

# Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

## Some new data concerning virology

Summary

This article presents new data on the latest achievements in virology – mainly veterinary virology. The topics discussed include: immunoprophylactic in viral infections, biochemical criteria of influenza virus virulence, delayed hypersensitivity in pathogenesis of feline viral peritonitis, the so-called „primary sin” of T cytotoxic lymphocytes, autoimmunologic disease caused by viral molecular mimicy, the role of the proteins X in pathogenesis of TSEs, and new swine disease caused by circovirus PCV.

**Keywords:** virology, viral diseases, immunology in animals.

Narasta groźba zakażeń wirusowych ludzi i zwierząt a tendencję tę trafnie ocenił Loeffler (18) pisząc: „W latach 80. wirusy stały się niekoronowanymi książkami świata drobnoustrojów, lubią tłumy, slumsy, biura, wszelkiego rodzaju zebrania; lubią przenosić się autobusami, pociągami i samolotami. Lubią też przesiedlone populacje: uchodźców, dzikie zwierzęta w wędrownych ograniczonych przez człowieka, i bydło koczowniców gromadzące się w miejscach stałych wodopojów na pustyniach, lubią też błakające się psy; w następstwie tego księgosusz przekracza granice, lwy w Parku Narodowym w Serengeti giną na psią nosówkę a uciekinierzy z Rwandy umierają wskutek zakażenia wieloma różnymi wirusami”.

Ten ponury obraz uzupełniają fakty z ostatnich lat: narastanie epidemii AIDS, ciągła groźba zakażenia wirusami Ebola i marburskim; problem zakaźnych gąbczastych encefalopatii – szczególnie w związku z wystąpieniem tego typu choroby (BSE) u bydła, której wirusowa etiologia jest wciąż brana pod uwagę; podobnie, z czterech hipotez dotyczących stwardnienia rozsianego sclerosis multiplex (SM) u ludzi, coraz bardziej prawdopodobna jest hipoteza wirusowa tej choroby; zagrażające pandemią stwierdzenie ptasiego podtypu H5N1 wirusa grypy w Hongkongu; przypadki odry koni, różniące się etiologicznie od odry ludzi, ale przenoszącej się na człowieka; niepotwierdzone jeszcze zagrożenie koni w Islandii atakiem nieznanego dotąd wirusa przenoszonego przez ptaki; nawroty masowych zachorowań drobiu na chorobę Newcastle oraz świń na pomór klasyczny. Najnowszą narastającą groźbę stwarzają hantawirusy, jeżeli utrzyma się ekspansja populacji gryzoni, stanowiących rezerwuary wirusa (7); jej 10-20 krotny wzrost jest następstwem cieplej i wilgotnej zimy i wiosny 1997-1998, spowodowanej przez El Niño. Hantawirusy po-

wodują dwie groźne choroby ludzi – syndrom płucny i krwotoczną gorączkę z syndromem nerkowym.

Warto też przypomnieć, że oprócz trzech głównych mechanizmów bezpośredniego chorobotwórczego działania wirusów na komórki, wyrażających się ich: destrukcją (zniszczeniem), dysfunkcją (upośledzeniem czynności) i nadmierną proliferacją, prowadzącą do rozwoju nowotworu, zakażenia wirusowe powodować mogą późniejsze pośrednie uszkodzenia w następstwie immunologicznej reakcji organizmu. Są to choroby kompleksów immunologicznych (wirus-przeciwciało-dopełniacz), procesy autoimmunologiczne oraz alergie wirusowe.

Wobec tych i przyszłych zagrożeń jesteśmy i będziemy często w znacznym stopniu bezradni z kilku względów. Unikatowy charakter wirusów (pasożytnictwo molekularne) utrudnia znalezienie leków przyczynowych tj. działających na sam zarazek. Tych niewiele preparatów przeciwwirusowych, którymi obecnie dysponujemy, ma też ograniczoną w czasie skuteczność, gdyż pojawiają się szczepy lekooporne.

Główną broń w walce z zakażeniami wirusowymi stanowi immunoprofilaktyka przy użyciu szczepionek, ale i tu napotyka się trudności, których typowym przykładem jest niemożność otrzymania szczepionki przeciw AIDS. Dalszym powodem nieskuteczności szczepionek przeciw niektórym chorobom jest zmienność wywołujących je wirusów – przeciwciała powstałe po szczepieniu są już nieaktualne wobec zakażającego zmienionego wirusa. Tu typowy przykład stanowi wirus grypy A – ktoś kiedyś trafnie i żartobliwie powiedział, że szerzy się on szybko jak plotka i podobnie jak ona stale się zmienia. Mechanizmy tej zmienności omówiono w poprzednim artykule (16). Tam też wyjaśniono niepełną skuteczność nawet całkowicie aktualnych szczepionek przeciw zakażeniom

ortomykso- (tu należy wirus grypy), paramykso-, entero- i togawirusami, powodowaną „pierworodnym grzechem antygenowym”.

Przedstawione zagrożenia są dostatecznym wskazaniem do szczególnego subsydiowania badań wirusologicznych, a z uwagi na coraz częstsze stwierdzanie forsowania przez wirusy bariery gatunkowej między zwierzętami a człowiekiem, prace te powinny być prowadzone wspólnie przez służbę zdrowia i weterynarię.

**Biochemiczne kryterium zjadliwości wirusa grypy A.** Znaczne zmiany antygenowe wirusa grypy A, określane jako przesunięcie antygenowe (antigenic shift), są następstwem genetycznego przetasowania głównie między ludzkimi i zwierzęcymi szczepami zarazka. Zjawisko to zachodzi oczywiście stale w przyrodzie, ale czujność służby zdrowia budzą tylko te poważniejsze przesunięcia antygenowe, które mogą zwiastować pojawienie się pandemii grypy. Duże osiągnięcie stanowi wykazanie przez Goto i Kawaoaka (11) dwu dodatkowych cech wirusa, które należałoby brać pod uwagę przy ocenie niebezpieczeństwa każdego nowo izolowanego szczepu. Badania te bardzo skrótowo omówiła Bradbury (8). Do wejścia wirusa do komórki ssaka konieczna jest hemaglutynina (HA). Występuje ona jako nieczynna  $HA_0$  i aktywowana przez proteolityczne rozszczepienie na dwa fragmenty  $HA_1$  i  $HA_2$ . Rozszczepienie to katalizowane jest przez proteazy komórkowe i na zakażenie wrażliwe są tylko tkanki mające odpowiedni enzym. Wyjaśnia to częściowo tropizm wirusa grypy ograniczony u ssaków do komórek nabłonkowych narządu oddechowego. Niektóre szczepy wywołują jednak poważne zmiany, nawet neurologiczne. Właśnie Goto i Kawaoaka badając pochodne szczepu, który wywołał pandemię w 1918 r., wykazujące zdolność namnażania się w mózgu myszy, doszli do wniosku, że dwie cechy neuraminidazy wirusa, pozwalają wyjaśnić zjadliwość szczepów. Pierwsza to obecność C – końcowej lizyny, a druga to brak miejsca glikolizacji w pozycji 146. Autorzy wykazali, że te cechy umożliwiają połączenie się plazminogenu z neuraminidazą, co ich zdaniem, zwiększa miejscowe stężenie tej wszędzie obecnej proteazy, zwiększa rozszczepienie  $HA_0$ , a tym samym zwiększa zjadliwość szczepu.

**Nadwrażliwość typu późnego w patogenezie wirusowego zapalenia otrzewnej kotów.** Choroba ta występuje w dwu postaciach – wysiękowej, cechującej się włóknikowymi wysiękami do jam ciała, i bezwysiękowej, przy czym w obu stwierdza się typowe ogniska nekrotyczne i ziarniniakowe (cyt. wg 22). Wirusowe zapalenie otrzewnej kotów należy do chorób, przy których obserwuje się pozornie paradoksalne zwiększenie zakaźności wirusa przez swoiste przeciwciała – ADE (antibody dependent enhancement). Zjawisko to tłumaczy się tym, że w odróżnieniu od klasycznej inicjacji zakażenia komórki, w tym przypadku nie biorą udziału receptory swoiste dla wirusa, lecz

inne, dodatkowe, wiążące kompleksy wirus–przeciwciała. Bardziej szczegółowo omówili to już w 1984 r. Porterfield i Cardosa (23); w odniesieniu do wirusów namnażających się w makrofagach (takim jest omawiany patogen) sądzi się, że ADE jest następstwem opsonizacji wirusa przez przeciwciała, co ułatwia wnikiwanie go do komórki. Rozbieżne opinie dotyczące ADE przytoczyła m.in. Mizak (20).

Omówione przez Paltrinieriego i wsp. (22) badania wielu autorów potwierdziły takie działanie przeciwciał (wzrost prawdopodobieństwa zachorowania), które ponadto tworząc z wirusem kompleksy immunologiczne, prowadzą do rozwoju nadwrażliwości typu III z włóknikopodobną martwicą ścian naczyń, odpowiedzialną za powstawanie wysięku. Występowanie różnych form choroby jest wyrazem sprawności komórkowej odpowiedzi immunologicznej; silna może przynajmniej teoretycznie chronić zwierzęta, słaba ekspozuje koty na bezwysiękową, a brak komórkowego immunitetu na wysiękową postać choroby. Reakcja komórek immunologicznych z wirusem zapalenia otrzewnej kotów powoduje powstanie ogniskowych zmian zawierających zakażone wirusem makrofagi. Podobieństwo między tymi ziarniniakami i innymi „immunologicznymi” ziarniniakami, takimi jak gruźlicze, oraz stwierdzenie u kotów, indukowanej przez wirusa skórnej reakcji nadwrażliwości charakterystycznej dla typu późnego, sugerowało udział typu IV nadwrażliwości w patogenezie zmian ogniskowych. Potwierdzili to Paltrinieri i wsp. (22) badając zmiany indukowane przez wirus przy użyciu metod immunohistochemicznych.

**Pierworodny grzech cytotoksycznych limfocytów T.** Wprowadzone przez Francisa (10) w 1953 r. określenie „pierworodny grzech antygenowy” odnosiło się do immunitetu humoralnego – powstawania przeciwciał dla wirusa grypy (grypy). Zjawisko to wyraża się tym, że po pierwszym kontakcie z tym wirusem, występującym, jak wiadomo w wielu odmianach antygenowych, następnym zakażeniem lub szczepieniem nowym szczepem wirusa powodują powstanie przeciwciał dla odmiany antygenowej z pierwszego kontaktu. Próbę wyjaśnienia tego zjawiska „napiętnowania” układu immunologicznego, stwierdzonego później też u niektórych innych wirusów, omawia McMichael (19), przyjmując rolę pomocniczych limfocytów T. Stwierdzono, że reagują one z peptydowymi fragmentami białek wirusowych, które są często zachowane u różnych szczepów. Pomocnicze limfocyty T, uczulone przez wirus pierwszego kontaktu a następnie stymulowane przez nowe zakażenie miałyby aktywować komórki B pamięci swoiste dla tego pierwszego wirusa. Nie wyjaśnia to jednak dlaczego nie jest również stymulowane powstawanie przeciwciał dla nowego wirusa. Ostatnio Klenerman i Zinkernagel (14) opisali zjawisko pierworodnego grzechu cytotoksycznych limfocytów T, CTLs (cytotoxic lymphocytes), zapewniających immunitet komórkowy. Badania te skomento-

wał w sposób uproszczony McMichael (19). Bodźcem do ich podjęcia były doniesienia badaczy zajmujących się wirusem niedoboru immunologicznego ludzi (HIV), którzy stwierdzali niekiedy odpowiedź CTL na immunodominujący szczep wirusa przy słabej, lub nawet jej braku, odpowiedzi na inne immunogenne odmiany wirusa. Klenerman i Zinkernagel zakażali myszy wirusem limfocytarnego zapalenia opon i spłotów naczyńiówkowych, LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus). Użyli szczepów wirusa, albo normalnych (typu dzikiego) lub zmutowanych w rozpoznawanych przez CTLs immunodominujących epitopach (epitopy to fragmenty antygeny, które wiązane są przez przeciwciała lub receptory limfocytów T). Myszy zakażone dzikim typem wirusa wykazywały tylko słabą krzyżową reaktywną swoistość po challenge'u u szczepem zmutowanym, a reagowały głównie z wirusem typu dzikiego. Słaba reaktywność CTLs wobec zmutowanego szczepu wyrażała się także opóźnieniem jego usuwania przez układ immunologiczny. W przeciwieństwie do tego CTLs myszy zakażonych zmutowanym wirusem reagowały krzyżowo w równym stopniu ze szczepem zmutowanym i typu dzikiego. Zatem wyraźny wpływ na zejście zakażenia może mieć kolejność, w jakiej myszy są eksponowane na różne warianty wirusa. Może to odzwierciedlać bardzo silną odpowiedź komórek pamięci CTL na wirus. Trudne do przedstawienia w sposób bardziej prosty możliwe próby wyjaśnienia pierwotnego grzechu limfocytów cytotoksycznych T znajdują zainteresowani w artykule McMichaela (19). Szczegółowe poznanie tego zjawiska ma duże znaczenie dla opracowania skutecznych szczepionek przeciw chorobom wywołanym przez wirusy cechujące się dużą zmiennością. Klenerman i Zinkernagel (14) uważają, że pierwotny grzech antygenowy osłabia odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T na wirusy posiadające odmiany epitopowe. Upośledza to usunięcie wariantu wirusowego zakażającego danego osobnika a przez to może ułatwić wirusowym mutantom, powstającym u indywidualnego gospodarza, uniknięcie nadzoru immunologicznego.

**Choroba autoimmunologiczna spowodowana wirusową molekularną mimikrą.** Odpowiedź immunologiczna na wtargnięcie wirusa do organizmu zostaje niekiedy skierowana przeciw jego normalnym tkankom i w takich przypadkach zakażenie wywołuje zapoczątkowanie lub zaostrzenie chorób autoimmunologicznych, których mechanizmy pozostają dalej niezupełnie wyjaśnione. Ten autoimmunitet (autoimmunity) w ostrych zakażeniach wirusowych może mieć krótkotrwały i łagodny charakter, ale w przewlekłych prowadzi często do groźnych chorób autoimmunologicznych. Teoretycznie możliwe punkty wyjścia uszkodzenia komórek przez własne przeciwciała i uczulone limfocyty T to: pojawienie się nowych antygenów na powierzchni komórki, indukowanych przez zakażający wirus; tworzenie się nowych antygenów w następstwie odblokowania przez wirus normalnie nieczyn-

nej genetycznej informacji komórki; łączenie się antygenów wirusa z białkiem powierzchni komórki w nowe kompleksy antygenowe, obce dla układu immunologicznego; odsłanianie głębiej leżących antygenów, co prawda własnych, lecz przez swoje dotychczasowe ukrycie „nie znanych” układowi immunologicznemu; uwalnianie się, w następstwie wirusowych stanów zapalnych, antygenów własnych pobudzających autoreaktywne limfocyty T; molekularna mimikra to jest przypadkowe podobieństwo lub nawet identyczność niektórych antygenów wirusowych i antygenów normalnych tkanek (czyli będących „sobowótami” antygenowymi); reakcja przeciwciała dla idiotypu na wirusowym przeciwciele z receptorami wirusowymi na komórkach; poliklonalna aktywacja limfocytów B, z których pewne wytwarzają przeciwciała dla komórek gospodarza; podobnie poliklonalna aktywacja limfocytów T przez superantygeny; destrukcja przez wirusy supressorowych limfocytów T normalnie hamujących produkcję przeciwciał przeciw własnym tkankom.

Niektóre mechanizmy autoimmunitetu nie powinny mieć właściwie miejsca przy założeniu, że klony limfocytów odpowiedzialne za reakcję na własne białka zostają wyeliminowane w życiu płodowym. Tak jednak nie jest, a sprawy te szczegółowo omawiają Benoist i Mathis (6). Tolerancja na „własne” nie jest absolutna. Biorąc pod uwagę mnogość białkowych epitopów w organizmie, układ immunologiczny, z którego usunięty zostałby cały potencjał autoreaktywny, prawdopodobnie nie reagowałby na nic. Wydaje się, że przy klonalnej delecji (eliminacji) w grasicy i obwodowych narządach limfoidalnych zostaje zachowana znaczna liczba limfocytów T potencjalnie reaktywnych wobec własnych tkanek, jednak limfocyty te „ignorują” (nie zwracają uwagi na) własne antygeny z powodu małego powinowactwa, niedostatecznej ilości lub osłonięcia przez tkanki i inne bariery. Benoist i Mathis (6) prezentują na modelu zakażenia wirusowego dwie drogi, dzięki którym patogen może spowodować atak układu immunologicznego na własne komórki. Pierwsza to omówiona już krótko molekularna mimikra, w drugiej swoistość antygenowa zarazka nie odgrywa roli w naruszaniu autotolerancji; wirus indukuje reakcję zapalną wyrażającą się między innymi, uwalnianiem cytokin (glikoproteidów, wydzielanych przez jedne komórki oddziałujących na inne w obrębie tego samego organizmu). „Drzemiacze” w bliskim sąsiedztwie limfocyty T ulegają pobudzeniu i wykazują niższy próg aktywacji, to znaczy, że mogą teraz atakować własne antygeny, które poprzednio ignorowały.

Podobnie na odbytych w Londynie w 1992 r. sympozjum (12) „Autoimmunitet w perspektywie 2001 roku” („Autoimmunity: towards the year 2001”) Zinkernagel (późniejszy, w 1996 r., laureat Nagrody Nobla) wyraził pogląd, że przyczyną wielu chorób, uważanych za autoimmunologiczne, są dotychczas jeszcze niezidentyfikowane czynniki środowiskowe, takie

jak wirusy, ale jego zdaniem uszkodzenie tkanek przez limfocyty T nie jest prawdziwym procesem autoimmunologicznym lecz elementem choroby autoreaktywnej (self – reactive disease) powodowanej przez cytokiny uwalniające się w czasie zakażenia. Od nich zależne jest działanie cytotoksycznych limfocytów CD8 (CD – skrót ang. cluster of differentiation, glikoproteidowe grupy różnicowania związane z powierzchnią komórki, stanowiące podstawę podziału, m.in. limfocytów T, np. na CD4 – pomocnicze, i CD8 – cytotoksyczne, supresyjne). Również na tym sympozjum Bottazzo przytoczył argumenty wskazujące na rolę „autoimmunologicznego wirusa”, który utrzymuje się symbiotycznie u człowieka. Celem jego badań jest identyfikowanie autoantygenów i czynników środowiskowych wykazujących mimikrę.

Przykład wirusowej mimikry stanowią dane uzyskane przez Zhao i wsp. (28). Stwierdzili oni ten mechanizm jako przyczynę autoimmunologicznego herpeswirusowego zębowego zapalenia rogówki – HSK (herpes stromal keratitis) po zakażeniu myszy pewnymi szczepami wirusa herpes simplex typ 1 (HSV-1). Badania te, a także komentarze innych autorów na ten temat, omówił w sposób poglądowy Dickman (9) w artykule „Wirusowi sabotażyści schwytani na gorącym uczynku”. Píše tam, że wirusy opanowały umiejętność formowania składników bardzo podobnych do normalnych białek gospodarza i ta molekularna mimikra umożliwia im uniknięcie układu immunologicznego na czas wystarczający do wywołania zakażenia. Niekiedy jednak układ immunologiczny reaguje i ten jego atak może uszkadzać zarówno wirus jak i komórki. Zhao i wsp. (28) stwierdzili, że HSK rozwija się u myszy jeżeli zakażający wirus zawiera szczególnie segment białkowy ściśle podobny do fragmentu białka występującego w komórkach rogówki tych zwierząt; zakażenie myszy mutantami wirusa HSV-1 nie posiadającymi takiego segmentu białka nie powodowało autoimmunologicznego HSK. Dickman (9) przytacza też, dotyczącą omawianej pracy, wypowiedź Notkina, który uważa, że uzyskane wyniki są jasne w odniesieniu do wykonanych badań, lecz w wielu chorobach autoimmunologicznych celem ataku limfocytów T i przeciwciał jest wiele białek, a nie tylko to początkowo pozorowane przez wirus, czego w użytym modelu nie uwzględniono. Autorzy badań zgadzają się z tą uwagą i uważają, że molekularna mimikra musi być przynajmniej jednym z elementów zagadki a teraz należy ocenić jak często ten mechanizm jest odpowiedzialny za związek między zakażeniem a autoimmunizacją. Jeżeli jest to powszechne i udało się zidentyfikować te wirusowe mechanizmy spustowe, to zdaniem Zhao i wsp. stworzyłyby to punkt wyjścia do opracowania metod zapobiegania uszkodzeniom autoimmunologicznym; stałoby się możliwe indukowanie u pacjenta rozwoju tolerancji na białko wirusowe zanim skieruje ono układ immunologiczny na drogę autodestrukcji.

Omówione badania i podane komentarze dotyczą modelowego zakażenia wirusem opryszczki zwykłej, lecz ich poznanie może przyczynić się do zrozumienia patogenezy także chorób zwierząt wywołanych przez herpeswirusy. Mechanizmy regulacyjne, wyłączające odpowiedź limfocytów B i T na własne antygeny omawiają też Van Parijs i Abbas (26), a Bancheureau i Steinman (5) zwracają uwagę na istotną rolę komórek dendrytycznych w kontroli reakcji autoimmunologicznych. Piszą, że limfocyty B i T są mediatorami immunitetu, lecz ich funkcja podlega kontroli właśnie tych, do niedawna jeszcze niedocenianych, komórek dendrytycznych. One indukują tolerancję na własne antygeny organizmu przez eliminację autoreaktywnych tymocytów w grasicy a dojrzałych limfocytów w narządach limfoidalnych. Dzięki możliwości otrzymania komórek dendrytycznych w dostatecznych ilościach będzie można teraz dokładnie badać ich cechy molekularne i biologiczne, co stworzy szanse użycia ich jako potężnego narzędzia w sterowaniu układem immunologicznym.

I jeszcze jedna ciekawa informacja dotycząca chorób autoimmunologicznych. Ich terapia oparta na stosowaniu leków immunosupresyjnych, jest bronią obosieczną, gdyż ograniczając działanie czynnika będącego przyczyną choroby równocześnie upośledza sprawność obronną gospodarza przeciw innym drobnoustrojom. Dlatego jednym z pierwszoplanowych zadań immunologii jest szukanie sposobów selektywnej immunosupresji. Badania Qi i wsp., wskazujące na jedyną możliwą drogę uzyskania takiej ukierunkowanej supresji przez wykorzystanie tzw. „immunologicznego prawa weta” („immunological right of veto”), omawia Nagy (21). Zjawisko to opisał już w 1980 r. Miller, po wykryciu w śledzeniu bezgrasiczych nągich myszy nowego typu komórek – nazwał je komórkami weto. Hamowały one w zmieszanych hodowlach limfocytów T tworzenie się tylko tych cytotoksycznych wobec komórek stymulujących. Później zidentyfikowano komórki weto jako, występujące głównie w śledzionie i szpiku kostnym, limfocyty CD8<sup>+</sup>. Na podstawie wyników dalszych badań przypuszczano, że każda komórka może stać się komórką weto, pod warunkiem, że posiadać będzie na swej powierzchni zarówno antygen mający być rozpoznany przez receptor antygenowy komórki T, jak i grupę CD8. To przypuszczenie zostało potwierdzone przez Qi i wsp. (cyt. wg 21) oraz przez Qi i Staerza (24), którzy skonstruowali odpowiednie hybrydowe przeciwciała zapewniające immunologiczne weto. Szczegóły znajdują zainteresowani w przytoczonych artykułach. Można mieć nadzieję, że badania te stworzą możliwości selektywnej immunosupresji w chorobach autoimmunologicznych i odrzucaniu przeszczepów.

**Rola białka X w patogenezie zakaźnych gąbczastych encefalopatii (TSEs).** W poprzednim artykule (15) podano, że brak zakaźności białka PrP przekształconego *in vitro* w PrP<sup>Sc</sup>, oraz trudność wytłumaczenia

różnych TSEs samą tylko zmianą konformacyjną białka prionowego, skłania Prusiner do przyjęcia, że istnieje prawdopodobnie jakiś jeszcze niezidentyfikowany białkowy współsprawca PrP, nazwany białkiem X, niezbędny do przejawienia zakaźności. Dwie prace Lindquista i wsp. (cyt. wg 27) sugerują, że białko X jest jednym z molekularnych białek „opiekuńczych” (ang. chaperones); one decydują o istnieniu bariery gatunkowej (rezystencji) jednego gatunku zwierząt na zakażenie prionem izolowanym od drugiego gatunku. Lindquist i wsp. wykazali *in vitro* wzajemne oddziaływanie między białkiem prionowym a molekularnymi białkami „opiekuńczymi” i uważają, że one – zarówno klasyczne, jak i substratowo-swoiste, takie jak np. białko X odgrywają rolę w przemianie prionów z ich postaci rozpuszczalnej w nierozpuszczalną, tworzącą wywołując chorobę agregaty w mózgu. Welch i Gambetti (27) omawiając prace Lindquista i wsp. przytaczają ich rozważania, dotyczące mechanizmów powodujących, że białka „opiekuńcze” uważane za redukujące agregację białka w komórce, mogą w pewnych sytuacjach prowadzić do takiej agregacji i tworzenia się nierozpuszczalnych włókien amyloidowych.

**Nowa choroba świń wywołana przez cirkowirus, PCV (porcine cirkovirus).** Określa się ją jako podłęczeniowy syndrom wielonarządowego wyniszczenia PMWS (postweaning multisystemic wasting syndrome). Stwierdzono go po raz pierwszy w Kanadzie w 1991 r. a następnie w USA, Francji, Hiszpanii, Danii i Płn. Irlandii (3). Choroba występuje głównie u odłączonych prosiąt, powoduje znaczne straty, a objawia się zaburzeniami ze strony układu oddechowego, żółtaczką, opóźnieniem wzrostu (13), a także anemią, zanikami mięśni, słabą kondycją przy zachowywanym apetycie (25). We Francji na chorobę tę, określaną tam jako wyniszczająca choroba prosiąt, PWD (piglet wasting disease), zapadają głównie prosięta w krytycznym wieku 8-13 tygodni, wśród objawów depresji, zaniku mięśni, biegunki i/lub zaburzeń oddechowych (17); prowadzi to do śmierci w ciągu 2-8 dni, chociaż około 50% chorych zwierząt może przeżyć mimo słabej kondycji nawet kilka tygodni; śmiertelność w krytycznym okresie wynosi przeciętnie 18%, jednak w pewnych grupach prosiąt sięgała 35%. W ciągu dwóch lat choroba wystąpiła w około 100 chlewniach.

W badaniu sekcyjnym oprócz śródmiąższowego zapalenia płuc i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych (limfadenopatia), zwłaszcza krezkowych (25) stwierdzić można zmiany w wielu narządach m.in. w wątrobie, nerkach, trzustce, skórze i mózgu (13); wyraźnie zaznaczone zmiany histopatologiczne tkanek limfatycznych to utrata limfocytów (lymphoid depletion) i powstawanie syncytiów.

Chorobę wywołuje cirkowirus zaliczany do nowej rodziny *Circoviridae* (należą do niej także wirus anemii kurcząt oraz wirus papuziej choroby dzioba i piór). Jest to bardzo mały dwudziestościenne bezotoczkowy wirus, średnicy 17 nm, posiadający jednołańcuchowy,

wy, kolisty (circular – stąd nazwa rodziny) genom DNA. Pierwszy taki zarazek izolowano w 1974 r. z trwale zakażonej ciągłej linii komórkowej nerki świni, PK-15 (pig kidney – 15). Badania serologiczne wykonane w wielu krajach dowodzą powszechnego jego występowania u świń, ale nie udało się dotąd wykazać jego roli w jakiegokolwiek chorobie tych zwierząt.

Ostatnio Allan i wsp. (3) wykonali badania porównawcze tego apatogennego cirkowirusa i szczepów izolowanych od chorych świń w Kanadzie, USA, Francji, Hiszpanii, Danii i Płn. Irlandii. Na podstawie wyników uzyskanych przy użyciu m.in. przeciwciał monoklonalnych oraz na podstawie analizy genomu badanych izolatów autorzy uważają, że te izolowane od chorych prosiąt stanowią II nowy typ cirkowirusa (1). Pierwotny apatogenny cirkowirus izolowany z ciągłej linii komórek nerki świni powinien być oznaczony jako I typ cirkowirusa. Ponieważ jest on bardzo rozpowszechniony w populacji świń, może mieć miejsce mieszane zakażenie obu typami, dlatego należy zachować ostrożność w interpretacji wyników PCR u chorych świń; konieczne jest pilne opracowanie typowo-swoistej serodiagnostyki (3).

## Piśmiennictwo

- Allan G. M., Mackie D. P., McNair J., Adair B. M., McNulty M. S.: Vet. Immun.-Immpath. 43, 357, 1994.
- Allan G. M., McNeilly F., Cassidy J. P., Reilly G. A. C., Adair B., Ellis W. A., McNulty M. S.: Vet. Microbiol. 44, 49, 1995.
- Allan G. M., Meehan B., Todd D., Kennedy S., McNeilly F.: Vet. Rec. 142, 467, 1998.
- Allan G., Meehan B., Todd D., Kennedy S., McNeilly F., Ellis J., Clark E. G., Harding J., Espuna E., Botner A., Charreyre C.: Vet. Rec. 142, 467, 1998.
- Banchereau J., Steinman R. M.: Nature 392, 245, 1998.
- Benoist C., Mathis D.: Nature 394, 227, 1998.
- Bonn D.: Lancet 352, 886, 1998.
- Bradbury J.: Lancet 352, 629, 1998.
- Dickman S.: Science 279, 1305, 1998.
- Francis T.: Ann. Int. Med. 39, 203, 1953.
- Goto H., Kawaoka Y.: Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 10224, 1998.
- Horton R.: Lancet 339, 922, 1992.
- Kennedy S., Allan G., McNeilly F., Adair B. M., Hughes A., Spillane P.: Vet. Rec. 142, 495, 1998.
- Klenerman P., Zinkernagel R. M.: Nature 394, 482, 1998.
- Larski Z.: Medycyna Wet. 54, 75, 1998.
- Larski Z.: Medycyna Wet. 54, 435, 1998.
- LeCann P., Albina E., Madec F., Cariolet R., Jestin A.: Vet. Rec. 141, 660, 1997.
- Loeffler I. J. P.: Lancet 348, 1703, 1996.
- McMichael A. J.: Nature 394, 421, 1998.
- Mizak B.: Magazyn Wet. nr 7, 125, 1998.
- Nagy Z.: Nature Biotechnol. 16, 237, 1998.
- Paltrinieri S., Cammarata Parodi M., Cammarata G., Mambretti M.: J. Vet. Med. B 45, 151, 1998.
- Porterfield J. S., Cardoso M. J.: Host range and tissue tropisms – antibody dependent mechanisms, w: Concepts in viral pathogenesis, 117, red. A. L. Notkins, M. B. A. Oldstone, Springer-Verlag, New York 1984.
- Qi Y., Staerz U. D.: Nature Biotechnol. 16, 271, 1998.
- Segales J., Sitjar M., Domingo M., Dee S., Del Pozo M., Noval R., Sacristan C., De las Heras A., Ferro A., Latimer K. S.: Vet. Rec. 141, 600, 1997.
- Van Parijs L., Abbas A. K.: Science 280, 243, 1998.
- Welch W. J., Gambetti P.: Nature 392, 23, 1998.
- Zhao Z. S., Granucci F., Yeh L., Schaffer P. A., Cantor H.: Science 279, 1344, 1998.

Adres autora: prof. dr hab. Zdzisław Larski, Kortowo, bl. 105, 10-957 Olsztyn