

Piśmiennictwo

1. Ewy Z.: Medycyna Wet. 48, 228, 1992.
2. Kadyi H.: O potrzebie zasadniczej reformy studyów weterynaryi. Galic. Tow. Wet., Lwów 1890.
3. Kadyi H.: Rozwój i działalność C. K. Szkoły Weterynaryi we Lwowie. C. K. Szkoła Wet., Lwów 1895.
4. Królikowski S.: Rys historyczny Lwowskiej Akademii Weterynaryi. W: Program nauk w roku szkolnym 1921-1922. Akad. Wet., Lwów 1921.
5. Larski Z., Millak K.: Zesz. Nauk. SGGW, Seria Hist. 5, 95, Warszawa 1968.
6. Markowski Z.: Wiadomości Wet. 7, 507, 1928.
7. Millak K.: Propedeutyka weterynaryjna z uwzględnieniem historii i deontologii. PWN, Łódź 1961, s. 64.
8. Perenc A.: Historia lecznictwa zwierząt w Polsce. ZN im. Ossolińskich, Wyd. PAN, Wrocław 1958, s. 251.
9. Sprawozdanie ze stanu czynności Akademii Medycyny Weterynaryjnej we Lwowie w roku akademickim 1937/38, to jest za czas od 1.IX.1937 do 31.VIII.1938. Akad. Med. Wet., Lwów 1938.
10. Tarczyński S. (Red.): Zarys historii polskiej weterynaryi z podstawami deontologii. PWN, Warszawa 1990, s. 131 i 146.
11. Wyrost P.: Medycyna Wet. 38, 663, 1982.
12. Wyrost P.: Weterynaria, Wrocław 43, 157, 1988.
13. Wyrost P.: Wien. Tierärztl. Mschr. 80, 316, 1993.

Adres autora: prof. dr hab. Piotr Wyrost, Pl. Grunwaldzki 17 m. 41, 50-378 Wrocław

JANUSZ A. MADEJ

artykuł przeglądowy

Udział przeciwciał monoklonalnych w ekspresji cząsteczek MHC na komórkach nowotworowych

Katedra Anatomii Patologicznej, Fizjopatologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Przeciwciała monoklonalne (PM) powstają na drodze fuzji limfocytów B i komórek szpiczaka – nowotworu wywodzącego się z szeregu rozwojowego tychże komórek (2). Swoistość przeciwciał produkowanych przez tak otrzymaną hybrydę determinują limfocyty B, z których ona powstała, natomiast komórki szpiczaka nadają hybrydzie „nieśmiertelność” (immortalization), umożliwiając długotrwałą jej hodowlę *in vitro*. Ponadto dostarczają one hybrydzie wielu rybosomów i aparatu Golgiego – nieodzownych do produkcji dużej ilości białka (1, 3). Przeciwciała monoklonalne cechują się jednorodnością struktury chemicznej i swoistością. Według IV International Workshop and Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens z 1990 r. znanych było 90 PM (od CD 1 do CD_w 78) wykrywających antygeny różnicowania komórkowego – CD (cluster differentiation; 9).

Badania z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych można przeprowadzić *in vitro* lub też po sprzężeniu ich z odpowiednim fluorochromem lub izotopem promieniotwórczym uwidocznić w komórkach zajętych przez proces chorobowy *in vivo* (9, 24).

Przeciwciała monoklonalne używane są do diagnostyki różnicowej i lokalizacji nowotworów, tj. ognisk pierwotnych i przerzutowych nawet tak drobnych jak o średnicy 5 mm. Przeciwciała monoklonalne antynowotworowe sprzęga się z radioizotopami lub radioscyntyografią, która to metoda umożliwia wykrywanie, a także mapowanie rozmieszczenia w ustroju radioizotopów. Wymienione przeciwciała monoklonalne znakowane technetem 99, jodem 123 i indem 111 zastosowano już do lokalizacji zmian nowotworowych metodą SPECT (single photon emission computed tomography), będącą jedną z wersji tomografii komputerowej (30). Ich atutem jest zdolność do zabijania komórek docelowych oddalonych nawet o kilkadziesiąt pokładów komórek od miejsca ich wiązania, co ma szczególne znaczenie w przypadku nowotworów litych (16, 36).

Stosując przeciwciała monoklonalne można w przypadku procesu rozrostowego ustalić:

– linię komórkową blastów dzięki wykryciu markerów dla typowych linii komórek (granulo-mono-erythro-mega- i limfoblastów),

– przynależność komórek nowotworowych do odpowiednich subpopulacji oraz

– stopień dojrzałości komórek blastycznych (5, 9).

W badaniach immunohistochemicznych, oceniających reakcje przeciwciał monoklonalnych na poziomie komórki nowotworowej, obserwowano często niejednolite, heterogenne rozmieszczenie antygenów związanych z nowotworem, co jest bardzo ważne w doborze odpowiedniego przeciwciała monoklonalnego w diagnostyce i terapii nowotworów (7). Niezależna i zróżnicowana ekspresja nowotworowo związanych antygenów powoduje, że efektywność wykrywania jak i leczenia nowotworów będzie wymagała zatem zastosowania komplementarnej mieszaniny PM (31, 32, 35).

Przeciwciała monoklonalne mogą wzmacniać cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych – ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał), aktywować dopełniacz i powodować opsonizację komórek nowotworowych (1).

Zakłada się, że PM znajdują także zastosowanie w metodzie PET (positron emission tomography; 30). Przeciwciała sprzężone z radioizotopem próbuje się również używać w leczeniu nowotworów oraz w prognozowaniu w chorobie nowotworowej, np. wykrywaniu produktów onkogenów. Z przeciwciałami monoklonalnymi sprzęga się np. takie leki jak mitomycyna C lub neocarzinostatyna (6, 21). A więc przed PM w stosowaniu ich w onkoterapii stoją ogromne możliwości i niewiele jest odkryć, które przyczyniły się do tak znacznego postępu w medycynie.

Wprawdzie większość przeciwciał monoklonalnych jest pochodzenia mysiego, ale dzięki inżynierii genetycznej można obecnie skonstruować geny immunoglobulinowe, których część V (variable – zmienna) pochodzi od myszy, a część C (constans – stała) od innych zwierząt, a nawet ludzi. Geny takie można wprowadzić do bakterii, np. *Escherichia coli*, a nawet do roślin, np. tytoniu, gdzie dochodzi do ekspresji, a otrzymane

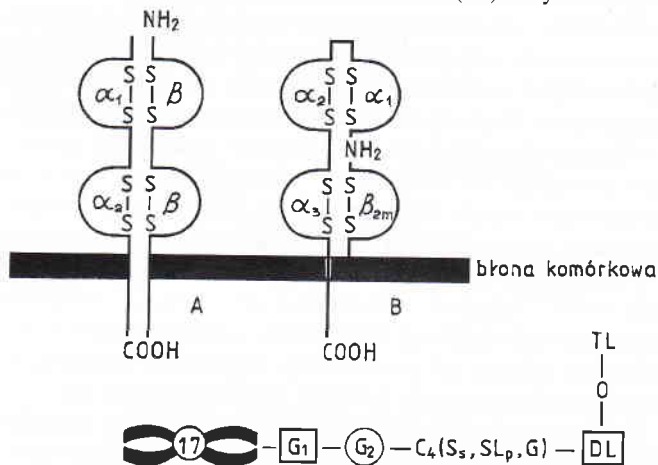
w ten sposób przeciwciała ostatnio nazywa się „prawie ludzkimi czy prawie zwierzęcymi” (humanized, chimeric; 17). Takie chimeryczne przeciwciała monoklonalne, nie wywołują przeciw sobie efektywnej odpowiedzi immunologicznej, nie są tak szybko eliminowane z krążenia jak przeciwciała klasyczne.

Główny układ zgodności tkankowej – MHC (major histocompatibility complex)

Antygeny zgodności tkankowej są antygenami związanymi z komórkami i pomagają organizmowi w identyfikacji własnych komórek (self) od „nie swoich” (non self). Najważniejsze z nich to antygeny kodowane przez szereg genów głównego układu zgodności tkankowej (MHC) o podstawowym znaczeniu dla inicjacji, jak i w fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej. Między innymi jest on punktem wyjścia dla interwencji leczniczej w obrębie układu odpornościowego.

Cząsteczki MHC są glikoproteidami i dzielą się na klasy I, II, III i inne (2). Drobniny MHC klasy I występują na powierzchni wszystkich komórek jednojądrzastych oraz w małej ilości także na erytrocytach. Cząsteczki MHC klasy II są głównie na limfocytach B, makrofagach, komórkach dendrytycznych (A), komórkach Langerhansa i komórkach nabłonkowych grasicy i powstają w obrębie siateczki śródplazmatycznej, osiągając powierzchnię błony komórkowej w ciągu 2 – 4 godzin (2, 8).

W skład układu MHC myszy wchodzi zespół genów leżących obok siebie w 17 chromosomie. Dla klasy I MHC obejmuje on kilka regionów wchodzących w skład kompleksu H-2, a także regiony Qa i Tla u myszy i antygeny HLA-A-A, B i C u ludzi (HLA – human leukocyte antigens). W subregionach I – A i I – E leżą geny kodujące cząsteczki MHC klasy II u myszy i HLA-D u człowieka (12) – ryc. 1.



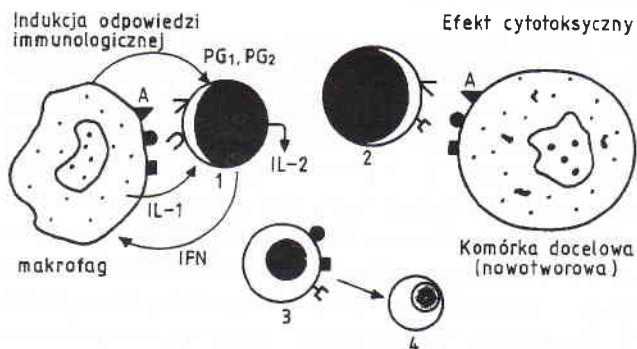
Ryc. 1. Cząsteczki podobne do immunoglobulin na powierzchni komórki oraz MHC w chromosomie u myszy

Najważniejszą funkcją cząsteczki MHC jest wiązanie i prezentowanie antygenów limfocytom T przez komórkę prezentującą – APC (antigen presenting cells). Brak odpowiedzi na antygeny może więc wynikać nie tylko z braku limfocytów zdolnych do jego rozpoznania, ale także z nieobecności cząsteczek MHC, mogących go prezentować. Ponieważ cząsteczki MHC wiążą antygeny, podobnie jak czynią to immunoglobuliny, to cząsteczki te kodowane są przez geny należące do nadrodziny genów immunoglobulinowych (12, 18). Przypuszcza się, że cząsteczki MHC klasy I prezentują limfocytom T antygeny syntetyzowane wewnątrz komórki prezentującej

antygen, a cząsteczki MHC II – głównie antygeny zewnątrz-pochodne (8).

Po zakażeniu komórki wirusem, np. onkogennym, powstają cytotoksyczne limfocyty T (TCL-cytotoxic lymphocyte) zdolne do lizy auto- i izogenicznej, lecz nie allogenicznej komórek docelowych (target cells) zainfekowanych tym wirusem. Aby zaistniała cytotoksyczność w tym układzie konieczna jest zgodność w obrębie antygenów klasy I i II między limfocytom T a komórką docelową. Na przykład antygeny wirusowe łączą się w błonie komórkowej z antygenami MHC i dopiero w takim połączeniu są rozpoznawane przez limfocyty T (2, 8).

W reakcji komórkowej na skutek interakcji receptorów makrofaga i limfocyta T dochodzi do zmiany konformacji tych receptorów, co stanowi induktor dla zróżnicowania i proliferacji limfocytów cytotoksycznych T. Warunkiem ich działania jest receptor mogący rozpoznawać obcy antygen komórki oraz sam antygen MHC klasy I (4). W reakcji humoralnej z kolei antygen rozpoznawany przez makrofaga, posiadającego na swej powierzchni antygen klasy II MHC, aktywuje komórkę wspomagającą (helper). Jest ona zdolna wiązać antygen oraz posiada antygen MHC klasy II, identyczny jak komórka indukująca i działa na limfocyt B, mający na swej powierzchni receptor dla antygeny oraz antygen klasy II. Przy kontakcie



Objaśnienia: 1–limfocyt T pomocniczy, 2–limfocyt T cytotoksyczny, 3–limfocyt B, A–antygen „Obcy” (self), ●■–antygeny MHC: U–receptor dla antygeny MHC klasy I, ♣–receptor dla antygeny MHC klasy II, 4–plazmocyty

Ryc. 2. Rozpoznanie antygeny przez limfocyty T i B w kontekście antygenów MHC w fazie indukcyjnej i efektorowej odpowiedzi immunologicznej (komórkowo-humoralnej)

z antygenem przechodzi on w komórkę syntetyzującą, a więc w plazmocyty (2, 4) – ryc. 2.

Prezentacja antygenów przy udziale cząsteczek MHC klasy II pochłoniętych przez komórkę prezentującą przebiega etapowo, tj. następuje endocytoza antygenów, proteoliza, wiązanie powstałych peptydów przez MHC i egzocytoza (11). Komórki prezentujące mogą pochłaniać antygeny zarówno rozpuszczalne, jak i nierozpuszczalne. Odbywa się to dzięki takim procesom jak: pinocytoza fazy płynnej, endocytoza adsorpcyjna i fagocytoza (11, 16).

Reakcja cytotoksyczna rozpoczyna się prezentacją i rozpoznaniem antygeny w kontekście antygeny klasy II lub I (8). Związanie swoistego antygeny przez receptor TCR (T-cell receptor) alfa-beta lub gamma prowadzi do aktywacji komórki, co pobudza cytolizę w limfocycie efektorowym, powodując śmierć komórki docelowej, np. komórki nowotworowej (2). Tak więc limfocyt cytotoksyczny T doprowadza do zniszczenia drugiej komórki docelowej (Tc), zawierającej obcy antygen z układu MHC lub antygen pochodzenia wirusowego

(29). Dodatkowym sygnałem w komórce jest związanie się cząsteczki CD⁺4 i CD⁺8 (CD-cluster of differentiation – kompleks różnicowania glikoproteiny powierzchni komórki, głównie leukocytów) ze swoistymi ligandami i antygenami MHC klasy II lub I (12). Związanie się antygenów MHC komórki docelowej z kompleksem receptor antygenowy – antygen CD⁺3 i limfocyta cytotoksycznego, powoduje zablokowanie pompy jonowej i powolną utratę kontroli stężenia jonów potasu, sodu i wapnia w komórce docelowej. Komórka taka ulega lizie (3).

W sytuacji, gdy limfocyty cytotoksyczne nie mogą zabić wirusów namnożonych w komórkach, np. RNA wirusów, to przynajmniej hamują ich replikację za pomocą działania TNF alfa i beta (INF – tumor necrosis factor) lub interferonu gamma (12, 13). Jest to zjawisko „prelytic viral replications halt” (22). Ostatnio wykazano także, że limfocyty cytotoksyczne mogą inaktywować odwrotną transkryptazę (rewertazę) – (μ 2). Opisany proces ulega wzmożeniu, gdy wymienione limfocyty kooperują z innymi komórkami. Taka współpraca jest najkorzystniejsza, gdy komórki są zgodne w zakresie antygenów MHC, co określa się jako zjawisko MHC restrykcja (MHC complex restriction). Np. kooperacja komórek dendrytycznych (A) z limfocytami Th i limfocytów Th z limfocytami B wymaga zgodności w zakresie antygenów klasy II (HLA-D u ludzi; I a u myszy), działanie lityczne przeciw większości komórek wymaga zgodności antygenów klasy I (HLA-A, B i C u człowieka, H-2k, D u myszy). A więc tylko auto- i izogeniczne komórki mogą ze sobą kooperować (9).

Istnieją także słabe antygeny zgodności komórkowej (minor histocompatibility antigens) czyli słabe antygeny transplantacyjne, zdolne do indukowania limfocytów T cytotoksycznych. Najczęściej nie indukują one powstania przeciwciał i rozpoznawane są przez limfocyty T w połączeniu z cząsteczkami MHC, a więc analogicznie do antygenów wirusowych. U myszy są to m.in. antygeny H – Y, H-1, 3, 4, 5 i wiele innych, a u ludzi antygen przekazywany przez matkę (maternally transmitted antigen – Mta) – (22). Jest on kodowany przez gen mitochondrialny.

W końcu należy wspomnieć, że obecność antygenów MHC nie zawsze jest konieczna, gdyż np. komórki NK (natural killers) mogą zabijać komórki nowotworowe bez ich udziału (20, 26).

Ekspresja cząsteczek MHC na komórkach nowotworowych

Główny problem immunologii nowotworów sprowadza się do pytania, czy na powierzchni komórek zmienionych nowotworowo występują antygeny na tyle różne od innych antygenów obecnych w ustroju, że mogą indukować odpowiedź immunologiczną? Odpowiedź na to pytanie ma kluczowe znaczenie zarówno w diagnostyce, jak i terapii nowotworów.

Rozpoznawanie antygenów związanych z nowotworami przez limfocyty T wymaga ich prezentacji, jak już wspomniano, w połączeniu z cząsteczkami MHC. Wykazano mniejszą ekspresję lub brak cząsteczek MHC klasy I na komórkach nowotworowych, a transfekcja genów MHC przywracająca ich ekspresję na komórkach nowotworowych zwiększa immunogenność tych komórek. Ostatnio stwierdzono jednakże, że nie ma jednoznacznych zależności między ekspresją cząsteczek MHC a złośliwością nowotworu (poziom ekspresji MHC na komórkach nowotworowych może korelować pozytywnie, negatywnie lub być bez wpływu na stopień złośliwości nowotworu) – (33). Brak cząsteczek MHC wydaje się uwa-

żliwiać komórki nowotworowe na cytotoksyczne działanie komórek NK, stąd komórki te i limfocyty Tc są uzupełniającym elementem obrony przeciwnowotworowej. Ekspresja cząsteczek MHC, a także prezentowanych przez nie antygenów nowotworowych, wzmacnia interferon gamma (5, 9, 15).

Przeniesienie nowotworu spontanicznego lub indukowanego chemicznie na osobnika allogenicznego, czyli niezgodnego antygenowo z dawcą przeszczepu, powoduje, że następuje reakcja odrzucenia tkanki nowotworowej po 10-20 dniach implantacji. Jest to następstwo braku niezgodności w MHC.

Limfocyty Tc, będące najważniejszą komórką odpowiedzi przeciwnowotworowej, zdolne są do rozpoznawania TAA (tumor associated antigens) prezentowanych im w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy II, które aktywują lub wspomagają kolejne komórki układu odpornościowego, albo bezpośrednio niszczą komórki nowotworowe (11, 14, 27).

Uszkodzenie komórek powoduje uwolnienie się antygenów wewnątrzkomórkowych czyli zaburzeń sekwestracji antygenów, co daje możliwość rozpoznawania ich przez limfocyty T. Zmieniona sekwestracja zachodzi także przy nieprawidłowej ekspresji (aberrant expresion) antygenów MHC klasy II na komórkach nie należących do układu immunologicznego (6). Pomaga to w zrozumieniu mechanizmów autoimmunizacji, gdyż każda komórka może być pobudzona zarówno *in vivo* jak i *in vitro* do ekspresji MHC klasy II, a także do wydzielania IL-2 (18, 19). Między innymi ogólne założenie teorii autoimmunizacji powstawania chłoniaka B u ludzi przedstawili Smith i Steinberg (28), a w adaptacji do białaczki limfatycznej u bydła Madej (10).

Ostatnio próbuje się, poprzez terapię genową, leczenia pewnych nowotworów. Kandydatami do genetycznej modyfikacji komórek nowotworowych są np. autologiczne cząsteczki MHC obu klas. U myszy wykazano, że transfekcja komórek nowotworu genem dla MHC klasy I lub II powoduje spadek zdolności tych komórek do tworzenia guza i dawania przerzutów (19, 34). Komórki odznaczające się zmniejszoną ekspresją cząsteczek MHC na swej powierzchni są bardziej podatne na cytotoksyczne działanie komórek NK (15). Na przykład u ludzi podjęto już próby terapii czerniaka z podaniem doguzowo genu dla cząsteczki klasy I HLA-B 7 pod postacią plazmidów zamkniętych w liposomach (18, 34).

Przeciwciała monoklonalne mogą działać korzystnie, gdy na komórkach nowotworowych są unikalne antygeny, np. w białaczkach posiadających na powierzchni determinanty idiotypowe na częściach zmiennych łańcuchów alfa i beta TCR. PM redukują wówczas liczbę komórek białaczkowych i powodują u ludzi wieloletnie remisje (24).

Przeciwciała monoklonalne wywierają, jak już wspomniano, efekt przeciwnowotworowy *in vivo* poprzez ADCC lub przy udziale dopełniacza. Są to:

- 3F S-A – przeciwciała mysie (IgG3) przeciwko gangliozydowi GD2,
- 17-1-A – przeciwciała mysie (Ig2a),
- R-24 – przeciwciała mysie (IgG3) przeciwko gangliozydowi GD3 i
- CAMPATh-1 – przeciwciała szczurze anti-CDw 52 (1).

U ludzi wykryto następujące antygeny związane z nowotworami identyfikowane przez przeciwciała monoklonalne:

- PM anty CA 19-9 czyli GICA (gastro-intestinal cancer associated antigen – antygen związany z nowotworami przewodu pokarmowego) – oznaczone jako NS 19-9, a uzyskane z fuzji komórek szpiczaka z limfocytami śledziony myszy,

uodpornionych hodowanymi *in vitro* komórkami ludzkiego raka okrężnicy.

– PM anty SSEA-1 (stage-specific embrionic antigen – etapowo swoisty antygen embrionalny – czyli antygen X); jest on wykrywany przez PM anty SSEA-1 otrzymane przez immunizację myszy komórkami raka zarodkowego,

– antygen raka trzustki wykrywany PM oznaczonymi symbolem DU-PAN 2 oraz

– PM oznaczone jako MH-a 6, gdzie źródłem immunogenu są traktowane neuraminidazą, hodowane *in vitro* komórki raka żołądka (7, 17, 23, 25, 32, 35).

W końcu należy wspomnieć, że konsekwencje zmian ekspresji cząsteczek MHC na komórkach nowotworowych są nie tylko natury immunologicznej, ale także hormonalnej, gdyż występuje wówczas inna wrażliwość komórek na działanie np. glikokortykosterydów (21).

Podsumowanie

Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych do celów immunoterapii jest wielokierunkowe, tj. stosowanie samego przeciwciała w oparciu o mechanizmy ADCC, aktywację dopełniacza i aktywność antyidiotypową lub w formie immunokoniugatów sprzężonych z toksynami, lekami chemicznymi lub izotopami (7, 23, 25). Biologiczna wartość immunoterapii z użyciem PM zależy jednak nie tylko od izotypu przeciwciała, ale dawki, drogi podania i stabilności immunokoniugatów oraz efektywności wiązania z populacją komórek nowotworowych (26, 32). Z drugiej strony należy pamiętać, że rozwój nowotworów jest wieloetapowy, uzależniony od akumulacji serii błędów genetycznych i/lub epigenetycznych, tak więc poznanie etapów jego rozwoju na podstawie towarzyszących temu procesowi zmian fenotypowych jest zjawiskiem powolnym, ale niezbędnym do opracowania nowych metod immunologicznych, pomocnych w diagnostyce, monitorowaniu i terapii nowotworów (23). Stąd ocena reaktywnych epitopów antygenów związanych z nowotworami będzie wymagała użycia PM o znanych cechach swoistych, z uwzględnieniem dynamiki i heterogenności wzrostu oraz typu histogenetycznego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Balle E. D., Fanger M. W.: *Blood* 61, 456, 1983.
2. Berke G.: *Immunol. Today* 12, 396, 1991.
3. Carbone F. R., Moore M. W., Sheil J. M., Bevan M. J.: *J. Exp. med.* 167, 1767, 1988.
4. Dausset J.: *Science* 213, 1469, 1981.
5. Górecki D.: *Post. Biol. Kom.* 13, 215, 1986.
6. Hui K., Grosveld F., Festenstein H.: *Nature, Lond.* 311, 750, 1984.
7. Ichihara T., Nagura H., Nakao A., Sakamoto J., Watanabe T., Tagahi H.: *Cancer, Philad.* 61, 324, 1988.
8. Keegan A. D., Paul W. E.: *Immunol. Today* 13, 63, 1992.
9. Kuratowska Z., Dwilewicz-Trojaczek J. (pod red.): *Choroby nowotworowe układu krwiotwórczego i limfatycznego. Sanmedia*, 1994.
10. Madej J. A.: *Medycyna wet.* 47, 249, 1991.
11. Mandziej D. J., Pound J. D.: *Immunol. Today* 12, 429, 1991.
12. Martz E., Howell D. M.: *Immunol. Today* 10, 189, 1989.
13. Monaco J. J.: *Immunol. Today* 13, 173, 1993.
14. Mustelin T., Altman A.: *Immunol. Today* 10, 189, 1989.
15. Nabel G. J., Chang A., Nabel E. G.: *Hum. Genet. Ther.* 3, 399, 1992.
16. Neefjes J. J., Ploegh H. L.: *Immunol. Today* 13, 179, 1992.
17. Ogasawara M., Takebe T., Ishii K.: *Cancer Res.* 48, 412, 1988.
18. Pardoll D. M.: *Immunol. Today* 14, 310, 1993.
19. Penni J.: *New Engl. J. Med.* 323, 1967, 1990.
20. Ploegh H. L., Drr H. T., Strominger J. L.: *Cell* 24, 287, 1981.
21. Ramsay A. J., Ruby J., Ramshaw I. A.: *Immunol. Today* 14, 155, 1993.
22. Reilly P.: *Am. J. Hum. Genet.* 33, 1007, 1981.
23. Reisfeld R. A.: *Semin. Oncol.* 13, 153, 1986.
24. Robak R.: *Post. Hig.* 40, 113, 1986.
25. Rodenburg C. J., Koelma I. A., Nap M., Fleuren G. J.: *Arch. Path. Lab. Med.* 112, 151, 1988.
26. Scott P., Kaufman S.: *Immunol. Today* 10, 346, 1991.
27. Smith L. H., Teng N. M. H.: *Cancer Suppl.* 60, 2068, 1987.
28. Smith H. R., Steinberg A. D.: *A. Rev. Immunol.* 1, 175, 1989.
29. Sprits H., de Vries J. E.: *T Cell. New York*, 1989.
30. Yewdell J. J., Ploegh H. L.: *Adv. Immunol.* 52, 1, 1992.
31. Vaickus L., Foon K. A.: *Cancer Invest.* 2, 195, 1991.
32. Van den Ingh H. G., Bera J., Cornelisse C. J., Nap H.: *Am. J. clin. Path.* 87, 174, 1987.
33. Vitetta E. S., Thorpe P. E., Uhr J.: *Immunol. Today* 6, 252, 1993.
34. Wallich R., Bulbuc H., Hämmerling G. J., Kätzow S., Fedman H.: *Nature, Lond.* 311, 750, 1984.
35. Weinberg R. A.: *Science* 230, 770, 1985.
36. Winter G., Harris W. J.: *Immunol. Today* 6, 242, 1993.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław

COOK J. K. A., HUGGINS M. B., WOODS M. A., ORBELL S. J., MOCKETT A. P. A.: **Działanie ochronne szczepionki handlowej przeciwko różnym szczepom wirusa zapalenia nosa i tchawicy indyków. (Protection provided by a commercially available vaccine against different strains of turkey rhinotracheitis virus).** *Vet. Rec.* 136, 392-393, 1995 (15)

Wirus zapalenia nosa i tchawicy indyków (TRT) należy do pneumowirusów atakujących oprócz indyków również kurczęta. U indyków TRT wywołuje ostre zakażenie dróg oddechowych zaś u kurcząt jest przyczyną choroby wielkiej głowy (swollen head syndrome). Odczyn seroneutralizacji z użyciem przeciwciał monoklonalnych (mAbs) skierowanych przeciwko białku G TRT wykazał istnienie różnic pomiędzy szczepami TRT izolowanymi w Wielkiej Brytanii oraz w innych krajach. Białko G jest głównym immunogenem pneumowirusów, działa ono w pewnym zakresie ochronnie w stosunku do wyodrębnionych dwóch grup wirusa TRT. Wskazują na to badania przeprowadzone na indykach i kurczętach szczepionych handlową żywą, atenuowaną szczepionką (TRT Nobilis-Intervet) i zakażonych doświadczalnie po 3 tygodniach do worka spojówkowego lub donosowo wirusem TRT szczep 2391/88 wyisolowany od kurcząt w Południowej Afryce, szczep 6726/90 oraz 2178/90 wyisolowany w Wielkiej Brytanii. Jedynym objawem po zakażeniu kurcząt immunizowanych był wyciek z nosa.

DUNN K. J., HERRTAGE M. E., DUNN J. K.: **Użycie testów stymulacji przy pomocy ACTH w monitorowaniu leczenia nadczynności kory nadnerczy. (Use of ACTH stimulation tests to the monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism).** *Vet. Rec.* 137, 164-165, 1995 (7)

Badania przeprowadzono na 60 psach z nadczynnością kory nadnerczy. U 445 psów zastosowano mitotan (średnia dawka dobową 48,8 mg/kg) przez 4-21 dni. Średnia dawka podtrzymująca wynosiła 48,8 mg/kg. Stymulację przy użyciu ACTH przeprowadzono przed leczeniem a także pod koniec indukcji. U 9 leczonych zwierząt wystąpiła niedoczynność kory nadnerczy, co spowodowało konieczność ciągłego podawania mineralokortykoidów. U psów przed i po stymulacji poziom kortyzolu był niski. Objawy kliniczne można było kontrolować w tych przypadkach, gdy poziom kortyzolu przed i po stymulacji nie przekraczał 105 nmol/L. U 4 psów, u których występowały nawroty, poziom kortyzolu wahał się od 210 do 580 nmol/L. Dwadzieścia siedem leczonych psów padło, przy czym śmierć 6 była spowodowana bezpośrednio chorobą lub leczeniem. Średni okres przeżycia u 30 leczonych zwierząt wynosił 30 miesięcy. Osiem psów padło w ciągu 16 tygodni, zaś zwierzęta, które przeżyły ten okres, przeżywały średnio 50 miesięcy.