

PATOLOGIA I TERAPIA

JANUSZ A. MADEJ
Wrocław

Polietiologia białaczki limfatycznej bydła

Białaczka limfatyczna bydła może być wyindukowana przez wiele czynników leukemogennych, najczęściej o właściwościach immunosupresyjnych, co z kolei determinuje istnienie kilku teorii nowotworzenia. Próby ujednoczenia teorii onkogenezy dokonał Klimek (15, 16). Określił on nowotwór jako strukturę dysypatywną (rozpraszającą), samoregulującą się w organizmie i w oparciu o zjawiska termodynamiczne ujednoczył wszystkie dotychczasowe teorie nowotworzenia. Teoria ta, niewątpliwie interesująca, nie wydaje się być uniwersalną. Wykazano bowiem, że na ogół nie ma pojedynczych przyczyn indukujących większość nowotworów, jak również udowodniono, że ten sam czynnik może wywołać różne rodzaje nowotworów i odwrotnie, ten sam nowotwór mogą indukować różne czynniki onkogenne (4, 23, 30).

Do czynników (n) leukemogennych u bydła obecnie zalicza się (20): n_1 — czynniki genetyczne, n_2 — czynniki chemiczne, n_3 — czynniki fizyczne i n_4 — czynniki biologiczne (głównie leukemowirus). W związku z tym, że czynniki te mogą występować zarówno pojedynczo jak i łącznie, np. $n_1 + n_2$, $n_2 + n_3 + n_4$ powstaje 15 możliwości zaindukowania białaczki u bydła.

Udział czynników fizycznych (n_2) i czynników chemicznych (n_3) w procesie leukemogenezy przedstawiono we wcześniejszej pracy (20). W niniejszym opracowaniu postanowiono zilustrować rolę czynników genetycznych (n_1) oraz czynników biologicznych (n_4) w powstawaniu białaczki.

Czynniki biologiczne (n_4)

Wśród czynników biologicznych główną rolę w białaczce limfatycznej u bydła odgrywa leukemowirus RNA typu C — wirus BLV (bovine leukemia virus), należący do egzowirusów z rodziny *Retroviridae* (24). Istnieją trzy sposoby wnikiwania leukemowirusa do organizmu zwierzęcia, tj:

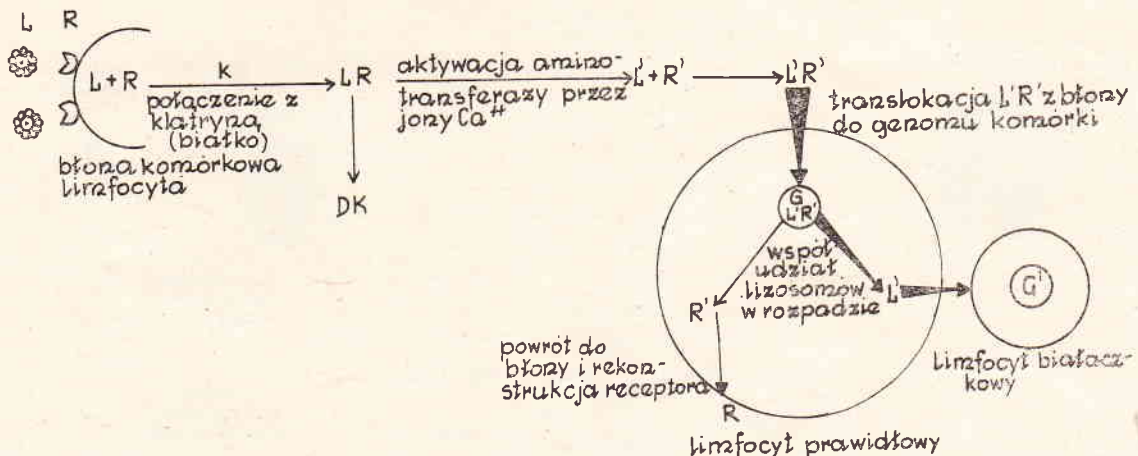
1 — transmisja genetyczna (obecność genomu wirusa w gamecie zakażonego zwierzęcia) — czynnik a_1 ,

2 — transmisja pozioma lub pionowa (wirus BVL) — czynnik a_2 oraz

3 — transmisja pozioma lub pionowa przez przeniesienie żywej komórki (transplantacja) — czynnik a_3 .

W związku z tym, że czynniki te mogą występować zarówno pojedynczo, jak i łącznie, np. $a_1 + a_2$, $a_2 + a_3$, powstaje 7 możliwości transmisji wirusa do komórki.

Reakcję wiązania wirusa BLV (liganda?) z receptorem błonowym limfocyta prawidłowego u bydła, w oparciu o podjednostkę regulatorową i podjednostkę efektorową, przedstawiono we wcześniejszej pracy (21) oraz na ryc. 1. Na rycinie tej zilustrowano także pełną ewolucję kompleksu ligand-receptor (LR) z powierzchni do genomu limfocyta aż do momentu transformacji go w komórkę białaczkową. Wiadomo bowiem, że struktura molekularna powierzchni komórki podlega „kierownictwu” genomu, w



Ryc. 1. Reakcja wiązania wirusa BLV (liganda?) z receptorem błonowym limfocyta oraz ewolucja kompleksu LR w genomie komórki

Objaśnienia: L — stężenie (ilość) liganda BLV. R — stężenie receptora, k — stała szybkość powstawania kompleksu LR, LR — stężenie kompleksu liganda z receptorem, L — nowy stan, w jakim znalazł się ligand, R' — nowy stan, w jakim znalazł się receptor. L' R' — stężenie kompleksu liganda z receptorem w nowym stanie, G — genom komórki prawidłowej, G' — genom komórki nowotworowo stransformowanej, OK — pierwsza odpowiedź immunologiczna komórki.

którym to zjawisku uczestniczą cAMP i cGMP. Stąd też uważa się, że zaburzenia w oddziaływaniu pomiędzy receptorami błonowymi i jądrem komórki mogą prowadzić do niekontrolowanych podziałów i proliferacji nowotworowej.

Onkogenne RNA — wirusy indukują nowotwory, które produkują TSTA (tumor specific transplantation antigen), a więc nowy antygen swoisty tylko dla komórki nowotworowej. Obecność TSTA wywołuje odpowiedź immunologiczną organizmu zbliżoną do odpowiedzi komórkowej na antygeny zgodności tkankowej. Podobnie wniknięcie wirusa BLV do wnętrza komórki limfatycznej może wywołać szereg reakcji immunologicznych skierowanych przeciwko temu wirusowi (22). Dlatego też rozpatrując wirus BLV jako główny czynnik etiologiczny białaczki bydła należy stwierdzić, że rozwój procesu nowotworowego może być uwarunkowany z jednej strony ilością i zjadliwością (wirulencją) leukemowirusa, z drugiej zaś swoistą odpornością (immunitet) i nieswoistą opornością (rezystencją) organizmu żywiciela. Zależność tę można przedstawić przy pomocy wzoru:

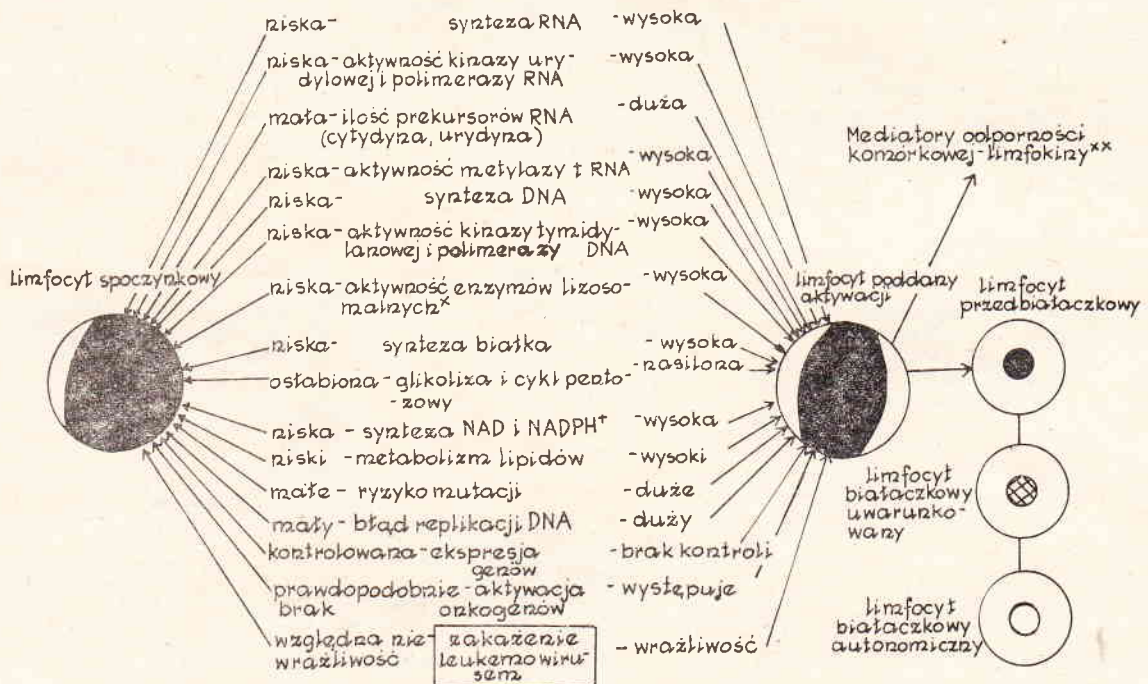
$$B = f(l_w, z, o, r) = \frac{l_w \cdot z}{o \cdot r}$$

gdzie B — funkcja zmiennych l_w, z, o i r , ilustrująca powstanie białaczki, l_w — liczba (ilość) wirusa BLV, z — zjadliwość (wirulencja) wirusa BLV, o — odporność swoista (immunitet)

organizmu żywiciela i r -rezystencja (oporność) nieswoista organizmu żywiciela.

Funkcja B ilustruje proporcje między ilością wirusa BLV i jego zjadliwością a odpornością i rezystencją organizmu żywiciela z drugiej strony. W sytuacji, gdy licznik z przedstawionego wzoru jest równy lub większy od mianownika ($l_w \cdot z \geq o \cdot r$) należy oczekiwać powstania białaczki, natomiast w sytuacji, gdy mianownik jest wyższy od licznika ($o \cdot r > l_w \cdot z$) to do rozwoju nowotworu prawdopodobnie nie dojdzie. Zatem im wartość funkcji B jest mniejsza, tym prawdopodobieństwo indukcji białaczki jest mniejsze. Dlatego też z opisanego wzoru wynika, że powstanie białaczki limfatycznej u bydła może być uwarunkowane w stopniu wprost proporcjonalnym od ilości i zjadliwości wirusa BLV, zaś odwrotnie proporcjonalnie od odporności swoistej (immunitet) i rezystencji (oporności nieswoistej) organizmu żywiciela. W tej fazie rozwoju białaczki odpowiedź immunologiczna jest nieadekwatna do potencjału proliferacyjnego populacji nowotworowej.

Na ryc. 2 przedstawiono prawdopodobieństwo transformacji limfocyta prawidłowego w kierunku limfocyta białaczkowego u bydła z jednoczesnym zobrazowaniem możliwości wzajemnych powiązań między aktywacją — i limfoproliferacją a leukemogenezą. Punktem wyjścia dla tych rozważań jest przedstawienie różnic w gotowości do ewentualnej transformacji między limfocytym spoczynkowym a limfocytym



Ryc. 2. Aktywacja- i limfoproliferacja oraz możliwości powiązań z leukemogenezą

Objaśnienia: x — dedydrogeaza glukozy-6-fosforanowa, dehydrogenaza mleczanowa, dehydrogenaza jabłczanowa, rybonukleaza, sulfataza arylowa, beta glukofofosfataza, beta-glukuronidaza, glicero-2-fosfataza, fosfataza, kwaśna, beta-glukozydaza, fosfomonoesteraza, xx — interferon (blokuje reprodukcję wirusa), limfotoksyna (powoduje śmierć komórki), inhibitory wzrostu (hamują proliferację komórek), MIF — MAF (obniżają ruchliwość i zmieniają metabolizm makrofagów).

poddanym aktywacji. Wiadomo, że zdolność limfocyta do przekształceń połączona jest ze zdolnością do zmian intensywności przemian wewnątrzkomórkowych. Stąd wynikają różnice metabolizmu limfocytów spoczynkowych i poddanych aktywacji. Osłabienie zdolności limfocytów do aktywacji to następowe obniżenie obronności ustroju. Osłabienie tej zdolności spotyka się głównie przy nowotworach układu limfatycznego i układu RES (białaczki, mięsaki, ziarnica złośliwa).

Czynniki genetyczne (n_1)

Za genetycznym uwarunkowaniem powstawania białaczek, sprowadzającym zjawisko transformacji nowotworowej do mutacji somatycznej, przemawia występowanie ich razem z niektórymi wadami wrodzonymi, względnie także z innymi nowotworami. Wpływ czynników genetycznych w białaczce limfatycznej u bydła manifestuje się masowym występowaniem tej choroby tylko w pewnych liniach genetycznych, podczas gdy w innych liniach nie jest notowana.

Pomimo tych wiadomości dopiero najnowsze osiągnięcia w biologii wirusów onkogennych umożliwiają zrozumienie genetycznych podstaw procesu nowotworowego na poziomie molekularnym. Stało się to możliwe dzięki połączeniu w całość teorii wirusowej z udziałem czynnika genetycznego w indukcji nowotworowej. Dzięki hipotezie o utajonej transmisji prowirusa przez komórki potomne wiemy, że przenoszenie jego fragmentu może odbywać się przez wiele pokoleń (4).

1. Onkogeny retrowirusów i ich rola w leukemogenezie

Stwierdzono, że wirusy powodujące transformację nowotworową mają geny (onkogeny) niezbędne do zainicjowania tego procesu. W genomie onkogennych retrowirusów są obecne trzy geny oznaczone symbolami „gag”, „pol” i „env” (38, 40, 41). Gen „gag” koduje białko strukturalne wirusa zawierającego antygeny grupowo-swoiste, gen „pol” koduje odwrotną transkryptazę, a gen „env” białka wchodzące w skład otoczki wirusa. Oprócz wymienionych genów genom HTLV (human T leukemia virus) ma jeszcze jeden region zlokalizowany za genem „env”, oznaczony symbolem „pX” (42). Gen ten koduje białko o ciężarze cząsteczkowym 40.000 i jest prawdopodobnie genem transformującym.

Onkogeny indukują nowotwory zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, ale dotąd nie ustalono, czy są one przyczyną wszystkich nowotworów spontanicznych. Przyjmuje się bowiem, że onkogeny są obecne tylko w tych retrowirusach, które są zdolne do szybkiego indukowania nowotworów. Pozostałe retrowirusy indukujące no-

wotwory wolniej lub w mniejszym odsetku — nie zawierają onkogenów (13).

Onkogeny wykryto u retrowirusów indukujących niektóre białaczki i mięsaki. W białaczce limfatycznej B receptorowej wykryto onkogen „*abl*”, kodujący kinazę tyrozynową w błonie komórkowej, w erytroleukemii onkogen „*erb*”, który koduje białko podobne do receptora dla EGF (epidermal growth factor) w błonie komórkowej i błonach cytoplazmatycznych (9), w białaczce mieloblastycznej onkogen „*myb*” wiążący DNA w jądrze komórki (14), zaś w białaczce mielocytarnej onkogen „*myc*”, podobny do TCGF (T cell growth factor) kodujący białko w błonie komórkowej (28).

Niedawno wykryto gen *x-lor* (37) — long open reading frame in px-2,0 kb (kilobazy) — mRNA — w takich retrowirusach, jak HTLV-I (STLV-I) i HTLV-II (BLV). Gen ten powoduje powstanie odpowiednich białek o masie 42 i 38 K, umożliwiających transformację limfocyta prawidłowego w kierunku limfocyta białaczkowego u bydła i powstanie guzowatej formy tej choroby. Z genem tym związany jest także gen „*tat*”, kodowany przez mRNA (42).

2. Protoonkogeny

Genami homologicznymi do onkogenów wirusa są tzw. protoonkogeny (geny, które mogą wywoływać nowotwór — cellular oncogenes — c-„*onc*”) obecne w prawidłowych komórkach organizmu, niemniej w normalnych warunkach nie posiadających właściwości onkogennych (10). Różnice między genem onkogennym retrowirusowym a c-„*onc*” są minimalne. Wykazano np., że protoonkogeny z normalnych komórek człowieka w porównaniu z genem obecnym w komórkach raka pęcherza moczowego różnią się tylko jednym nukleotydem, co powoduje zmianę dwunastego aminokwasu w kodowanym przez protoonkogen białku z glicyny na walinę (3). Gen izolowany z komórek raka pęcherza moczowego jest także bardzo podobny do onkogeny „*ras*” z wirusa mięsaka szczurów (31).

Geny c-„*onc*” są, jak już wspomniano, homologiczne z onkogenami retrowirusa (viral „*onc*” — v-„*onc*”), które bardzo szybko wywołują nowotwór. A więc v-„*onc*” mają swoje odpowiedniki w DNA prawidłowej komórki, np. odpowiednikiem v-„*onc*” jest c-„*ras*” u szczurów. W retrowirusach zidentyfikowano około 20 v-„*onc*” odpowiedzialnych za rozwój nowotworów u ptaków, myszy, kotów i małp (8, 27, 33). Każdy v-„*onc*” retrowirusa powstaje przez rekombinacje i mutacje c-„*onc*” żywiciela.

Uważa się, że c-„*onc*” odgrywa także istotną rolę w fizjologii komórek, gdyż są skrzętnie przechowywane w procesie ewolucji oraz biorą udział w procesach odnawiania się i różnicowania komórek (3).

Zmiany w ekspresji onkogenu c-„onc” mogą być spowodowane chromosomową translokacją tego genu do locus immunoglobulinowego oraz wbudowaniem retrowirusa do genomu komórki w sąsiedztwie onkogenu i sądzi się, że są związane z leukemogenezą u ludzi i zwierząt (36). Zwiększona ekspresja różnych c-„onc” jest związana nie tylko z transformacją nowotworową, ale powstaje np. w życiu płodowym (wody płodowe, owodnia) oraz w łożysku (26). Ponadto wzmoczoną ekspresję c-„myc” i c-„myb” spotyka się we wczesnych etapach różnicowania prawidłowych komórek limfo- i mielopoetycznych, przy czym ich aktywność zanika w miarę dojrzewania (6) — ryc. 3.

Przedstawiona rycina ilustruje także rolę niektórych onkogenów w leukemogenezie. Otóż limfocyt prawidłowy może uzyskać onkogen albo od retrowirusa, albo przez mutację własnego genomu, poddanego wpływowi czynników rakotwórczych i leukemogennych (czynniki n_2 i n_3), np. promieniowaniu czy związkom chemicznym. Czynniki n_2 i n_3 o właściwościach leukemogennych mogą prawdopodobnie aktywować onkogen komórki, oddziałując nań zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio. Oddziaływanie bezpośrednie może wyrażać się poprzez np. indukcję mutacji punktowych lub translokację, a pośrednie — przez wpływ na geny regulatorowe (2). Jednocześnie należy podkreślić, że wbudowywanie genomu wirusowego do genomu komórki transformowanej jest wynikiem rekombinacji i następuje prawdopodobnie na zasadzie tworzenia się wiązań kowalencyjnych (2).

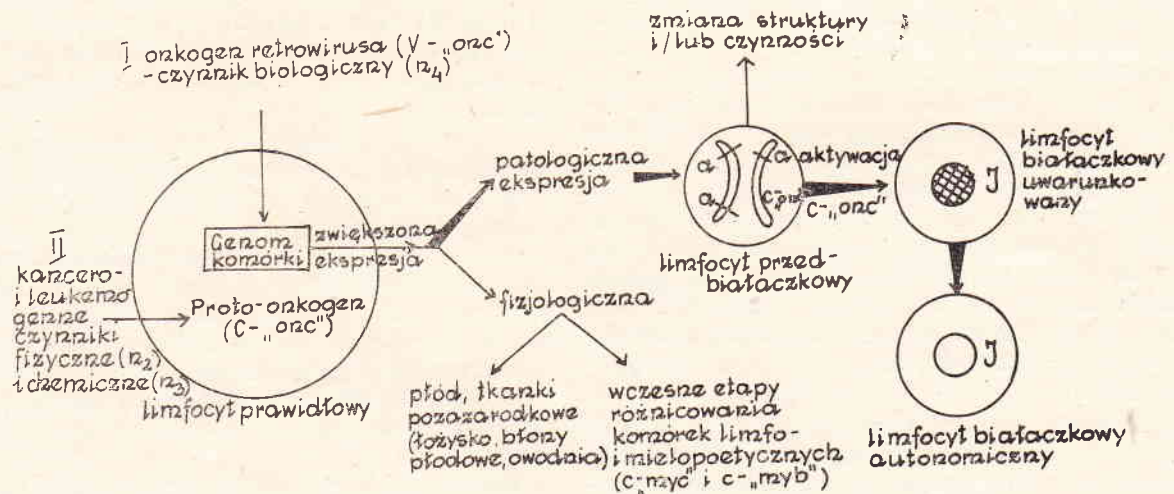
Leukemogeneza jest konsekwencją zaburzeń wzrostu i różnicowania się komórek, w których to procesach mają prawdopodobnie swój udział onkogeny (13). Niestety sam mechanizm leukemogenezy i udział w nim onkogenów nie został jeszcze w pełni wyjaśniony.

Patologia chromosomów a leukemogeneza

Aberacje chromosomowe mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem procesu nowotworowego. W białaczkach i chłoniakach spotyka się nieprawidłowości chromosomowe obejmujące ich inwersję, delecję i obustronną translokację (32, 33). Aberacje te wiążą się z charakterystycznymi złamaniami punktowymi, co sugeruje, że w miejscach tych złamań są obecne geny c-„onc”, które zostają uaktywnione wskutek reorganizacji chromosomowych, np. fuzji dwóch genów kodujących nowe białka (7, 43). Przykładem obecności chromosomowych onkogenów w pobliżu złamań chromosomów jest c-„myc” w chłoniaku Burkitta. Podobne translokacje chromosomu, jak u ludzi, spotyka się w plazmocytomie u myszy i dotyczą one chromosomów 6, 12 i 15 (29). Translokacja t 12:15 przyczyniła się do wykrycia genu na chromosomie 15, którym okazał się onkogen c-„myc” i w niej też opisano punkty pęknięć na obu chromosomach (26, 29). Uaktywnienie protoonkogenu daje kaskadę zmian molekularnych, a przy długim działaniu — być może inicjuje stan przednowotworowy lub nawet nowotworowy (33).

W dojrzałych prawidłowych limfocytach B i plazmocytomie c-„myc” jest transkrypcyjnie nieaktywny. Natomiast po zamknięciu go w locus immunoglobulinowym, wysoce aktywnym w tych komórkach, transkrypcja genu ulega pięciokrotnej zwwyżce (5). Ciągła aktywacja c-„myc” powoduje stałą replikację DNA i komórka staje się „nieśmiertelna” — cellular immortalization.

U ludzi translokacje chromosomowe opisano w chłoniaku Burkitta, ostrej białaczce limfoblastycznej B receptorowej, chłoniaku B typu nie-Burkitta, w chłoniaku limfoblastycznym



Ryc. 3. Niektóre onkogeny i ich rola w leukemogenezie u zwierząt

Objaśnienia: I, II — homologii, a — punkty złamania chromosomów (istnieje 17 miejsc dziedzicznie łamliwych, w tym 8 charakterystycznych dla białaczek), J — jądro komórkowe.

(35) i w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek T (12). Natomiast translokacje, z wytworzeniem hybrydowego białka, spotyka się w białaczce szpikowej ostrej i ostrej białaczce limfoblastycznej Ph¹ (Philadelphia) dodatniej (34). Jest to translokacja chromosomu 22 do ramienia długiego chromosomu pary 9.

Wśród aberacji chromosomowych u bydła białaczkowego Hare i wsp. (11) obserwowali hipo- i hiperdiploidalność, tetraploidalność oraz brak jednego chromosomu X u niektórych zwierząt. Sposzczenia te częściowo potwierdzili Żebrowski i wsp. (45).

Inne przykłady wskazujące na związek między leukemogenezą a zaburzeniami chromosomalnymi dotyczą delecji niektórych chromosomów lub odwrotnie — podwojenia chromosomu po jego rozdzieleniu (trisomii). Tego typu zmiany obserwuje się u ludzi w białaczce szpikowej (chromosom 5 — zawierający gen dla GM-CSF — granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) oraz ostrej białaczce (chromosom 8) — (35). Podobną trisomię opisano w chromosomie 7 w nowotworach u szczurów (19) oraz w białaczce u myszy w chromosomie 15 (17).

Obok protoonkogenów w chromosomach wykryto 17 miejsc dziedzicznie łamliwych (39), które mają charakter wyrwy, złamania lub przemieszczenia segmentu chromosomu (35). Osiem z siedemnastu znanych miejsc dziedzicznie łamliwych związanych jest ze złamaniami punktowymi typowymi dla białaczek i chłoniaków (1, 18). Istnieją ponadto tzw. miejsca konstytutywnie łamliwe (14), a ich liczba wynosi 51. Wśród tej liczby jest 20 miejsc, gdzie występują złamania punktowe chromosomów, typowe dla różnych białaczek i chłoniaków.

Uważa się, że aberacje chromosomowe mogą prowadzić do aktywacji onkogenów, jak również pewne kancerogeny są w stanie indukować określone aberacje chromosomalne (28). Takim przykładem mogą być pochodne antracenu i metylocholantrenu indukujące u szczurów białaczki i mięsaki, które to nowotwory charakteryzują się częstym występowaniem trisomii chromosomu 2 (25). Zmiany chromosomów spotykane w nowotworach są skutkiem przemieszczania się elementów genetycznych. Następstwem jest molekularny efekt kaskadowy i osłabienie stabilizacji genu, co może prowadzić do uzyskania przez komórkę „nieśmiertelności”, a w dalszej konsekwencji nawet do jej transformacji nowotworowej.

Badania właściwości molekularno-genetycznych retrowirusów onkogennych wymagają m.in. techniki klonowania DNA, ale już dzisiaj widoczny jest związek przyczynowy między tymi wirusami a określonymi typami białaczek. W tym kontekście mechanizm działania czynników onkogennych niewirusowych,

np. czynników n₂ i n₃, wymaga nowej analizy ze względu na ich wpływ na onkogeny i możliwość współdziałania z potencjalnymi wirusami leuko- i kancerogennymi.

Badania biologii nowotworów dostarczają licznych dowodów na złożoność i wieloetapowy charakter onkogenezy. Niemniej wiedza o przyczynach i mechanizmach nowotworowej transformacji komórek, pomimo znacznych postępów, jest nadal fragmentaryczna i pozostaje często w sferze lepiej lub gorzej udokumentowanych hipotez.

Piśmiennictwo

1. Arthur D. C., Bloomfield C. D.: *Blood* 61, 994, 1983.
2. Balmain A., Pragnell I. B.: *Nature*, Lond. 303, 72, 1983.
3. Bishop J. M.: *The Harvey Lectures*, Ser. 73, 137, 1984.
4. Busch H.: *The molecular biology of cancer*. Academic Press 1974, s. 512.
5. Campisi J., Gray H. E., Pardee A. B., Dean M., Sonenheim G. E.: *Cell* 36, 241, 1984.
6. Chen J. H.: *J. Virol.* 36, 162, 1980.
7. Croce C. M., Erikson J., Ar-Rushall A., Aden D., Nishikura K.: *Proc. natn. Acad. Sci. USA* 81, 3170, 1984.
8. Deul T. F., Huang J. S.: *Blood* 84, 951, 1984.
9. Downward J., Yarden Y., Mayes E., Seace G., Totty N., Stochwell P., Ullrich A., Schlesinger J., Waterfield M. D.: *Nature*, Lond. 307, 521, 1984.
10. Gallo R. C., Wong-Staal F.: *Blood* 60, 545, 1982.
11. Hare W. C. D., Tsu-Ju Yang, McFuly R. A.: *J. natn. Cancer Inst.* 38, 383, 1967.
12. Hayashi Y., Yamamoto K., Kojima S.: *New Engl. J. Med.* 314, 650, 1986.
13. Jakóbsiak M.: *Post. Biol. Kom.* 12, 234, 1985.
14. Klempnauer K. H., Gonda T. J., Bishop J. M.: *Cell* 31, 453, 1982.
15. Klimek R.: *Gin. Pol.* 54, 603, 1983.
16. Klimek R., Stupek S., Wacławik J.: *Gin. Pol.* 55, 153, 1984.
17. Klein G.: *Nature*, Lond. 294, 213, 1981.
18. Lebean M. M., Rowley J. D.: *Nature*, Lond. 308, 607, 1984.
19. Leven G., Mitelman F.: *Hereditas* 79, 156, 1974.
20. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 42, 259, 1986.
21. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 43, 70, 1987.
22. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 43, 722, 1987.
23. Marshall C. J., Rigby P. W. J.: *Cancer Surv.* 3, 184, 1984.
24. Mayer B.: *Pro Veterinario* 1, 2, 1986.
25. Mitelman F.: *Clin. Haematol.* 9, 195, 1980.
26. Müller R., Slaman D. J., Tremblay J. M., Clune M. J., Verma I. M.: *Nature*, Lond. 299, 640, 1982.
27. Nichuis A. W.: *Blood* 64, 949, 1985.
28. Ohno S., Yazaki A.: *Seand. J. Immun.* 18, 373, 1983.
29. Potter M.: *Surv. Synth. Path. Res.* 3, 499, 1984.
30. Radzikowski C.: *Zesz. nauk. UJ* 8, 92, 1981.
31. Robertson M.: *New Scientist* 9, 688, 1983.
32. Rowley J. D.: *Proc. natn. Acad. Sci. USA* 74, 5729, 1980.
33. Rowley J. D.: *Cancer Res.* 44, 3168, 1984.
34. Rupniewska Z. M., Rożynkova D., Kowal M.: *Post. Hig.* 38, 39, 1984.
35. Rupniewska Z. M., Kurowska M.: *Post. Biol. Kom.* 3, 165, 1987.
36. Salwa J.: *Post. Biol. Kom.* 2, 141, 1983.
37. Seiki M., Hattori S., Hirayama Y., Yoshida M.: *Proc. natn. Acad. Sci. USA* 80, 3618, 1983.
38. Sułowicz W.: *Wiad. lek.* 35, 1077, 1982.
39. Sutherland G. R., Jackey P. B., Baker E., Manuel A.: *Am. J. Hum. Genet.* 35, 432, 1983.
40. Weinberg R. A.: *Sci. Am.* 5, 102, 1983.
41. Weiss R. A., Marshall C. J.: *Lancet* 2, 1138, 1984.
42. Wong-Staal F., Gallo R. C.: *Nature*, Lond. 317, 395, 1985.
43. Yunis J. J.: *Science* 221, 227, 1983.
44. Yunis J. J., Soreng A. L.: *Science* 226, 1199, 1984. Puławy 16, 24, 1972.
45. Żebrowski L., Majewska H., Batko A.: *Biul. vet. Inst.*

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