jóindulatú. Az elváltozás kialakulása során rózsaszínes csomók láthatók a bőr külsején, melyek szezonális mutatóknak (Bowser et al., 1988; Coffee et al., 2013).

### 3.3.2 A kopoltyú és az úszóhólyag neoplasztikus megbetegedései

A kopoltyúdaganatok közül a branchioblastoma kísérletesen indukálható volt kémiai módszerekkel japán rizshalban (*Oryzias latipes* Temminck & Schlegel, 1846) és mexikói kardfarkú hal hibridekben is (Brittelli et al., 1985; Kimura et al., 1984). A szivárványos pisztráng kopoltyúján béldaganatok áttétképződéséből fejlődhet ki adenokarcinóma (Hoitsy et al., 2021). A branchioblastoma már koiból is került leírásra, mely során exophthalmiát, ödémát és a kopoltyú dorsalis részén szövetnövedéket figyeltek meg. A benignus elváltozás a kopoltyú kötőszövetes állományából fejlődhetett ki (Wildgoose and Bucke, 1995). A kopoltyút érintő daganatok hatással lehetnek az állatok légzésére, ezáltal akár elhullást is okozhatnak (Roberts, 2012).

A kopoltyú daganataitól valamelyest elkülönülnek az első, csökevényesedett kopoltyúíven kialakuló, a pseudobranchiális szervből eredő adenómák. A tumor leírásra került atlanti tőkehalból (*Gadus morhua*, Linnaeus, 1758). Leggyakrabban fiatal állatokban fordul elő (Roberts, 2012). Az elváltozásokat normál epidermis fedi, jól ereztettek, színezetük általában sötét vöröses. Ahogy növekszik, úgy válik lebenezetté és sárgás színezetűvé. A daganat akár mindkét oldalon, szimmetrikusan is kialakulhat, az 50%-uk általában a kopoltyúfedő dorsolateralis részén figyelhető meg. A magányosan álló tumorok megfigyelhetők az orr körül, de akár a kopoltyúívek között is (Watermann et al., 1982; Watermann and Dethlefsen, 1982).

Az úszóhólyagban kialakuló daganatok viszonylag ritkának számítanak. A japán rizshal, vagy medaka úszóhólyag daganata az úszóhólyag gázmirigy epitheliumából indult ki. Az ott kialakult adenóma úszási nehézségeket és gerinc deformitásokat okozott (Furukawa et al., 2021a, 2021b). Hasonlóan gázmirigy eredetű daganatokat (adenóma, adenokarcinóma) írtak le többek között egyenes csikóhalban (*Hippocampus erectus*, Perry, 1810), fiatal atlanti tőkehalban (*Gadus morhua*, Linnaeus, 1758), valamint guppiban (*Poecilia reticulata*, Peters, 1859) és killikben (*Nothobranchius furzeri*, Jubb, 1971; *N. kadleci*, Reichard, 2010; *N. orthonotus*, Peters, 1844) (Dyková et al., 2020; Stilwell et al., 2018; Stolk, 1957; Zhuravleva et al., 2011).

### 3.3.3 Gastrointestinalis rendszert érintő tumorok

Bár a daganatok előfordulása egyre gyakoribb halakban, tanulmányozásuk mégis a kezdeti szakaszban jár. Az emésztő rendszer neoplasztikus elváltozásai ritkán fordulnak elő (Roberts, 2012). Kimura, valamint Kubota és munkatársai adenomatózus polipokat figyeltek meg mesterséges körülmények között keltetett szivárványos pisztrángokban, akvakultúrában nevelt *Elagatis bipinnulata*-ban (Quoy & Gaimard, 1825), vörös tengeri sügérben (*Pagrus major*, Temminck & Schlegel, 1843), japán angolnában (*Anguilla japonica*, Temminck & Schlegel, 1846). A polipszerű növedékek a gyomor mucosa rétegéből indultak ki. A kialakulásuk hátterében a kutatók takarmány eredetű aflatoxinok jelenlétét, valamint az érdes, durva felületű takarmányszemeket feltételezik (Kimura et al., 1976; Kubota et al., 1974). Óriás fűrészkes sügérben (*Epinephelus itajara*, Lichtenstein, 1822) szintén papillóma került leírásra a gyomorból (Shields and Popp, 1979). Nigrelli pedig horgászhalban talált fibroszarkómáról számolt be kutatásában (Nigrelli, 1947). Bél eredetű adenokarcinómák előfordulása nem ritka halakban. Tőkehalban a rectumból kiinduló elváltozást figyeltek meg. Szivárványos pisztrángban a gastrointestinalis rendszerből kiinduló, majd metasztázist képző adenokarcinómákról számolt be több kutatócsoport is (Dale et al., 2009; Gombač et al., 2021; Hoitsy et al., 2020; Notash, 2006). A bél különböző szakaszainak propriamirigyeből eredő daganatok az alaphártyát több helyen is áttörték. Beterjedtek a lumenbe, és részlegesen el is zárták azt (Gombač et al., 2021; Hoitsy et al., 2020). Laboratóriumi körülmények között tartott zebra dániókban (*Danio rerio*, Hamilton, 1822) adenokarcinómákat, tubuláris adenómákat és kis sejtes karcinómákat találtak. Az elváltozások előfordulását tekintve nem volt különbség az ivarok és a különböző genetikai vonalak között, általában az 1 évesnél idősebb állatok produkálták az elváltozásokat (Paquette et al., 2013).

### 3.3.4 A máj neoplasztikus elváltozásai

A májban megfigyelhető elváltozások eredetük szerint két csoportra oszthatók. A májszövet eredetű daganatok magába foglalják az adenómákat, hepatómákat, karcinómákat és a hepatocelluláris karcinómákat. A máj eredetű daganatok közül a hepatocelluláris karcinómák azon kevés, halakban előforduló tumorok közé tartoznak, amelyek áttétet képeznek (Noga, 2010; Roberts, 2012). Az

epevezető epitheliumából kiinduló elváltozások között cholangióma és cholangiocarcinóma említhető meg. A májszövetből kiinduló daganatok már a korai fázisban könnyen felismerhetők a máj állományában lévő sárgás, fehéres granulomatózus elváltozásokról (Roberts, 2012). Az egyik legkorábbi feljegyzés az aflatoxin okozta hepatokarcinómáról szól, melyet szivárványos pisztrángban írtak le. A halak májában a gombatoxin által szennyezett takarmány okozta az elváltozásokat (Ayres et al., 1971; Halver, 1962; Hendricks et al., 1980). A gombák által termelt toxinok halak tápjába kerülve vagy nagy mennyiségben a vízükbe jutva daganatok kialakulását indukálhatják a halak májában, primer formában vagy metasztázisként a veséjében, a gyomrában és az úszóhólyagban. Az *Aspergillus* fajok által előállított aflatoxin B1, G1, M1, Q1 és aflatoxicol bizonyítottan karcinogén hatással bírnak szivárványos pisztrángban (Bailey et al., 1996). További áttétképződést figyeltek meg a lépben is (Majeed et al., 1984). Az elváltozás egészen addig rejtve marad, amíg kiterjedése miatt nem okozza a testüreg térfogatának megnövekedését vagy az állat elhullását. A díszhalakban található hepatómák képalkotó diagnosztikai módszerekkel való kimutatására is volt már példa (Garland et al., 2002). A hepatoblasztómák és karcinómák háttérében sokszor vegyi szennyeződések állnak (Falkmer et al., 1976; Vogelbein et al., 1999). A epeutakból kiinduló daganatok gyakran társulnak hepatómákhoz (Roberts, 2012). A cisztadenóma a májban kavernózus kisebb vagy nagyobb cisztákat képezve alakul ki. A ciszták üregében zöldes folyadék figyelhető meg, és a máj megnagyobbodik. A királylázacban talált elváltozások a vizsgálatok alapján szórványosan jelentek meg az állományban (Lumsden and Marshall, 2003). Érdemes még megemlíteni a *Morone americana* (Gmelin, 1789) halfajban leírt cholangiómát, melynek háttérében a szennyezéstől kezdve parazitákon át számos faktor játszhat közre (Bunton and Baksi, 1988).

### 3.3.5 A pajzsmirigy daganatos megbetegedései

A pajzsmirigyből kialakuló adenómák vagy adenokarcinómák számos halfajban előfordulhatnak. Fontos megemlíteni, hogy bizonyos fajokban nehéz elkülöníteni a golyvától, melyet a jódszegény környezet és táplálék okoz (Fournie et al., 2005; Roberts, 2012). Kísérletes jelleggel daganatot indukáltak kétféle karcinogén vegyülettel (7,12-dimethylbenz[a]anthracene, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine),

melynek eredményeképp *Kryptolebias marmoratus* (Poey, 1880) halfajban, medakában, zebradánióban a pajzsmirigy neoplasztikus elváltozását figyelték meg (Chen et al., 1996; Park et al., 1993; Spitsbergen et al., 2000).

### 3.3.6 Egyéb epithelialis daganatok

Halakban a hasnyálmirigy daganatos elváltozásai viszonylag ritkán fordulnak elő (Fournie et al., 1988; Roberts, 2012). Érdes lepényhalban (*Platichthys flesus*, Linnaeus, 1758) és *Moxostoma valenciennesi*-ben (Jordan, 1885) pancreas adenóma, míg aranyhalban hasnyálmirigy karcinóma került leírásra (Fournie et al., 1988; Otte, 1964). Acináris daganatot (karcinóma, adenokarcinóma) mutattak ki aranyhalban, *Microgadus tomcod*-ban (Walbaum, 1792) és hibrid plattiban (Fournie et al., 1988; Nigrelli, 1947).

A halak veséje is érintett lehet a tumorok előfordulása terén. Tilápia (*Oreochromis spilurus*, Günther, 1894) veséjében Haller és munkatársai (1980) eosinophil tubuláris adenokarcinómát, királylazacban Lumsden és Marshall (2003) vese adenokarcinómát írtak le (Haller and Roberts, 1980; Lumsden and Marshall, 2003). Az akváriumi halak sem lehetnek kivételek, ahogy arról Petervary és munkatársai (1996) is beszámolnak a márványsügér (*Astronotus ocellatus*, Agassiz, 1831) vese gyűjtőcsatorna adenokarcinómájáról íródott tanulmányukban (Petervary et al., 1996). Vicsegében (*Huso huso* × *Acipenser ruthenus*) előforduló nephroblastómáról számol be egy diagnosztikai tanulmány. Kezdetben az állatok testüregé megnagyobbodott, étvágyuk csökkent. Inaktívak voltak, sokat feküdtek a víztömeg alján. A kórszövettani vizsgálatok alapján a veséből kiinduló elváltozás embrionális hám eredetű differenciálatlan kötőszövetből és embrionális kötőszövetből tevődött össze. Metasztázist találtak a halak vázizomzatában, lépében és bőr alatti régióiban (Rahmati-Holasoo et al., 2018). Hasonló nephroblastómáról számoltak be szivárványos pisztrángban is (Odense et al., 1973).

A reprodukciós szervrendszerben előforduló daganatok szórányosan, de megtalálhatóak mind gazdasági haszonhalakban, mind pedig díszhalakban. A here neoplasztikus elváltozásai közé soroljuk a szeminómákat, teratómákat, Leydig, illetve Sertoli sejtes tumorokat (Noga, 2010; Roberts, 2009, 2012). Díszhalak közül ponty és aranyhal hibridjében találtak a herékben Sertoli sejtes daganatokat, koi

megnagyobbodott testüregé pedig egy szeminómára hívta fel a figyelmet (Leatherland and Sonstegard, 1978; Sirri et al., 2010). Ő királyifelség Masahito Herceg és munkatársai egy állatkertben tartott afrikai götehalban bukkantak szeminómára (Masahito et al., 1984). A petefészek daganatos elváltozásai sem hiányozhatnak a felsorolásból (Noga, 2010; Roberts, 2009). Ikrás díszpontyból thecomát távolítottak el műtéten, melyet kórszöveti és immunhisztokémiai módszerekkel azonosítottak (Lewisch et al., 2014). Szintén koiban fordult már elő differenciálatlan petefészek karcinóma is (Raidal et al., 2006).

Néhány esetben leírtak már fogbimbó eredetű neoplasztikus elváltozásokat (Roberts, 2012). Északi süllőben odontóma alakult ki a pharynx területén, és nagy kiterjedése miatt akadályozta az állatot a táplálkozásban és a légzésben is (Coffee et al., 2012). Wellings lazacfélékben kialakult odontómákról és adamantiómákról számolt be, ez utóbbi növekedése során deformálta az álkapcsot is (Wellings, 1969).

## **Mesenchimális eredetű daganatok**

### **3.3.7 Fibrómák és fibroszarkómák**

A kötőszövetes eredetű daganatok általánosságban véve gyakori mesenchimalis tumortípusnak számítanak. Minden szervből kiindulhatnak, ahol megtalálható valamilyen rostos kötőszövet. Megkülönböztethetünk lágy és kemény fibrómákat felépítésük szerint. A benignusnak számító fibrómák és a malignus, gyakran metasztázist képző fibroszarkómák is előfordulhatnak halakban (Kardeván, 1976; Noga, 2010; Roberts, 2009). Fogassüllőben leírásra került fibroszarkóma, mely az ivarérett állomány 5%-át érintette a vizsgálatok során (Walker, 1969; Yamamoto et al., 1976). Lazacfélék közül sebes pisztráng testüregében találtak fibrómát. A daganat lebenyezett szerkezetű, kerekded, rózsaszínes árnyalatú volt, és a belekhez csatlakozott vékony kötőszövetes nyéllel (Kreyberg, 1937). Tavi pisztrángban (*Salvelinus namaycush*, Walbaum, 1792) subcutan fibróma került leírásra (Broughton and Choquette, 1971). Az invazívabb fibroszarkómák akár az úszóhólyagban is előfordulhatnak. Kutatók beszámoltak már az atlanti lazac fibroszarkómával való úszóhólyag érintettségéről, mely során a szerzők onkogén vírusokat találtak a fibroszarkómák kialakulásának hátterében (Bruno et al., 2013; Duncan, 1978). Számos

fajban, többek között ezüstlazacban és aranyhalban is találtak már subcutan szarkómákat (Mawdesley-Thomas, 1972; Wellings, 1969). Az aranyhalakban előforduló daganatok között is akadhat mesenchimális eredetű, mint például a haemangiopericytoma (Morales and Schmidt, 1991).

### 3.3.8 Lipómák

A lipómák a zsírszövetből eredeztethető, kötőszövetes tokkal határolt, jól körülírt daganatok, melyek metszéslapja a kiindulási szövetre jellemző képet mutat (Kardeván, 1976). Előfordulásukat tekintve halakban leírták már számos szövetben, többek között mesentériumban, májban és a subcután szövetekben is (Roberts, 2012). Kékúszójú tonhalban (*Thunnus thynnus*, Linnaeus, 1758) gyakorinak számító tumortípus a lipóma (Johnston et al., 2008; Marino et al., 2006). Csendes óceáni laposhalban pedig fibrolipómát, valamint osteolipómát írtak le (Wellings, 1969).

### 3.3.9 Csont és porc eredetű daganatok

Halakban ritkán fordulnak elő a szilárdító vázrendszert érintő neoplasztikus elváltozások (Roberts, 2012). Amióta szilárd belső vázzal rendelkező élőlények élnek, a paleopatológusok feltételezése alapján daganatos elváltozások is kísérhetik őket az evolúciójuk során. Erre enged következtetni a Libanon területén talált *Pycnodontiformes* rendbe tartozó fiatal hal kövület notochordal chondromának határozott elváltozása (Capasso, 2022). A porcszövet tipikus daganata a chondróma, amely tömötten rugalmas és opálosan fénylő, szürkésfehér metszéslappal rendelkezik. Az osteóma a csontszövet lassú növekedésű neoplasztikus elváltozása (Kardeván, 1976). Bíborsügérben (*Hemichromis bimaculatus*, Gill, 1862) az 1940-es években találtak osteochondromát (Nigrelli and Gordon, 1946). A szivárványos pisztráng kopoltyúján növekvő chondróma benignus jellege miatt súlyos egészségkárosodást nem okoz, azonban a légzésben zavaró tényezőként szerepelhet (Bruno et al., 2013). Tokalakúak közül a lapátorrú tokban írtak le chondroszarkómát. A daganat valószínűsíthetően az idős állat egyik vértjéből indult növekedésnek. A diagnosztikai vizsgálatok során a kórszövetteni kép számos osztódó sejtet mutatott az éretlen porcszövetben (Bean-Knudsen et al., 1987). Tengeri akvakultúrában nevelt aranydurbincs osteochondromáját írtak le, miután elhullást tapasztaltak az

állományban. Az elváltozás valószínűleg befolyásolta a hal ozmoregulációját és légzését is (Nash and Porter, 1985). Daganatos elváltozással érintett *Hexagrammos decagrammus* egyedeket (Pallas, 1810) találtak állatkertben, mely a vizsgálatok alapján osteosarcomának bizonyult (Parker-Graham et al., 2018).

### 3.3.10 Leiomyoma, leiomyosarkóma halakban

A simaizom tumorok kialakulását szintén megfigyelték különböző halfajokban. Leiomyomát találtak többek között aranyhalakon, farkassüger (*Dicentrarchus labrax*, Linnaeus, 1758) heréjében, de még díszpontyok esetében is (Natale et al., 2020; Oryan et al., 2015; Vergneau-Grosset et al., 2016). Az atlanti lazacok úszóhólyag szarkómáját (leiomyosarcoma) malignus elváltozásként írták le, mely során tömött tapintatú csomók indulnak ki az úszóhólyag falából (McKnight, 1978). Áttétképződésről még nem számoltak be (Bruno et al., 2013). A molekuláris biológiai vizsgálatok (PCR) szerint az elváltozás hátterében retrovírus fertőzés áll (Paul et al., 2006).

### 3.3.11 Neoplasztikus vérképzőszervi elváltozások

A halakban a vérképzésért felelős a lép, a vese, valamint a máj és a thymus (Roberts, 2009). Halakban is előfordul a thymus daganatos elváltozása. Szívárványos pisztrángban limfoszarkóma kialakulását figyelték meg, amely áttétet képzett a kopolyúban (Mcardle and Roberts, 2011; Warr et al., 1984). Csuka fején található limfoszarkómát írtak le Írországból, amely áttétet is képzett (Mulcahy, 1976). Akvárium körülmények között tartott *Austrolebias nigripinnis* halfaj (Regan, 1912) kopolyúfedője alatt talált növedék diagnosztikai vizsgálata során limfómát állapítottak meg a kutatók (Roberts, 2009). Királylazacban leukémiát figyeltek meg, melynek hátterében retrovírus állhat és terjedését laboratóriumi körülmények között igazolták (Kent et al., 1997).

### 3.3.12 Idegi eredetű daganatok

Az idegrendszer neoplasztikus elváltozásairól csupán néhány tanulmány tesz említést. Ideghüvely daganat (neurilemmoma) előfordulásáról több halfaj esetében is beszámoltak. Ilyenek például az aranyhalban leírt tumorok (Armando et al., 2021; Schlumberger, 1952). Myxoid ideghüvely daganat egy esetben szívárványos pisztráng



úszójából indult ki, és áttétet képzett a májban (Brocca et al., 2021). Lazacfélék családján belül még az ezüst lazac esetében számoltak be ideghüvely eredetű daganatról (Masahito et al., 1985). A floridai csattogóhal állományokban előforduló schwannoma háttérben a kutatók szerint szennyezések, illetve vírusos eredet állhat (Hawkins et al., 1986; Overstreet, 1988). Meg kell azonban még említeni a barlangihal (*Forbesichthys agassizii*, Putnam, 1872) retinoblasztómáját is, amely az állatot a látásban korlátozta, a fej torzulását okozta (Fournie and Overstreet, 1985).

### 3.3.13 Pigmentsejt-eredetű tumorok

Chromatophoromák számos halfajban megfigyelhetők (Roberts, 2009). Bőrből kiindulva jellemzően mélyre terjednek és kifeléyesednek (**5. ábra**). Ha a daganat önmagában nem okozza az állat pusztulását, akkor másodlagos fertőzések vezethetnek az elhulláshoz (Roberts, 2012). Kimutatásra került díszhalakból, többek között koiból és aranyhalból is (Siniard et al., 2019).



5. ábra: Chromatophoroma koiban

A melanint előállító sejtek rosszindulatú daganata a melanóma (Kardeván, 1976). Melanómák előfordulhatnak tőkehalféléktől kezdve, plattikon (*Xiphophorus maculatus*, Günther, 1866) át *Argyrosomus* fajokig (Esaka et al., 1981; Roberts, 2009, 2012). Lazacfélék közül a vadon élő és tenyésztett populációk egyaránt érintettek lehetnek. A test felületén és az izomzatban jellegzetes sötét foltok jelennek meg. A melanómákra jellemző a magas fokú malignitás halakban is (Roberts, 2012).

Az iridophoroma daganattípust rendellenes, neoplasztikus iridophor sejtek alkotják. A bőr felszínén fehéres, jól elhatárolt elváltozásként jelenik meg. Szívárványos pisztrángban írták le. Az elváltozás felszíne kifekélyesedhet, áttét képződésről nem számoltak be ez idáig (Bruno et al., 2013).

Erythrophoroma előfordulását számos halfajban leírták már. Általában a bőrön kialakuló elváltozás jóindulatú, de kialakíthat metastasisokat (Roberts, 2009). Koikban és laposhalban is megtalálták (*Pseudopleuronectes americanus*, Walbaum, 1792). Utóbbi fajban az elváltozás metasztázisokat képzett a belső szervekben (Murchelano and Edwards, 1981; Smith, 1934).

### 3.3.14 Haemangiómák

A cutan haemangióma a vérereket képző szövet jellemző daganata, mely burjánzó, újonnan képzett, csomószerűen elhelyezkedő erekből áll. Felszíne általában dudorzos, lokálisan betörhetnek a dermis rétegeibe (Kardeván, 1976; Roberts, 2012). Szívárványos pisztrángban és atlanti lazacban is leírták már, de tengerben élő sügérfélékben is előfordulhat (Bruno et al., 2013; Fournie et al., 2006; Meyers and Hendricks, 1983) A testfelszínen kialakult vérérdaganatok akár ki is fekélyesedhetnek. Visceralis haemangiómák halakban nagyon ritkán fordulnak elő (Roberts, 2012).

### 3.4 Daganatok kialakulásáért felelős tényezők halak esetében

#### 3.4.1. Kémiai karcinogének okozta neoplasztikus elváltozások

Több kutatás beszámol arról, hogy a megnövekedett ipari szennyezés miként befolyásolja tumorok kialakulását halakban. Harshbarger és Clark szerint a májban, a hasnyálmirigyben és a gyomor-bélrendszerben előforduló epithelialis daganatok kialakulása nagymértékben korrelál a környezetszennyezés mértékével (Harshbarger and Clark, 1990). A halak szöveteiből számos karcinogén vegyületet (poliklórozott bifenil izomereket, klórozott peszticideket, klórozott ipari kemikáliákat és policiklikus aromás szénhidrogéneket) mutattak ki, melyek feltételezéseik szerint az elváltozásokat okozzák (Black and Baumann, 1991). Törpeharcsában talált bőr eredetű karcinóma kiváltó okaként a policiklikus aromás szénhidrogéneket tartják felelősnek (Bunton, 2000). Számos karcinogén vegyületet használnak kísérleti úton daganat indukcióra, melyek direkt, illetve indirekt módon fejtik ki hatásukat. Ilyen többek között a N-metil-N'-nitro-N-nitroguanidin, a methylazoxymethanol acetát, a 7,12-dimetilbenzanthracen, a policiklikus aromás szénhidrogének, a benzpirén, a metilén-klorid, valamint a dietil-nitroso-amin (Bunton, 1996; Clepper and Van Beneden, 2000). A kísérletek során halakban fejlődő, karcinogén vegyületek segítségével indukált tumorok tanulmányozása hozzájárul az állati és humán rákkutatás előremeneteléséhez, valamint a diagnózisok és lehetséges kezelések kidolgozásához (Li et al., 2021).

#### 3.4.2. Mikotoxinok

A gabonaféléket megtámadó gombafajok (*Fusarium*, *Aspergillus* genus) másodlagos metabolitként toxinokat állítanak elő (pl. deoxinivalenol, zearalenon, aflatoxin, fumonizin). A termőföldeken vagy akár a gabonaraktárakban is megfertőződő magvak a feldolgozás során is megőrzik toxintartalmukat (Anater et al., 2016; Roberts, 2012). A mikotoxinok az élő szervezetbe jutva számos esetben az oxidatív stressz útján kárt okoznak. Sérülhetnek a sejtmembránok, a DNS, de akár még a fehérjék is (Mézes et al., 2021). Napjainkban a túlhalászsottság és a fenntartható fejlődés miatt a haltakarmányokban található hallisztet egyéb, alternatív fehérjékkel (növényi) próbálják meg helyettesíteni. A gabonafélék így a haltápok alapvető összetevőivé váltak az évek során. A szennyezett takarmányalkotókkal azonban

komoly mennyiségű mikotoxin juthat be a tápokba (Pietsch et al., 2013). A kutatások alapján a tápokba bekerülő mikotoxinok között kimutatható az aflatoxin, a fumonizin, a zearalenon, az ochratoxin és a deoxinivalenol is (Streit et al., 2013). Számos korábbi tanulmány említi, hogy a tápokban megtalálható antinutritív anyagok vagy a gyártási folyamat során belekerülő karcinogén vegyületek daganatos megbetegedések kialakulásához vezethetnek állatokban (Hussain, 1985; Keçińska-Pacelik and Biel, 2021; National Toxicology Program, 1989). A gombák által előállított toxinok halak tápjába kerülve, vagy nagy mennyiségben a vizükbe jutva, daganatok kialakulását indukálhatják a májban, vesében, gyomorban és az úszóhólyagban. Az *Aspergillus* fajok által előállított aflatoxin B1, G1, M1, Q1, és aflatoxicol bizonyítottan karcinogén hatással bírnak szivárványos pisztrángban (Bailey et al., 1996; Sinnhuber et al., 1974)

### 3.4.3. Növényi eredetű karcinogén anyagok

A mesterséges pisztráng és lazac tápok olyan növényi anyagokat tartalmaznak, melyek megemésztésére ezek a ragadozó halak nem képesek, vagy a növényi adalékanyagok antinutritív komponenseket tartalmaznak. Ezek az összetevők krónikus bélgyulladást váltanak ki a lazacfélékben (Dale et al., 2009). A takarmányok nagy mennyiségben tartalmaznak kukorica glutént, szója protein koncentrátumot, szóját és napraforgó protein koncentrátumot. A szójabab antinutritív anyag tartalma (lektinek, proteáz inhibitorok) befolyásolja a bél felszívóképességét is. A szójaliszt a halak belében krónikus gyulladást vált ki (Baeverfjord and Kroghdahl, 1996). A bélgyulladások és a daganat kialakulása között szoros összefüggést figyeltek meg (Dale et al., 2009).

### 3.4.4. Onkogén vírusok

Onkogén vírusnak nevezzük azokat a kórokozókat, amelyek rákkeltő hatást képesek kiváltani a gazdasejtrel együtt (Lesnik and Vrtiak, 1980). A masu lazacból (*Oncorhynchus masou*) 1978-ban Hokkaido szigetén izolálták a SalHV2-t. A herpeszvírusok közé tartozó kórokozó megfertőzheti a szivárványos pisztrángot, a coho lazacot és a vörös lazacot is (Kimura et al., 1981b). Yoshimizu és munkatársai SalHV2-vel fertőztek ezüstlazacot, ketalazacot, japán lazacot és szivárványos pisztrángot. A vírusfertőzést túlélő halakban daganatok alakultak ki idővel a maxilláris

és mandibuláris régióban, a hátuszonyon, a kopolyúfedőn és a szemén. A kórszövettani vizsgálatok kimutatták, hogy ezek a tumorok epithelialis eredetűek (Yoshimizu et al., 1987b).

Az atlanti lazac úszóhólyag leiomyosarkomája Észak-Amerikában került először leírásra. Az érintett halak étvágytalanok voltak, testszerte vérzések voltak megfigyelhetők. Az úszóhólyag külső és belső felületén összeállt növedékek voltak (Bowser et al., 2012). Az elváltozás hátterében egy onkogén vírus áll (Paul et al., 2006). Az atlanti lazac úszóhólyag szarkóma vírus a *Retroviridae* családba tartozik, azonban azon belül még további besorolásra vár (Schoch et al., 2020).

Számos retrovírus okoz daganatokat halakban. Kialakíthatnak egyebek mellett bőr szarkómákat, papillómákat, limfoszarkómákat, és leiomyosarkómákat is (Coffee et al., 2013). A retrovírusos eredetű daganatok témakörét a 3.4 fejezetben már részletesen tárgyaltam. A halak - többek között csuka, északi süllő, sárga sügér - bőrében kialakuló hyperplasiák egy részének hátterében szintén retrovírusok állnak (Bowser et al., 2001; Coffee et al., 2013; Getchell et al., 2004; Ljungberg and Lange, 1968; Quackenbush et al., 2001).

### 3.4.5 Egyes haldaganatok kialakulásáért felelős örökletes hajlamok vizsgálata

A rákos megbetegedések kisebb része öröklődő génhibákhoz köthető. Nem elég azonban a hajlamot örökölni, a daganat kialakulásához számos egyéb karcinogén hatású tényező is szükséges. Ahogy emberekben, úgy az állatoknál is megfigyelték több esetben is ezt az örökletes hajlamot (Eker et al., 1981; Moe and Lium, 1997). Napjainkban komoly kutatási forrásokat összpontosítanak a daganatok vizsgálatára, melyek során számos modellállatot (pl. zebradánió, szivárványos pisztráng, egér) is felhasználnak (Yee et al., 2015). A halak között néhány fajnál leírtak öröklődő hajlamot bizonyos daganatokra, ami később valamilyen tényező hatására aktiválódott, és rákos elváltozásként manifesztálódott. Gordon és Smith (1938) a Cornell Egyetemen végzett kísérleteikben plattikat (*Platypoecilus maculatus*, Günther 1866) keresztezett mexikói kardfarkú halakkal (*Xiphophorus hellerii*, Heckel 1848). Az F1 nemzedék melanotikus hibridjei visszakeresztezésre kerültek xipho testvéreikkel. Ez utóbbi keresztezésből

olyan utódok keletkeztek, melyeknél melanómát találtak már a „születésük” pillanatában. Az egyik kísérletben normál F1 hibrid nőtényeket az F1 generáció melanotikus tejeseivel állították párba. Az ezekből a párosításokból születő ivadékok között már az első nap volt olyan, amelyiknél látható volt a melanotikus elváltozás. Az egyik nőtény ebből a szülői csapatból elpusztult 3 héttel később. A boncolása során talált embriók felén a melanosis korai szakasza volt látható. Ha azt vesszük számításba, hogy optimális esetben az utódok fejlődése 28 napig tart, akkor ez az eset volt akkoriban a betegség legkorábbi megjelenésének bizonyítéka. A kísérletben vett mintákat kórszövettani vizsgálatoknak vetették alá. Azoknál a hibrid halaknál, ahol örökletes feltételhez volt kötve a melanosis fejlődése, a macromelanophor sejtek nagy számban fejlődtek, és kiszorították a corium normál szöveteit szinte teljesen. A nagy pigmentsejtek besarjadzottak az izmokat és a coriumot határoló fasciába, és betörték a mélyebb rétegekbe is. A daganat sejtjeinek szövettani felépítése az emlős melanómára hasonlított. A tumor sejtjei beszűrték és elpusztították a szomszédos ép sejteket, azonban metasztázist nem képeztek (Gordon and Smith, 1938). Gordon és kutatótársai meghatározták azokat a géneket, amelyek közrejátszanak az utódokban a melanómák kialakulásánál. Ezek a daganat gének alkotják főként a különböző tumorindukáló génkomplexeket vagy más néven a „melanophor” géneket, amik dominánsan öröklődnek tovább, és expresszálnak az utódokban (Anders et al., 1973; Gordon, 2013, 1951, 1948). Vielkind és munkatársai a Justus-Liebig-i Egyetemen szintén vizsgálták a platti-xipho hibrideken kialakuló melanómákat. Kimutatták, hogy szignifikáns különbség van a benignus és malignus daganatok tirozináz aktivitásában. Bebizonyították, hogy a tirozináz aktivitás jól használható a halaknál kialakuló melanómák malignitási fokának meghatározásában (Vielkind et al., 1977).

A halakat éppúgy, mint más alacsonyabb rendű élőlényeket, modell állatként gyakran használják a humán daganatkutatásban. Az egyik ilyen népszerű „laborhal” a zebraadánió. Neumann és munkatársai zebraadánión vizsgáltak olyan csírasejt daganatokat, amelyek a herékben alakítanak ki elváltozást. A kísérlet során a tejeseket etil-nitrozoureával kezelték, ami a herékben váltott ki mutációt. Később mutáció mentes ikrásokkal állították őket párba. Az F1 generáció azon utódai képezték a későbbi F2 generációt, amelyek változást mutattak a sejtproliferációban. A mutáns F2 fenotípusokat a testvéreikkel való visszakeresztezésekkel azonosították.

Meghatározták, hogy a homozigóta mutációk mind letálisak voltak, így a heterozigóta egyedek tartották fent a mutáns vonalat (Neumann et al., 2009). Számos más haldaganatos (pajzsmirigy tumor, beazonosítás nélküli szarkóma, neurilemmoma) eset mögött sejtenek még örökletes hajlamot, azonban tudományos igazolásuk még várat magára (Schlumberger and Lucke, 1948).

### 3.5 Diagnosztikai lehetőségek halak daganatos megbetegedései esetén

#### 3.5.1 Vírusdiagnosztika

Számos állatfaj szenved onkogén vírusok okozta neoplasztikus elváltozásokban. A hüllők körében például számos teknősfajban megtalálható herpeszvírusok indukálhatnak fibropapillómákat (Ariel, 2011; Herbst, 1994). Magyar vonatkozása miatt is meg kell említeni a madarak Marek-féle betegségét, ahol az idegrendszert megtámadó herpeszvírus okoz daganatos elváltozásokat néhány fajban (Varga et al., 1999). Számos emlősfaj is szenved az onkogén vírusok kártételétől. A juhok tüdőadenomatózisáról már köztudott, hogy egy retrovírus okozza, melynek nyomán adenokarcinómák alakulnak ki a tüdőben (Lesnik and Vrtiak, 1980). A szarvasmarhák papillomatózisa során jóindulatú szemölcsök nőnek a kültakarón. Egy *Papovaviridae* családba tartozó papillómavírus okozza az elváltozást (Varga et al., 1999). De nem csak a haszonállatokban, háziállatainkban is megfigyelhető a daganatkeltő kórokozók jelenléte. Macskák leukémia vírusa közreműködhet olyan daganatos elváltozások kialakulásában, mint az osteochondromatosis (Szilasi et al., 2022), vagy egyéb limfómák és leukémiák. Ahogy a korábbi fejezetben (3.5.4) részletesen kifejtésre kerül, a halaknak is akad számos onkogén vírusa. Éppen ezért elengedhetetlen, hogy vizsgálataink során egy esetleges vírus infekció lehetőségét is számba vegyük.

#### **Sejttenyésztés és elektronmikroszkóp**

A sejttenyésztés komoly szereppel bír a virológia tudományában. Jelentős szerepe volt nem csak a diagnosztikában, sejtélettanban, toxikológiában, hanem a vakcinagyártásban is (Carman, 2001; Leland and Ginocchio, 2007; Nicholson, 1989). A korai időkben még embrionált tojások és laborállatok szolgálták a vírusok izolálására. A szövetekből származó sejtek általában mechanikai, kémiai és enzimikus folyamatok révén válnak alkalmassá a feladatra (Freshney, 1987). A diagnosztikai munkához a sejttenyésztő edényekben létre kell hozni az izolált sejtekből egy réteget (Limaye et al., 2000). A bakteriális és egyéb fertőzések elkerülése végett különféle antibiotikumokat és más kezelőszereket kell hozzáadni a kultúrához (Leland and Ginocchio, 2007). Laboratóriumokban létrehoztak sejtvonalakat, amiket a mai



napig használnak ilyen célokra. Egyik leghíresebb közülük a humán vonatkozású HeLa sejtvonala, de számos más, állati eredetű sejtvonala is ismert (Hematian et al., 2016; Leland and Ginocchio, 2007). A sejteket egy speciális folyadék réteg fedi, mely az életben maradásukhoz szükséges anyagok mellett az optimális közeget is biztosítja (Forman, 2002; Leland and Ginocchio, 2007). A mesterséges fertőzés után a megfelelő idő elteltével - ami akár napokat, vagy heteket is jelenthet - mikroszkóp alatt vizsgálva bírálható el az eredmény (Hematian et al., 2016; Leland and Ginocchio, 2007). Ez az idő az új módszerek segítségével napjainkra lerövidült 24 órára bizonyos esetekben (Hematian et al., 2016). Mindezeket együttvéve azonban ki kell jelenteni, hogy ma már számos gyorsabb és pontosabb módszer is ismert (Carman, 2001; Malik et al., 2020). Egyik hátránya azonban a költségessége, illetve, hogy fennáll a bakteriális vagy gombás kontamináció veszélye a hozzáadott antibiotikumok és antifungális szerek ellenére. A rezisztencia jelenléte itt sem elkerülhető minden esetben. A molekuláris módszerek gyorsabbak és pontosabbak, mely kritériumok komoly tényezők a klinikai munka során (Carman, 2001). A sejtenyésztéseken való izolálás ötvözése az új molekuláris biológiai módszerekkel mai napig használatos a kutatások során. Számos eredmény csak ezek együttes használatával válik teljessé (Carman, 2001; Malik et al., 2020). Halak esetében is jól használható a módszer. Nincs jelentős különbség a sejtek előkészítésének és tenyésztésének folyamatában az állandó testhőmérsékletű gerincesek sejtjeinél alkalmazottakhoz képest. Az egyik fontos különbség a hőmérsékletben rejlik. Míg az emlősökből vett izolátumokat 37°C-on szükséges tartani, addig a halak sejtjei általában ennél alacsonyabb hőmérsékleten fejlődnek optimálisan (Nicholson, 1989). A virológiai vizsgálatok során többek között sok lazac sejtvonala használnak (Lannan et al., 1984). Nem csak kutatások alkalmával, hanem diagnosztikai munka során is megfigyelhető az alkalmazásuk. Amire jó példa, hogy hal fibroblaszt sejteken sikerült izolálni tengeri sügér agyszövetből egy nodavírus fajt (Frerichs et al., 1996).

Az 1930-as évek vége felé meghonosodó elektronmikroszkópok fokozatosan egyre nagyobb szerepet kaptak a virológiai kutatásban és a vírusdiagnosztikában (Borries et al., 1938). Működésük alapján több típust különítünk el. Az egyik a transzmissziós elektronmikroszkóp, amely a mintán keresztülhaladó elektronok segítségével valódi nagyított képet alkot. A pásztázó elektronmikroszkóp a minta egy

pontjára adott energiájú elektronnyalábot fókuszál, és itt szekunder elektronokat, röntgenfotonokat és egyéb részecskéket vált ki. Ezeket detektorokkal felfogva kapjuk meg a nagyított képünket (Biel and Gelderblom, 1999; Bozzola and Russell, 1999). A szövetszövetminták feldolgozása a fixálással (3-5nap) kezdődik, melyre 0,2% glutáraldehid és 4% formalin keverékét alkalmazzák általában. A minta az előkészítés fázisait követően, a beágyazás végén kerül lemetszésre, és ezután következik a toluidinekék festés. A teljes folyamat megközelítőleg egy hétig tart (Bozzola and Russell, 1999). Az így kapott metszeten megfigyelhetővé válnak a sejtorganellek, valamint az esetleges kórokozók vagy azok egyes részei (Biel and Gelderblom, 1999). Halak vírusos megbetegedéseinek vizsgálata során akár papillómákról beszélünk, vagy egy iridovírus okozta lymphocystis fertőzésről, az elektronmikroszkóp segítségével megfigyelhetőek a kórokozók a sejtekben (Roberts, 2012).

### **A metagenom módszer**

A metagenom vizsgálatok során a környezeti mikroflóra genomját derítik fel. A vízi élőlények vírusairól komplex képet adhatnak ezek a mikrobiológiai elemzések, továbbá segíthet új vírusok felfedezésében is (Handelsman, 2004; Kaszab et al., 2020; Munang'Andu et al., 2017). Számos vírusfaj él a természetes vizekben, ahol a virioplankton részét képezik. Megfertőzhetnek baktériumokat, algákat és gerincteleneket éppúgy, mint halakat és más vízi gerinceseket is (Bergh et al., 1989; Wommack and Colwell, 2000). A vírushordozók jelentős hányadát teszik ki a növekvő akvakultúra szektort érintő állatbetegségeknek (Molnár and Baska, 2017; Munang'Andu et al., 2017). A vizsgálatokhoz a vírus örökítőanyagára van szükség, ami származhat környezeti mintából (vízfelszín, vízi környezet, üledék), vagy biológiai mintából (vér, bélsár, plazma, szérum, mucinréteg, belső szervek és egyéb testváladékok) (Delwart, 2007; Gadoin et al., 2021; Kulski, 2016; Li et al., 2015a, 2015b).

Az eljárás nem csak diagnosztikai és kutatási célokat szolgál, hanem a vírushordozók kitörésének jelen idejű vizsgálata is elvégezhető vele. A környezet folyamatos monitorozásával megelőzhető lehet a súlyosabb járványok kialakulása (Malik et al., 2019).

## **Az újgenerációs szekvenálás jelentősége**

A szekvenciameghatározásra alkalmas módszerek az elmúlt években rohamos fejlődésen mentek keresztül. Új gondolkodásmódot jelentettek a géndiagnosztikában megjelenő újgenerációs szekvenálási módszerek (Patócs et al., 2015). Ezáltal nagyobb hangsúlyt kaphatnak a genetikai vizsgálatok a klinikumban is (Nkili-Meyong et al., 2016). Egy rövid génszakasz vizsgálatát teszi lehetővé a hagyományos Sanger-féle szekvenálási eljárás. Akkor használható eredményesen, ha előre determinált pozíciókban, gyakran előforduló hibákkal rendelkező gének kerülnek vizsgálatra. A módszer hátrányaként róható fel, hogy a költségei és a kapott adatok mennyisége nem áll egyenes arányban az újabb vizsgálati módszerek hasonló paramétereivel képest. A technika fejlődésének köszönhetően a nagy átteresztőképességű újgenerációs szekvenálási platformok alkalmazása került előtérbe. Fontos tényező, hogy a folyamat során egy időben több millió DNS-szál leolvasása történik meg nagyfokú pontossággal és gyorsan. Relatív nagy mennyiségű genetikai információt kapunk az ugyanazon mintában található gének szekvenciájának meghatározása során. Az egymás mellett futó folyamatok így kedvezőbb áron és rövidebb idő alatt végezhetőek el. A kapott eredmények feldolgozásához különféle bioinformatikai szoftverek és adatbázisok szükségesek (Malik et al., 2020; Nkili-Meyong et al., 2016; Patócs et al., 2015). A vízi környezetben, akvakultúrában való alkalmazása új vírusok felfedezését és akár a diagnosztikai munka megkönnyítését is lehetővé teszi (Nkili-Meyong et al., 2016).

A virológia, mint tudományterület jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt évszázadok során. Kezdvé a sejttenyésztés elterjedésétől, az elektronmikroszkóp felfedezésén át az immunológiai vizsgálatokig, számos tradicionális módszert alkalmaztak sikerrel. Később a microarray-vizsgálatok és a PCR elterjedése, majd ezt követően a metagenom módszerek hoztak komoly áttörést a kórokozók meghatározásában. Napjaink gyors technikai fejlődésének köszönhetően a terepre vihető szekvenáló készülékek segítségével akár egy tóparton vagy az óceán közepén is elvégezhetővé váltak a molekuláris biológiai vizsgálatok (Nkili-Meyong et al., 2016).

### 3.5.2 Képképző diagnosztika

Napjainkra az akvakultúrában dolgozó állatorvosok munkájának is szerves részévé vált a képképző diagnosztikai módszerek alkalmazása (Böttcher and Böttcher, 2000; Weber 3rd et al., 2009).

A betegségek diagnosztizálásában, az állatok egészségi állapotának vagy a belső szervek kóros elváltozásának megállapítására gyakran használják az ultrahang készüléket. Hordozhatósága és praktikussága miatt jól használható terepi körülmények között is akár ivarmeghatározásra vagy vemhesség megállapítására is (Daochai et al., 2016; Hetyey and Bacsa, 2014; Sande and Poppe, 1995). Számos esetben használták halak daganatos betegségeinek diagnosztikájában. A testüregben elhelyezkedő daganatok, mint a hemangiosarkóma, adenokarcinóma, szeminóma vagy a szaporító szervrendszer egyéb daganatai, könnyen megtalálhatóak ultrahangvizsgálat segítségével (Hyatt et al., 2013; Vergneau-Grosset et al., 2017).

A röntgentechnológia segítségével kimutathatóvá válnak a fiatal állatok vázrendszerének mineralizációs problémái, az úszóhólyag rendellenességek, valamint a gastrointestinalis rendszer megbetegedései. Ilyenek lehetnek a daganatos elváltozások, vagy akár az idegen testek is. A halak testüregéről, valamint a benne lévő szervekről készült röntgenfelvételek a legtöbb esetben rendszerint kevés információval szolgálnak (Boylan et al., 2021; Eshar et al., 2009). A testüreg lágyszöveteinek jobb kirajzolódásának érdekében kontrasztanyagokat érdemes használni a vizsgálatok során (Love and Lewbart, 1997). Az állatjóléti és takarmányozási tényezők egyre nagyobb szerepet kapnak az akvakultúrában is. Az állatok viselkedése és a takarmányfelvétel között szoros összefüggést figyeltek meg. Ennek kimutatásában a kontrasztanyaggal elkevert takarmány röntgendiagnosztikával való feltérképezése segített (Carter et al., 1995; Talbot and Higgins, 1983). A röntgenvizsgálatokhoz általában a halakat altatásban kell tartani, azonban néhány faj esetében a pozitív megerősítésen alapuló tréning, valamint a tonikus immobilizáció is felmerül lehetőségként (Boylan et al., 2021; Smith et al., 2004).

A computer tomográfiát (CT) egyre gyakrabban alkalmazzák a vízi állatok gyógyászatában. Az *ante mortem* és *post mortem* CT vizsgálatokat használják morфомetriai felmérésekre és halbetegségek diagnosztizálására is (Boylan et al., 2021;

Weinhardt et al., 2018). Az állatokat az *ante mortem* vizsgálatokhoz bódítani kell. Ezen felül a beavatkozás alatt a halakat nedvesen kell tartani, és az altatás időtartama meg kell, hogy egyezzen a vizsgálat teljes hosszával (Boylan et al., 2021). A lágyszövetekről alkotott kép minősége tovább növelhető különféle kontrasztanyagok alkalmazásával (Brust et al., 2021; Weinhardt et al., 2018). A vázrendszert érintő elváltozások, tumorok, vagy akár a buborék betegség is diagnosztizálható CT technika alkalmazásával. Az úszóhólyag számos betegsége, mint például az angolnák *Anguillicola crassus* parazita fonálféreg által okozott bántalma, szintén meghatározható CT segítségével (Boylan et al., 2021; Székely et al., 2004).

A mágneses rezonancia vizsgálatok (MRI) a CT-től eltérő elven működnek. Az MRI készülék működése során rádióhullámokat és mágneses teret használ a képalkotáshoz. A technika jelentősen jobb lágyszöveti képet biztosít a korábban említett készülékek eredményeihez képest (Boylan et al., 2021; Roberts, 2009; Rogers et al., 2008). Hátrányai között fontos megemlíteni a hosszú vizsgálati időt, valamint a diagnosztikai eszköz magas bekerülési költségét (Boylan et al., 2021). Az MRI technika alkalmazása valószínűleg egyre gyakoribbá válik majd a jövőben, de napjainkban a *post mortem* vizsgálatok során és a kutatásokban már bevett vizsgálati módszernek számít (Boylan et al., 2021; Dumonceaux et al., 2010; Koth et al., 2017; Rogers et al., 2008; Wu et al., 2015).

Ebben a kevésbé kutatott területben jelentős potenciál rejtőzik, amelynek kiaknázásával, azaz a halak daganatos megbetegedéseinek vizsgálatával mind az állati, mind pedig az emberi rákkutatásban jelentős előrelépések történhetnek

## 4. Anyag és módszer

### 4.1 A beteg példányok kiválogatása és terepi diagnosztikája

A vizsgált anyaállomány (800 db szivárványos pisztráng) a piaci haltól teljes mértékben elkülönítve, külön medencében található. A kutatási periódus alatt makroszkóposan átvizsgálásra kerültek az egy nyaras és piaci (1–1,5 éves) egyedek is. Haltenyészetek esetében napi etetések során történik meg az állomány egészségi állapotának felmérése. A beteg halak színe és viselkedése megváltozik, besötétednek, a medence szélénél magányosan helyezkedtek el. Lesoványodnak, a faroknyél területén az izomtömeg csökkenése látható, miközben néhány egyednél a hastájéki rész kidomborodik. Az ilyen viselkedést és tüneteket mutató halakat fogtuk ki. Az érintett szivárványos pisztrángok altatása 0.2 ml/L koncentrációjú 2-phenoxyethanol altatószerrel történt (West et al., 2014). Az eutanázia kellő körültekintéssel, a jogszabályban/törvényben (1998. évi XXVIII. törvény az állatok védelméről és kíméletéről, 40/2013. (II. 14.) Korm. rendelet az állatkísérletekről) előírtak szerint történt.

A feldolgozásra kerülő egy-másfél éves halakat (piaci állomány) a napi rutintevékenységek során makroszkópos vizsgálatoknak vetettük alá, mely során a belszerveket tüzetesen átvizsgáltuk daganatok kialakulásának nyomait kutatva. Ez a kutatási periódus ideje alatt évi 40 tonna halat jelentett.

A halakat altatásban fizikális vizsgálatnak vetettük alá, ellenőriztük a kopoltyú állapotát, áttapintottuk a hasüreget. Ahol tömött tapintatú, daganatszerű képletet éreztünk, azokon az állatokon ultrahang vizsgálatokat végeztünk. Hordozható ultrahang készülékek segítségével (Mindray M9Vet, C5-1s konvex transducer, 1.4-5.1 MHz bandwidth) igazoltuk az elsődleges diagnózist (**6. ábra**).



6. ábra: Szívárványos pisztráng ultrahang vizsgálata altatásban

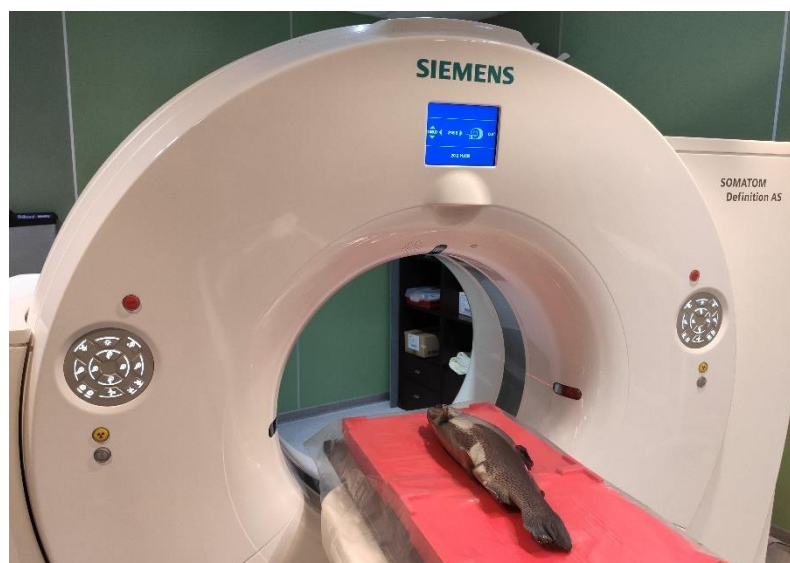
A pozitívnak nyilvánított halak túllaltatásra kerültek 2 ml/L 2-phenoxyethanol segítségével (Bradley et al., 2021; West et al., 2014).

Azokban az estekben, amikor CT és MRI vizsgálatot is alkalmaztunk, a teljes testet 10% puffertolt formalinban fixáltuk. A konzerválószer a testüregbe is befecskendezésre került a jobb szöveti penetráció elérése végett.

#### 4.2 CT-MRI képalkotó vizsgálatok

A CT vizsgálatok során Siemens Somatom Definition AS+ berendezést (Siemens, Erlangen, Németország) használtunk. A halakról teljes testet lefedő, harántsíkjú felvétel készült az alábbi beállításokkal: 120 kV; 200 mAs; kollimáció 128\*0,6 mm; spirál adatgyűjtési mód 0,6-os pitch; 0,6 mm-es szeletvastagság (7. ábra).

Az egymást átfedő felvételeket iteratív módszerrel rekonstruáltuk, az alábbi paraméterekkel: 200 mm látómező (FOV), 0,6 mm szeletvastagság, I49s kernel. A használt szoftver Syngo CT VA48A (Siemens, Erlangen, Németország) volt.



7. ábra: Szivárványos pisztráng *post mortem* CT vizsgálata

Az MR vizsgálatokat Siemens Biograph mMR 3T készülékkel végeztük. T2-súlyozott, turbo spin echo felvételeket készítettünk transzverzális síkban, az alábbi paraméterekkel: TR (repetíciós idő) 8000 ms, TE (echó idő) 100 ms, 3 mm-es szeletvastagság, 3.6 mm-es szeletek közötti távolság, 3 átlag, 256x256-os mátrix, flip angle (billentési szög) 160°, látómező (FOV) 250 mm.

A felvételsorozatot DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formátumban mentettük el.

#### 4.2.1 További képfeldolgozás

A szabadforráskódú 3D Slicer szoftver segítségével kerültek előállításra a modellek. A szoftverben kézzel és félautomata módszerekkel szegmentáltam a képleteket. A szervek vagy szervrendszerek határait a szövettípusra jellemző denzitásértéket kiválasztva rajzoltam be. A körülhatárolt rétegekből a program egy 3D modellt épített fel.

#### 4.3 Kórboncolás

A boncolásra váró, véglegesen túllaltatott egyedeket a jobb oldalukra fektettük, hogy az állatok feje a bal kezünk felé nézzen. A végbélnyílástól kiindulva a testüreg középvonalában egy hosszanti metszést ejtettünk egészen a garat tájáig. Ezután az állatok bal oldalán a végbélnyílástól a fej irányába ív alakban metszettük fel az állatot



úgy, hogy az oldalvonal felett 1–1,5 cm távolságban haladjon a metszés, ami a mellúszó előtt tért vissza az első metszésünkhöz. Az így kapott részt leemelve teljes egészében megnyílt az állatok testürege (**8. ábra**).



8. ábra: Megnyitott testüregű szívárványos pisztráng formalinban fixált teteme

A belső szerveket kiemeltük a testüregből. Az emésztő szervrendszert hosszában a garattól egészen a kloáka végéig felváltuk. A gyomorban és a bél több pontján (pilórus tájék, középbél szakaszai) a megnyitás után daganatszerű képletek váltak megfigyelhetővé (**9. ábra**). A máj és a vese is érintett volt a neoplaszticitást mutató malformációkkal. A kopoltyúfedő felemelése után a kopoltyú lemezei között, a kopoltyúíveken, szintén daganatszerű képleteket találtunk számos esetben. Az elváltozásokról makroszkópos képeket készítettünk Nikon D7000 fényképezőgéppel. Az érintett szöveteket kimetszettem, és 10%-os pufferolt formaldehid oldatban fixáltam (Fournie et al., 2000).



9. ábra: A vizsgálatra és szövettani mintavételre előkészített elváltozás a bél distalis szakaszában

#### 4.4 Kórszövettani vizsgálat

A mintákat szobahőmérsékleten, 24 órán át, 10%-os pufferolt formaldehid oldatban fixáltuk, majd szövetelőkészítő automatával tettük alkalmassá a további feldolgozásra (**10. ábra**). A paraffinos beágyazást követően a paraffinos blokkokból 3–4  $\mu\text{m}$  vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnal és eozinnal festettünk meg automata segítségével. A metszeteket Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóppal vizsgáltuk.



10. ábra: Kórszövettani minták blokkokba helyezése

## 4.5 Immunhisztokémiai vizsgálat

Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot Ventana-immunfestő automata segítségével végeztük. A felhasznált antitesteket az **1. táblázatban** foglaltuk össze. Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) kromogénnel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés hematoxilinnel történt. A negatív kontroll metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük. Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során külső pozitív kontrollokat használtunk.

A metszetek deparaffinizálására xilént és felszálló alkohol sort használtunk. A feltárás során Bond<sup>TM</sup> Epitope Retrieval 1 és 2 oldatban 6-os pH-n 30 percig a mikrohullámú sütőben voltak a metszetek. Ezekre szobahőmérsékleten kerültek rá az elsődleges antitestek: E-cadherin (1:100 hígítás, monoclonalis egér, DAKO), cytokeratin AE1-AE3, claudin-5 (monoclonalis egér, 1:100 hígítás, DAKO), vimentin (monoclonalis egér, 1:200 hígítás, DAKO),  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), (monoclonalis egér, 1:8000 hígítás, SIGMA), s-100 protein (polyclonalis nyúl, 1:50 hígítás, DAKO), c-kit/CD117 (polyclonalis nyúl, 1:100 hígítás, DAKO) és pancitokeratin (monoclonalis egér, 1:100 hígítás, DAKO) (**1. táblázat**).

Sztreptavidin-peroxidáz módszert alkalmaztunk az immunhisztokémiai festési eljárás során. Az antigénhez kötődött elsődleges antitestek detektálására avidin-biotin-peroxidáz komplexet (LSAB2 Kit, DAKO) használtunk. A kromogén szubsztrát diamino-benzidin (DAB) volt. Máyer féle hemalumoldattal történt a háttérfestés. A negatív kontroll metszeteit az elsődleges antitestek nélkül festettük meg. Pozitív kontrollként kutya bőr intakt epidermális rétegét használtuk E-cadherin esetén, és tumorsejteket kutya emlőkarcinómájából pancitokeratinra nézve.

1. táblázat: **Felhasznált antitestek**

ANTITEST	KÜLSŐ POZITÍV KONTROLL	IMMUNREAKCIÓ
PAN-CYTOKERATIN (MONOCLONALIS EGÉR, 1:100, DAKO)	KUTYA BŐR	CYTOPLASMATICUS
E-CADHERIN (MONOCLONALIS EGÉR, 1:100, DAKO)	KUTYA BŐR	MEMBRÁN
CLAUDIN-5 (MONOCLONALIS EGÉR, 1:100, DAKO)	KUTYA HAEMANGIOMA	MEMBRÁN
VIMENTIN (MONOCLONALIS EGÉR, 1:200, DAKO)	KUTYA VAGINALIS FIBROMA	CYTOPLASMATICUS
A-SMOOTH MUSCLE ACTIN (A-SMA) (MONOCLONALIS EGÉR, 1:8000, SIGMA)	KUTYA VAGINALIS LEIOMYOMA	CYTOPLASMATICUS
S-100 PROTEIN (POLYCLONALIS NYÚL, 1:50, DAKO)	KUTYA PERIFÉRIÁS IDEGHÜVELYTUMOR	CYTOPLASMATICUS
C-KIT/CD117 (POLYCLONALIS NYÚL, 1:100, DAKO)	KUTYA GRADE I-ES MASTOCYTOMA	MEMBRÁN-CYTOPLASMATICUS

Az elkészült kórszövettani és immunhisztokémiai metszeteket Panoramic MIDI II (3DHitech, Budapest) metszetszkenner segítségével digitalizáltuk. A képeket CaseViewer (3DHitech) program segítségével készítettük.

## 4.6 Vírus metagenomika, újgenerációs szekvenálás és bioinformatikai elemzés

A neoplasztikus elváltozással érintett szervekből 5×5×5 mm szövetdarab került kivágásra, melyeket ezután natívan eppendorf csövekben -80°C-on tároltunk a minták további feldolgozásáig (11. ábra).



11. ábra: Virologiai mintavétel a daganatszövetből

A vizsgálatok során három pisztrángból származó minta került feldolgozásra, melyek között egy egyedi és 2 poolozott bél adenokarcinóma szövetdarab volt. A metagenomikai analízis első lépéseként a mintákból random (RT-)PCR segítségével a benne található virális örökítőanyag feldúsításra került (Phan et al., 2013; Victoria et al., 2009).

A PBS hozzáadásával készült szövethomogenizátumok a virális részecskék feldúsításának érdekében egy 0,45-mm méretű szűrőn (Millipore) átszűrésre kerültek. Ezt követően egy DNáz és RNáz enzimeket (Turbo DNase [Ambion], Baseline-ZERO [Epicentre], Benzonase [Novagen] és RNáz [Fermentas]) tartalmazó emésztőenzim mix hozzáadásával a szennyező, nem virális nukleinsavaktól is megtisztítottuk. Ezt követően a nukleinsav kivonást a QIAamp oszlopos nukleinsav kivonó kit (Qiagen, Hilden, Németország) segítségével végeztük, majd a kivont nukleinsavat szekvenáció független random PCR vagy random RT-PCR segítségével feldúsítottuk. A virális cDNS könyvtárak a ScriptSeq™ v2 RNA-Seq Library Preparation Kit (Epicentre) segítségével készültek. A PCR/RT-PCR ampliconok szekvenálását Illumina MiSeq

készülék segítségével a gyártó ajánlása alapján végeztük. Az újgenerációs szekvenálás során kapott 250bp hosszúságú paired-end readeket Linux alapú bioinformatikai analízisnek vetettük alá. A kapott readeket a hg38 humán referencia genomhoz és bakteriális szekvenciákhoz mappeltük a Bowtie 2 segítségével (Langmead and Salzberg, 2012). Az adapter és primer szekvenciák levágása a VecScreen szoftver alapbeállításával valósult meg (Ye et al., 2006). Az eukarióta és bakteriális eredetű szekvenciáktól megtisztított readekből *de-novo* assembly (Ensemble Assembler) segítségével hosszabb szekvenciákat (contigokat) készítettünk (Deng et al., 2015). Az így készült, 100bp-nál hosszabb méretű contigokat egy saját virális proteom adatbázishoz és a GenBank nukleotid adatbázisához hasonlítottuk a BLASTx és a BLASTn segítségével. A virálishoz hasonló contigokat egy saját, nem-vírus-nem-redundáns univerzális proteom adatbázishoz hasonlítottuk a DIAMOND segítségével (Buchfink et al., 2015). A virális találatokhoz tartozó taxonómiai információkat pedig a webalapú grafikus felület segítségével jelenítettük meg.

## 4.7 Elektronmikroszkópos vizsgálat

A vizsgálatok során az elváltozást mutató daganatszövetből, valamint egészséges halak ugyanazon szöveteiből is, mintavétel történt. A bél, kopolyú, máj és vesetumorokból 1—5 mm<sup>3</sup> darabok kerültek kimetszésre a daganatos szövetből, valamint az ép és elváltozást mutató terület határáról. A makroszkóposan ép szervekből megismételtük a mintavételt az előbb említett módon. A szöveteket frissen elkészített (24 órán belül) fixáló oldatba helyeztük (0,2% glutáraldehid, 4% formaldehid), úgy, hogy azokat a folyadék ellepje. A fixált mintákat hűtőben tároltuk 4°C-on egy éjszakán át. A harmadik nap után ezek a minták a törzsoldatból 4% formaldehid oldatba kerültek, elkerülve ezzel a glutáraldehid szövetkeményítő hatását. A szövet kivágása és beágyazása általános elektronmikroszkópos módszer szerint történt (Marcello et al., 2018). Az 50 nm vastagságú metszeteket ultramikrotommal (Leica Microsystems, Reichert Ultracut S) készítettük el, és 3%-os ólom-citrát oldattal kontrasztoltuk (**12. ábra**). A metszeteket transzmissziós elektronmikroszkóp (JEOL, JEM-1011) segítségével vizsgáltuk. A képeket a mikroszkóppal kombinált digitális kamerával (Mega-View-III) készítettük. A metszetek kvalitatív képelemzése pszeudo-random módszerrel történt.



12. ábra: Metszetkészítés Leica Microsystem ultramikrotommal  
(Fotó: Mark Marcello)

## 5. Eredmények és azok értékelése

A vizsgálat ideje alatt (2015–2022) a szivárványos pisztráng anyaállományból (évek folyamán konstans 820 db) összesen 51 db egyedben találtunk elváltozásokat.

A kutatás során megfigyelhető volt, hogy az érintett állatok elkülönültek a többiektől, a medence alján, esetleg a befolyó közelében tartózkodtak. Az előrehaladott állapotú halak izomzata sorvadt volt, kachexia volt megfigyelhető (**13. ábra**). A súlyos fokú tünetek megjelenése után néhány nappal az agonizáló egyedek oldalukra dőltek, kiegyenesedtek, röviddel ezután elpusztultak. A külső vizsgálatok során az állatok bőre ép volt, sérülés egyedül a farok és mellúszók tetején volt megfigyelhető, amelyet a rivalizálás során szerzett harapások okozhattak. A mikroszkóppal végzett külső parazitákra irányuló vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. A szájüregekben kóros elváltozást nem tapasztaltunk.



13. ábra: Kórosan lesóványodott aranypisztráng

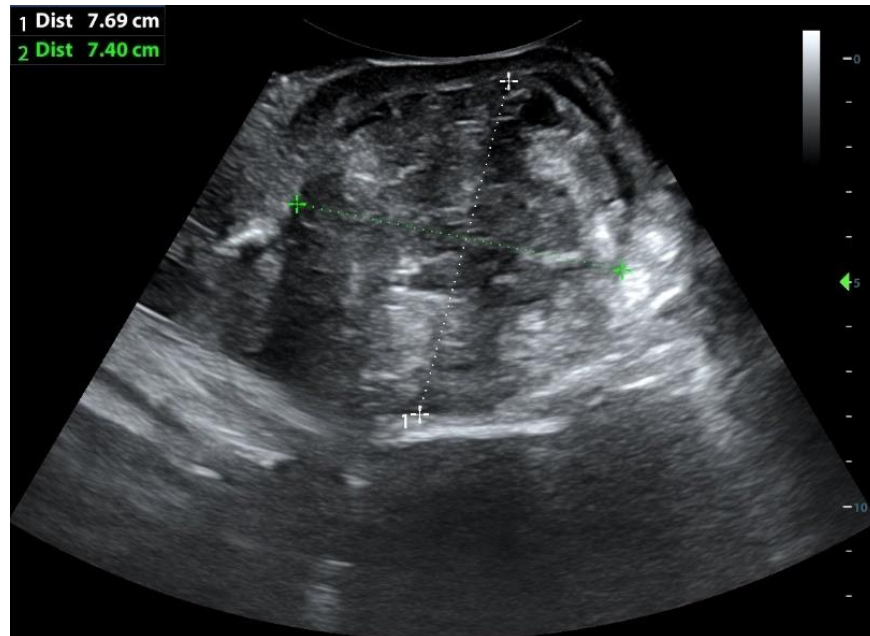
A telepen napi szinten 100–150 kg piaci hal (egy-másfél éves) kerül feldolgozásra, ezek egyikében sem találtunk daganatos elváltozásokat makroszkópos vizsgálattal.

### 5.1 Képzalkotó diagnosztikai vizsgálatok

A lesóványodott, atrophias izomzattal rendelkező, vagy kitágult testüregű állatokon ultrahang vizsgálatokat végeztünk. Néhány esetben már a fizikális vizsgálat során tömött tapintatú képletet észleltünk.



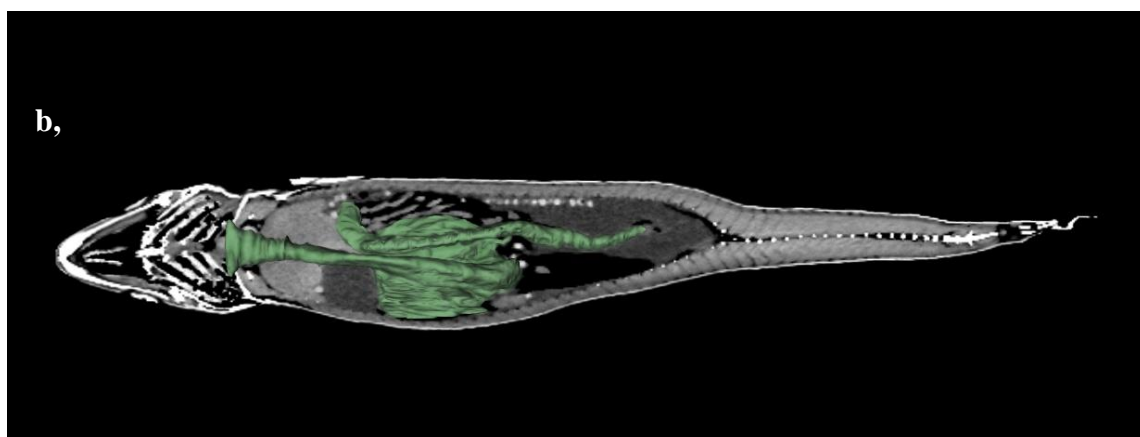
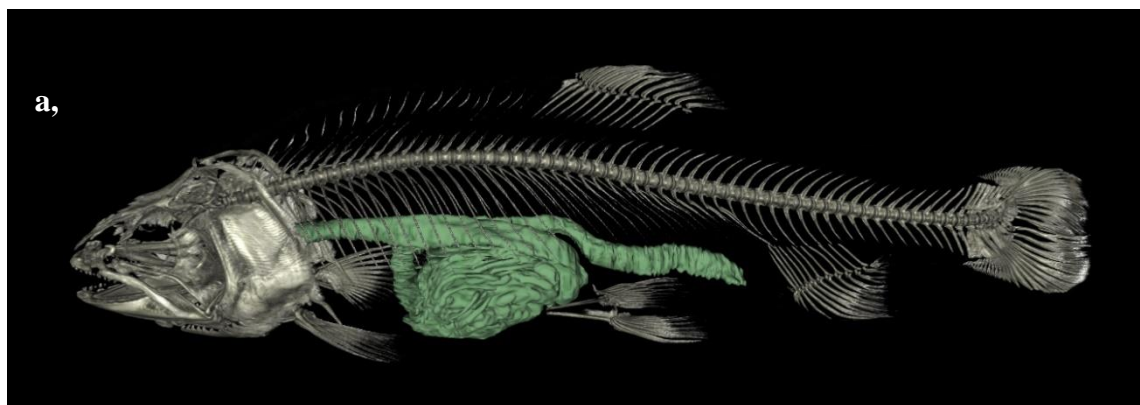
Az egyik esetben ultrahang kép alapján egy lebenyezett, heterogén szerkezetű, gömbölyded képlet volt megfigyelhető a középbél elülső szakaszán. A növedék 7,69 cm és 7,4 cm átmérővel rendelkezett. (14. ábra). A többi belső szerv ultrahang képe nem mutatott kóros elváltozást.



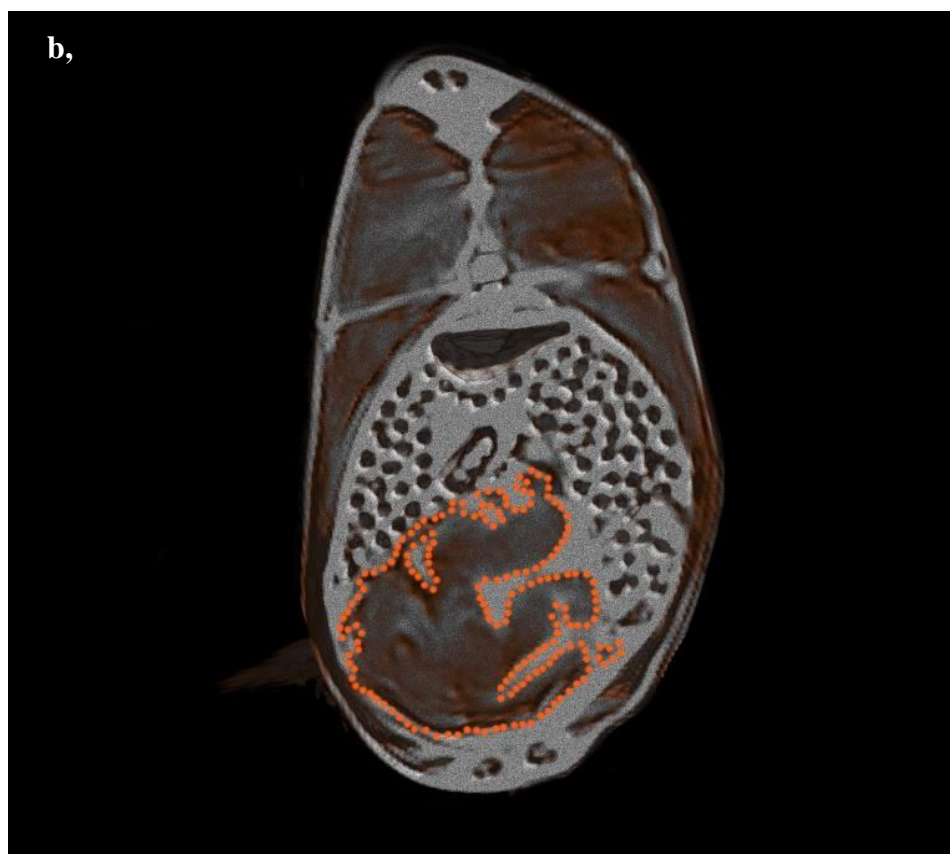
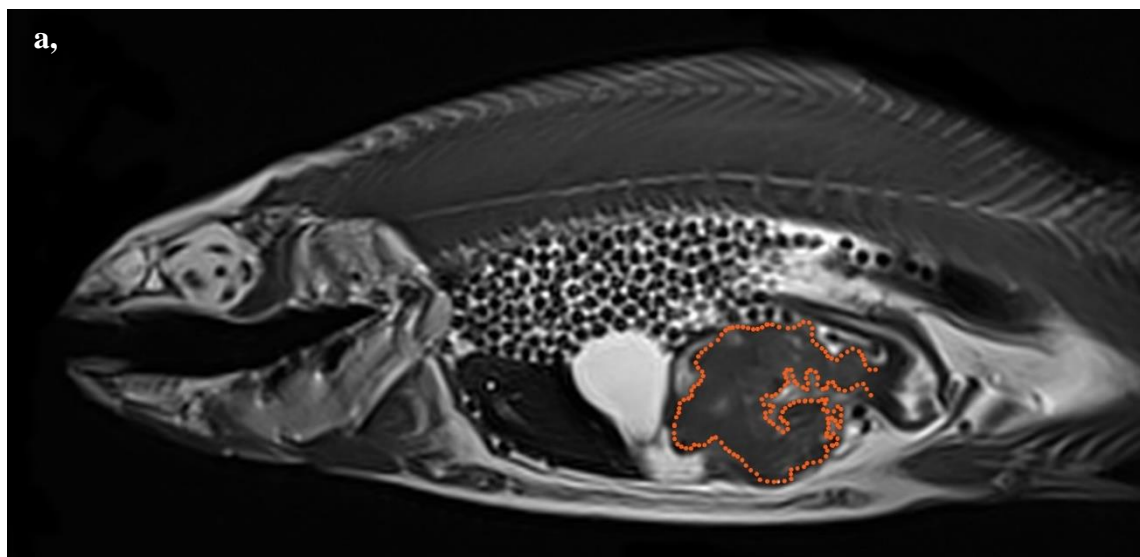
14. ábra: A középbélben található daganatos elváltozás keresztmetszeti képe szivárványos pisztráng ikrás egyedben

A további ultrahang vizsgálatok segítségével azonosítottunk a gyomor- és a bélrendszer meghatározott területein, valamint a máj állományában előforduló daganatokat más halakban.

A CT és MRI képek rekonstrukciója igazolta az ultrahang vizsgálat eredményét. A jól kirajzolódó lágy szöveti képlet a testüreg alsó középső részén helyezkedett el, a máj mögött és a lép előtt. A szagittális és transzverzális síkok képein, valamint a 3D CT képeken jól látható a daganatszerű lágy szöveti elváltozás a középbél első szakaszában, ahol annak jelentős megnagyobbodását okozta (15-16. ábra).



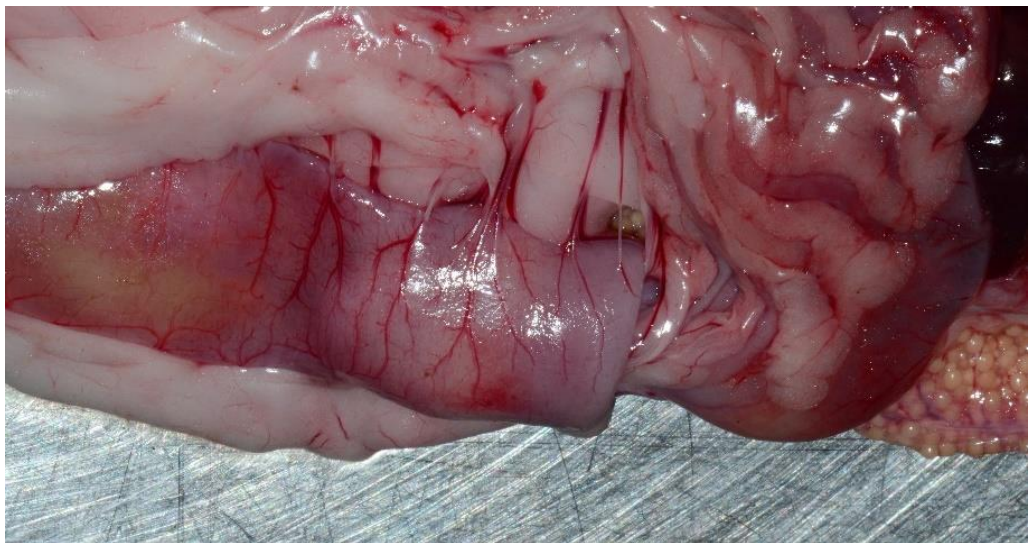
15 a-b. ábra: A 3D rekonstrukció segítségével láthatóvá vált kóros elváltozás a pilórus bél területén, a b, ábra szagittális síkban került elmetzésre



16 a-b. ábra: Rekonstruált MRI képek a daganatról (a, ábra: szagittális és b, ábra: transzverzális sík)

## 5.2 Kórboncolás makroszkópos eredményei

Az egynyaras és piaci szivárványos pisztráng állomány egyik egyedében sem találtunk makroszkópos vizsgálattal neoplasztikus kórfolyamatok eredményeit. Az anyaállomány érintett egyedénél a testüreg megnyitása után a gastrointestinalis rendszer számos pontján (gyomor, bél, pilórus függelékek) egyből szembetűnő elváltozásokat lehetett megfigyelni. Az emésztő traktus a petefészkekkel és úszóhólyaggal együtt történő kiemelését követően láthatóvá vált a vékonybél elülső szakaszán található invagináció. Ez a vizsgálataink során 10 esetben fordult elő. A vékonybél proximális szakasza (*intussusceptum*) csúszott be a disztálisabb részbe (*intussusciens*). Az invaginációk területén a vénák összenyomódtak, kialakult egy passzív, pangásos bővérűség, melynek hatására a bél megduzzadt, fibrines izzadmány lépett ki, és ez a két bélszakaszt tovább rögzítette (**17. ábra**).



17. ábra: Hyperaemia és fibrines rögzülés az invaginálódott bélszakaszon

A bél alakja eltorzult, lumene beszűkült, tapintata tömöttebb volt a betüremkedett területen. Az ilyen bélszakaszok megnyitása során sokszor több helyen is előfordultak daganatszerű elváltozások, ezt követően a betüremkedett bélszakasznál rendszerint 1 cm<sup>3</sup>, vagy azt meghaladó méretű daganatokat találtunk (**18. ábra**).



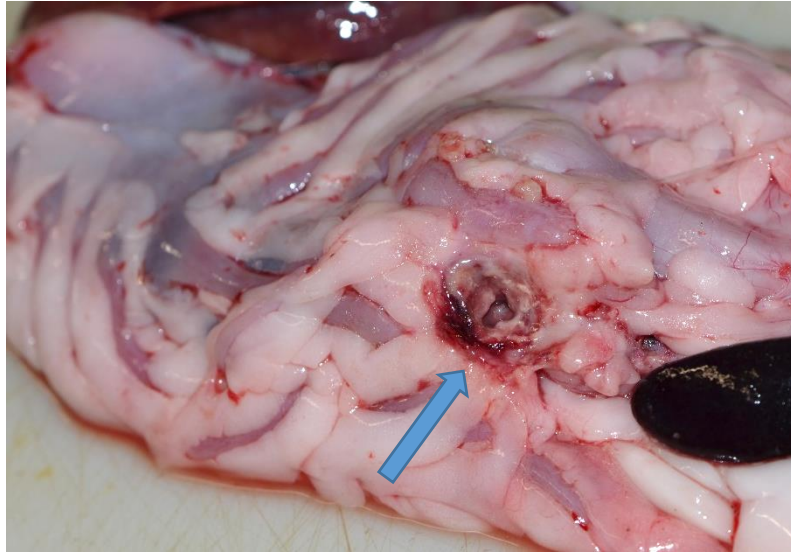
18. ábra: A invaginációban található tumor

A neoplasztikus elváltozásokra rávágva a metszéslapjuk szürkésfehér színű, szalonnás fényű, csökkent nedvtartalmú, szerkezetük egynemű volt (**19. ábra**). A nagyobb képletekben élénkvrös, szabálytalan alakú góccok voltak, melyek között szürkésfehér áthidaló gerendákat figyeltünk meg. Az elváltozások állományában előfordultak vérzéses területek.



19. ábra: A bélben talált daganat metszéslapja

Egy esetben a bélben lévő daganatos elváltozás fekélyt és arrodációt is okozott, mely áttörte a bélfalat (**20. ábra**).



20. ábra: Arrodálódott fekély a középbélben

A pilórus függelékek átmérője szemmel láthatóan megvastagodott. Keresztmetszeti képükön jól látható daganatos elváltozás türemkedett elő a lumenből (21. ábra).

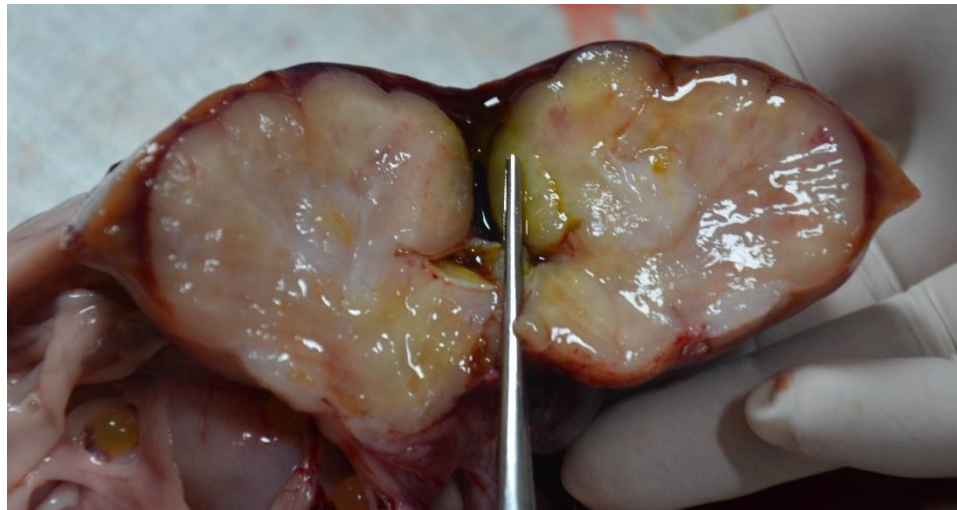


21. ábra: Pilórusfüggelék üregébe betüremkedő daganat

A máj állományában változatos méretű tumorszerű malformációk voltak megfigyelhetők (22. ábra). A daganatszövet sokszor szinte teljesen uralta a máj állományát, a máj eredeti szövete elvékonyodva a perifériára szorult (23. ábra).

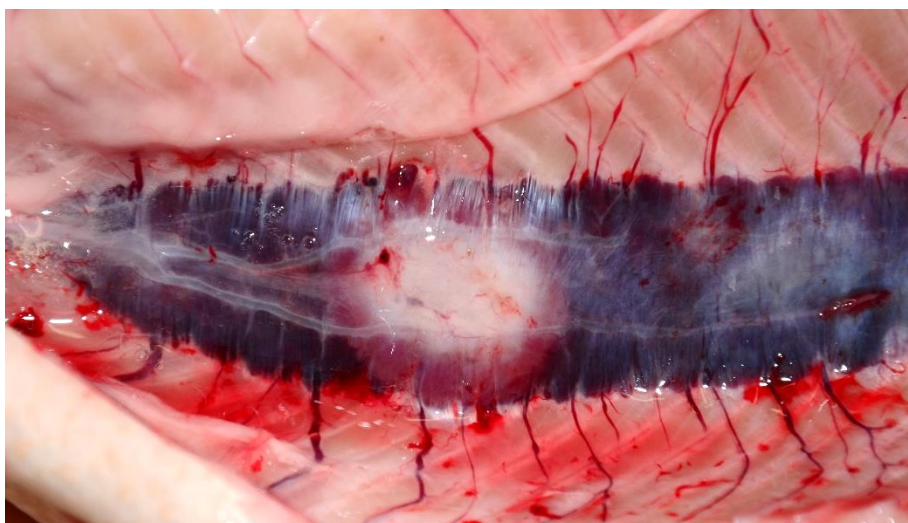


22. ábra: Daganat áttét aranypisztráng májában



23. ábra: Máj állományát szinte teljesen elfoglaló metasztázis

Néhány esetben a vesében szintén hasonló neoplasztikus elváltozásokat találtunk (24. ábra). A vese állományában elszórtan, 0,5×0,2×0,3 cm-től 1,5×1,3×1,0 cm-es nagyságig megfigyelhetőek voltak a daganat áttétek.



24. ábra: Daganat áttét a vesében

A kopolyúfedő felemelése után, a kopolyú ívek és kopolyú lemezek között daganatszerű, a kopolyú színétől elütő, szürkésfehér góccok voltak láthatók (25. ábra). A makroszkópos vizsgálat során megfigyeltük, hogy a kopolyú áttétek környékén elhelyezkedő, valamint a velük összefüggésben lévő kopolyúlemezek károsodtak.



25. ábra: Metasztázis a kopolyú állományában

Az állatokban talált daganatok változatos mérete 0,1×0,2×0,1 cm-től 5×6×4 cm-es nagyságúig terjedt, makroszkópos leírásuk megegyezett a korábban tapasztaltakkal. A halak adatait és a daganatok lokalizációs helyeit a **2. táblázat** tartalmazza.



## 2. táblázat: Daganatos elváltozásokkal érintett pisztrángok

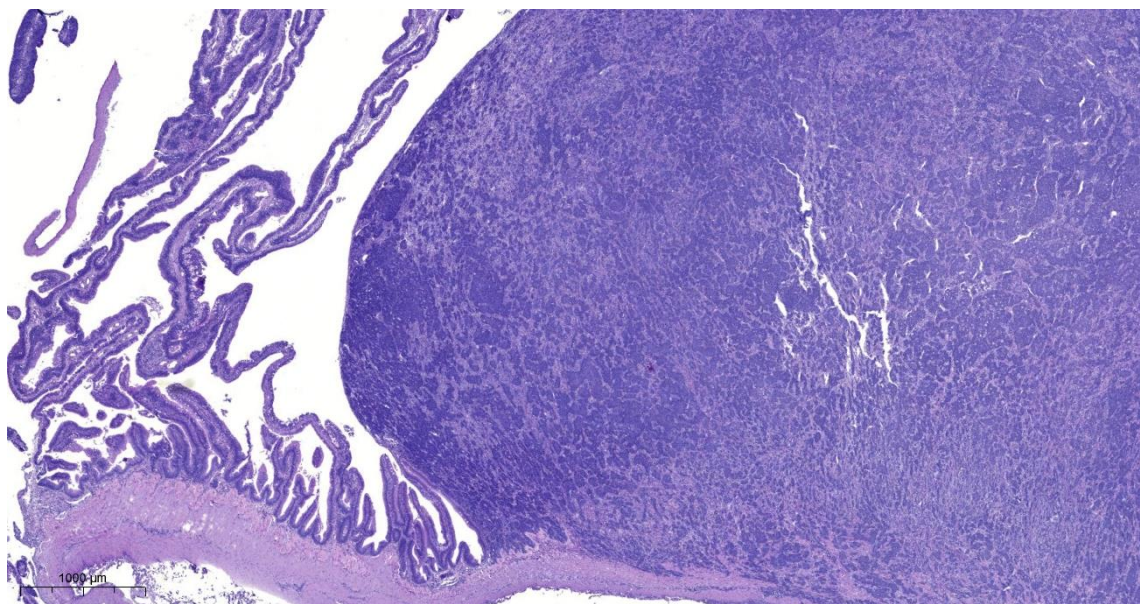
Sorszám	Faj	Ivar	Súly (kg)	Dátum	Elváltozás helyeződése
1.	Szivárványos pisztráng	ikrás	0,67	2015.08.23	bél
2.	Aranypisztráng	ikrás	1,57	2015.08.04	bél, kopoltyú
3.	Aranypisztráng	ikrás	1,2	2015.09.06	bél
4.	Aranypisztráng	ikrás	1,2	2015.09.06	bél
5.	Aranypisztráng	ikrás	1,1	2015.09.06	bél
6.	Szivárványos pisztráng	ikrás	1	2017.11.23	gyomor
7.	Szivárványos pisztráng	ikrás	2	2017.12.19	bél
8.	Szivárványos pisztráng	ikrás	1,9	2017.12.22	bél
9.	Aranypisztráng	ikrás	1,5	2017.12.23	bél, pilórus függelék, máj
10.	Aranypisztráng	ikrás	1,5	2017.12.23	máj, pilórus, bél
11.	Szivárványos pisztráng	tejes	1,5	2017.12.25	bél, máj, invaginatio
12.	Szivárványos pisztráng	ikrás	2,5	2017.12.25	vese, bél
13.	Aranypisztráng	ikrás	3,1	2018.01.07	gyomor, bél, invaginatio
14.	Szivárványos pisztráng	ikrás	4,5	2018.02.10	bél
15.	Aranypisztráng	ikrás	2	2018.02.11	bél, máj
16.	Aranypisztráng	ikrás	2,5	2018.02.11	bél, kopoltyú
17.	Aranypisztráng	tejes	1,5	2018.03.14	bél
18.	Szivárványos pisztráng	ikrás	1,7	2018.03.19	bél
19.	Aranypisztráng	ikrás	2,9	2018.04.13	bél, gyomor, invaginatio
20.	Szivárványos pisztráng	tejes	2,1	2018.04.19	bél
21.	Aranypisztráng	ikrás	1,16	2018.04.21	bél
22.	Aranypisztráng	ikrás	0,85	2018.04.21	bél
23.	Palomino pisztráng	ikrás	0,8	2018.04.21	bél, pilórusfüggelék
24.	Palomino pisztráng	tejes	1,2	2018.05.02	bél
25.	Palomino pisztráng	ikrás	1,3	2018.05.22	bél, máj
26.	Palomino pisztráng	tejes	1	2018.05.29	bél
27.	Szivárványos pisztráng	ikrás	1,7	2018.06.01	bél, pilórus, invaginatio
28.	Aranypisztráng	ikrás	3,1	2018.06.01	máj, bél
29.	Szivárványos pisztráng	tejes	1,5	2018.06.03	máj, bél
30.	Szivárványos pisztráng	ikrás	1,3	2018.06.29	kopoltyú, bél, invaginatio
31.	Palomino pisztráng	tejes	1,2	2018.07.12	bél
32.	Palomino pisztráng	tejes	0,8	2018.07.23	bél, invaginatio
33.	Szivárványos pisztráng	tejes	1,6	2018.08.19	pilórus, bél, invaginatio
34.	Szivárványos pisztráng	ikrás	2,3	2018.08.20	bél, pilórus, invaginatio
35.	Szivárványos pisztráng	ikrás	3,1	2018.09.16	vese, pilórus
36.	Szivárványos pisztráng	tejes	2,8	2018.09.24	bél, gyomor, invaginatio
37.	Szivárványos pisztráng	ikrás	3,2	2018.10.08	gyomor
38.	Aranypisztráng	ikrás	1,09	2019.08.20	bél, gyomor, máj
39.	Aranypisztráng	ikrás	0,68	2019.08.31	bél
40.	Szivárványos pisztráng	tejes	1,5	2019.09.20	gyomor, kopoltyú

41.	Aranypisztráng	ikrás	0,7	2019.10.06	vese, bél, pilórus, gyomor
42.	Aranypisztráng	ikrás	2,25	2020.12.12	vese, máj, gyomor
43.	Aranypisztráng	ikrás	2,18	2020.12.12	bél, vesé
44.	Aranypisztráng	tejes	0,5	2020.12.12	bél
45.	Szivárványos pisztráng	ikrás	3	2021.01.12	bél, pilórus, máj, kopoltyú
46.	Szivárványos pisztráng	ikrás	1,9	2021.01.24	bél
47.	Aranypisztráng	ikrás	3,5	2021.01.23	bél
48.	Szivárványos pisztráng	tejes	0,99	2021.05.05	gyomor
49.	Szivárványos pisztráng	tejes	1,9	2021.05.12	bél
50.	Szivárványos pisztráng	ikrás	3,06	2021.07.11	bőr, bél
51.	Aranypisztráng	ikrás	2,5	2022.05.08	bél, máj, invaginatio

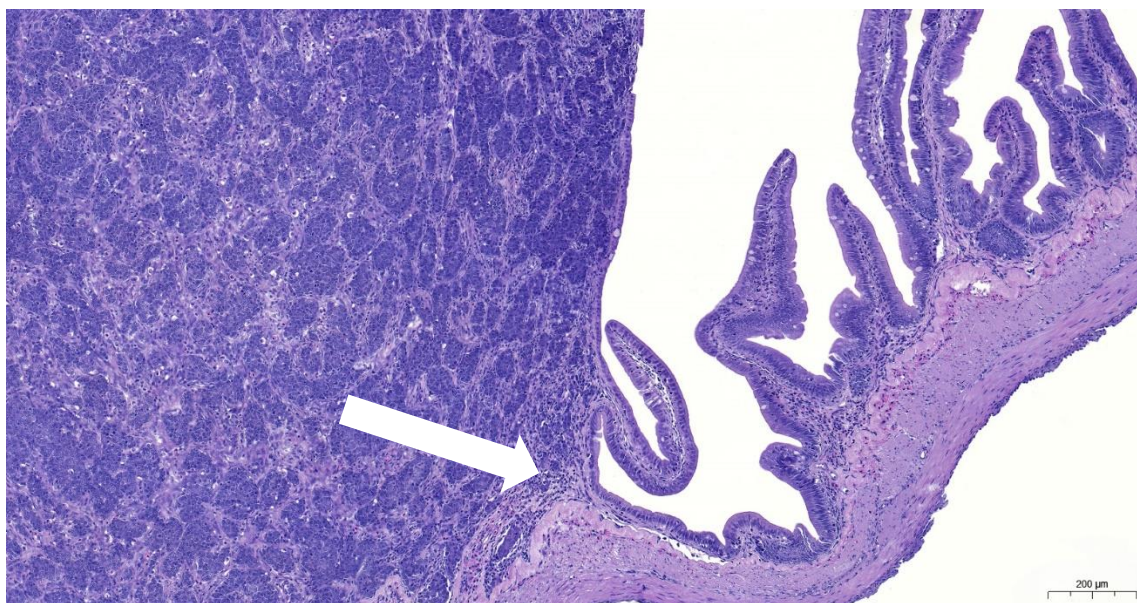
A vizsgálataink alapján 6% volt a daganatok prevalenciája a szivárványos pisztráng anyaállományban.

### 5.3 Kórszövettan és immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei

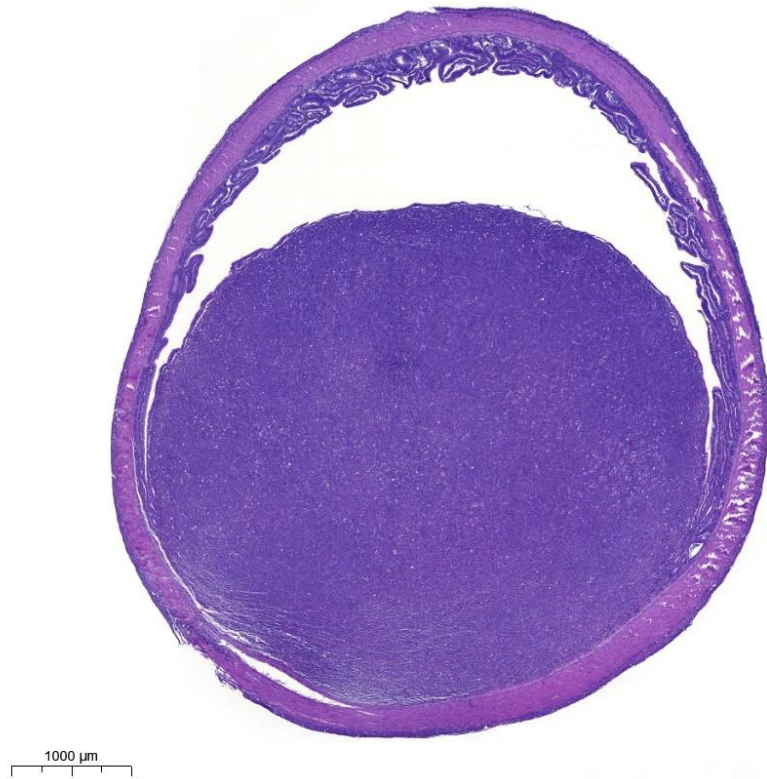
Kórszövetteni vizsgálattal a gastrointestinalis traktus különböző szakaszain a hámrétegből kiinduló, az alaphártyát több helyütt is áttörő adenokarcinómát mutattunk ki (**26., 27. és 28. ábrák**). A tumor jellegzetes sejtjei változatos morfológiájú, a vékonybél szerkezetére kevésbé emlékeztető acinaris szerkezetet alakítottak ki, amelyben mirigyvégkamrákra emlékeztető, és alaphártyával határolt átmetseteket azonban alig láttunk, inkább a fészkes elrendeződés volt a meghatározó. Az adenokarcinóma sejtek polyomorf magjai eukromatikusak voltak, a maghártya mentén kifejezett hyperkromatózissal és prominens magvacskával rendelkeztek. Gyakoriak voltak az osztódó alakok (**29. ábra**), amelyek a malignitás magas fokát jelezték.



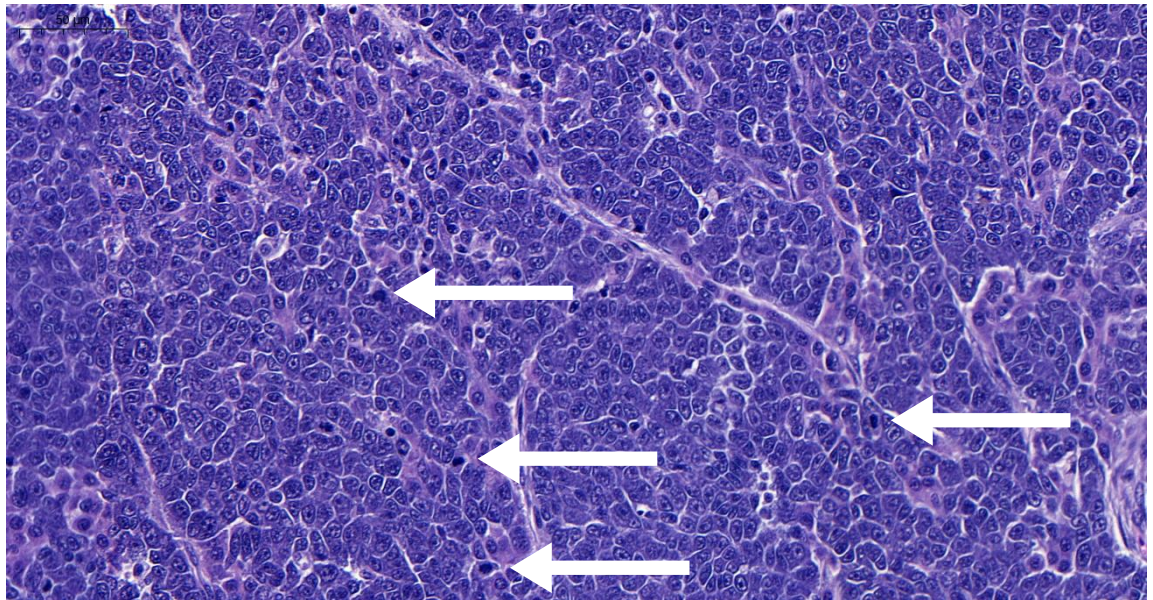
26. ábra: A bél lumenébe betüremkedő daganat, Haematoxin-Eozin, (22X)  
Bar=1000 μm



27. ábra: Ép és daganatos terület határa (nyíllal jelölve), H.E. (61X) Bar=200 μm

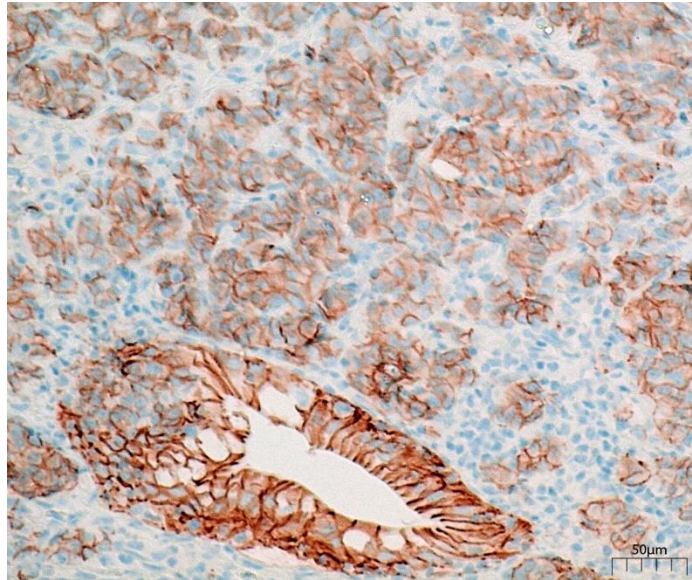


28. ábra: Pilórusfüggelékben található daganat, H.E., (12X) Bar=1000 μm

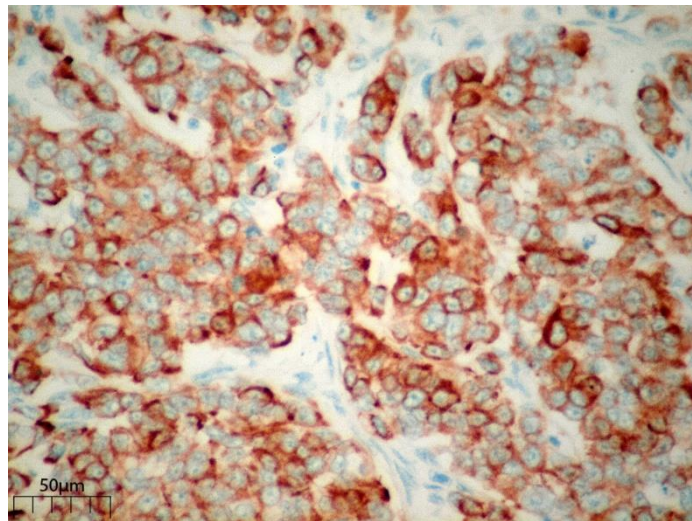


29. ábra: Osztódó alakok az adenokarcinóma sejtjei között máj metastasisban (nyilakkal jelölve) H.E. (208X) Bar=50μm

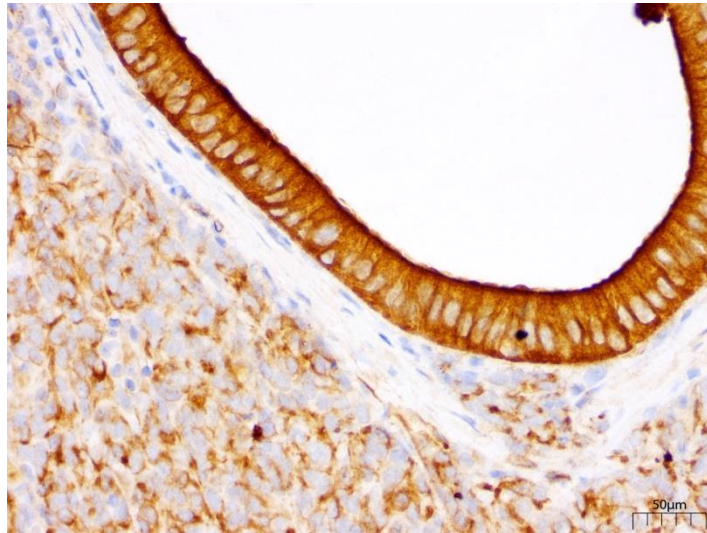
Immunhisztokémiai vizsgálatokkal E-cadherin (**30. ábra**) és pancitokeratin (**31. és 32-35. ábrák**) markerekkel pozitív lett a pizstráng bél eredetű karcinómája, valamint az áttétek is. Claudin-5-pozitivitást mutattak a peritumorális erek endothel sejtjei is. Negatív eredményre vezetett az anti-vimentinnel, az anti-alfa-simaizom actin, az anti-S-100 protein és c-KIT antitestekkel végzett immunhisztokémiai vizsgálat.



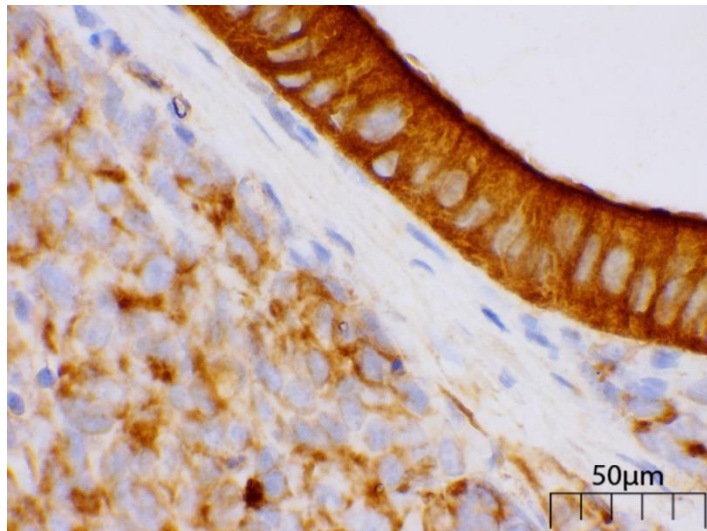
30. ábra: Diffúz, intenzív E-cadherin membrán pozitivitás a daganatszövetben, Bar=50 $\mu$ m, (Fotó: Jakab Csaba)



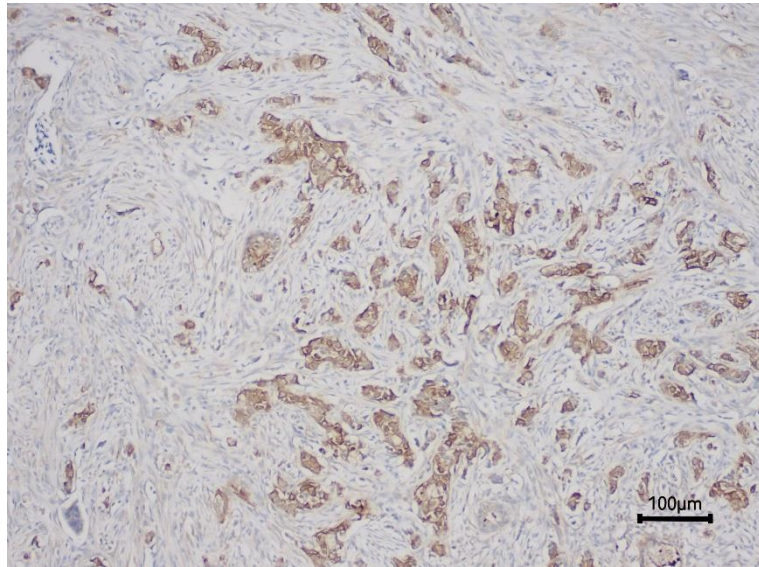
301. ábra: Diffúz, intenzív citoplazmatikus pancitokeratin pozitivitás a tumor szövetben, Bar=50 $\mu$ m, (Fotó: Jakab Csaba)



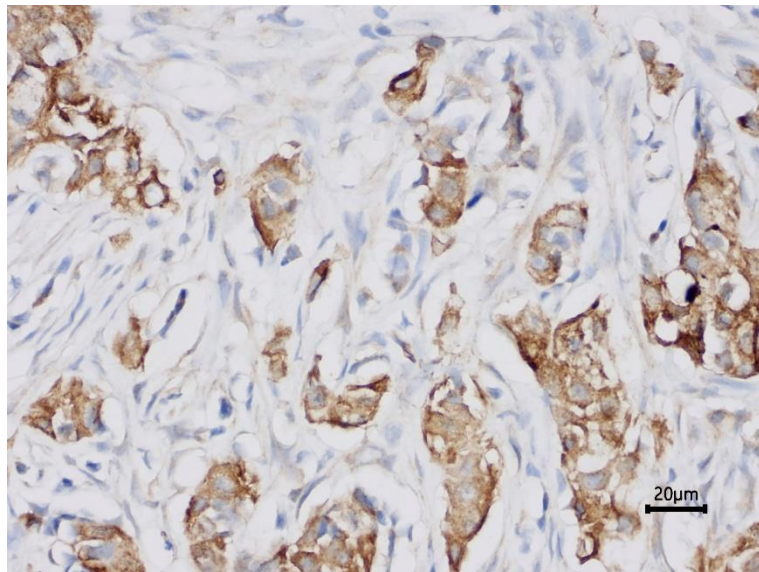
32. ábra: Citoplazmatikus pancitokeratin pozitivitás, Bar=50 $\mu$ m,  
(Fotó: Jakab Csaba)



33. ábra: Pancitokeratin pozitivitás a neoplasztikus elváltozásban,  
Bar=50 $\mu$ m, (Fotó: Jakab Csaba)

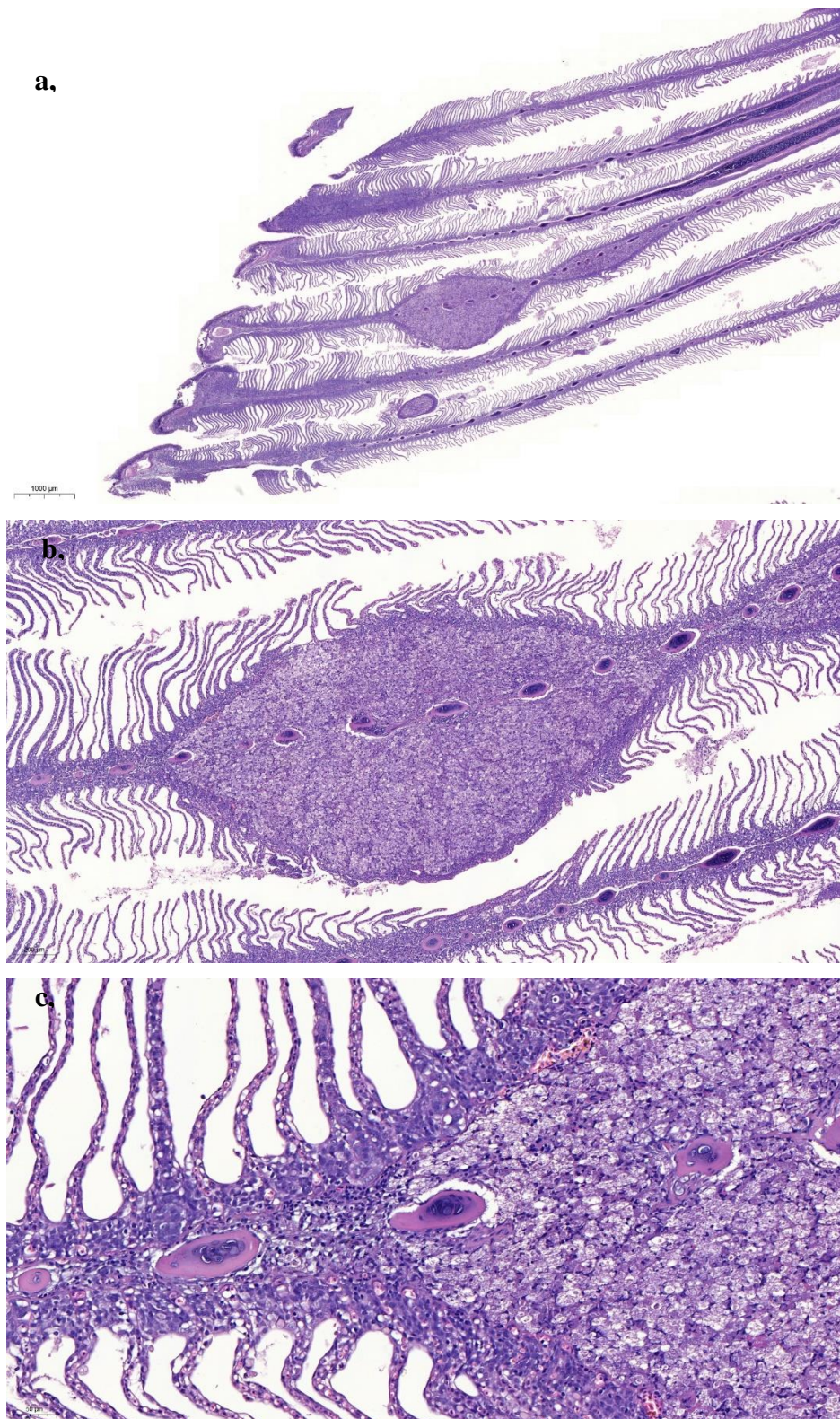


34. ábra: Diffúz pancitokeratin pozitivitás a mintában, (100X)  
Bar=100 $\mu$ m,(Fotó: Jakab Csaba)



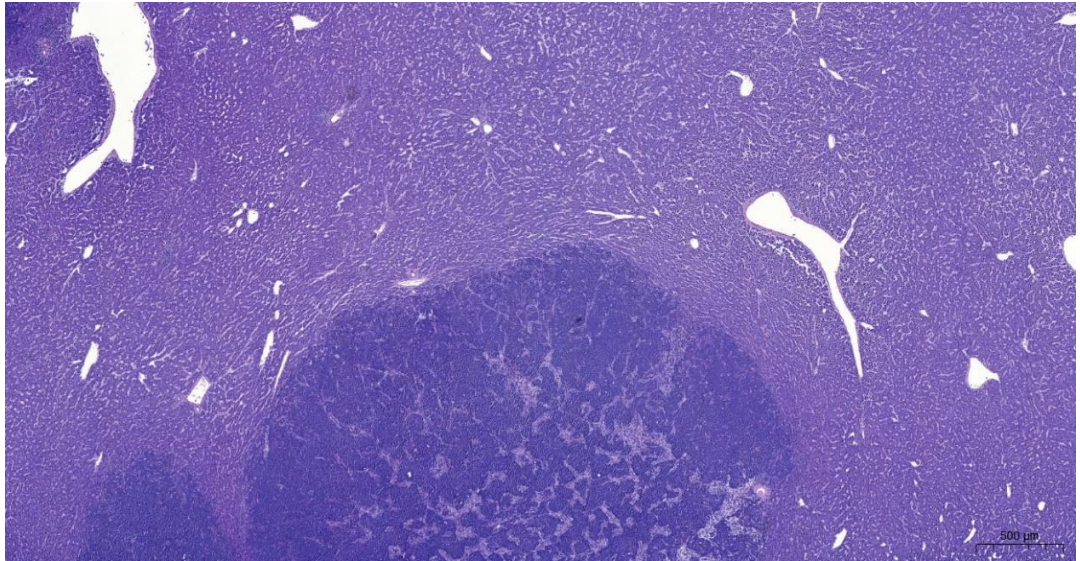
35. ábra: Daganat szövet diffúz pancitokeratin pozitivitása, (400X)  
Bar=20 $\mu$ m, (Fotó: Jakab Csaba)

A metasztázisok megtalálhatók voltak a kopoltyúban (36 ábra a-c.), a májban (37. ábra), valamint új észlelésként a vesében is.



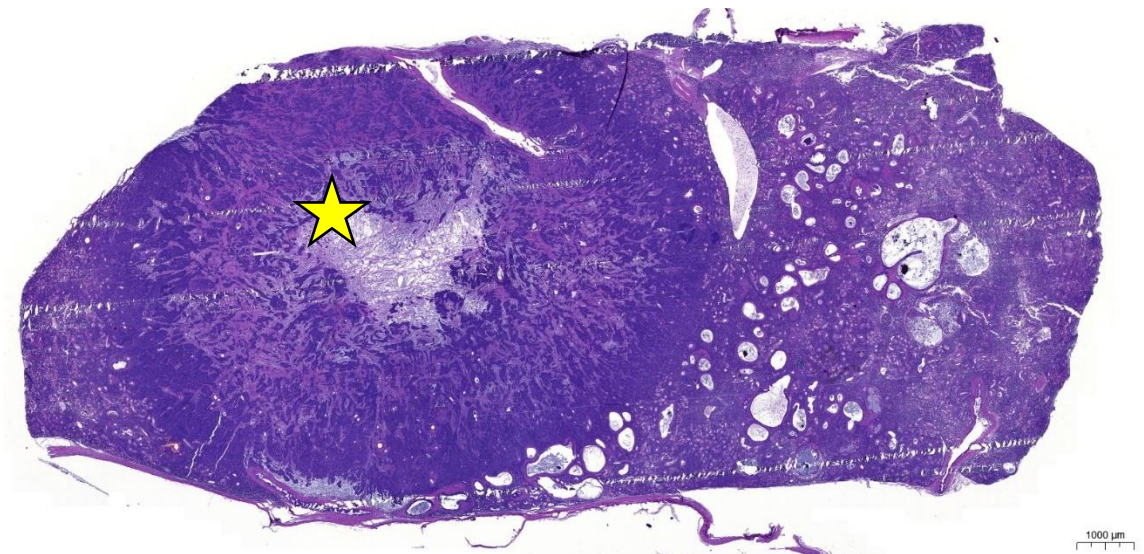
36. a-b-c. ábra: Daganat áttét a kopoltyú állományában, HE, a, ábra (70X), Bar=1000 µm; b, ábra (19X), 200 µm; c ábra (102X), 50 µm



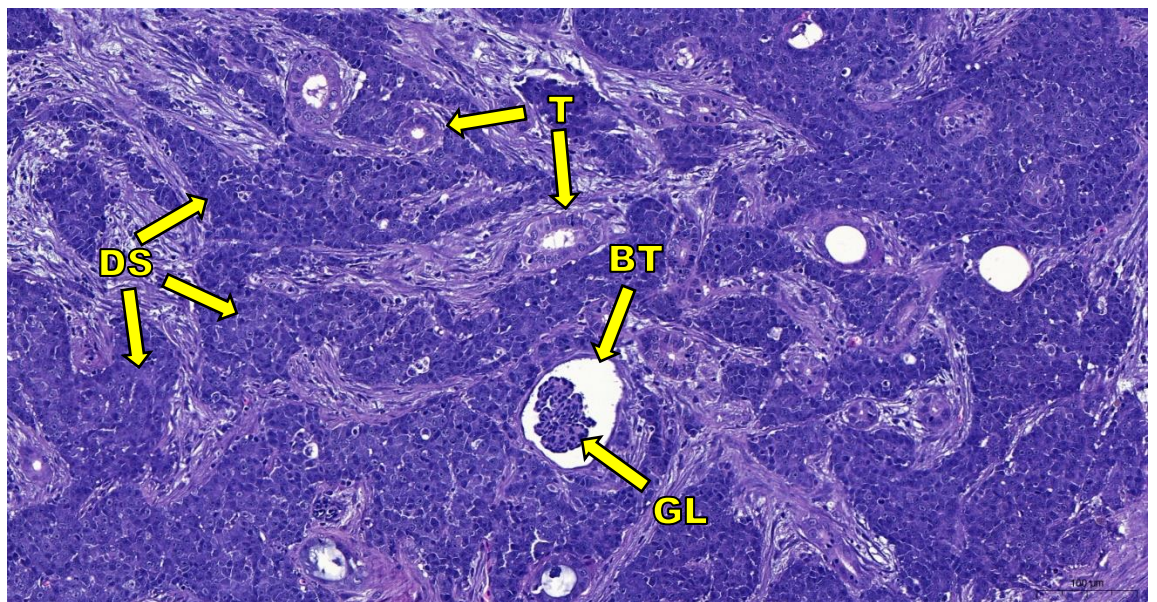


37. ábra: Metastasis a májban, HE, (310X) Bar=500 μm

A veséből származó minta fénymikroszkópos vizsgálata során a vese alapszövetét infiltráló és destruáló, mirigyhám-eredetű, malignus szövetburjánzást észleltünk (**38. ábra**). A tumor kb. 80%-nyi arányban szolid szöveti szerkezetű, szabálytalan alakú, különböző méretű, multicellularis sejtszigetektől, sejtfészekből épült fel. Kisebb arányban tubularis és pseudosolid szerkezetű területeket is észleltünk. Az egymáshoz szorosan kapcsolódó tumorsejtekre a mérsékelt fokú sejtpolimorfizmus és a nagy, polymorf, ovalis, éles határú mag volt a jellemző, granularis chromatin-állománnyal, prominens magvacskával. A mitotikus index: kb. 8–10 osztódó sejt/10 nagy nagyítású látómezőnek (NNL) bizonyult. Osztódási anomáliákat nem figyeltünk meg. Mérsékelt számban apoptoticus testeket is érzékeltek. A daganatgóc centrumában areaktív, coagulációs necrosis jeleit észleltük. A daganatban mérsékelt mennyiségben figyeltünk meg stroma-képződést és daganat-indukált neoangiogenesisist. Az invazív front szabálytalan elnyúlt daganatsejt kötegek formájában infiltrálta az eredeti tubulusok és vesetestecskék közötti, szövetközi teret, enyhefokú lymphocytás reaktivációt indukálva. A peritumoralis területen vascularis invasio jeleit észleltük. A kórszövettani, valamint immunhisztokémiai leírás alapján egyértelműen bebizonyosodott a vékonybél-adenokarcinóma intrarenalis metasztázisa (**39. ábra**).



38. ábra: Vese állományában teret nyerő metasztatikus daganat (\*), HE, (80X) Bar=1000 μm



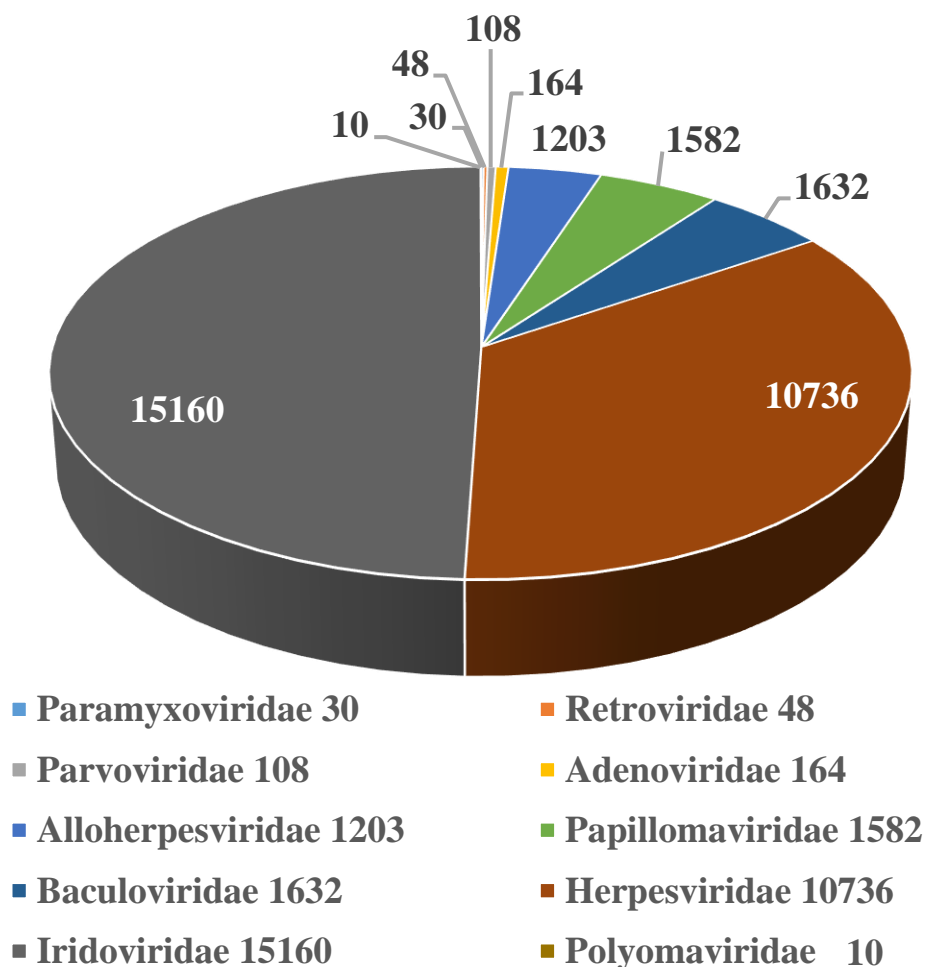
39. ábra: Áttétképződés a vesében, DS: daganatsejtek, GL: glomerulus, BT: Bowman tok, T: tubulus, HE, (109X) Bar=100μm

A daganat áttétképződését szövettanilag vizsgálva a kopoltyú, a máj és a vese távoli metasztázisaiban a béldaganat sejtjeivel megegyező formákat figyeltünk meg, ami a gyors áttétképződés egyértelmű bizonyítéka, így a daganatot a grade III (legsúlyosabb) csoportba soroltuk be.

## 5.4 Virologiai vizsgálatok eredményei

Az újgenerációs szekvenálás eredményeként a mintákban számos daganatképződéssel összefüggésbe hozható víruscsaládot találtunk. A mintákban legnagyobb mennyiségben *Iridoviridae* (22,5%), *Herpesviridae* (15,93%) család tagjaira utaló szekvenciákat mutattunk ki. Magas kópiaszámmal voltak jelen még *Baculoviridae* (2,24%), *Papillomaviridae* (2,34%), *Alloherpesviridae* (1,78%), *Adenoviridae* (0,24%), *Parvoviridae* (0,16%), *Retroviridae* (0,07%), valamint *Paramyxoviridae* (0,04%) víruscsaládok tagjaira jellemző szekvenciák, melyeket az össz kópiaszámhoz viszonyítva vizsgáltunk (**1. diagram**). A vizsgálat során kimutatott víruscsaládokat a **3. táblázat** foglalja össze.

**1. diagramm: Potenciális onkogén vírusok és kópiaszámaik**



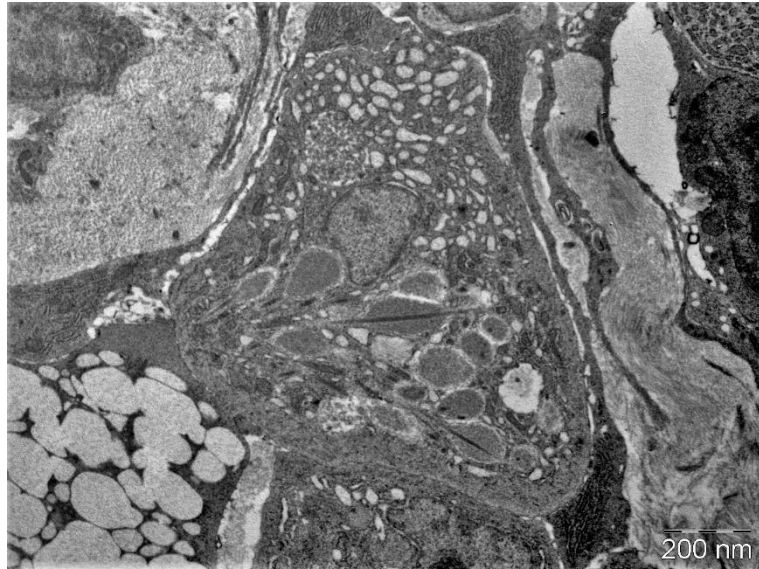
**3. táblázat: Újgenerációs szekvenálás során talált víruscsaládok és a hozzájuk tartozó kópiaszámok**

<b>Víruscsaládok</b>	<b>Kópiaszámok</b>
Betaflexiviridae	1
Caliciviridae	1
Filoviridae	1
Marseilleviridae	1
Astroviridae	2
Bromoviridae	2
Iflaviridae	2
Peribunyaviridae	2
Endornaviridae	3
Luteoviridae	3
Rhabdoviridae	3
Togaviridae	6
Potyviridae	9
Dicistroviridae	10
Polyomaviridae	10
Flaviviridae	10
Picobirnaviridae	10
Picornaviridae	10
Podoviridae	14
Geminiviridae	16
HERV	16
Arteriviridae	17
Nairoviridae	25
Anelloviridae	28
Paramyxoviridae	30
Reoviridae	31

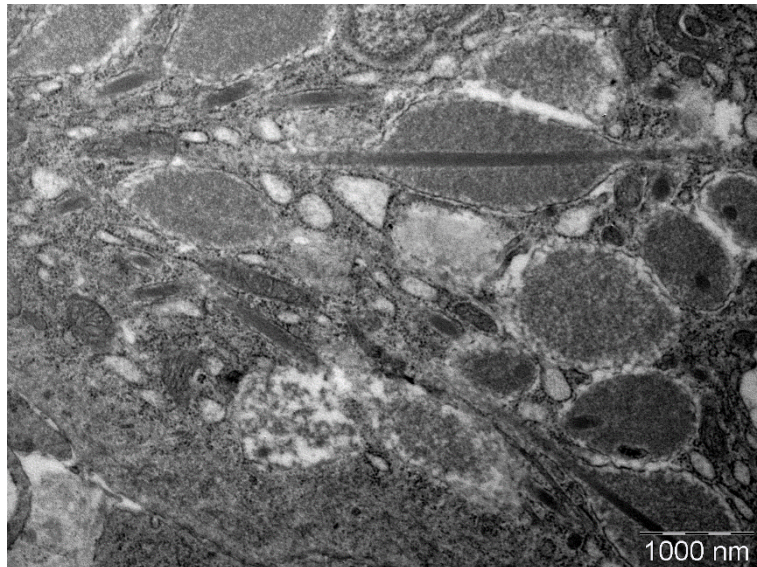
<b>Víruscsaládok</b>	<b>Kópiaszámok</b>
Pneumoviridae	36
Hytrosaviridae	38
Retroviridae	48
Parvoviridae	108
Coronaviridae	120
Siphoviridae	134
Adenoviridae	164
Secoviridae	200
Nudiviridae	344
Microviridae	555
Nimaviridae	1062
Pithoviridae	1119
Alloherpesviridae	1203
Phycodnaviridae	1282
Mimiviridae	1482
Papillomaviridae	1582
Baculoviridae	1632
Caulimoviridae	1666
Myoviridae	1714
Asfarviridae	1956
Polydnnaviridae	2991
Circoviridae	3572
None	4141
Herpesviridae	10736
Poxviridae	14059
Iridoviridae	15160

## 5.5 Az elektronmikroszkópos vizsgálat eredményei

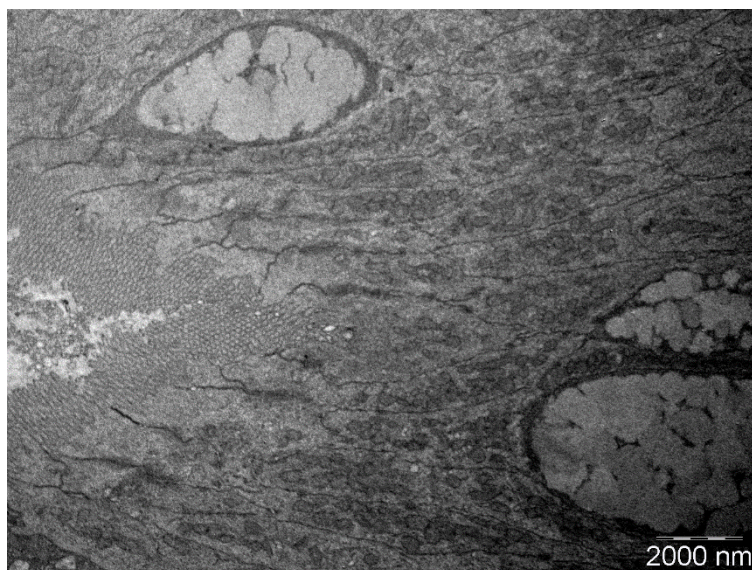
A vizsgálatok során vírusalakokat, valamint vírusszerű részecskéket nem találtunk. A kvalitatív analízis során vizsgáltuk a primer béldaganat sejtjeit, valamint a vese áttét sejtjeit is. A bél neoplasztikus elváltozásaiból készített elektronmikroszkópos metszeteken az epitheloid sejtekben abnormális citoszkeletális alkotók voltak megfigyelhetők. A megnövekedett mennyiségű eukromatin a sejt megnövekedett aktivitására utal. A sejtmembrán megvastagodott, a citoplazmában található világos (electrolucens) és sötét (electrodenz) vakuólumok szintén a sejtaktivitás magasabb szintjére engednek következtetni, az abnormális megjelenés mellett (**40-41. ábra**). A sejteket a normál bélsejtekkel összehasonlítottuk, melyekben makroszkópos, kórszövettani és elektronmikroszkópos módszerekkel sem találtunk rendellenes elváltozást.



40. ábra: Epitheloid sejt a bél daganatos elváltozást mutató területéről,  
(7500X) Bar= 200 nm, (Fotó: Mark Marcello)



41. ábra: A kinagyított epitheliális daganat sejt rendellenes  
citoszkeletális elemei, különböző vakuólumok és szabad riboszómák  
sokasága figyelhető meg a citoszolban, (20000X) Bar= 1000 nm,  
(Fotó: Mark Marcello)

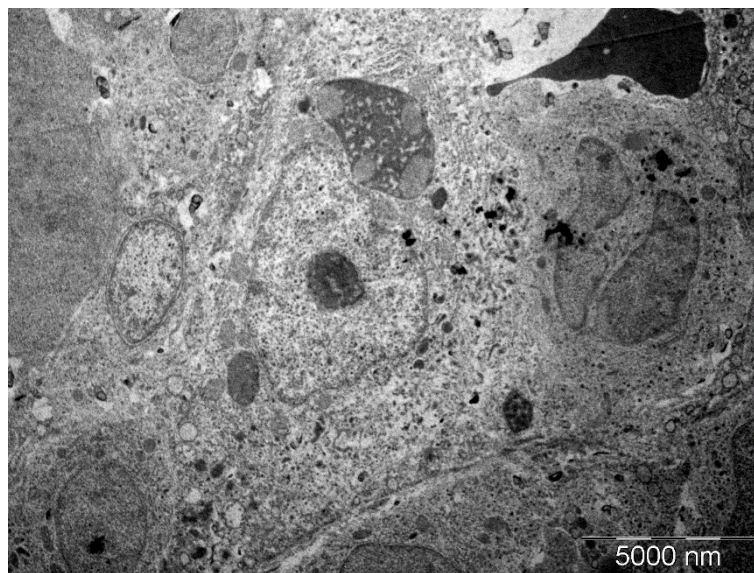


42. ábra: Kontrol bélminta elektronmikroszkópos képe, (10000X) Bar= 200 nm, (Fotó: Mark Marcello)

A kontrol szövet apikális epitheliális sejteinek felületes luminális kefeszegélye normálisnak mutatkozott vizsgálataink során. Prominens elektrodenz sejt illeszkedések voltak megfigyelhetők. Kehelysejtek vegyültek a felületes epitheliális sejtek közé, melyekben prominens elektrolucens vakuólumok voltak (**42. ábra**).

A kontrol és a daganatos elváltozást mutató sejtek képének azonos nagyításon és helyen történő elemzése és összehasonlítása során a következő eredményeket kaptuk: a daganatsejtek a felületes mukóza, szubmukóza rétegekben nem mutattak differenciálódást, valamint a kefeszegély/mikrovillusok teljes hiánya volt látható. Az elváltozást mutató minta kóros sejtjei rendellenesen és hiányosan kapcsolódtak egymáshoz a strómában. A neoplasztikus mintából származó sejtek közül szinte mindegyikben nagyszámú riboszóma volt. Más sejtek elektrolucens anyaggal teli vakuólumokat hordoztak magukban. Nagy számban volt megfigyelhető olyan sejt, amely rendellenes (homályos, nem kivehető, hullámos) citoskeletális elemeket tartalmazott.

A veseáttét daganatsejtjeiben nagy mennyiségű eukromatin, valamint nagy, amorf, változatos elektrondenzitással rendelkező struktúrák is megfigyelhetők voltak. A tumor malignitási fokára jellemzően itt is gyakoriak voltak az osztódó alakok (**43. ábra**).



43. ábra: Vese metasztázis sejtjének magja osztódás közben, (6000X) Bar= 5000 nm, (Fotó: Mark Marcello)



## 6. Következtetések és javaslatok

Kutatásunk során szívárványos pisztráng tenyészállományban vizsgáltuk a gyomor-bél eredetű, metasztázist is képző adenokarcinómákat képalkotó diagnosztikai, kórszövettani, immunhisztokémiai és virológiai módszerekkel.

A halak daganatos megbetegedéseiről egyre több ismeretanyag halmozódik fel, és egyre több publikáció születik a témában (Roberts, 2009, 2012; Schlumberger and Lucke, 1948). Kutatásunk során a szívárványos pisztrángban talált gyomor-bél eredetű adenokarcinóma előfordulása nem egyedi, Gombač és munkatársai hasonlóról számoltak be. Esetükben előfordult áttét a májban, amiről mi is beszámoltunk, viszont elsőként írtak le szívben képződött metasztázist. (Gombač et al., 2021).

Tumorokat kizárólag 3–4 éves ivarérett halakban találtunk. Ennek oka az lehet, hogy a daganatok kialakulásához, még az ilyen rövidebb élettartamú állatokban - ahol 8–11 év már idősnek számít - is idő kell.

A megvizsgált szívárványos pisztráng anyaállományban a daganatok prevalenciája esetünkben 6% volt. Munkánk során képalkotó diagnosztikai módszerekkel azonosítottuk a kóros elváltozásokat a tüneteket mutató halakban. Az ultrahang vizsgálatok hordozhatóság és költséghatékonyság szempontjából ígéretesnek minősültek, alkalmazásuk a mindennapokban is kivitelezhető. A képminőség és áttekinthetőség, valamint a feldolgozhatóság szempontjából az MRI és CT vizsgálatok jobbnak bizonyultak. Azonban magas a bekerülési és fenntartási költségük, valamint az eszközök helyhez kötöttsége és a vizsgálatok hossza miatt a technika jelenlegi állása szerint a telepeken diagnosztikai céllal nem alkalmazhatók. MRI vizsgálat esetén - ami jó minőségű képet készít a légyszövetekről - a beavatkozás hossza a 20 percet is meghaladhatja (Roberts, 2009). A pisztráng magas igényei (hideg, oxigéndús víz) a vizsgálat során nehezen biztosíthatók, mindamelllett, hogy a gép közelében nem lehet semmilyen fém eszköz (szivattyú, felnyomó pumpa). Ez utóbbiak viszont az altatás során nélkülözhetetlenek az állat életben tartásához (West et al., 2014). A CT vizsgálatok gyorsasága már megfelelő lehet halak esetében. A vizsgálatoknál jó tartalmú kontrasztanyagot adva kapható megfelelő kép az altatásban végzett eljárások során. Hordozhatósága azonban ennek a szerkezetnek is nehézkes, költségei az MRI

gépekhez hasonlóan alakulnak. Ez utóbbi készülékek inkább a *post mortem* vizsgálatok és kutatások során alkalmazhatók (Roberts, 2009).

A neoplasztikus elváltozásokból készített szövettani metszeteken a kehelysejtek megnövekedett száma figyelhető meg. A nagyszámú sejt fokozott nyálkatermelést idéz elő. A bél ürege mucinózus nyálkával kitelt az ilyen halaknál, a kloákából fehér fonálszerű pseudofeces lóg ki. A nagy mennyiségű, kehelysejtek által termelt váladék a bélbeli felszívódás zavarát idézheti elő.

A kutatás során néhány esetben arrodáció alakult ki a bélben, ami miatt megszűnt a hámréteg folytonossága. A sérült bélhámnak csökken a fertőzésekkel szembeni védő funkciója. Az átmaródások területén megnyíló bemeneti kapun keresztül baktériumok juthatnak a szövetek mélyebb rétegeibe, illetve az érpályába is, ami szeptikémiához vezethet.

A daganatokban és a fekélyes területekben megakadhatnak idegentestek vagy akár takarmánydarabok is. A perisztaltikus mozgások miatt a beékelődött idegentestek a bél falát átszűrhatják. Amint ez bekövetkezik, a perforálódott szövetek közé bejutó baktériumok vérmérgezést okoznak, és ez az állatok pusztulásához vezethet. Az intesztinális szakaszon betüremkedő daganatok a bélmozgás hatására tovább haladnak a kloáka felé magukkal húzva az előttük található bélszakaszt is. Ezáltal a bél önmagába csúszik bele, ahol a lezajló kóros folyamatok miatt rögzül. A pangásos bővérűség miatt felborul a keringés, és az állat elpusztul. Pisztrángból daganat okozta invaginációt korábban nem írtak le, habár harcsában és tilápiá hibridben is beszámoltak már bakteriális okokra visszavezethető elváltozásról (Cao et al., 2016; Liu et al., 2008; Montelongo-Alfaro et al., 2018).

Az immunhisztokémiai vizsgálatokkal bebizonyítottuk, hogy a pisztrángokban talált daganatok adenokarcinómák voltak. Az egér és nyúl antitestekkel (pancytokeratin és E-cadherin) végzett pozitív eredményt adó vizsgálatok is azt bizonyítják, hogy a halak daganatos betegségei szinte semmiben sem különböznek a magasabb rendű melegvérűekben, például kutyában és macskában ezekkel az antitestekkel azonosított elváltozásoktól. Ebből levonható az a következtetés, miszerint az adenokarcinóma már az evolúció korai szakaszában is jelen lehetett. A halakban talált daganatok malignitási foka minden esetben grade III volt. Ez azt jelenti, hogy a

daganatsejtek a normálistól teljesen eltérnek, növekedésük és terjedésük is gyorsabb az alacsonyabb differenciáltsági fokú daganatokétól (grade I-II) halakban. Abban az esetben, ha a daganatok csak grade I vagy II stádiumúak lettek volna, a daganatok növekedése lassabb lett volna, esetlegesen nem képez áttéteket, és lehet, hogy csak a „tenyészkorból” való kiöregedés után okoz komolyabb problémát.

A vírus diagnosztika során talált 9 víruscsoport számos faj rendelkezik onkogén tulajdonságokkal. Természetesen olyan víruscsoportok szekvenciái is kimutatásra kerültek a mintákból, melyek környezeti vagy takarmány eredetűek is lehetnek. Köztük találtunk algákból vagy gerinctelen fajokból származó vírusokat is. A polyomavírusok közül jó néhány faj okozhat daganatos elváltozásokat, ahogy erre többek között fekete medvében és aranyhőrcsögben is volt már példa (Jandrig et al., 2021; Oliver-Guimerá et al., 2021). A madaraknak, kétélűeknek és hullóknek, de még a halaknak is megvannak a maguk polyomavírusai (Essbauer and Ahne, 2001; Moens et al., 2017). Habár fekete tengeri sügérben, *Trematomus pennellii*-ben (Regan, 1914), valamint gitárhalkan is leírták, pontos szerepe és kórlefolyása még nem tisztázott. (Buck et al., 2016; Moens et al., 2017; Peretti et al., 2015). A *Paramyxoviridae* családba is tartozik néhány, halakat is fertőzni képes faj, ahogy erről számos kutatás beszámol (Meyers and Batts, 2016). Az atlanti lazac paramyxovírus kopolyúban okoz proliferatív elváltozást (Kvellestad et al., 2005). Ugyan a *Retroviridae* család kópiaszáma alacsony volt, azonban onkogén vírusfajokban bővelkedik. Lazacfélék között is akad szarkómát kiváltó retrovírus, de számos más halfajban leírták már daganatkeltő hatásukat (Coffee et al., 2013). A *Parvoviridae* család néhány fajának kórlefolyása jól ismert magasabb rendű gerincesekből. Azonban azt kevesen tudják, hogy daganatképzéssel is összefüggésbe hozták már lajhármakikban (Canuti et al., 2014). Halakból, többek között süllőből és tilápiából is leírásra kerültek már parvovírusok, ami nem zárja ki esetleges károkozó szerepüket esetünkben sem (Liu et al., 2020; Reuter et al., 2022). Az *Adenoviridae* családra jellemző szekvenciák is megtalálhatók voltak a mintákban a korábbi családoknál nagyobb arányban. Jól ismert az állatvilágban a károkozásuk. Számos halfajban (tokfélék, tőkehalfélék, lepényhalfélék, stb.) okozhat megbetegedést, melyek közül néhányban hiperplastikus elváltozásként jelenik meg (Nagy, 2016; Roberts, 2012). Az *Alloherpesviridae* víruscsoportban beszámoltak alacsonyabb gerinceseket érintő vírusos eredetű

daganatokról. A kétéltűekben megtalálható Ranid herpesvirus 1 vese adenokarcinómát vált ki leopárd békákban (*Rana pipiens*, Schreber, 1782) (Davison et al., 1999). Halakban is okoznak tumorokat, ahogy azt korábban az irodalmi áttekintésben taglaltuk. A pontyokban himlős elváltozást okozó Cyprinid herpesvirus 1, amely daganatkeltő hatással rendelkezik (Roberts, 2009). Az ide tartozó Salmonid herpesvirus 2 a lazacfélékben idéz elő daganatos elváltozásokat (Kimura et al., 1981a; Yoshimizu et al., 1987a). A mintákban mintegy 2%-ban volt jelen a többi vírus. Potenciális okozója lehet esetünkben is daganatoknak, noha bélbeli neoplasztikus elváltozást eddig nem írtak le a vírussal fertőzött halak kapcsán (Hanson et al., 2016; Roberts, 2012). Tovább növekedett a korábban említett vírusokhoz képest a *Papillomaviridae* család vírus kópiáinak száma a mintában. Halakban előforduló papillómák háttérben is állhatnak számos esetben vírusok, ahogy azt Roberts is megemlíti (2012). Gazdasági haszonhalak, de díszhalak éppúgy fertőződhetnek, és a kültakarón kialakuló papillómák fejlődhetnek ki (Bylund et al., 1980; Roberts, 2009). A rovarvírusok közé tartoznak a *Baculoviridae* család tagjai. Halakból eddig nem írtak le általuk okozott patogén hatást, rovarokban azonban bizonyított az apoptosist gátló hatásuk (Hughes, 2002). Természetes sejthalál hiányában nem hal el annyi sejt, mint amennyi keletkezik. A felboruló egyensúly következtében egyre több sejt jön létre az adott szövetben vagy szervben, fokozva ezzel a daganatok kialakulásának esélyét a fogékony fajokban. A mintákból az egyik legnagyobb számú kópiát produkáló víruscsalád a *Herpesviridae* volt. Habár humán vonalon összefüggésbe hozták daganatos megbetegedéssel (nasopharyngealis karcinóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus által okozott Kaposi-szarkóma, Epstein-Barr vírus indukálta limfóma, illetve epitheliális eredetű daganat), állatoknál egyelőre kevés példa van onkogén hatásukra (Münz, 2019; Zur Hausen et al., 1970). Egyik ilyen vírusfaj a Marek-betegséget okozó Gallid herpesvirus 2, mely limfoid daganatokat képez madarakban (Kardeván, 1976; Varga et al., 1999). Ezek alapján akár egy herpeszvírus faj is állhat a vizsgált daganatos elváltozások mögött. A legnagyobb kópiaszámot produkáló víruscsalád az *Iridoviridae* volt. Számos fajban, köztük halakban is okoznak megbetegedéseket. Legyen az édesvízi vagy tengeri környezet, mindkettőben iridovírusok okozzák a lymphocystis nevű megbetegedést, mely a bőr fibroblast sejtjeit érinti. A sejtek akár 100 ezerszer is nagyobbak lehetnek normális méretüknél (Roberts,

2009). A grouper iridovírus genomja tartalmaz egy antiapoptotikus B-sejtes lymphoma-2-like gént (Lin et al., 2008, p. 2). Ez expresszáldva - megszakítva a sejtek múlandóságát - akár daganatképződéshez is vezethet.

Felmerül tehát a feltételezés, miszerint az előbb említett családokba tartozó hasonló rokon vírusok akár szivárványos pisztrángban is okozhatnak daganatos elváltozásokat.

Elektronmikroszkópos vizsgálatok során ugyan vírusalakok nem voltak kimutathatók a daganatszövet sejtjeiből, azonban ez nem zárja ki azok jelenlétét. Az ép és daganatos sejtek összehasonlítása során eltérések voltak megfigyelhetők. Napjainkban a kvalitatív elektronmikroszkópos diagnosztikai eljárások továbbra is használatosak. A molekuláris biológiai eljárások, mint a metagenom módszer gyorsabbak és pontosabbak is lehetnek, viszont vizuális képet csak az előbb említett vizsgálattal kaphatunk a virális kórokozóról (Carman, 2001). Valójában a vírusdiagnosztikai módszerek közül mind a sejttenyésztés, mind az elektronmikroszkóp, mind pedig a molekuláris biológiai módszerek is alkalmazásra kerülnek, sokszor akár párhuzamosan is. Egyik módszer igazolhatja, kiegészítheti a másikat, ezáltal pontosítva a diagnózist.

Az esetlegesen elpusztult halak miatt csökkenhet az egyedszám és nőhet a beltenyésztettség veszélye az állományban. Felmerül a kérdés, hogy beszélhetünk-e öröklődő hajlamról a pisztrángok intesztinális adenokarcinómájánál? Amennyiben igen, akkor egy sikeres szaporítás esetén, ha a tejes vagy az ikrás örökíti ezt a hajlamot, a heterozigóta utódokban a daganatok elfordulásának gyakorisága megnőhet. Erre még nagyobb lehet az esély az esetleges homozigóta egyedeknél.

Valószínűsítjük, hogy számos esetben a halak takarmányának komoly szerepe van a daganatok kialakulásában, ahogy azt Dale és munkatársai (2009) is leírták. Felmerül a kérdés a One Health jegyében, hogy a növényi és állati eredetű takarmányok a halakba kerülve, bennük esetlegesen rákot okozva továbbjuthatnak-e az emberi szervezetbe? Átkerülhetnek-e olyan anyagok a szervezetünkbe, amelyek fedett hatással rendelkeznek? Az Európai Unióban jelenleg tilos az állati eredetű vágóhídi hulladék és melléktermék feletetése bármilyen formában is az étkezési célra szánt ragadozó halakkal. Bizonyos halfajoknál érdemes lenne kidolgozni egy alternatív takarmányozási módot, ami kiválthatja a nagy hányadban növényi részeket tartalmazó

pelletet etetését. Jó eredmények vannak már a rovarfehérje és más alacsonyabb rendű szervezetek alkalmazására a haltakarmányozás terén (Nogales-Mérida et al., 2019). A dolgozat keretében vizsgált eseteinknél azonban a takarmányok (AquaGarant, Alltech Coppens) ellenőrzött beszállítóktól származnak, és komoly szűrővizsgálatokon mennek át a gyártás több pontján is. Mindkét vállalat igazolta a takarmányok mikotoxin mentességét.

A tenyészállomány komoly értéket képvisel a tógazdaságokban. Ők biztosítják a termelés folytonosságát, az új generációt. Az állatok 3–4 éves korukra érik el az ivarérettséget. Egy ikrástól élete során több tízezer ikrát lehet lefejteni, amiből piaci hal, illetve a következő anyaállomány lesz. A női ivarú tenyészállatok pusztulása komoly gazdasági veszteséget jelent a halgazdaságoknak. Az ivaréresig eltelt 3 év alatt a nevelésére, táplálására és az esetleges gyógykezelésére fordított összeg ilyenkor mind veszteségként jelenik meg.

A vizsgálatok alapján az érintett állományban minél hamarabb ki kell szűrni a daganatos betegségben szenvedő halakat. A beteg állatokra fordított költségek (takarmányozás, munkaerő, tartástechnológia, állatorvos) minimalizálása szükséges. Ez csak úgy érhető el, ha rendszeres szűrővizsgálatokat végeznek a halgazdaságokban. Erre megfelelő módszer az ultrahang vizsgálat, mely során nem szükséges a hal életét kioltani. A rutin ellenőrzés részeként altatásban történő beavatkozás megfelelő képet adhat a tumorok előfordulásáról.

A halak neoplasztikus elváltozásainak kutatása nemrég kezdett el kibontakozni. Kutatásunk úttörő tevékenységnek számít nem csak hazai, hanem nemzetközi téren is. Vizsgálataink fontos, új eredményeket hoztak a pisztrángok daganatos megbetegedései terén, azonban egyes részletek tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

## 7. Új tudományos eredmények

Vizsgálataink alapján az alábbi új tudományos eredmények születtek:

1. Képalkotó diagnosztikai eljárások segítségével új daganatszűrési módszer került kidolgozásra a hazai halgazdaságokban. A kutatás során Mindray M9Vet ultrahang, Siemens Somatom Definition AS+ CT berendezés és Siemens Biograph mMR berendezés felhasználásával azonosítottuk a kóros elváltozásokat. A módszerek összehasonlítása során a CT és MRI berendezések segítségével elsőként végeztünk pisztrágon ilyen jellegű vizsgálatokat Magyarországon. A terepi diagnosztika során az ultrahang vizsgálat bizonyult a leghasznosabbnak. A beavatkozás alatt az állatok altatásban kerültek átvizsgálásra, mely nem több mint a szaporításnál alkalmazott gyakorlat.
2. Kórbonctani vizsgálatokat végeztem, majd kórszövettani és immunhisztokémiai módszerekkel azonosítottam az elváltozásokat. Elsőként publikáltunk szivárványos pisztrángban előforduló béldaganat okozta invaginációt. Elsőként találtunk és írtunk le szivárványos pisztrángban gastrointestinalis adenokarcinóma áttétképződést az állatok veséjében.
3. Bizonyítottuk kórszövettani és immunhisztokémiai módszerekkel a gyomor-bél traktusban található primer daganat áttétképzését a májban, kopolyúban és a vesében, melyek pancitokeratin és E-cadherin pozitivitást mutattak.
4. Magyarországon elsőként vetettünk vírusvizsgálat alá szivárványos pisztráng daganatokat, melyhez újgenerációs szekvenálás módszereit alkalmaztuk. Ennek során 9 potenciálisan onkogén vírusszaladót azonosítottunk.
5. Elektronmikroszkópos vizsgálatoknak vetettük alá a daganatszövetet, melyet ebben a fajban, ennél a daganattípusnál Magyarországon más még nem csinált. Morfológiai eltéréseket írtunk le az ép és a tumor szövet sejtei között.

## 8. Összefoglalás

Az akvakultúra fontossága napjainkra megkérdőjelezhetetlenné vált. A világ növekvő népességének élelmezési igényének egy jelentős részét előreláthatólag az akvakultúra fogja fedezni. Ennek tükrében a dolgozat a szivárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) daganatos megbetegedéseire fókuszál. Ez a halfaj a világon egyik legnagyobb mennyiségben tenyésztett pisztrángféle. Ennek okán egészségvédelmük komoly tényező a halgazdaságokban.

A doktori kutatásunk során szivárványos pisztrángokban előforduló ismeretlen oktanú gastrointesztinális rendszerben előforduló daganatokat vizsgáltunk. A kutatásba bevont egyedek kizárólag a 3–6 éves korú anyák, ugyanis az ivadéokban, az egynyarasokban, illetve az áruhalban nem találtunk ilyen jellegű elváltozásokat. Ennek oka feltételezéseink szerint, hogy a tumorok kialakulásához, kifejlődéséhez hosszabb időtartam szükséges. A nagy értékű tenyészállatok egészségvédelme jelentős szerepet játszik a tógazdaságokban. Pisztrángokban előforduló daganatok kutatása napjainkban úttörő kutatási tevékenységnek számít.

A telepeken tüneteket mutató példányokat először fizikális módszerekkel, majd ezt követően képalkotó diagnosztikai eszközökkel (Mindray M9Vet ultrahang, Siemens Somatom Definition AS+ CT berendezés és Siemens Biograph mMR berendezés) vizsgálatuk meg.

A daganat-gyanús képleteket tartalmazó, kórosan lesoványodott, agonizáló egyedeket túlaltattuk, és az elpusztult anyahalakkal együtt boncolásra kerültek. A gyomorban, bélben, májban, vesében és kopolytúban talált daganatokat szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatok segítségével azonosítottuk.

Az adenokarcinóma a gyomor-bél traktus számos pontján (gyomor, pilorus, középbél) fejlődött ki. Az alaphártyát és az alatta lévő propria vékony rétegét hamar infiltrálva és áttörve a magas mitotikus indexet és malignitást mutató daganatszövet a bél keresztmetszetében jellemzően aszimmetrikusan terjedve a bél lumenét beszűkítette, amelynek következménye a béltartalom passzázszavara, így az állatok lesoványodása volt. Egyes esetekben a bélüregbe betüremkedett daganatszövet invagináció kialakulásához, majd következményes ileushoz vezetett. Ezek az állatok



elhullottak. A primer daganat áttéteket képzett a kopoltyú ereiben fennakadva, így a kopoltyúban az elsődleges lemezek középső és perifériás részein terjedelmes, szürkésfehér metasztatikus daganatok alakultak ki kifejezett légzészavart eredményezve. Számos egyednél találtunk máj és vese metasztázisokat is. A kutatás eredményeként először került leírásra szivárványos pisztráng adenokarcinómájának veseáttétje.

Immunhisztokémiai vizsgálatokkal pancitokeratin- és E-cadherin-pozitív lett a pisztráng bél eredetű karcinómája, valamint claudin-5-pozitívítást mutattak a peritumorális erek endothel sejtjei. Negatív eredményre vezetett az anti-vimentinnel, az anti-alfa-simaizom actin, az anti-S-100 protein, és az c-KIT antitestekkel végzett immunhisztokémiai vizsgálat.

Az elváltozásból újgenerációs szekvenálás segítségével vírus diagnosztikát végeztünk. A vizsgált daganatmintákból számos onkogén hatással rendelkező vírussalád került kimutatásra, mely más állatfajokban daganatot indukál. A tumorok vírusos eredetének igazolásához további vizsgálatokat alkalmaztunk elektronmikroszkóp bevonásával, mely során azonban vírusszerű részecskéket, valamint vírusalakokat sem találtunk.

A jövőben a kutatás folytatásaként szükségesnek tartjuk a daganatok kialakulásáért potenciálisan felelős további kórokozók, anyagok és hatások felderítését.

## 9. Summary

### **Investigation of neoplastic diseases in captive-bred Salmonids**

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum, 1792) is one of the most commonly bred fish species in Europe, which plays an important role in the gastronomy. The brood stock has a significant value on the farms, therefore the prevention of illnesses is crucial.

During our research, we investigated an idiopathic intestinal tumor in rainbow trout. All the examined individuals were 3-6 years old, as tumors need a longer period to develop and therefore cannot be found in fingerlings, summerlings and consumable fish. The healthcare of the valuable broodfish is of great importance in fish farms. Nowadays, the investigation of tumors growing in trouts is considered a pioneering field of research.

The animals were lethargic and showed cachectic signs and muscular dystrophy. The authors used diagnostic imaging techniques to evaluate the causes of neoplastic malformation in rainbow trouts. The fish were examined with a Mindray M9Vet ultrasound machine, Siemens Somatom Definition AS+ CT scanner and Siemens Biograph mMR scanner.

During the necropsy, primary tumors were found in the gastrointestinal system, on the gills, in the livers and the kidney. The neoplastic malformations of the broodfish were identified with the help of histological and immunohistochemical tests.

The primary adenocarcinomas developed in the stomach or the pyloric caeca or the mid-intestine. The malignant tumor tissue with a high mitotic index infiltrated and broke through the basal membrane and the propria and spread asymmetrically to the cross-section of the intestine narrowing the lumen of the intestine, causing the passage disorder of the intestinal contents and emaciation among the fish. The primary tumor formed metastases in the vessels of the gill in all cases, which were also found in the middle and peripheral part of the primary

lamellae, resulting in respiratory disorder. Further metastases were found in the liver. We found metastatic, secondary adenocarcinomas in the kidney, which was never published before. In some cases, the tumor led to invagination in the lumen of the intestine and consequential ileus. These animals died soon.

The intestinal carcinoma of the trout gave positive results to pan-cytokeratin and E-cadherin in immunohistochemical tests, the peritumoural endothel cells also showed claudin-5- positivity. The other tests with anti-vimentin, anti-alfa-smooth muscle actin, anti-S-100 protein, and anti-NSE antibody led to negative results.

Next-generation sequencing method was used to find viral pathogens in the malformations. During our work, we found several potentially oncogenic viruses, which could form tumors in other species. Electron microscopic examination did not show any viral particle or virus in the samples. This part of the study needs more research, and cell culture methods should be involved in the next phase.

Further studies are planned to investigate the potential pathogens, substances and effects that cause the tumors.

## 10. Melléklet

### Irodalomjegyzék

- Aas, Ø., Klemetsen, A., Einum, S., Skurdal, J., 2010. Atlantic Salmon Ecology. John Wiley & Sons.
- Amlacher, E., 1961. Taschenbuch der Fischkrankheiten. Gustav Verlag Fischer.
- Anater, A., Manyes, L., Meca, G., Ferrer, E., Luciano, F.B., Pimpão, C.T., Font, G., 2016. Mycotoxins and their consequences in aquaculture: A review. *Aquaculture* 451, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.08.022>
- Anders, A., Anders, F., Klinke, K., 1973. Regulation of Gene Expression in the Gordon-Kosswig Melanoma System, in: Schröder, J.H. (Ed.), *Genetics and Mutagenesis of Fish*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 33–52. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-65700-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-65700-9_4)
- Ariel, E., 2011. Viruses in reptiles. *Vet. Res.* 42, 100. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-100>
- Armando, F., Pigoli, C., Gambini, M., Ghidelli, A., Ghisleni, G., Corradi, A., Passeri, B., Caniatti, M., Grieco, V., Baumgärtner, W., Puff, C., 2021. Peripheral Nerve Sheath Tumors Resembling Human Atypical Neurofibroma in Goldfish (*Carassius auratus*, Linnaeus, 1758). *Anim. Open Access J. MDPI* 11, 2621. <https://doi.org/10.3390/ani11092621>
- Ayres, J.L., Lee, D.J., Wales, J.H., Sinnhuber, R.O., 1971. Aflatoxin structure and hepatocarcinogenicity in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *J. Natl. Cancer Inst.* 46, 561–564.
- Baeverfjord, G., Krogdahl, A., 1996. Development and regression of soybean meal induced enteritis in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., distal intestine: a comparison with the intestines of fasted fish. *J. Fish Dis.* 19, 375–387. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2761.1996.d01-92.x>
- Bailey, G.S., Williams, D.E., Hendricks, J.D., 1996. Fish models for environmental carcinogenesis: the rainbow trout. *Environ. Health Perspect.* 104, 5–21.
- Bean-Knudsen, D.E., Uhazy, L.S., Wagner, J.E., 1987. Cranial chondrosarcoma in a paddlefish, *Polyodon spathula* (Walbaum). *J. Fish Dis.* 10, 363–369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1987.tb01083.x>

- Behnke, R.J., 1986. Brown trout. *Trout* 27, 42–47.
- Békési, L., Horváth, I., Kovacs-Gayer, E., Csaba, G., 1986. Demonstration of herpesvirus like particles in skin lesions of European eel (*Anguilla anguilla*). *J. Appl. Ichthyol.* 2, 190–192.
- Berg, L.S., 1949. Freshwater fishes of the USSR and adjacent countries. *Isr. Program Sci. Transl. Jerus.* 2, 496.
- Bergh, Ø., Børsheim, K.Y., Bratbak, G., Heldal, M., 1989. High abundance of viruses found in aquatic environments. *Nature* 340, 467–468.
- Biel, S.S., Gelderblom, H.R., 1999. Diagnostic electron microscopy is still a timely and rewarding method. *J. Clin. Virol.* 13, 105–119. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(99\)00027-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(99)00027-X)
- Black, J.J., Baumann, P.C., 1991. Carcinogens and cancers in freshwater fishes. *Environ. Health Perspect.* 90, 27–33.
- Bonnet, E., Fostier, A., Bobe, J., 2007. Characterization of rainbow trout egg quality: a case study using four different breeding protocols, with emphasis on the incidence of embryonic malformations. *Theriogenology* 67, 786–794. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.10.008>
- Borries, B. von, Ruska, E., Ruska, H., 1938. Bakterien und Virus in Übermikroskopischen Aufnahme. *Klin Wschr* 17, 921–925.
- Böttcher, K., Böttcher, M., 2000. Röntgendiagnostik bei Fischen: Röntgenanatomie des Karpfens. *Kleintierpraxis* 45, 351–358.
- Bowser, P.R., Casey, J.W., Casey, R.N., Quackenbush, S.L., Lofton, L., Coll, J.A., Cipriano, R.C., 2012. Swimbladder Leiomyosarcoma in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in North America. *J. Wildl. Dis.* 48, 795–798. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-48.3.795>
- Bowser, P.R., Wolfe, M.J., Forney, J.L., Wooster, G.A., 1988. Seasonal prevalence of skin tumors from walleye (*Stizostedion vitreum*) from Oneida Lake, New York. *J. Wildl. Dis.* 24, 292–298. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-24.2.292>
- Bowser, P.R., Wooster, G.A., Getchell, R.G., Paul, T.A., Casey, R.N., Casey, J.W., 2001. Experimental Transmission of Walleye Dermal Sarcoma to Yellow Perch. *J. Aquat. Anim. Health* 13, 214–219. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(2001\)013<0214:ETOWDS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(2001)013<0214:ETOWDS>2.0.CO;2)

- Boylan, S.M., Mylniczenko, N.D., Gobien, R.P., 2021. Diagnostic Imaging. Clin. Guide Fish Med. 161–176.
- Bozzola, J.J., Russell, L.D., 1999. Electron Microscopy: Principles and Techniques for Biologists. Jones & Bartlett Learning.
- Bradley, S., Sparrow, S., Rowden, L.J., Guthrie, A., 2021. Use of Tricaine Methanesulfonate, Clove Oil and 2-Phenoxyethanol for Immersion Euthanasia of Unga Cichlids ( *Sarotherodon Linellii* ). J. Zoo Wildl. Med. 52, 893–900. <https://doi.org/10.1638/2020-0165>
- Bradley, T., Medina, D., Chang, P., McClain, J., 1989. Epizootic Epitheliotropic Disease of lake trout (*Salvelinus namaycush*): history and viral etiology. Dis. Aquat. Org. - Dis. AQUAT ORG 7, 195–201. <https://doi.org/10.3354/dao007195>
- Brittelli, M.R., Chen, H.H., Muska, C.F., 1985. Induction of branchial (gill) neoplasms in the medaka fish (*Oryzias latipes*) by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Cancer Res. 45, 3209–3214.
- Brocca, G., Zamparo, S., Quaglio, F., Verin, R., 2021. Metastatic myxoid nerve sheath tumor of the dorsal fin in a rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). J. Fish Dis. 44, 1875–1878. <https://doi.org/10.1111/jfd.13517>
- Broughton, E., Choquette, L.P.E., 1971. Subcutaneous Fibroma in Lake Trout (*Salvelinus namaycush*) in Quebec. J. Fish. Res. Board Can. 28, 448–449. <https://doi.org/10.1139/f71-058>
- Bruno, D.W., Noguera, P.A., Poppe, T.T., 2013. A colour atlas of salmonid diseases. Springer Science & Business Media.
- Brust, K., Phillips, K., Kaufman, M., Stevens, B., Camus, A., Camus, M.S., Soto, E., 2021. Intravenous contrast-enhanced computed tomography in adult koi (*Cyprinus carpio*). J. Zoo Wildl. Med. 52, 460–469.
- Buchfink, B., Xie, C., Huson, D.H., 2015. Fast and sensitive protein alignment using DIAMOND. Nat. Methods 12, 59–60.
- Buck, C.B., Van Doorslaer, K., Peretti, A., Geoghegan, E.M., Tisza, M.J., An, P., Katz, J.P., Pipas, J.M., McBride, A.A., Camus, A.C., 2016. The ancient evolutionary history of polyomaviruses. PLoS Pathog. 12, e1005574.

- Bunton, T.E., 2000. Brown bullhead (*Ameiurus nebulosus*) skin carcinogenesis. *Exp. Toxicol. Pathol. Off. J. Ges. Toxikol. Pathol.* 52, 209–220. [https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(00\)80031-7](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(00)80031-7)
- Bunton, T.E., 1996. Review Article: Experimental Chemical Carcinogenesis in Fish. *Toxicol. Pathol.* 24, 603–618. <https://doi.org/10.1177/019262339602400511>
- Bunton, T.E., Baksi, S.M., 1988. Cholangioma in white perch (*Morone americana*) from the Chesapeake Bay. *J. Wildl. Dis.* 24, 137–141.
- Bylund, G., Valtonen, E.T., Niemelä, E., 1980. Observations on epidermal papillomata in wild and cultured Atlantic salmon *Salmo salar* L. in Finland. *J. Fish Dis.* 3, 525–528.
- Cai, J., Zhou, X., Yan, X., Lucente, D., Lagana, C., 2019. Top 10 species groups in global aquaculture 2017 12.
- Canuti, M., Williams, C.V., Gadi, S.R., Jebbink, M.F., Oude Munnink, B.B., Jazaeri Farsani, S.M., Cullen, J.M., van der Hoek, L., 2014. Persistent viremia by a novel parvovirus in a slow loris (*Nycticebus coucang*) with diffuse histiocytic sarcoma. *Front. Microbiol.* 5, 655.
- Cao, H., He, S., Li, Y., Yang, Y., Ai, X., 2016. *Hafnia alvei*: A pathogen causing Infectious Intussusception Syndrome (IIS) in farmed channel catfish *Ictalurus punctatus*. *Isr. J. Aquac.-Bamidgeh.*
- Capasso, L., 2022. Possible notochordal chordoma in a fossil fish from the Late Cretaceous of Lebanon. *Int. J. Paleopathol.* 37, 6–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2022.02.002>
- Capasso, L., 2005. Antiquity of cancer. *Int. J. Cancer* 113, 2–13. <https://doi.org/10.1002/ijc.20610>
- Carlisle, J.C., Roberts, R.J., 1977. AN EPIDERMAL PAPILOMA OF THE ATLANTIC SALMON I: EPIZOOTIOLOGY, PATHOLOGY AND IMMUNOLOGY1. *J. Wildl. Dis.* 13, 230–234.
- Carman, B., 2001. Molecular techniques should now replace cell culture in diagnostic virology laboratories. *Rev. Med. Virol.* 11, 347–349. <https://doi.org/10.1002/rmv.334>
- Carter, C.G., McCarthy, I.D., Houlihan, D.F., Fonseca, M., Perera, W.M.K., Sillah, A.B.S., 1995. The application of radiography to the study of fish nutrition. *J. Appl. Ichthyol.* 11, 231–239.

- Chen, H.C., Pan, I.J., Tu, W.J., Lin, W.H., Hong, C.C., Brittelli, M.R., 1996. Neoplastic response in Japanese medaka and channel catfish exposed to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Toxicol. Pathol.* 24, 696–706.
- Cho, C.Y., 1992. Feeding systems for rainbow trout and other salmonids with reference to current estimates of energy and protein requirements. *Aquaculture, The Rainbow Trout 100*, 107–123. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(92\)90353-M](https://doi.org/10.1016/0044-8486(92)90353-M)
- Clepper, L.L., Van Beneden, R.J., 2000. Analysis of carcinogen-exposed Japanese medaka (*Oryzias latipes*) for mutations in K-ras and p53 genes. *Mar. Environ. Res.* 50, 307–308. [https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(00\)00190-2](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(00)00190-2)
- Coffee, L., Bogdanovic, L., Cushing, T., Bowser, P., 2012. Pharyngeal Odontoma in an Adult Walleye (*Sander vitreus*). *Vet. Pathol.* 50. <https://doi.org/10.1177/0300985812446149>
- Coffee, L.L., Casey, J.W., Bowser, P.R., 2013. Pathology of tumors in fish associated with retroviruses: a review. *Vet. Pathol.* 50, 390–403. <https://doi.org/10.1177/0300985813480529>
- Crawford, S.S., Muir, A.M., 2008. Global introductions of salmon and trout in the genus *Oncorhynchus*: 1870–2007. *Rev. Fish Biol. Fish.* 18, 313–344. <https://doi.org/10.1007/s11160-007-9079-1>
- Csorbai, B., Péteri, A., Urbányi, B. (Eds.), 2015. *Intenzív halnevelés. Vármédia -Print Kft.*
- Dale, O.B., Tørud, B., Kvellestad, A., Koppang, H.S., Koppang, E.O., 2009. From Chronic Feed-Induced Intestinal Inflammation to Adenocarcinoma with Metastases in Salmonid Fish. *Cancer Res.* 69, 4355–4362. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4877>
- Daochai, C., Chansue, N., Daochai, S., 2016. Application of ultrasound in determination gestation status in captive female freshwater stingray (*Potamotrygon* sp.), in: 2016 9th Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON). IEEE, pp. 1–4.
- Davison, A.J., Sauerbier, W., Dolan, A., Addison, C., McKinnell, R.G., 1999. Genomic studies of the Lucké tumor herpesvirus (RaHV-1). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 125, 232–238. <https://doi.org/10.1007/s004320050268>
- Delwart, E.L., 2007. Viral metagenomics. *Rev. Med. Virol.* 17, 115–131.



- Deng, X., Naccache, S.N., Ng, T., Federman, S., Li, L., Chiu, C.Y., Delwart, E.L., 2015. An ensemble strategy that significantly improves de novo assembly of microbial genomes from metagenomic next-generation sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 43, e46–e46.
- Di Prinzio, C., Miserendino, M., Casaux, R., 2013. Feeding strategy of the exotic Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) at low order Patagonian streams. *Fish. Manag. Ecol.* 20, 414–425. <https://doi.org/10.1111/fme.12028>
- Doszpoly, A., Karaseva, T.A., Waltzek, T.B., Kalabekov, I.M., Shchelkunov, I.S., 2013. Atlantic salmon papillomatosis in Russia and molecular characterization of the associated herpesvirus. *Dis. Aquat. Organ.* 107, 121–127.
- Dumonceaux, G., Hovland, E., Coy, S., 2010. Magnetic resonance imaging of a white tipped reef shark (*Triaenodon obesus*) at the Florida Aquarium, in: IAAAM 41st Annual Conference Proceedings, Vancouver, British Columbia, Canada. p. 134.
- Duncan, I.B., 1978. Evidence for an oncovirus in swimbladder fibrosarcoma of Atlantic salmon *Salmo salar* L. *J. Fish Dis.* 1, 127–131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1978.tb00012.x>
- Duston, J., Bromage, D.N., 1986. Photoperiodic mechanisms and rhythms of reproduction in the female rainbow trout. *Fish Physiol. Biochem.* 2, 35–51. <https://doi.org/10.1007/BF02264072>
- Dyková, I., Blažek, R., Součková, K., Reichard, M., Slabý, O., 2020. Spontaneous adenocarcinoma of the gas gland in *Nothobranchius* fishes. *Dis. Aquat. Organ.* 137, 205–210. <https://doi.org/10.3354/dao03437>
- Eker, R., Mossige, J., Johannessen, J.V., Aars, H., 1981. Hereditary renal adenomas and adenocarcinomas in rats. *Diagn. Histopathol.* 4, 99–110.
- Esaka, T., Asada, M., Wakamatsu, Y., Ozato, K., 1981. Differentiation of melanomas occurring in platyfish-swordtail hybrids of different ages: an ultrastructural study. *J. Exp. Zool.* 215, 133–142. <https://doi.org/10.1002/jez.1402150202>
- Eshar, D., Latney, L., Wyre, N.R., 2009. Diagnostic contrast radiography in fish. *Lab Anim.* 38, 323–324. <https://doi.org/10.1038/labani1009-323>
- Essbauer, S., Ahne, W., 2001. Viruses of lower vertebrates. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 48, 403–475. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2001.00473.x>

- Falkmer, S., Emdin, S.O., Ostberg, Y., Mattisson, A., Sjöbeck, M.L., Fänge, R., 1976. Tumor pathology of the hagfish, *Myxine glutinosa*, and the river lamprey, *Lampetra fluviatilis*. A light-microscopical study with particular reference to the occurrence of primary liver carcinoma, islet-cell tumors, and epidermoid cysts of the skin. *Prog. Exp. Tumor Res.* 20, 217–250.
- FAO, 2021. FAO Yearbook. Fishery and Aquaculture Statistics 2019/FAO annuaire. Statistiques des pêches et de l'aquaculture 2019/FAO anuario. Estadísticas de pesca y acuicultura 2019, FAO Yearbook of Fishery and Aquaculture Statistics. FAO, Rome, Italy. <https://doi.org/10.4060/cb7874t>
- FAO, 2020. The State of World Fisheries and Aquaculture 2020: Sustainability in action, The State of World Fisheries and Aquaculture (SOFIA). FAO, Rome, Italy. <https://doi.org/10.4060/ca9229en>
- Farabi, S.M.V., Tabari, R., Hafezieh, M., Safari, R., 2020. Investigation of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) culture in marine floating cages in the Southern Caspian Sea. *J Aquac Mar Biol* 9, 203–206.
- Fitzgerald, S.D., Carlton, W.W., Sandusky, G., 1991. Metastatic squamous cell carcinoma in a hybrid sunfish. *J. Fish Dis.* 14, 481–487.
- Forman, M.S., 2002. Specimen collection, transport, and processing: virology. *Man. Clin. Microbiol.*
- Fournie, J.W., Black, J.J., Vethaak, A.D., 1988. Exocrine pancreatic adenomas in the greater redhorse, *Moxostoma valenciennesi* Jordan, and in the European flounder, *Platichthys flesus* (L.). *J. Fish Dis.* 11, 445–448.
- Fournie, J.W., Krol, R.M., Hawkins, W.E., 2000. Chapter 34 - Fixation of Fish Tissues, in: Ostrander, G.K. (Ed.), *The Laboratory Fish, Handbook of Experimental Animals*. Academic Press, London, pp. 569–578. <https://doi.org/10.1016/B978-012529650-2/50043-3>
- Fournie, J.W., Overstreet, R., Bullock, L., 2006. Multiple capillary haemangiomas in the scamp, *Mycteroperca phenax* Jordan and Swain. *J. Fish Dis.* 8, 551–555. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1985.tb00971.x>
- Fournie, J.W., Overstreet, R.M., 1985. Retinoblastoma in the spring cavefish, *Chologaster agassizi* Putnam. *J. Fish Dis.* 8, 377–381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1985.tb00959.x>
- Fournie, J.W., Vogelbein, W.K., Overstreet, R.M., 1987. Squamous cell carcinoma in the gulf menhaden, *Brevoortia patronus* Goode. *J. Fish Dis.* 10, 133–136.

- Fournie, J.W., Wolfe, M.J., Wolf, J.C., Courtney, L.A., Johnson, R.D., Hawkins, W.E., 2005. Diagnostic criteria for proliferative thyroid lesions in bony fishes. *Toxicol. Pathol.* 33, 540–551. <https://doi.org/10.1080/01926230500214509>
- François, N.L., Jobling, M., Carter, C., Blier, P. (Eds.), 2010. *Finfish Aquaculture Diversification*, First edition. ed. CABI, Wallingford, UK ; Cambridge, MA.
- Frerichs, G.N., Rodger, H.D., Peric, Z.Y., 1996. Cell Culture Isolation of Piscine Neuropathy Nodavirus from Juvenile Sea Bass, *Dicentrarchus labrax*. *J. Gen. Virol.* 77, 2067–2071. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-77-9-2067>
- Freshney, R.I., 1987. *Culture of animal cells: a manual of basic technique*. Alan R. Liss. Inc N. Y. 117.
- Furukawa, S., Hoshikawa, Y., Irie, K., Kuroda, Y., Takeuchi, K., 2021a. Swim bladder tumor in the young adult scoliotic medaka (*Oryzias latipes*). *J. Toxicol. Pathol.* 34, 157–160. <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0088>
- Furukawa, S., Hoshikawa, Y., Irie, K., Kuroda, Y., Takeuchi, K., 2021b. Swim bladder tumors in the wavy medaka (*Oryzias latipes*). *J. Toxicol. Pathol.* 34, 107–111. <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0058>
- Gadoin, E., Desnues, C., Monteil-Bouchard, S., Bouvier, T., Auguet, J.-C., Roque d'Orbcastel, E., Bettarel, Y., 2021. Fishing for the Virome of Tropical Tuna. *Viruses* 13, 1291. <https://doi.org/10.3390/v13071291>
- Gál J., Orosi Z., Zsuzsák Á., Hoitsy M., 2018. Vitorlás óriás algaevőharcosa (*Pterygoplichthys joselimaianus* WEBER, 1991) száj körül kialakult papillomájának eltávolítása - Esetismertetés. Removal and identification of the neoplasm from the corner of the mouth of a marbled sailfin pleco (*Pterygoplichthys joselimaianus* WEBER, 1991) - Case Study.
- Garland, M.R., Lawler, L.P., Whitaker, B.R., Walker, I.D., Corl, F.M., Fishman, E.K., 2002. Modern CT applications in veterinary medicine. *Radiographics* 22, 55–62.
- Getchell, R.G., Wooster, G.A., Rudstam, L.G., Van DeValk, A.J., Brooking, T.E., Bowser, P.R., 2004. Prevalence of Walleye Discrete Epidermal Hyperplasia by Age-Class in Walleyes from Oneida Lake, New York. *J. Aquat. Anim. Health* 16, 23–28. <https://doi.org/10.1577/H03-076.1>
- Gherardi, F., 2010. Invasive crayfish and freshwater fishes of the world. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot.* 29, 241–254. <https://doi.org/10.20506/rst.29.2.1973>

- Gombač, M., Seničar, M., Švara, T., Šturm, S., Dolenšek, T., Tekavec, K., Cerkvnik Flajs, V., Schmidt-Posthaus, H., 2021. Sudden outbreak of metastatic intestinal adenocarcinoma in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Dis. Aquat. Organ.* 144, 237–244. <https://doi.org/10.3354/dao03592>
- Gordon, M., 2013. *Pigment Cell Biology: Proceedings of the Fourth Conference on the Biology of Normal and Atypical Pigment Cell Growth*. Academic Press.
- Gordon, M., 1951. The variable expressivity of a pigment cell gene from zero effect to melanotic tumor induction. *Cancer Res.* 11, 676–686.
- Gordon, M., 1948. Effects of five primary genes on the site of melanomas in fishes and the influence of two color genes on their pigmentation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 4, 216–268.
- Gordon, M., Smith, G.M., 1938. Progressive growth stages of a heritable melanotic neoplastic disease in fishes from the day of birth. *Am. J. Cancer* 34, 255–272.
- Gross, M.R., 1987. Evolution of diadromy in fishes. *Common Strateg. Anadromous Catadromous Fishes* 1987 14–25.
- Haller, R.D., Roberts, R.J., 1980. Dual neoplasia in a specimen of *Sarotherodon spilurus spilurus* (Günther)(= *Tilapia spilurus*). *J. Fish Dis.* 3, 63–66.
- Halver, J.E., 1962. Induction of rainbow trout hepatoma with chemical carcinogens. *Prog. Sport Fish. Res.* 160, 38–51.
- Han, Y., Liu, M., Zhang, L.L., Simpson, B., Zhang, G.X., 2010. Comparison of reproductive development in triploid and diploid female rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *J. Fish Biol.* 76, 1742–1750. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2010.02613.x>
- Handelsman, J., 2004. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 68, 669–685.
- Hanson, L., Doszpoly, A., Van Beurden, S.J., de Oliveira Viadanna, P.H., Waltzek, T., 2016. Alloherpesviruses of fish, in: *Aquaculture Virology*. Elsevier, pp. 153–172.
- Harshbarger, J.C., Clark, J.B., 1990. Epizootiology of neoplasms in bony fish of North America. *Sci. Total Environ.* 94, 1–32.

- Hawkins, W.E., Fournie, J.W., Overstreet, R.M., Walker, W.W., 1986. Intraocular neoplasms induced by methylazoxymethanol acetate in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 453–465.
- Heikinheimo, O., Amundsen, P.-A., Auvinen, H., Bodaly, D., Eshenroder, R., Huusko, A., Mills, K., Muller, R., Todd, T., Winfield, I., 2004. Biology and Management of Coregonid Fishes - Proceedings of the Eighth International Symposium on the Biology and Management of Coregonid Fishes, Rovaniemi, Finland, 26-29 August 2002 - Preface. *Ann. Zool. Fenn.* 41, 1–2.
- Hematian, A., Sadeghifard, N., Mohebi, R., Taherikalani, M., Nasrolahi, A., Amraei, M., Ghafourian, S., 2016. Traditional and Modern Cell Culture in Virus Diagnosis. *Osong Public Health Res. Perspect.* 7, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.11.011>
- Hendricks, J.D., Sinnhuber, R.O., Nixon, J.E., Wales, J.H., Masri, M.S., Hsieh, D.P.H., 1980. Carcinogenic response of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) to aflatoxin Q1 and synergistic effect of cyclopropanoid fatty acids. *J. Natl. Cancer Inst.* 64, 523–528.
- Herbst, L.H., 1994. Fibropapillomatosis of marine turtles. *Annu. Rev. Fish Dis.* 4, 389–425. [https://doi.org/10.1016/0959-8030\(94\)90037-X](https://doi.org/10.1016/0959-8030(94)90037-X)
- Hetyey, C., Bacsa, M., 2014. The role of ultrasonography in the sex determination of Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*). *Magy. Állatorvosok Lapja* 136, 185–191.
- Hoitsy, G., 2002. A pisztráng tenyésztése és horgászata.
- Hoitsy, M., Hoitsy, G., Jakab, C., Molnár, T., Baska, F., 2020. Gastrointestinalis eredetű daganatok azonosítása szívárványos pisztrángban (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792). *Magy. Állatorvosok Lapja* 2020, 55-64.
- Hoitsy, M., Hoitsy, G., Jakab, C., Molnár, T., Gál, J., Baska, F., 2021. Intussusception caused by intestinal neoplasia in mature rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum 1792). *J. Fish Dis.* 44, 893–898. <https://doi.org/10.1111/jfd.13347>
- Holčík, J., Hensel, K., Nieslanik, J., Skacel, L., 1988. The Eurasian huchen, *Hucho hucho*: largest salmon of the world. Springer Science & Business Media.
- Horiuchi, M., Miyazawa, M., Nakata, M., Iida, K., Nishimura, S., 1989. A Case of Herpesvirus Infection on Freshwater-reared Coho Salmon *Oncorhynchus kisutch* in Japan. *Aquac. Sci.* 36, 297–305.

- Horn P., 2012. A Föld természetes tápanyagforrásainak ésszerű hasznosításával összefüggő néhány kérdés. *Magy. Tud.* 173. évfolyam, 931–943.
- Horn, P., Urbányi, B., 2020. A haltenyésztés versenyképessége más állattenyésztési ágazatokhoz viszonyítva az állatifehérje-termeléssel összefüggésben. *Állatteny. És Takarm.* 69, 281–292.
- Hough, C., 2022. Regional review on status and trends in aquaculture development in Europe – 2020, *Circular de Pesca y Acuicultura de la FAO*. FAO, Rome, Italy. <https://doi.org/10.4060/cb7809en>
- Hughes, A.L., 2002. Evolution of inhibitors of apoptosis in baculoviruses and their insect hosts. *Infect. Genet. Evol.* 2, 3–10.
- Hussain, A.M., 1985. Mycotoxins as carcinogens. *Basic Life Sci.* 34, 87–96. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4976-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4976-1_8)
- Hyatt, M.W., Clauss, T.M., Dennison, S.E., Camus, A.C., 2013. Retroperitoneal hemangiosarcoma in a common carp *Cyprinus carpio*: A case report. *Dis. Aquat. Organ.* 107, 151–160.
- ICTV, 2011. *Alloherpesviridae - dsDNA Viruses - dsDNA Viruses (2011) - ICTV [WWW Document]*. URL [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna\\_viruses/90/alloherpesviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/90/alloherpesviridae) (accessed 4.30.22).
- Jandrig, B., Krause, H., Zimmermann, W., Vasiliunaite, E., Gedvilaite, A., Ulrich, R.G., 2021. Hamster Polyomavirus Research: Past, Present, and Future. *Viruses* 13, 907. <https://doi.org/10.3390/v13050907>
- Johnston, C.J., Deveney, M.R., Bayly, T., Nowak, B.F., 2008. Gross and histopathological characteristics of two lipomas and a neurofibrosarcoma detected in aquacultured southern bluefin tuna, *Thunnus maccoyii* (Castelnau), in South Australia. *J. Fish Dis.* 31, 241–247. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2007.00863.x>
- Karakoca, S., Topcu, A., 2017. Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Cage Culture: Preliminary Observations of Surface Sediment's Chemical Parameters and Phosphorus Release in Gokcekaya Reservoir, Turkey. *J. Geosci. Environ. Prot.* 5, 12–23. <https://doi.org/10.4236/gep.2017.54002>
- Kardeván A., 1976. A háziállatok kórbonctana I-II. *Mezőgazdasági Kiadó*.

- Kaszab, E., Doszpoly, A., Lanave, G., Verma, A., Bányai, K., Malik, Y.S., Marton, S., 2020. Chapter 2 - Metagenomics revealing new virus species in farm and pet animals and aquaculture, in: Malik, Y.S., Barh, D., Azevedo, V., Khurana, S.M.P. (Eds.), *Genomics and Biotechnological Advances in Veterinary, Poultry, and Fisheries*. Academic Press, pp. 29–73. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816352-8.00002-3>
- Kent, M.L., Eaton, W.D., Casey, J.W., 1997. Plasmacytoid leukemia of chinook salmon. *Leukemia* 11 Suppl 3, 170–171.
- Kępińska-Pacelik, J., Biel, W., 2021. Mycotoxins—Prevention, Detection, Impact on Animal Health. *Processes* 9, 2035. <https://doi.org/10.3390/pr9112035>
- Kimura, I., Ando, M., Kinae, N., Wakamatsu, Y., Ozato, K., Harshbarger, J.C., 1984. MNNG carcinogenesis of the gill in platyfish × swordtail F 1 hybrids and in medaka. *Gann* 43, 36–36.
- Kimura, I., Miyake, T., Kubota, S., Kamata, A., Morikawa, S., Ito, Y., 1976. Adenomatous polyps in the stomachs of hatchery-grown salmonids and other types of fishes, in: *Tumors in Aquatic Animals*. Karger Publishers, pp. 181–194.
- Kimura, T., Yoshimizu, M., Tanaka, M., 1983. Susceptibility of different fry stages of representative salmonid species to *Oncorhynchus masou virus* (OMV). *Fish Pathol.* 17, 251–258.
- Kimura, T., Yoshimizu, M., Tanaka, M., Sannohe, H., 1981a. Studies on a new virus (OMV) from *Oncorhynchus masou*-I characteristics and pathogenicity. *Fish Pathol.* 15, 143–147.
- Kimura, T., Yoshimizu, M., Tanaka, M., Sannohe, H., 1981b. Studies on a New Virus (OMV) from *Oncorhynchus masou*-I. *Fish Pathol.* 15, 143–147. <https://doi.org/10.3147/jsfp.15.143>
- Koth, J., Maguire, M.L., McClymont, D., Diffley, L., Thornton, V.L., Beech, J., Patient, R.K., Riley, P.R., Schneider, J.E., 2017. High-resolution magnetic resonance imaging of the regenerating adult zebrafish heart. *Sci. Rep.* 7, 1–12.
- Kreyberg, L., 1937. An Intra-Abdominal Fibroma in a Brown Trout. *Am. J. Cancer* 30, 112–114. <https://doi.org/10.1158/ajc.1937.112>
- Kubota, S., Funahashi, N., Kimura, I., 1974. Histology of adenomatous polyps in the stomach in fishes. *Proc Jap Cancer Ass* 33, 181.

- Kulski, J.K., 2016. Next-generation sequencing—an overview of the history, tools, and “Omic” applications. *Gener. Seq.-Adv. Appl. Chall.* 10, 61964.
- Kurobe, T., Marcquenski, S., Hedrick, R.P., 2009. PCR assay for improved diagnostics of epitheliotropic disease virus (EEDV) in lake trout *Salvelinus namaycush*. *Dis. Aquat. Organ.* 84, 17–24.
- Kvellestad, A., Falk, K., Nygaard, S.M.R., Flesja, K., Holm, J.A., 2005. Atlantic salmon paramyxovirus (ASPV) infection contributes to proliferative gill inflammation (PGI) in seawater-reared *Salmo salar*. *Dis. Aquat. Organ.* 67, 47–54. <https://doi.org/10.3354/dao067047>
- Langmead, B., Salzberg, S.L., 2012. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat. Methods* 9, 357–359.
- Lannan, C.N., Winton, J.R., Fryer, J.L., 1984. Fish cell lines: Establishment and characterization of nine cell lines from salmonids. *In Vitro* 20, 671–676. <https://doi.org/10.1007/BF02618871>
- Leatherland, J.F., Sonstegard, R.A., 1978. Structure of Normal Testis and Testicular Tumors in Cyprinids from Lake Ontario. *Cancer Res.* 38, 3164–3173.
- Leitritz, E., 1970. A History of California’s Fish Hatcheries 1870–1960. *Fish Bull.* 1–87.
- Leland, D.S., Ginocchio, C.C., 2007. Role of Cell Culture for Virus Detection in the Age of Technology. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 49–78. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-06>
- Lesnik, F., Vrtiak, O.J., 1980. *Az állatok víruseredetű daganatos betegségei.* Mezőgazdasági Kiadó, Budapest.
- Lever, C., 1996. *Naturalized fishes of the world.*
- Lewisch, E., Reifinger, M., Schmidt, P., El-Matbouli, M., 2014. [Ovarian tumor in a koi carp (*Cyprinus carpio*): Diagnosis, surgery, postoperative care and tumour classification]. *Tierarztl. Prax. Ausg. K Klientiere Heimtiere* 42, 257–262.
- Li, L., Deng, X., Mee, E.T., Collot-Teixeira, S., Anderson, R., Schepelmann, S., Minor, P.D., Delwart, E., 2015a. Comparing viral metagenomics methods using a highly multiplexed human viral pathogens reagent. *J. Virol. Methods* 213, 139–146.



- Li, L., Pesavento, P.A., Gaynor, A.M., Duerr, R.S., Phan, T.G., Zhang, W., Deng, X., Delwart, E., 2015b. A gyrovirus infecting a sea bird. *Arch. Virol.* 160, 2105–2109.
- Li, Z., Zheng, W., Wang, H., Cheng, Y., Fang, Y., Wu, F., Sun, Guoqiang, Sun, Guangshun, Lv, C., Hui, B., 2021. Application of Animal Models in Cancer Research: Recent Progress and Future Prospects. *Cancer Manag. Res.* 13, 2455–2475. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S302565>
- Limaye, A.P., Corey, L., Koelle, D.M., Davis, C.L., Boeckh, M., 2000. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *The Lancet* 356, 645–649.
- Lin, P.-W., Huang, Y.-J., John, J.A.C., Chang, Y.-N., Yuan, C.-H., Chen, W.-Y., Yeh, C.-H., Shen, S.-T., Lin, F.-P., Tsui, W.-H., Chang, C.-Y., 2008. Iridovirus Bcl-2 protein inhibits apoptosis in the early stage of viral infection. *Apoptosis Int. J. Program. Cell Death* 13, 165–176. <https://doi.org/10.1007/s10495-007-0152-y>
- Liu, J.Y., Yang, W.M., Li, A.H., He, G.W., 2008. Preliminary study on the etiology of channel catfish intussusception disease. *Acta Hydrobiol Sin* 6.
- Liu, Wenzhi, Zhang, Y., Ma, J., Jiang, N., Fan, Y., Zhou, Y., Cain, K., Yi, M., Jia, K., Wen, H., Liu, Wei, Guan, W., Zeng, L., 2020. Determination of a novel parvovirus pathogen associated with massive mortality in adult tilapia. *PLOS Pathog.* 16, e1008765. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008765>
- Ljungberg, O., Lange, J., 1968. Skin tumours of northern pike (*Esox lucius* L.). I. Sarcoma in a baltic pike population. *Bull. - Off. Int. Epizoot.* 69, 1007–1022.
- Love, N.E., Lewbart, G.A., 1997. Pet fish radiography: technique and case history reports. *Vet. Radiol. Ultrasound* 38, 24–29.
- Lumsden, J.S., Marshall, S., 2003. Sporadic neoplasms of farmed chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha* (Walbaum), from New Zealand. *J. Fish Dis.* 26, 393–399.
- MacCrimmon, H.R., 1971. World Distribution of Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*): Further Observations. *J. Fish. Res. Board Can.* 29, 1788–1791. <https://doi.org/10.1139/f72-287>
- Majeed, S.K., Jolly, D.W., Gopinath, C., 1984. An outbreak of liver cell carcinoma in rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson, in the UK. *J. Fish Dis.* 7, 165–168.

- Malik, Y.S., Azevedo, V., Barh, D., Khuran, S.M.P., 2020. Genomics and biotechnological advances in veterinary, poultry, and fisheries. *Genomics Biotechnol. Adv. Vet. Poult. Fish.*
- Malik, Y.S., Barh, D., Azevedo, V., Khurana, S.P., 2019. Genomics and biotechnological advances in veterinary, poultry, and fisheries. Academic Press.
- Marcello, G.M., Szabó, L.E., Sótónyi, P., Rácz, B., 2018. Quantitative Electron Microscopic Assay Using Random Sampling from Single Sections to Test Plastic Synaptic Changes in Hippocampus. *Bio-Protoc.* 8, e2946–e2946.
- Marino, F., Monaco, S., Salvaggio, A., Macri, B., 2006. Lipoma in a farmed northern bluefin tuna, *Thunnus thynnus* (L.). *J. Fish Dis.* 29, 697–699. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2006.00764.x>
- Masahito, P., Ishikawa, T., Takayama, S., 1984. Spontaneous spermatocytic seminoma in African lungfish, *Protopterus aethiopicus* Heckel. *J. Fish Dis.* 7, 169–172. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1984.tb00920.x>
- Masahito, P., Ishikawa, T., Yanagisawa, A., Sugano, H., Ikeda, K., 1985. Neurogenic Tumors in Coho Salmon (*Oncorhynchus kisutch*) Reared in Well Water in Japan2. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 75, 779–790. <https://doi.org/10.1093/jnci/75.4.779>
- Mawdesley-Thomas, L.E., 1972. Diseases of fish. *Dis. Fish.*
- Mawdesley-Thomas, L.E., Bucke, D., 1967. Squamous cell carcinoma in a gudgeon (*Gobio gobio*, L.). *Pathol. Vet.* 4, 484–489.
- Mcardle, J., Roberts, R., 2011. Bilateral Hyperplasia of the Thymus in a Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). *J. Fish. Res. Board Can.* 31, 1537–1539. <https://doi.org/10.1139/f74-188>
- McKnight, I.J., 1978. Sarcoma of the swim bladder of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture* 13, 55–60. [https://doi.org/10.1016/0044-8486\(78\)90127-8](https://doi.org/10.1016/0044-8486(78)90127-8)
- Meyers, T.R., Batts, W.N., 2016. Paramyxoviruses of Fish, in: Kibenge, F.S.B., Godoy, M.G. (Eds.), *Aquaculture Virology*. Academic Press, San Diego, pp. 259–265. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801573-5.00017-6>
- Meyers, T.R., Hendricks, J.D., 1983. Histopathology of four spontaneous neoplasms in three species of salmonid fishes\*. *J. Fish Dis.* 6, 481–499. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1983.tb00103.x>

- Mézes, M., Kovács, M., Szabó, A., 2021. Mycotoxin exposure, oxidative stress, and lipid peroxidation, in: Patel, V.B., Preedy, V.R. (Eds.), *Toxicology*. Academic Press, pp. 191–200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819092-0.00020-0>
- Micha, J.-C., 2013. *Fish Farming in the Congo Basin : Past, Present and Future*.
- Moe, L., Lium, B., 1997. Hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in 51 German shepherd dogs. *J. Small Anim. Pract.* 38, 498–505. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03306.x>
- Moens, U., Krumbholz, A., Ehlers, B., Zell, R., Johne, R., Calvignac-Spencer, S., Lauber, C., 2017. Biology, evolution, and medical importance of polyomaviruses: An update. *Infect. Genet. Evol.* 54, 18–38. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.06.011>
- Molnár K., Baska F., 2017. *Halbetegségek*. Budapest.
- Molnár, K., Szakolczai, J., 1980. *Hal betegségek*. Mezőgazdasági Kiadó.
- Montelongo-Alfaro, I.O., Rabago-Castro, J.L., Sanchez-Martinez, J.G., Benavides-Gonzalez, F., De La Cruz-Hernandez, N.I., 2018. Report on intussusception in channel catfish *Ictalurus punctatus* (Rafinesque, 1818) from commercial farms in Mexico: a case study. *Indian J. Fish.* 65, 119–122.
- Morales, P., Schmidt, R.E., 1991. Spindle-cell tumour resembling haemangiopericytoma in a common goldfish, *Carassius auratus* (L.). *J. Fish Dis.* 14, 499–502. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1991.tb00604.x>
- Mulcahy, M.F., 1976. Epizootiological studies of lymphomas in northern pike in Ireland. *Prog. Exp. Tumor Res.* 20, 129–140. <https://doi.org/10.1159/000398693>
- Munang'Andu, H.M., Mugimba, K.K., Byarugaba, D.K., Mutoloki, S., Evensen, Ø., 2017. Current advances on virus discovery and diagnostic role of viral metagenomics in aquatic organisms. *Front. Microbiol.* 8, 406.
- Münz, C., 2019. Latency and lytic replication in Epstein–Barr virus-associated oncogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 691–700.
- Murchelano, R.A., Edwards, R.L., 1981. An erythroplakoma in ornamental carp, *Cyprinus carpio* L. *J. Fish Dis.* 4, 265–268. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1981.tb01133.x>

- Nagy, É., 2016. Chapter 10 - Adenoviruses of Fish, in: Kibenge, F.S.B., Godoy, M.G. (Eds.), *Aquaculture Virology*. Academic Press, San Diego, pp. 173–176. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801573-5.00010-3>
- NAIK-AKI, 2021. LEHALÁSZÁS JELENTÉS 2020. év.
- Nash, G., Porter, C., 1985. Branchial osteochondroma in a gilthead sea bream, *Sparus aurata* L., cultured in the Gulf of Aqaba. *J. Fish Dis.* 8, 333–336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1985.tb00951.x>
- Natale, S., Capparucci, F., Abbate, J.M., Panebianco, R., Puleio, R., Iaria, C., 2020. Testicular leiomyoma and spermatogenic failure syndrome in a seabass from broodstock. *J. Fish Dis.* 43, 1563–1569. <https://doi.org/10.1111/jfd.13258>
- National Toxicology Program, 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A (CAS No. 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 358, 1–142.
- Nelson, J.S., Grande, T.C., Wilson, M.V.H., 2016. *Fishes of the World*. John Wiley & Sons.
- Neumann, J.C., Dovey, J.S., Chandler, G.L., Carbajal, L., Amatruda, J.F., 2009. Identification of a heritable model of testicular germ cell tumor in the zebrafish. *Zebrafish* 6, 319–327. <https://doi.org/10.1089/zeb.2009.0613>
- Nicholson, B.L., 1989. Fish Cell Culture: An Update, in: Maramorosch, K., Sato, G.H. (Eds.), *Advances in Cell Culture*. Elsevier, pp. 1–18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-007907-0.50007-4>
- Nigrelli, R.F., 1947. Spontaneous neoplasms in fishes; Lymphosarcoma in *Astyanax* and *Esox*. *Zool. Sci. Contrib. N. Y. Zool. Soc.* 32, 101–108.
- Nigrelli, R.F., Gordon, M., 1946. Spontaneous neoplasms in fishes. I. Osteochondroma in the jewelfish, *Hemichromis bimaculatus*. *Zool. Sci. Contrib. N. Y. Zool. Soc.* 31, 89--92. <https://doi.org/10.5962/p.203524>
- Nkili-Meyong, A.A., Bigarré, L., Labouba, I., Vallaeys, T., Avarre, J.-C., Berthet, N., 2016. Contribution of next-generation sequencing to aquatic and fish virology. *Intervirology* 59, 285–300.
- Noga, E.J., 2010. *Fish disease: diagnosis and treatment*. John Wiley & Sons.

- Nogales-Mérida, S., Gobbi, P., Józefiak, D., Mazurkiewicz, J., Dudek, K., Rawski, M., Kierończyk, B., Józefiak, A., 2019. Insect meals in fish nutrition. *Rev. Aquac.* 11, 1080–1103.
- Notash, S., 2006. Study of rainbow trout neoplasia in the region of Haraz (thesis). <http://aquaticcommons.org/id/eprint/21022>. Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Aquatic Animal Health.
- Odense, P.H., Logan, V.H., Baker, S.R., 1973. Spontaneous Nephroblastoma in a Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). *J. Fish. Res. Board Can.* 30, 549–551. <https://doi.org/10.1139/f73-092>
- Oliver-Guimerá, A., Hejtmánková, A., Jackson, K., Pesavento, P.A., 2021. A polyomavirus detected in American black bear (*Ursus americanus*). *Arch. Virol.* 166, 1521–1524.
- Oryan, A., Alidadi, S., Shayegh, H., Geramizadeh, B., 2015. Cutaneous Leiomyoma in a Goldfish *Carassius auratus*. *Fish Pathol.* 50, 112–114. <https://doi.org/10.3147/jsfp.50.112>
- Oscoz, J., Leunda, P., Campos, F., Escala, M., García-Fresca, C., Miranda, R., 2005. Spring diet composition of Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum, 1792), in the Urederra River (Spain). *Ann. Limnol. - Int. J. Limnol.* 41, 27–34. <https://doi.org/10.1051/limn/2005003>
- Ősz, Á., Horváth, Á., Hoitsy, G., Kánainé Sipos, D., Keszte, S., Sáfrány, A.J., Marić, S., Palkó, C., Tóth, B., Urbányi, B., Kovács, B., 2018. The genetic status of the Hungarian brown trout populations: exploration of a blind spot on the European map of *Salmo trutta* studies. *PeerJ* 6, e5152. <https://doi.org/10.7717/peerj.5152>
- Otte, E., 1964. Eine bösartige Neubildung in der Bauchhöhle eines Goldfisches (*Carassius auratus* L.). *Wein Titartliche Monatsschrift* 51, 485–488.
- Overstreet, R.M., 1988. Aquatic pollution problems, Southeastern U.S. coasts: histopathological indicators. *Aquat. Toxicol.* 11, 213–239. [https://doi.org/10.1016/0166-445X\(88\)90076-8](https://doi.org/10.1016/0166-445X(88)90076-8)
- Ózsvári, L., Máté, M., 2021. Az akvakultúra-ágazat globális, európai és magyarországi fejlődése 64, 289–309.
- Paquette, C.E., Kent, M.L., Buchner, C., Tanguay, R.L., Guillemin, K., Mason, T.J., Peterson, T.S., 2013. A retrospective study of the prevalence and classification of intestinal neoplasia in zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish* 10, 228–236. <https://doi.org/10.1089/zeb.2012.0828>

- Park, E.-H., Chang, H.-H., Lee, K.-C., Kweon, H.-S., Heo, O.-S., Ha, K.-W., 1993. High Frequency of Thyroid Tumor Induction by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in the Hermaphroditic Fish *Rivulus marmoratus*. *Jpn. J. Cancer Res.* 84, 608–615.
- Parker-Graham, C.A., Dunker, F., Reavill, D., 2018. Osteosarcoma in a Kelp Greenling (*Hexagrammos decagrammus*).
- Patócs, A., Likó, I., Butz, H., Baghy, K., Rácz, K., 2015. Új módszertani lehetőségek és ezek alkalmazása a hormonális rendszer daganatainak genetikai kivizsgálásában. *Orv. Hetil.* 156, 2063–2069.
- Paul, T.A., Quackenbush, S.L., Sutton, C., Casey, R.N., Bowser, P.R., Casey, J.W., 2006. Identification and characterization of an exogenous retrovirus from atlantic salmon swim bladder sarcomas. *J. Virol.* 80, 2941–2948. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2941-2948.2006>
- Peretti, A., FitzGerald, P.C., Bliskovsky, V., Pastrana, D.V., Buck, C.B., 2015. Genome sequence of a fish-associated polyomavirus, black sea bass (*Centropristis striata*) polyomavirus 1. *Genome Announc.* 3, e01476-14.
- Peters, G., Peters, N., 1978. Temperature-dependent growth and regression of epidermal tumors in the european eel (*Anguilla anguilla* L.). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 298, 245–260.
- Peters, N., Watermann, B., 1979. Three Types of Skin Papillomas of Flatfishes and Their Causes. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 1, 269–276.
- Petervary, N., Gillette, D.M., Lewbart, G.A., Harshbarger, J.C., 1996. A spontaneous neoplasm of the renal collecting ducts in an oscar, *Astronotus ocellatus* (Cuvier), with comments on similar cases in this species. *J. Fish Dis.* 19, 279–281.
- Phan, T.G., Vo, N.P., Boros, A., Pankovics, P., Reuter, G., Li, O.T., Wang, C., Deng, X., Poon, L.L., Delwart, E., 2013. The viruses of wild pigeon droppings. *PLoS One* 8, e72787.
- Pietsch, C., Kersten, S., Burkhardt-Holm, P., Valenta, H., Dänicke, S., 2013. Occurrence of Deoxynivalenol and Zearalenone in Commercial Fish Feed: An Initial Study. *Toxins* 5, 184–192. <https://doi.org/10.3390/toxins5010184>
- Quackenbush, S.L., Rovnak, J., Casey, R.N., Paul, T.A., Bowser, P.R., Sutton, C., Casey, J.W., 2001. Genetic relationship of tumor-associated piscine retroviruses. *Mar. Biotechnol.* N. Y. N 3, S88-99. <https://doi.org/10.1007/s10126-01-0030-5>

- Rahmati-Holasoo, H., Soltani, M., Masoudifard, M., Shokrpour, S., Taheri Mirghaed, A., Ahmadpoor, M., 2018. Nephroblastoma in bester sturgeon, a cultured hybrid of *Huso huso* × *Acipenser ruthenus*: Diagnostic imaging, clinical and histopathological study. *J. Fish Dis.* 41, 1093–1101. <https://doi.org/10.1111/jfd.12800>
- Raidal, S.R., Shearer, P.L., Stephens, F., Richardson, J., 2006. Surgical removal of an ovarian tumour in a koi carp (*Cyprinus carpio*). *Aust. Vet. J.* 84, 178–181. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2006.tb12776.x>
- Reuter, G., Boros, Á., Mátics, R., Altan, E., Delwart, E., Pankovics, P., 2022. A novel parvovirus (family Parvoviridae) in a freshwater fish, zander (*Sander lucioperca*). *Arch. Virol.* 167, 1163–1167. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05419-5>
- Roberts, H.E., 2009. *Fundamentals of Ornamental Fish Health*. Wiley.
- Roberts, R.J., 2012. *Fish Pathology*, 4th edition. ed. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex ; Ames, Iowa.
- Roberts, R.J., Bullock, A.M., 1979. Papillomatosis in marine cultured rainbow trout *Salmo gairdneri* Richardson. *J. Fish Dis.* 2, 75–77.
- Robins, C.R., 1991. World fishes important to North Americans. Exclusive of species from the continental waters of the United States and Canada. *Am. Fish. Soc. Spec. Publ.* 21, 243.
- Rogers, B.L., Lowe, C.G., Fernandez-Juricic, E., Frank, L.R., 2008. Utilizing magnetic resonance imaging (MRI) to assess the effects of angling-induced barotrauma on rockfish (*Sebastes*). *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 65, 1245–1249.
- Sande, R.D., Poppe, T.T., 1995. Diagnostic ultrasound examination and echocardiography in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Vet. Radiol. Ultrasound* 36, 551–558.
- Sano, T., 1988. Characterization, pathogenicity and oncogenicity of herpesviruses in fish, in: Abstract from the American Fisheries Society, Fish Health Section International Fish Health Conference, Vancouver, British Columbia, Canada. July 19-21, 1988.
- Scheffer, M., Carpenter, S., Young, B. de, 2005. Cascading effects of overfishing marine systems. *Trends Ecol. Evol.* 20, 579–581. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.08.018>

- Schlumberger, H.G., 1952. Nerve sheath tumors in an isolated goldfish population. *Cancer Res.* 12, 890–899.
- Schlumberger, H.G., Lucke, B.H.E.W., 1948. Tumors of fishes, amphibians, and reptiles. *Cancer Res.* 8, 657–753.
- Schoch, C.L., Ciuffo, S., Domrachev, M., Hotton, C.L., Kannan, S., Khovanskaya, R., Leipe, D., Mcveigh, R., O’Neill, K., Robbertse, B., Sharma, S., Soussov, V., Sullivan, J.P., Sun, L., Turner, S., Karsch-Mizrachi, I., 2020. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database J. Biol. Databases Curation* 2020, baaa062. <https://doi.org/10.1093/database/baaa062>
- Shchelkunov, I.S., Karseva, T.A., Kadoshnikov, Y.U.P., 1992. Atlantic salmon papillomatosis: visualization of herpesvirus-like particles in skin growths of affected fish. *Bull. Eur. Assoc. Fish Pathol. U. K.*
- Shed’ko, S.V., Ginatulina, L.K., Parpura, I.Z., Ermolenko, A.V., 1996. Evolutionary and taxonomic relationships among Far-Eastern salmonid fishes inferred from mitochondrial DNA divergence. *J. Fish Biol.* 49, 815–829. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.1996.tb00081.x>
- Shields, R.P., Popp, J.A., 1979. Intracardial Mesotheliomas and a Gastric Papilloma in a Giant Grouper, *Epinephelus itajara* (Lichtenstein). *Vet. Pathol.* 16, 191–198. <https://doi.org/10.1177/030098587901600204>
- Siniard, W.C., Sheley, M.F., Stevens, B.N., Parker-Graham, C.A., Roy, M.A., Sinnott, D.M., Watson, K.D., Marinkovich, M.J., Robertson, J.A., Frei, S., Soto, E., 2019. Immunohistochemical analysis of pigment cell tumors in two cyprinid species. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 31, 788–791. <https://doi.org/10.1177/1040638719864380>
- Sinnhuber, R.O., Lee, D.J., Wales, J.H., Landers, M.K., Keyl, A.C., 1974. Hepatic carcinogenesis of aflatoxin M1 in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) and its enhancement by cyclopropene fatty acids. *J. Natl. Cancer Inst.* 53, 1285–1288. <https://doi.org/10.1093/jnci/53.5.1285>
- Sirri, R., Mandrioli, L., Grieco, V., Bacci, B., Brunetti, B., Sarli, G., Schmidt-Posthaus, H., 2010. Seminoma in a koi carp *Cyprinus carpio*: histopathological and immunohistochemical findings. *Dis. Aquat. Organ.* 92, 83–88. <https://doi.org/10.3354/dao02273>
- Smith, G.M., 1934. A Cutaneous Red Pigmented Tumor (Erythrophoroma) with Metastases in a Flatfish (*Pseudopleuronectes Americanus*). *Am. J. Cancer* 21, 596–599. <https://doi.org/10.1158/ajc.1934.596>



- Smith, M., Warmolts, D., Thoney, D., Hueter, R., 2004. The elasmobranch husbandry manual: captive care of sharks, rays and their relatives. Spec. Publ. Ohio Biol. Surv. 589, 145.
- Spitsbergen, J.M., Tsai, H.-W., Reddy, A., Miller, T., Arbogast, D., Hendricks, J.D., Bailey, G.S., 2000. Neoplasia in zebrafish (*Danio rerio*) treated with 7, 12-Diniethylbenz [a] anthracene by two exposure routes at different developmental stages. *Toxicol. Pathol.* 28, 705–715.
- Stearley, R.F., Smith, G.R., 1993. Phylogeny of the Pacific Trouts and Salmons (*Oncorhynchus*) and Genera of the Family Salmonidae. *Trans. Am. Fish. Soc.* 122, 1–33. [https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1993\)122<0001:POTPTA>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1993)122<0001:POTPTA>2.3.CO;2)
- Stilwell, J.M., Boylan, S.M., Howard, S., Camus, A.C., 2018. Gas gland adenoma in a lined seahorse, *Hippocampus erectus*, Perry 1810. *J. Fish Dis.* 41, 171–174. <https://doi.org/10.1111/jfd.12677>
- Stolk, A., 1957. Tumours of fishes. XVIII. Adenoma of the swim bladder in the viviparous cyprinodont *Lebistes reticulatus* (Peters). *Proc K Ned Akad Wet* 60c 650–657.
- Streit, E., Schwab, C., Sulyok, M., Naehrer, K., Krska, R., Schatzmayr, G., 2013. Multi-mycotoxin screening reveals the occurrence of 139 different secondary metabolites in feed and feed ingredients. *Toxins* 5, 504–523. <https://doi.org/10.3390/toxins5030504>
- Székely, C., Molnár, K., Müller, T., Szabó, A., Romvári, R., Hancz, C., Bercsényi, M., 2004. Comparative study of X-ray computerised tomography and conventional X-ray methods in diagnosis of swimbladder infection in eels caused by *Anguillicola crassus*. *Dis. Aquat. Organ.* 58, 157–164.
- Szilasi, A., Koltai, Z., Dénes, L., Balka, G., Mándoki, M., 2022. In Situ Hybridization of Feline Leukemia Virus in a Case of Osteochondromatosis. *Vet. Sci.* 9, 59. <https://doi.org/10.3390/vetsci9020059>
- Talbot, C., Higgins, P.J., 1983. A radiographic method for feeding studies on fish using metallic iron powder as a marker. *J. Fish Biol.* 23, 211–220.
- Varga, J., Tuboly, S., Mészáros, J., 1999. A háziállatok fertőző betegségei: állatorvosi járványtan 2. Mezőgazda.
- Vergneau-Grosset, C., Nadeau, M.-E., Groff, J.M., 2017. Fish oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics. *Vet. Clin. Exot. Anim. Pract.* 20, 21–56.

- Vergneau-Grosset, C., Summa, N., Rodriguez, C.O., Cenani, A., Sheley, M.F., McCarthy, M.A., Tanner, J.C.M., Phillips, K.L., Hunt, G.B., Groff, J.M., 2016. Excision and Subsequent Treatment of a Leiomyoma From the Periventricular of a Koi (*Cyprinus carpio koi*). *J. Exot. Pet Med.* 25, 194–202. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2016.04.011>
- Victoria, J.G., Kapoor, A., Li, L., Blinkova, O., Slikas, B., Wang, C., Naeem, A., Zaidi, S., Delwart, E., 2009. Metagenomic analyses of viruses in stool samples from children with acute flaccid paralysis. *J. Virol.* 83, 4642–4651.
- Vielkind, U., Schlage, W., Anders, F., 1977. Melanogenesis in genetically determined pigment cell tumors of platyfish and platyfish-swordtail hybrids: correlation between tyrosine activity and degree of malignancy. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* 90, 285–299. <https://doi.org/10.1007/BF00284302>
- Vogelbein, W.K., Fournie, J.W., Cooper, P.S., Van Veld, P.A., 1999. Hepatoblastomas in the mummichog, *Fundulus heteroclitus* (L.), from a creosote-contaminated environment: a histologic, ultrastructural and immunohistochemical study. *J. Fish Dis.* 22, 419–431.
- Wales, J.H., 1939. General report of investigations on the McCloud River drainage in 1938. *Calif. Fish Game* 25, 272–309.
- Walker, P.J., Siddell, S.G., Lefkowitz, E.J., Mushegian, A.R., Adriaenssens, E.M., Dempsey, D.M., Dutilh, B.E., Harrach, B., Harrison, R.L., Hendrickson, R.C., Junglen, S., Knowles, N.J., Kropinski, A.M., Krupovic, M., Kuhn, J.H., Nibert, M., Orton, R.J., Rubino, L., Sabanadzovic, S., Simmonds, P., Smith, D.B., Varsani, A., Zerbini, F.M., Davison, A.J., 2020. Changes to virus taxonomy and the Statutes ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). *Arch. Virol.* 165, 2737–2748. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04752-x>
- Walker, R., 1969. Virus associated with epidermal hyperplasia in fish. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 31, 195–207.
- Wang, C., Li, Z., Wang, T., Xu, X., Zhang, X., Li, D., 2021. Intelligent fish farm—the future of aquaculture. *Aquac. Int.* 29, 2681–2711. <https://doi.org/10.1007/s10499-021-00773-8>
- Warr, G.W., Griffin, B.R., Anderson, D.P., Mcallister, P.E., Lidgerding, B., Smith, C.E., 1984. A lymphosarcoma of thymic origin in the rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson. *J. Fish Dis.* 7, 73–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1984.tb00908.x>

- Watermann, B., Dethlefsen, V., 1982. Histology of pseudobranchial tumours in Atlantic cod (*Gadus morhua*) from the North Sea and the Baltic Sea. *Helgoländer Meeresunters.* 35, 231–242. <https://doi.org/10.1007/BF01997554>
- Watermann, B., Dethlefsen, V., Hoppenheit, M., 1982. Epidemiology of pseudobranchial tumours in Atlantic cod (*Gadus morhua*) from the North Sea and the Baltic Sea. *Helgoländer Meeresunters.* 35, 425–437. <https://doi.org/10.1007/BF01999133>
- Weber 3rd, E.P., Weisse, C., Schwarz, T., Innis, C., Klide, A.M., 2009. Anesthesia, diagnostic imaging, and surgery of fish. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 31, E11–E11.
- Weinhardt, V., Shkarin, R., Wernet, T., Wittbrodt, J., Baumbach, T., Loosli, F., 2018. Quantitative morphometric analysis of adult teleost fish by X-ray computed tomography. *Sci. Rep.* 8, 16531. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34848-z>
- Wellings, S.R., 1969. Neoplasia and primitive vertebrate phylogeny: echinoderms, prevertebrates, and fishes--A review. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 31, 59–128.
- West, G., Heard, D., Caulkett, N., 2014. *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia.* John Wiley & Sons.
- Wildgoose, W.H., Bucke, D., 1995. Spontaneous branchioblastoma in a koi carp (*Cyprinus carpio*). *Vet. Rec.* 136, 418–419.
- Wommack, K.E., Colwell, R.R., 2000. Virioplankton: viruses in aquatic ecosystems. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64, 69–114.
- Wu, J.-L., Zhang, J.-L., Du, X.-X., Shen, Y.-J., Lao, X., Zhang, M.-L., Chen, L.-Q., Du, Z.-Y., 2015. Evaluation of the distribution of adipose tissues in fish using magnetic resonance imaging (MRI). *Aquaculture* 448, 112–122.
- Yamamoto, T., Macdonald, R.D., Gillespie, D.C., Kelly, R.K., 1976. Viruses Associated with Lymphocystis Disease and Dermal Sarcoma of Walleye (*Stizostedion vitreum vitreum*). *J. Fish. Res. Board Can.* 33, 2408–2419. <https://doi.org/10.1139/f76-287>
- Ye, J., McGinnis, S., Madden, T.L., 2006. BLAST: improvements for better sequence analysis. *Nucleic Acids Res.* 34, W6–W9.
- Yee, N.S., Ignatenko, N., Finnberg, N., Lee, N., Stairs, D., 2015. ANIMAL MODELS OF CANCER BIOLOGY. *Cancer Growth Metastasis* 8, 115–118. <https://doi.org/10.4137/CGM.S37907>

- Yoshimizu, M., Fukuda, H., Sano, T., Kimura, T., 1995. Salmonid herpesvirus 2. Epizootiology and serological relationship. *Vet. Res.* 26, 486–492.
- Yoshimizu, M., Nomura, T., Ezura, Y., Kimura, T., 1993. Surveillance and control of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) and Oncorhynchus masou virus (OMV) of wild salmonid fish returning to the northern part of Japan 1976–1991. *Fish. Res.* 17, 163–173.
- Yoshimizu, M., Tanaka, M., Kimura, T., 1987a. Oncorhynchus masou virus (OMV): Incidence of tumor development among experimentally infected representative salmonid species. *Fish Pathol.* 22, 7–10.
- Yoshimizu, M., Tanaka, M., Kimura, T., 1987b. Oncorhynchus masou virus (OMV) : Incidence of Tumor Development among Experimentally Infected Representative Salmonid Species. 魚病研究 *Fish Pathol.* 22, 7–10.
- Zhuravleva, N.G., Matishov, G.G., Ottesen, O.H., Larina, T.M., 2011. Neoplasms in the swim bladder of juvenile cod. *Dokl. Biol. Sci. Proc. Acad. Sci. USSR Biol. Sci. Sect.* 440, 340–342. <https://doi.org/10.1134/S0012496611050048>
- Zur Hausen, H., Schulte-Holthausen, H., Klein, G., Henle, G., Henle, W., Clifford, P., Santesson, L., 1970. Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma.[ii] EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 228, 1056–8.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni a rengeteg támogatást és segítséget, amit az elmúlt időszakban, ami években mérhető, a munkámhoz és a dolgozat elkészítéséhez kaptam a Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem, Akvakultúra és Környezetbiztonsági Intézet, valamint az Állatorvostudományi Egyetem, Egzotikusállat és Vadegészségügyi Tanszék, továbbá a Patológiai Tanszék munkatársainak, külön kiemelve:

- Dr. Molnár Tamás Gergely, témavezetőmet, aki 2017 óta, a doktori iskolába való felvételemtől kezdve mentorál. A doktori tanulmányaim során tanúsított támogatása nélkül nem jöhetett volna létre a dolgozat. Az elmúlt néhány évben mind szakmailag, mind emberileg egy kiváló személyt ismertem meg benne, akihez bármikor bizalommal fordulhattam.

- Dr. Gál János társtémavezetőmnek, az Egzotikusállat és Vadegészségügyi Tanszék vezetőjének, aki nélkül szintén nem jöhetett volna létre ez a dolgozat. Szakmai támogatása elengedhetetlen volt a munka során. Köszönöm neki, hogy már 2017 előtt bizalmat szavazott nekem, és azóta is töretlenül támogatja szakmai fejlődésemet.

- Köszönet illeti a kórszövettani munkában, a minták feldolgozásában elengedhetetlen segítséget nyújtó Dr. Szilasi Annát, a Patológiai Tanszék adjunktusát, és Pop Renátát, valamint Schönhardt Kittit. Segítségük nélkül a dolgozatot tarkító gyönyörű kórszövettani képek és maguk a metszetek sem jöhettek volna létre! Minden egyes rám áldozott percüket köszönöm!

- Szeretnék külön köszönetet mondani Dr. Baska Ferencnek, aki meglátásaival, szakmai segítségével, tanácsaival mindig támogatott, ha hozzá fordultam. Rengeteget tanultam tőle. Köszönöm mentorálását!

- Szeretném megköszönni a mintáim feldolgozásában és az immunhisztokémiai vizsgálatokban nyújtott sok segítséget Dr. Jakab Csabának.

- Köszönettel tartozom Dr. Mark Marcellonak, aki nélkül az elektronmikroszkópos munka nem jöhetett volna létre, és a csodás képek a sejtek belsejéről nem készülhettek volna el!

- Szeretném megköszönni Dr. Reuter Gábornak, a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet intézetigazgatójának, Eda Altan-nak (Vitalant Research Institute, San Francisco, CA, USA), és Eric Delwart-nak (Vitalant Research Institute, University of California, San Francisco, CA, USA) a víruskutatásban nyújtott segítséget!

- Nem hagyhatom ki a mintavételi helyek dolgozóit, akik munkámat segítve gördítették előre a kutató munka szekerét! Köszönöm segítségüket!

- Végezetül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a töménytelen mennyiségű segítséget és kitartást a Családomnak. A kutatómunka, valamint a dolgozat megszületése során nyújtott mérhetetlen mennyiségű támogatásuk nélkül sehol sem lennék. Végtelen türelemmel voltak felém, amit magamat ismerve nagyon köszönök. Bátorítottak, végig támogattak, sosem hagyva, hogy lankadjon a lelkesedés a dolgozat írásának vége felé sem. Ezt a hosszú, ámde nem túl rövid, nem is túl könnyű időszakot is túléltek együtt! Köszönöm Édesanyámnak, Édesapámnak, Húgomnak és Feleségemnek!

## A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉBŐL MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK

- Hoitsy, Márton ; Hoitsy, György ; Jakab, Csaba ; Molnár, Tamás Gergely ; Baska, Ferenc,; Gastrointestinalis eredetű daganatok azonosítása szivárványos pisztrángban (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum, 1792) MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 142 : 1 pp. 55-64. , 10 p. (2020)
- Márton Hoitsy, György Hoitsy, Csaba Jakab, Tamás Molnár, János Gál, Ferenc Baska, Intussusception caused by intestinal neoplasia in mature rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum 1792) J Fish Dis, 2021, DOI: 10.1111/jfd.13347
- Hoitsy, Márton, Molnár, Tamás Gergely, Baska, Ferenc, János Gál, Halakat érintő daganatos megbetegedések, ACTA AGRARIA KAPOSVÁRIENSIS (Elfogadott, 2022)

## A DISSZERTÁCIÓ TÉMAKÖRÉN KÍVÜLI PUBLIKÁCIÓK

1. FEHÉR, E., KASZAB, E., BALI, K., HOITSY, M., SÓS, E., AND BÁNYAI, K. 2022a. A novel gammapolyomavirus in a great cormorant (*Phalacrocorax carbo*). *ARCHIVES OF VIROLOGY* 167, 1721–1724.
2. FEHÉR, E., KASZAB, E., BALI, K., HOITSY, M., SÓS, E., AND BÁNYAI, K. 2022b. Novel Circoviruses from Birds Share Common Evolutionary Roots with Fish Origin Circoviruses. *LIFE-BASEL* 12, 3.
3. HOITSY, G. AND HOITSY, M. 2021. Érdemes igénybe venni az állatorvos segítségét. *HALÁSZATI LAPOK: A MAGYAR MEZŐGAZDASÁG MELLÉKLETE A HALTERMELŐK ORSZÁGOS SZÖVETSÉGE ÉS A HALÁSZATI TERMÉKTANÁCS INFORMÁCIÓS ÉS MARKETING HÍRLEVELE* 22, 2, 3–3.
4. HOITSY, M., HOITSY, G., JAKAB, C., MOLNAR, T., GAL, J., AND BASKA, F. 2021. Intussusception caused by intestinal neoplasia in mature rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum 1792). *JOURNAL OF FISH DISEASES* 44, 7, 893–898.
5. HOITSY, M.G. 2021. Jellemző betegségek és paraziták. In: *Horgászati szempontból jelentős pontyfélék biológiája és tenyésztése*. 133–154.
6. HOITSY, M., HOITSY, G., JAKAB, C., MOLNÁR, T.G., AND BASKA, F. 2020. Gastrointestinalis eredetű daganatok azonosítása szivárványos pisztrángban (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792). *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA* 142, 1, 55–64.
7. LAURA, R., VIKTORIA, S.-K., MÁRTON, H., AND ENDRE, S. 2020. JAW FRACTURE IN A 17 MONTHS OLD GIRAFFE – CASE REPORT. .
8. MÜLLER, T., NGUYEN, Q., BERTA, I., ET AL. 2020. Megfigyelések vegyszermentes ikrakezeléssel kapcsolatban. In: *A XLIV. Halászati Tudományos Tanácskozás kiadványa*. 49–50.
9. HOITSY, M., CSEHÓ, L., SÓS, E., AND SÓS-KOROKNAI, V. 2019a. Diagnózis a víz alatt, a probléma kezdetétől a megoldásig. In: *Halak, kételtűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 45–46.
10. HOITSY, M., KISS, G., GÁL, J., AND BACSADI, Á. 2019b. Tüdőaspergillosis európai őzben (*Capreolus capreolus* Linnaeus, 1758) : Esetismertetés. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA* 141, 1, 47–54.
11. HOITSY, M.G. 2019. A tokalakúak betegségei és parazitái. In: *A tokalakúak biológiája és tenyésztése*. 189–218.
12. NÓGRÁDI, A.L., BALOGH, M., HOITSY, M., SÓS-KOROKNAI, V., AND SÓS, E. 2019. Teknősök EKG vizsgálata. In: *Halak, kételtűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 44–44.
13. SÁTORI, Á., SÓS, E., SZILÁGYI, K., ET AL. 2019. Az állati jóllét – esettanulmány Komodói varánuszából. In: *Halak, kételtűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 27–29.



14. SÓS, E., SÓS-KOROKNAI, V., MOLNÁR, V., ET AL. 2019b. Rádiótelemetriás eszközök beültetésének állatorvosi vonatkozásai kígyókban. In: *Halak, kétéltűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 22–23.
15. SÓS, E., SÓS-KOROKNAI, V., HOITSY, M., AND MOLNÁR, V. 2019a. *Halak, kétéltűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. Magyar Vad- és Állatkerti Állatorvosok Társasága, Budapest.
16. SÓS-KOROKNAI, V., HORVÁTH, M., HOITSY, M., DEÁK, G., ERDÉLYI, K., AND SÓS, E. 2019c. Raptors at Risk: cases of birdcrime at a Hungarian rescue center. .
17. SÓS-KOROKNAI, V., ERDÉLYI, K., BAKONYI, T., KREMÁN, D., HOITSY, M., AND SÓS, E. 2019a. Trends and incidence of West Nile Virus infection in Northern Goshawks (*Accipiter gentilis*) in a Hungarian wildlife rescue center between 2008-2018. .
18. SÓS-KOROKNAI, V., HOITSY, M., FERENCZ, B.R., AND SÓS, E. 2019b. Veszélyes hüllők gyógyászata a klinikus állatorvos szemszögéből. In: *Halak, kétéltűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 50–50.
19. SZMETANA, K., TYLER, T., FINSZTER, C.K., ET AL. 2019. Trends in astroglial heterogeneity during primate brain evolution revealed by immunohistochemistry. In: *9th European Conference on Comparative Neurobiology*. 17–17.
20. SZMETANA, K., BIÁCSI, A., SÓS-KOROKNAI, V., ET AL. 2019a. Az asztrogliá heterogenitásának trendje a főemlősök evolúciója során. In: *Halak, kétéltűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 53.
21. SZMETANA, K., BIÁCSI, A., SÓS—KOROKNAI, V., ET AL. 2019b. Az asztrológia heterogenitásának trendje a főemlősök evolúciója során. In: *Halak, kétéltűek és hüllők betegségei = (Diseases of fish, amphibians and reptiles)*. 53–53.
22. ESZTERBAUER, E., HOITSY, M.G., RIGLER, E., ET AL. 2018. Saprolegnia fajok okozta ikrapenészedés kezelési lehetőségei a gyakorlatban. *HALÁSZAT 111*, 2, 69–72.
23. GÁL, J., OROSI, Z., ZISZISZ, Á., AND HOLTSY, M. 2018b. Vitorlás óriás algaevőharcsa (*Pterygoplichthys joselimaianus* WEBER, 1991) száj körül kialakult papillomájának eltávolítása : Esetismertetés. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 140*, 10, 635–639.
24. GÁL, J., GÉCZY, C., MAKRAI, L., OROSI, Z., ADRIÁN, E., AND HOITSY, M. 2018a. Salmonella enterica ssp. houtenae okozta vérfertőzés ivarérett nőstény közönséges chuckwallában (*Sauromalus ater* Duméril, 1856) : Patológiai esetismertetés. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 140*, 3, 151–156.

25. HOITSY, M., SÓS, E., AND SÓS-KOROKNAI, V. 2018. Reflektorfényben a sün.  
In: *Állatkerti- és egzotikus emlősök betegségei*. 40–42.
26. MOLNAR, V., SOS, E., SOS-KOROKNAI, V., AND HOITSY, M. 2018. *Állatkerti- és egzotikus emlősök betegségei*. Magyar Vad- és Állatkerti Állatorvosok Társasága, Budapest.
27. SÓS, E., HOITSY, M., AND SÓS-KOROKNAI, V. 2018. Koalák megbetegedései.  
In: *Állatkerti- és egzotikus emlősök betegségei*. 15–16.
28. SÓS-KOROKNAI, V., NÉMETH, A., CSORBA, G., ET AL. 2018a. Rescue and field programs of rare Hungarian small mammal species. .
29. SÓS-KOROKNAI, V., NÉMETH, A., CSORBA, G., ET AL. 2018b. Hazai ritka kisemlősök betegségei és terepi programjai. In: *Állatkerti- és egzotikus emlősök betegségei*. 39–39.
30. ESZTERBAUER, E., RIGLER, E., SIPOS, D., ET AL. 2017. SAPROLEGNIA FAJOK OKOZTA IKRAPENÉSZEDÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI PISZTRÁNG IKRÁKON. In: *XLI. Halászati Tudományos Tanácskozás*. .
31. GÉCZY, C., MAROSÁN, M., HOITSY, M., ZISZISZ, Á., AND OROSI, Z. 2017. Élőhelyi gyűjtésből származó vörösfülű iszapteknős (*Kinosternon cruentatum*) állománnyal kapcsolatos diagnosztikai és terápiás tapasztalatok. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA* 139, 7, 405–409.
32. HOITSY, M., KRATOCHWILLNÉ, C.L., BASKA, F., VINCZE, Z., AND SÓS, E. 2017. Veterinary importance of the Elasmobranch husbandry training in the Budapest Zoo and Botanical Garden. *PROCEEDINGS OF THE ZOO AND WILDLIFE HEALTH CONFERENCE 2017*, 112–112.
33. HOITSY, M. AND BASKA, F. 2017a. Halgümőkór okozta humán bőrggranulomatózis, avagy a vizeskedő tűzoltó esete. In: *Infectious Diseases, Zoonoses and the One Health Concept in Zoo and Wild Animals*. 74–75.
34. HOITSY, M. AND BASKA, F. 2017b. Tisztázatlan oktanú intesztinális adenocarcinoma vizsgálata tenyésztett szivárványos pisztrángokban (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum, 1792). In: *XLI. Halászati Tudományos Tanácskozás*. 31–31.
35. GUTI, C.F., HOITSY, M., FOSZTÓ, S., RIGLER, E., AND ESZTERBAUER, E. 2015. Bronopol kezelés hatásának vizsgálata három *Saprolegnia* faj növekedésére. In: *XXXIX. Halászati Tudományos Tanácskozás*. 52.
36. HOITSY, M., JAKAB, C., AND BASKA, F. 2015a. TISZTÁZATLAN KÓROKTANÚ BÉL ADENOCARCINOMA VIZSGÁLATA TENYÉSZTETT SZIVÁRVÁNYOS PISZTRÁNGOKBAN (*ONCORHYNCHUS MYKISS*, WALBAUM). In: *AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK (2016. JANUÁR 25-28.)*. 25.
37. HOITSY, M.G. 2015. Tisztázatlan oktanú intesztinális adenocarcinoma vizsgálata tenyésztett szivárványos pisztrángokban.

38. HOITSY, M.G., RIGLER, E., GUTI, C.F., HOITSY, G., BASKA, F., AND ESZTERBAUER, E. 2015b. SAPROLEGNIA FAJOK OKOZTA IKRAPENÉSZEDÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEINEK IN VITRO VIZSGÁLATA. In: *AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK (2016. JANUÁR 25-28.)*. 26.
39. KRATOCHWILLNÉ, C.L., HOITSY, M., BASKA, F., VINCZE, Z., AND SÓS, E. 2015. Cápák és ráják (Elasmobranchii) egészségügyi tréningje és annak állatorvosi jelentősége a Fővárosi Állat-és Növénykertben. In: *Vad-és egzotikus állatok altatása és monitorizálása; anesztézia vs. orvosi tréning, pszichotikus betegségek állatkerti-és egzotikus állatokban = (Anesthesia and monitoring of wild and zoo animals anesthesia vs. medical training, psychotic diseases in zoo and exotic animals)*. 95–97.

## SZAKMAI ÖNÉLETRAJZ

Dr. Hoitsy Márton György 1991. május 10-én Szikszón született. Középiskolai tanulmányait a miskolci Földes Ferenc Gimnáziumban végezte biológia szakon. A budapesti Állatorvostudományi Egyetemen 2017-ben vette át diplomáját. Már az egyetemi évei alatt is a halegészségügy felé orientálódott. Gyakornokként Máltán, az AquBioTech cégnél szerzett tapasztalatot mind állategészségügyi, mind pedig recirkulációs és biológiai szűrőrendszerek terén. Az állatorvosi képzés ideje alatt elvégezte a vadgazda mérnöki szakirányt is.

A diploma megszerzése után a Fővárosi Állat- és Növénykertben, valamint a Lillafüredi Pisztrángtelepen kezdett el dolgozni állatorvosként. 2017-ben ösztöndíjasként felvételt nyert a Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem Doktori Iskolájába, ahol PhD tanulmányait kezdte meg, melynek során a halak daganatos megbetegedéseit kutatja. Munkája során nemzetközi és hazai konferenciákon állított ki posztert, valamint tartott előadást. A jelölt a kutatói munka mellett az Egzotikusállat- és Vadegészségügyi Tanszék Halegészségügy tárgyának oktatásában is részt vett. Mentorálása alatt két szakdolgozó védte meg sikeresen diplomadolgozatát.

Postgradualis képzés keretében vadegészségügyi szakállatorvos képesítést szerzett 2019-ben. Vet4Fish nevű magánpraxisában főleg víziállatok, halak, kétélűek, valamint egzotikus és vadállatok egészségvédelmével és gyógyításával foglalkozik. Munkájával állatorvosi segítséget szeretne nyújtani haltenyésztőknek, akvakultúrával foglalkozó cégeknek és hobbi akvaristáknak éppúgy, mint vadgazdálkodással foglalkozóknak. Célja, hogy a jelenlegi állatorvosi munkát a megelőzés irányába tolja el, elejét véve ezzel a problémák kialakulásának. Tudományos munkáját publikációk, poszterek, folyóiratcikkek, valamint könyvfejezetek fémjelzik magyar, valamint angol nyelven.