

3. Bruns M., Frenzel B., Welland F., Straub O. C.: Zentbl. Vet. Med. 25, 437, 1976.
4. Dickinsohn A. G., Stamp J. T., Renwick C. C., Rennie J. C.: J. comp. Path 78, 3, 1968.
5. Enczew S.: Acad. Bulg. Sci. 16, 441, 1963.
6. Fenner R.: Intervirology 7, 61, 1976.
7. Field E. J.: J. med. Gen. 13, 479, 1976.
8. Gajdusek D. C.: Science 197, 943, 1977.
9. Gudnadottir M., Palsson P. A.: Immunology 93, 1116, 1965.
10. Gudnadottir M., Palsson P. A.: J. infect. Dis. 115, 217, 1967.
11. Haase A. T., Stowring O., Narayan D., Griffin D. E., Price D.: Science 195, 175, 1977.
12. Harter D. H., Axel R., Burny A., Gulati S., Schlom J., Spiegelman S.: Virology 52, 287, 1973.
13. Hotchin J.: Curr. Top. Microbiol. Immun. 40, 33, 1967.
14. Hunter G. D., Millson G. C.: Recent Advances in Clinical Virology. Ed. A. P. Waterson, Edinburgh, 1977, s. 61.
15. Lin F. H., Thormar H.: Virology. 7, 582, 1971.
16. Martin W. B., Scott F. M., Chapp J. M., Angus K. W. C., Norval M.: Nature 264, 183, 1976.
17. Narayan O., Griffin D. E., Chase J.: Science 197, 376, 1977.
18. Nathanson N., Panitch H., Palsson P. A., Petursson G., Georgsson G.: Lab. Invest. 35, 444, 1976.
19. Nussbaum R. E., Henderson W. M., Pattison I. H., Eickcock N. V., Davies D. C.: Res. vet. Sci. 18, 49, 1975.
20. Palsson P. A.: VIII Conf. OIE Reg. Commiss. Eur. Hamburg, 4-7 July, rap. 203, 1976.
21. Pattison I. H., Hoare M. N., Watson W. A.: Vet. Rec. 90, 465, 1972.
22. Perk K., Michalides R., Spiegelman S., Schlom J.: J. nat. Cancer Inst. 53, 131, 1974.
23. Scolnick E., Rands E., Aaronson S. A., Todaro G. J.: Proc. Nat. Acad. Sci. 67, 1789, 1970.
24. Sigurdsson B., Palsson P. A., Grimsson H. J.: Neuropath. exp. Neurol. 16, 389, 1957.
25. Sigurdsson B., Palsson P. A., Bogaert L.: Acta neuropath., Berlin 1, 343, 1962.
26. Terpstra C., Boer de G. F.: Arch. ges. Virusforsch. 43, 53, 1973.
27. Thormar H., Sigurdardottir B.: Acta path. microbiol. scand. 55, 180, 1962.
28. Thormar H.: Res. vet. Sci. 6, 117, 1965.
29. Watson W. A.: VIII Conf. OIE Reg. Commiss. Eur. Hamburg, 4-7 July, rap. 201, 1976.

Adres autora: prof. dr Marian Truszczyński, ul. Partyzantów 37, 24-100 Puławy.

LUDMILA BASSALIK-CHABIELSKA, H. ZOFIA RYNIEWICZ

Genetyczna odporność zwierząt na niektóre choroby zakaźne

Cz. II. Genetyczna odporność myszy na chorobę wirusową Friend

Z Instytutu Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu

Dobrze poznanym modelem chorób, na które wrażliwość jest kontrolowana wieloma genami, jest choroba wirusowa Friend, wywołująca u myszy białaczkę. Choroba wywołana przez wirus Friend u osobników wysoce wrażliwych nosi nazwę erytroleukemii. Wirus zakaża i namnaża się we wczesnych, w tym przypadku, komórkach linii erytroidalnej. Głównym symptomem choroby wirusowej Friend jest gwałtowna proliferacja komórek śledziony. Bardzo szybko po wprowadzeniu dużej dawki wirusa do wrażliwego żywiciela zaczyna się rozrost i powiększenie śledziony, przy czym proces ten trwa od sześciu do ośmiu dni z okresem podwojenia, wynoszącym około 1,6 dnia. Pod koniec drugiego tygodnia proliferacja komórek śledziony ustaje, zwierzęta padają dopiero po czterech tygodniach. W przebiegu choroby wyróżnia się dwie fazy: fazę wirusologiczną, charakteryzującą się szybkim rozrostem śledziony oraz fazę immunologiczną, podczas której spada szybkość proliferacji komórek śledziony. Złożony charakter choroby polega również na tym, że można wyeliminować z populacji wirusa zdolność indukowania specyficznej erytroleukemii. Eliminację tę osiąga się przez wielokrotne pasażowanie wirusa przez niektóre odporne zwierzęta. Wirus po pasażach traci zdolność indukowania białaczki erytroidalnej, natomiast indukuje klasyczną białaczkę limfatyczną. Istnieje prawdopodobieństwo, że do wywołania białaczki erytroidalnej konieczna jest jednoczesna obecność przynajmniej dwóch różnych populacji wirusa

(ryc. 1). Myszy genetycznie odporne posiadają komórki erytropoietyczne, ulegające transformacji pod wpływem kompleksu wirusów Friend (FV), jednakże są one chronione przez specjalne komórki efektorowe, odpowiedzialne za odrzucanie na terenie szpiku kostnego klonów własnych komórek. Komórki efektorowe różnią się szeregiem właściwości od limfocytów T i B. Są to zależne od szpiku kostnego komórki M i makrofagi. Komórki M, które stają się aktywne po trzech tygodniach od urodzenia myszy, rozpoznają antygeny zgodności tkankowej (Hh) występujące normalnie na wczesnych komórkach hemopoietycznych. Ekspresja niektórych antygenów Hh jest zwiększona wielokrotnie na komórkach przetransformowanych przez FV. Wydaje się możliwym, że komórki M myszy odpornych odrzucają komórki przetransformowane. Ponadto wyniki doświadczeń wskazują, że komórki M przeciwdziałają supresji przez FV ko-



Ryc. 1. Postulowany skład standardowego preparatu wirusa Friend (wg 4)

Objaśnienia: FV=kompleks wirusów Friend; SFFV=wirus wywołujący ogniska w śledzionie (wirus defektywny, wymagający dla dojrzwienia wiriona obecności innego wirusa); LLV=wirus białaczki limfatycznej (wirus, prawdopodobnie kompleksowy, aktywujący SFFV, indukujący u zwierząt o niektórych genotypach białaczkę limfatyczną, wykazujący znacznie szerszy zakres specyficzności tkankowej niż SFFV).

mórek T i B. FV w warunkach *in vitro* obniża proliferację limfocytów T i B spowodowaną czynnikami mitogennymi. Spadek proliferacji występuje w przypadku komórek myszy wrażliwych na FV *in vivo*. Supresyjne działanie FV na mitogenezę limfocytów jest kontrolowane właściwościami genetycznymi gospodarza. Komórki śledziony, szpiku kostnego oraz grasicy pochodzące ze szczepów myszy BALB/c wrażliwych *in vivo* na białaczkę indukowaną FV, są w warunkach *in vitro* wrażliwe na supresyjne działanie FV. Odwrotnie, te same komórki pochodzące ze szczepów myszy C57BL/6 odpornych na erytroleukemię Friend były *in vitro* odporne na immunosupresję przez FV (2).

Istnieje możliwość, że za supresją odpowiedzi immunologicznej są bezpośrednio odpowiedzialne nie wirusy, lecz komórki białaczkowe. Kumar i wsp. (3) uważają, że przetransformowane pod wpływem FV komórki T obniżają odpowiedź limfocytów T i B na substancje mitogenne. Komórki M natomiast regulują liczbę i funkcję komórek T. Ani limfocyty dzielące się w odpowiedzi na substancje mitogenne, ani supresorowe komórki T, nie są nosicielami genetycznej odporności lub wrażliwości na FV. Genetyczna odporność na FV jest najprawdopodobniej funkcją komórek M, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Zestaw genów kontrolujących wrażliwość na kompleks wirusów Friend przedstawiono w tab. 1.

Tab. 1. Geny kontrolujące wrażliwość na wirusy wywołujące białaczkę (wg 4)

Gen	Działanie na	Badany system
Fv-2	wirusy (SFFV) składające część składową kompleksu wirusów Friend, porażające ogniska w śledzionie	wirus Friend
W, Sl, f	komórki hemopoetyczne (chłedzionne anemia)	wirus Friend
Fv-1	wirus wspomagający „helper” (LLV) składający część składową kompleksu wirusów Friend	wirus Friend występujący w warunkach naturalnych MuLYs
Rgr-1 (H-2)	odporność immunologiczna na ogniska związane z wirusami	wirus Grosz 8/F-L wirus Friend Radly wirus raka gruczołu młokowego

Pierwszym ważnym genem kontrolującym fazę wirusologiczną choroby Friend jest locus Fv-2. Gen Fv-2 znajduje się w liniowej grupie genów II (a więc nie jest on związany z genami zgodności tkankowej, H-2, występującymi w grupie IX). Istnieją dwa allele locus Fv-2, przy czym wszystkie myszy kojarzone wsobnie (inbred) są homozygotyczne dla któregoś z nich. Wyróżniono allel wrażliwości (Fv-2^s) i allel odporności (Fv-2^r). Allel wrażliwości ma charakter dominujący, w związku z czym zwierzęta homozygotyczne i heterozygotyczne pod względem wrażliwości są nie do odróżnienia.

Odporność wywołana genem Fv-2^r jest w zasadzie absolutna. Zwierzęta homozygotyczne w stosunku do allelu Fv-2^r (myszy C57BL/6 i C58) nie wykazują zupełnie ognisk zapalnych w śle-

dzionie po zakażeniu wirusem, są one jednak tylko względnie odporne na immunosupresję wywołaną przez FV. Gen Fv-2 kontroluje składnik SFFV wirusa Friend, nie działa zupełnie na składnik LLV. Druga klasa genów wpływających na reakcję żywiciela na wirus Friend kontroluje dziedziczną anemię. Do grupy tej należą geny W, Sl i f. Ponieważ klasyczna choroba wirusowa Friend jest wysoce specyficzna w stosunku do tkanki erytroidalnej, można było oczekiwać, że geny wpływające na dojrzewanie komórek erytroidalnych, wpłyną również na przebieg choroby.

Ważnym genem dla choroby Friend jest gen Fv-1. Kontroluje on odpowiedź żywiciela na wirus „helper”, składnik wirusów Friend oznaczony symbolem LLV. Współzakażenie LLV i SFFV umożliwia dojrzewanie wirusa SFFV. Gen Fv-1 występuje w dwóch postaciach allelicznych, które pierwotnie oznaczono jako Fv-1^s (allel wrażliwości) i Fv-1^r (allel odporności). Symbole te jako nieodpowiednie zastąpiono następnie symbolami Fv-1^a i Fv-1^b. Wymienione allele różnią się wpływem na proliferację różnego typu wirusów wspomagających „helper”. Składnik „helper” wirusa Friend może być N-tropiczny, B-tropiczny i NB-tropiczny. Tropizmy wirusów określa się na podstawie ich interakcji z genotypem żywiciela w locus Fv-1. Na przykład zwierzęta homozygotyczne pod względem genotypu Fv-1^a można zakażać wirusami N-tropicznymi, zwierzęta homozygotyczne dla allelu Fv-1^b można zakażać wirusem B-tropicznym, nie dadzą się one jednak zakażać wirusami N-tropicznymi. Trzeci typ składnika „helper” jest NB-tropiczny. Uzyskuje się go po wymuszonym pasażu wirusów N- lub B-tropicznych poprzez komórki Fv-1^{b/b} lub Fv-1^{a/n} nieodpowiedniego żywiciela. Nabyty tropizm NB ujawnia się jako niewrażliwość na potencjalną barierę, którą stwarza gen Fv-1.

Nie ustalono dotychczas w genomie myszy miejsca genu Fv-1. Wiadomo, że segreguje się on niezależnie od Fv-2 i również od H-2. Należy tu podkreślić, że w systemie Fv-1 cechą dominującą u myszy heterozygotycznych jest odporność. Jest to zjawisko odwrotne niż w systemie Fv-2, gdzie cechą dominującą jest wrażliwość. Odporność uzależniona od genu Fv-1 jest względna. Można ją zobrazować krzywą miareczkowania wirusa na podstawie występowania wirusa na podstawie występowania ognisk w śledzionie. Wirus N-tropiczny miareczkowany u myszy homozygotycznej dla Fv-1^a wykazuje reakcję jednoderzeniową, natomiast ten sam wirus miareczkowany u myszy heterozygotycznej lub homozygotycznej dla allelu Fv-1^b wykazuje reakcję wieloderzeniową. Odwrotne wyniki uzyskuje się z wirusem B-tropicznym. Zwierzęta homozygotyczne dla Fv-2^r nie wykazują ognisk w śledzionie niezależnie od ich typu Fv-1. Zwierzęta heterozygotyczne dla Fv-1 są stosunkowo odporne na wirusy N- i

B-tropiczne. W komórkach odpornego typu Fv-1 są zablokowane ostatnie stadia cyklu rozwojowego wirusów. Blokada ta polega na braku integracji prowirusowego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) do DNA komórkowego (1).

Sprawdzono również, że wrażliwość na wirusy białaczek zależy od locus Rgv-1 (Resistance to Gross Virus), części rejonu kompleksu H-2, przy czym H-2^k warunkuje względną wrażliwość wszystkich wirusów. Sugeruje to, że wpływ Rgv-1 na różne wirusy leukemii zależy od pojedynczego genu.

Locus Rgv-1 znajduje się w systemie H-2 w pobliżu obszaru H-2^k lub Ir-1 (geny odpowiedzi immunologicznej). Zastanawiano się czy Rgv-1 jest identyczny z Ir-1, względnie z częścią Ir-1. Wydawało się to możliwe, gdyż zwierzęta wrażliwe na wirusy w związku z typem Rgv-1 wytwarzają mniej przeciwciał niż zwierzęta odporne. Ponadto, zwierzęta heterozygotyczne są fenotypowo pośrednie. Przeciwnie tej hipotezie przemawiały jednak następujące obserwacje. Uzyskano dwa kongeniczne szczepy myszy, jeden oznaczony BALB/c posiadający allel H-2^d, drugi oznaczony BALB.B posiadający allel H-2^b. U zwierząt obu szczepów zakażonych dużą dawką wirusa oznaczono w komórkach śledziony antygen FMR (Friend, Moloney, Rauscher antygen). Antygen ten u zwierząt obu szczepów osiągnął w tym samym czasie to samo maksimum. Podczas pierwszych dwóch tygodni choroby nie zaobserwowano żadnych różnic w poziomie antygeny FMR, jednakże w następnym czasie u zwierząt wrażliwych w związku z locus Rgv-1, antygen FMR zanika prawie całkowicie, podczas gdy u zwierząt stosunkowo odpornych

ze względu na genotyp Rgv-1, poziom antygeny FMR pozostaje wysoki.

Na podstawie tych obserwacji można postawić hipotezę, że mechanizm, dzięki któremu Rgv-1 kontroluje wrażliwość względnie odporność zwierząt na wirusy, jest następujący: zwierzęta należące do obu typów Rgv-1 są jednakowo zdolne do wytwarzania przeciwciał w stosunku do FMR. Jednakże przeciwciała te nie chronią zwierząt wrażliwych H-2^a, które tracą antygen, zabijają natomiast komórki rakowe u zwierząt stosunkowo odpornych H-2^b, u których antygen utrzymuje się na wysokim poziomie.

Wrażliwość na chorobę byłaby w tym przypadku związana z utratą specyficzności antygenowej FMR. Utracie antygeny FMR towarzyszy utrata antygenów związanych z locus K, mieszczącym się w H-2. Przedyskutowano cztery typy genów kontrolujących białaczkę powodowaną wirusem Friend. Niewykluczone, że lista tych genów ulegnie jeszcze zwiększeniu. Niezależnie od tego, czy u myszy rozwój białaczki wywołanej wirusem Friend zależy od czterech czy większej liczby genów, jest on już obecnie przykładem, jak dalece odporność na chorobę jest skomplikowanym genetycznie problemem. Znajomość zespołu genów, od których zależy odpowiedź immunologiczna żywiciela jest jedynie drobnym fragmentem informacji potrzebnej do przewidywania przebiegu choroby (4).

Piśmiennictwo

1. Jolicœur P., Baltimore D.: Proc. natn. Acad. Sci. USA 73, 2236, 1976.
2. Kumar V., Bennett M.: J. exp. Med. 143, 713, 1976.
3. Kumar V., Caruso T., Bennett M.: J. exp. Med. 143, 728, 1976.
4. McDevitt H. O., Landy M.: Proc. Inter. Conf. Brook. Lodg. Augusta, Michigan USA, 1972.

Adres autora: prof. dr Ludmiła Bassalik-Chabielska, ul. Brzozowa 10/3, 00-286 Warszawa.

KRAHOWSKA S., WALLACE A. L., RINGLER S. S., KOESTNER A.: Ocena poziomu i funkcji limfocytów B u gnotobiotycznych psów. (Evaluation of lymphocyte B levels and functions in gnotobiotic dogs). Am. J. vet. Res. 39, 1881—1883, 1978 (12).

W badaniach przeprowadzonych na 8 gnotobiotycznych i 8 normalnych psach przeprowadzono ocenę stanu ilościowego i czynnościowego limfocytów B oraz oznaczono stężenie immunoglobulin klasy IgM, IgG i IgA w surowicy krwi. Poziom immunoglobulin poszczególnych klas określono metodą elektroforezy, immunoelektroforezy i immunodifuzji radialnej. U gnotobiotycznych psów stężenie białka całkowitego w surowicy wynosiło 5.45 ± 0.7 g/dl, albumin 2.98 ± 0.05 g/dl, alfa globulin 1.21 ± 0.03 g/dl, beta globulin 0.88 ± 0.04 g/dl, gama globulin 0.39 ± 0.03 g/dl, IgG 415.0 ± 43 mg/dl, IgM 107 ± 13 mg/dl. W porównaniu do grupy kontrolnej występował statystycznie znamienny wzrost poziomu białka całkowitego, beta i gama globulin i IgG u normalnych zwierząt. Niskie wartości tych parametrów w surowicy psów gnotobiotycznych wiązały się z brakiem stymulacji antygenowej limfocytów B.

G.

GRIFFIN R. M.: Wrażliwość in vitro na dimetridazol krętków wywołujących dysenterię świń. (Sensitivity in vitro to dimetridazol of treponemas associated with swine dysentery). Vet. Rec. 104, 73—74, 1979 (4).

Minimalne stężenie hamujące dimetridazolu określono dla 55 szczepów Treponema hyodysenteriae, które

wyizolowano od prosiąt z 41 stad chorych na dysenterię. Szczepy badane izolowano w okresie 1974—1977 r. Dla wszystkich badanych szczepów T. hyodysenteriae minimalne stężenie hamujące nie przekraczało 5.0 mcg/ml. Różnice w wartościach minimalnego stężenia hamującego obserwowane między szczepami izolowanymi od prosiąt w różnym okresie czasu nie były statystycznie znamienne.

G.

LARSEN A. B., MILLER J. M.: Zakażenie gruczołu mlekowego krów Mycobacterium paratuberculosis. (Mammary gland exposure of cows to Mycobacterium paratuberculosis). Am. J. vet. Res. 39, 1972—1974, 1978 (12).

Sześć krów w okresie pierwszego miesiąca laktacji zakażono do przewodów strzykowych hodowlą Mycobacterium paratuberculosis. Prątki Johnego izolowano z mleka zakażonych ćwiartek wymienia w okresie 80 dni po zakażeniu. U 2 krów 5 tygodnia po zakażeniu, u 3 po 12 tygodniach po zakażeniu rozwinęła się nadwrażliwość na joninę. Zakażenie stymulowało produkcję przeciwciał wiążących dopełniacz, których miano 4 tygodnia wynosiło 1:64. M. paratuberculosis występował w tkance zakażonego gruczołu mlekowego po 20 i 72 godz. po zakażeniu oraz w nadwymieniowych węzłach chłonnych 5 z 6 zakażonych krów. Ponadto M. paratuberculosis występował w jelicie jednej zakażonej krowy.

G.