

# medycyna weterynaryjna

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

Czasopismo poświęcone nauce i praktyce weterynaryjnej, założone w 1945 r. przez Wydział Weterynaryjny UMCS w Lublinie. Wydawane z pomocą finansową Polskiej Akademii Nauk, Komitetu Badań Naukowych oraz Ministerstwa Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej.

## REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST. Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA, prof. dr hab. Stanisław WOŁOSZYN, prof. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA — sekretarz naukowy.

Sekretarz redakcji:  
mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA

Sekretarz administracyjny:  
dr Krzysztof SZKUCIK

## RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Stanisław Cąkała, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zygmunt Ewy, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juszkiewicz, prof. dr hab. Stefan Kossakowski, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Władysław Lutyński, prof. dr hab. Józef Maleszewski, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Kazimierz Roslanowski, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Studzinski, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Marcin Szulec, prof. dr hab. Krzysztof Swieżyński, prof. dr hab. Stefan Tarczyński, prof. dr hab. Marian Tischner, doc. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzkiwicz.

## PATOLOGIA I TERAPIA

WALDEMAR DĄBROWSKI

### Zjawisko immunosupresji u ssaków a proces nowotworzenia

Katedra Immunologii i Mikrobiologii Wydziału Zootechnicznego AR,  
71-460 Szczecin, ul. Doktora Judyma 24

Wzajemne interakcje pomiędzy układem odpornościowym a procesem nowotworowym są u ssaków bardzo złożone. Podzielić je można na pośrednie i bezpośrednie. Pierwszy rodzaj oddziaływań polega na reakcjach nowotworu z innymi układami, np. nerwowym, hormonalnym, czy też krzepnięcia, które z kolei zwrótnie mogą modulować przebieg procesów odpornościowych. Zagadnienie to jest mało poznane ze względu na to, że wzajemne relacje układu odpornościowego, nerwowego i hormonalnego są zaledwie od kilku lat przedmiotem intensywnych badań (8).

W oddziaływaniach bezpośrednich sprawą zasadniczą jest rozpatrywanie tego zjawiska przede wszystkim w aspekcie pochodzenia nowotworu. W przypadku nowotworów wywodzących się z tkanki limfoidalnej, zmienne nowotworowo komórki ingerować mogą bezpośrednio w procesy nowotworowe. Wykazano, np. w przewlekłej białaczce limfatycznej patologiczne limfocyty B posiadają na swojej powierzchni receptory dla interleukiny 2 (IL 2). Substancja ta wydzielana jest przez limfocyty T i jest konieczna do różnicowania i funkcjonowania niektórych subpopulacji limfocytów T (1). Nadmierne wiązanie IL 2 przez nowotworowe limfocyty B prowadzi do powstania defektu odporności komórkowej (34).

Oddziaływania bezpośrednie podzielić można na oddziaływania swoiste i nieswoiste. Oddziaływania swoiste rozumieć należy jako oddziaływanie na układ odpornościowy komórki noszącej na swojej powierzchni antygeny rozpoznawane przez organizm jako obce (not self). Wyróżnia się kilka rodzajów antygenów. Nowotwory spontaniczne bądź też indukowane związkami karcinogennymi mają antygeny typu transplantacyjnego (tumor specific antigen) TSA, bądź TSTA (tumor specific transplantation antigen). Inną grupę stanowią natomiast antygeny typu embrionalnego, określane jako antygeny karcinoembrionalne. W przypadku nowotworów o etiologii wirusowej komórki noszą na powierzchni antygeny typowe dla wirusa (19). Od kilku lat prowadzone są intensywne badania mające na celu określenie roli onkogenów (c-onk) w procesie nowotworzenia. Geny te występują w każdej normalnej komórce. Wzbudzenie ich aktywności wskutek mutacji bądź zewnątrzpochodnymi onkogenami wirusowymi v-onc, prowadzić ma do nowotworzenia oraz powoduje pojawianie się na błonie komórkowej produktów białkowych tych genów, rozpoznawanych jako obce (6, 20, 39).

Jeśli komórki nowotworowe mogą mieć na swojej powierzchni tak wiele antygenów, to powstaje pytanie, dlaczego nie są one niszczone przez mechanizmy od-

pornościowe gospodarza? Przyczyny tego zjawiska są bardzo różne.

1. Ekspresja antygenowa. Stwierdzono, że stopień złośliwości może być związany z ekspresją antygenów. Formy bardziej złośliwe są jednocześnie słabiej antygenowe. Zjawisko to tłumaczy się tym, że mechanizmy odpornościowe są elementem selekcyjnym komórki i tylko te, które mają na swojej powierzchni słabo wyrażone antygeny nie są niszczone i mogą się dalej rozwijać (22).

2. Zmiana antygenowości. Stwierdzono, że podczas rozwoju klonu komórek nowotworowych może dochodzić do zmian antygenów. Dowodem tego jest stwierdzona odmienność antygenowa guza pierwotnego i rozwijających się z niego przerzutów, zaś efektem braku skuteczności działania odporności wytworzonej przeciw komórkom guza pierwotnego.

3. Złuszczenie antygenów nowotworowych. Komórki nowotworowe wydzielają do otaczającego je środowiska wolne antygeny, które reagują z komórkami odpornościowymi bądź przeciwciałami, powodując ich blokadę. Tym właśnie tłumaczy się obecność swoistej odporności przeciw określonym antygenom nowotworowym u osób zamieszkujących wspólnie z chorym na nowotwór.

4. Odmienność błony komórkowej. Nieskuteczność działania niektórych mechanizmów odpornościowych wyjaśniana jest większą płynnością błony komórek nowotworowych oraz większą zawartością glikokaliksu.

5. Zjawisko immunosupresji. Jedną z najczęściej opisywanych przyczyn nieefektywności działania mechanizmów odpornościowych przeciwnowotworowych jest zjawisko immunosupresji. Może się ono rozwijać wskutek powstania komórek supresorowych bądź też działania substancji supresorowych wydzielanych przez komórki nowotworowe.

### Komórki supresorowe

Rozwijający się klon komórek nowotworowych stwarza dwie sytuacje umożliwiające powstanie komórek supresorowych. Początkowo, gdy ilość komórek nowotworowych jest niewielka, możliwe jest powstanie immunosupresji na niskie dawki antygeny. Ten typ immunosupresji mediowany jest przez limfocyty T supresorowe. Dalszy rozwój nowotworu powoduje powstanie nadmiaru antygeny, który indukuje powstanie limfocytów T<sub>s</sub> oraz supresorowych makrofagów. Piśmiennictwo dotyczące występowania komórek supresorowych u ludzi i zwierząt z nowotworami jest bardzo liczne. Większość doniesień wykazuje, że rozwijający się nowotwór — szczególnie w późnej fazie rozwoju — stwarza dla mechanizmów odpornościowych nadmiar bodźców, które indukują komórki supresorowe. Te z kolei zwrótnie wyhamowują działalność komórek efektorowych odporności komórkowej i humoralnej.

Obserwuje się zatem zmniejszenie zdolności limfocytów do transformacji blastycznej stymulowanej przez mitogeny oraz antygeny swoiste, co manifestuje się między innymi zmniejszeniem zdolności produkcji przeciwciał. Sugeruje się także udział komórek supresorowych w zmniejszeniu aktywności komórek NK (natural killer) — ważnego elementu odporności przeciwnowotworowej (3). Oprócz prac o aktywności supresorowej limfocytów T, można napotkać liczne doniesienia

o występowaniu u ludzi i zwierząt makrofagów supresorowych. Komórki te występują w narządach limfatycznych nie mających kontaktu z guzem; izolowano je również bezpośrednio z masy komórkowej guza (13). Jak wiadomo makrofagi stanowią jeden z głównych elementów nieswoistej odporności przeciwnowotworowej. Do zaistnienia aktywności cytolitycznej konieczne jest wstępne zaktywowanie fagów. Odbywa się to między innymi za pośrednictwem IL 2 uwalnianej z limfocytów T. W piśmiennictwie napotkać można doniesienia informujące o obecności makrofagów cytolitycznych u osobników z różnymi nowotworami (9). Z drugiej strony istnieją publikacje wykazujące, że makrofagi izolowane od ludzi i zwierząt nie są zdolne *in vitro* do niszczenia komórek nowotworowych (37). Próba pogodzenia tej rozbieżności są doniesienia, w których wykazano, że makrofagi izolowane od zwierząt ze złośliwą formą nowotworu nie są aktywne, w odróżnieniu od komórek izolowanych od zwierząt z nowotworem łagodnym. Sugeruje się przy tym, że złośliwa forma nowotworu nie stwarza właściwej ilości bodźców do aktywacji makrofagów (32).

Aktywacja makrofagów przez proces nowotworowy, prowadząca do pojawienia się aktywności supresorowej i cytostatycznej jest zjawiskiem, na które składa się szereg elementów zarówno pozytywnych, jak i negatywnych. Z jednej strony bowiem makrofagi cytostatyczne są uznawane za element odporności przeciwnowotworowej, z drugiej zaś działanie makrofagów supresorowych może hamować powstawanie odporności przeciwnowotworowej, w tym również pośrednio makrofagów aktywowanych. Powyższa zależność, którą można nazwać „zasadą wzajemnego wykluczenia” może mieć podstawowe znaczenie dla patomechanizmu schorzeń bakteryjnych, wirusowych i nowotworowych. Zjawisko to wydaje się być bardzo istotne, ponieważ makrofagi supresorowe stwierdza się w wielu chorobach infekcyjnych, jak również u zwierząt stymulowanych *Propionibacterium acnes* (*C. parvum*), BCG czy kompletnym adjuwantem Freund'a (3).

### Nieswoiste czynniki immunomodulacyjne produkowane przez komórki nowotworowe

Termin „czynniki immunomodulacyjne” oznacza, że substancje produkowane przez komórki nowotworowe mogą wywierać działanie stymulacyjne bądź też supresyjne (12). Ponieważ znacznie częściej obserwuje się immunosupresję, potocznie więc można używać terminu „czynniki immunosupresyjne”.

Aktywność immunomodulacyjną wykrywano w nadszczach z homogenatów komórek nowotworowych, płynach wysiękowych pozbawionych komórek nowotworowych oraz surowicy zwierząt i ludzi z nowotworami.

Działanie czynników immunomodulacyjnych badano w odniesieniu do różnych etapów odpowiedzi immunologicznej. I tak obserwowano ich wpływ na powstawanie przeciwciał i komórek produkujących przeciwciała, odrzucanie przeszczepów oraz zdolność limfocytów do transformacji pod wpływem mitogenów. Interesującym jest, że produkty komórek nowotworowych wywierają także działanie wsteczne na procesy podziałowe tych komórek *in vivo*, jak i syntezę DNA przez komórki nowotworowe *in vitro* (14). Pomimo, że czynniki immunomodulacyjne były przedmiotem licznych badań, najczęściej nie jest znany mechanizm ich działania. Jest

to prawdopodobnie spowodowane tym, że wywoływane przez nie efekty nie są dziełem jednej substancji.

Potwierdzają to doświadczenia, w których określano masy cząsteczkowe badanych związków. Wykazano bowiem, że badane związki miały masy cząsteczkowe od 500 do 800 000 daltonów. Dokładniejsze określenie mechanizmu działania omawianych substancji stało się możliwe w przypadkach, gdy ustalono ich naturę. Wykazano, że niektóre nowotwory produkują prostaglandyny (31), których mechanizm immunoregulacyjny jest już częściowo poznany. Wiele badań poświęcono immunosupresyjnemu działaniu onkogennych retrowirusów. Komórki zakażone tymi wirusami produkują białko płaszczka wirusa o c.ez. 15 000 daltonów, wykazujące bardzo szerokie spektrum immunosupresyjnego działania. Białko to nazywane p15 E można wykryć w licznych nowotworach, także tych indukowanych karcinogenami. Snyderman sugeruje, że zjawiskiem uniwersalnym procesowi karcinogenezy jest zdolność syntezy p15 E, substancji niezbędnej dla rozwoju każdego nowotworu, ponieważ umożliwia ona uniknięcie komórkom nowotworowym działania mechanizmów odpornościowych (35).

### Immunosupresja a chemotaksja

Bardzo ważnym elementem odporności przeciwnowotworowej jest ruch komórek odpornościowych w kierunku miejsca występowania antygeny — chemotaksja. Morfologicznym wyrazem tego procesu jest powstanie wokół komórek nowotworowych nacieku leukocytnego. Nacieki te, jak również zawartość leukocytów w samej tkance nowotworowej wykazują bardzo znaczne różnice ilościowe i morfologiczne. Obok nowotworów obficie nacieczonych leukocytami spotyka się niewielkie nacieki.

Różnice te dotyczą nie tylko nowotworów różnych typów histologicznych, lecz także tego samego typu. Powstanie nacieku leukocytnego warunkowane jest poprzez:

1. wytworzenie przez skupisko komórek nowotworowych bądź otaczające je tkanki sygnału informującego komórki efektorowe o miejscu występowania komórek tarczy (nowotworowych),
2. rozpoznanie tego sygnału przez komórki efektorowe,
3. wędrówka komórek w kierunku wzrastającego stężenia czynnika sygnalizującego.

Czynniki chemotaktyczne, nazywane przez Kellera i Sorkina cytotaksynami, mogą powstawać na różnej drodze. Najczęściej wymieniana jest aktywacja dopełniacza drogą klasyczną, gdzie występujące na powierzchni IgG i IgM mogą aktywować dopełniacz drogą klasyczną, a powstałe w wyniku tego procesu aktywowane składowe komponenty dopełniacza  $C_3$  i  $C_5$ , oddziaływać mogą chemotaktycznie. Czynniki chemotaktyczne powstają także w efekcie aktywacji dopełniacza innymi drogami. Fragment  $C_3$  a może powstawać wskutek działania plazminy na składową  $C_3$ . Jak wykazano na powierzchni niektórych nowotworów występują aktywatory plazminogenu (40), co umożliwia powstanie cytotaksyn. Substancje te mogą także powstawać w efekcie działania na dopełniacz enzymów proteolitycznych. Ponieważ komórki nowotworowe wykazują częstokroć znacznie większe stężenie tych enzymów niżeli tkanki normalne (7), stwarza to następną możliwość generowania czynników chemotaktycznych. Innym rodzajem che-

motaksyn są substancje uwalniane przez uczulone limfocyty T w kontakcie ze swoistym antygenem bądź mitogenami.

Obecność takich limfocytów była wielokrotnie opisywana u ludzi i zwierząt. Jak wykazano powyżej w procesie nowotworowym istnieje szereg możliwości powstawania cytotaksyn. Bronza i Ward ekstrahowali ze szczurzych guzów litych substancję blokującą działanie zarówno czynników chemotaktycznych dopełniacza, jak i cytotaksyn produkowanych przez limfocyty stymulowane mitogenami (88). Czynniki blokujące chemotaktyczną frakcję dopełniacza opisano następnie w ludzkim nowotworze — chorobie Hodgkina, a także — co ciekawe — w wirusowym zapaleniu wątroby oraz trądzie (38).

Drugim mechanizmem, który może prowadzić do powstania zaburzeń chemotaksji jest osłabienie ruchliwości komórek, bądź ich niezdolność do odbioru sygnału chemotaktycznego. Pierwsze badania wykonane blisko 20 lat temu wykazały, że leukocyty pacjentów z rakiem prostaty reagowały nieprawidłowo w teście chemotaktycznym *in vitro* (30). Spostrzeżenie to zostało następnie potwierdzone przez wielu innych badaczy, przy czym odnosiło się ono do różnych nowotworów zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. Stwierdzono przy tym, że stopień zaburzeń koreluje z etapem rozwoju procesu nowotworowego i może mieć znaczenie prognostyczne (5). Rozbieżności dotyczyły jedynie rodzaju komórek, których funkcja jest upośledzona. Niektórzy bowiem opisywali upośledzenie aktywności zarówno makrofagów, jak i granulocytów, inni zaś stwierdzają, że proces ten dotyczy wyłącznie makrofagów (5). Możliwe jest także uzyskanie supresji chemotaksji poprzez potraktowanie komórek *in vitro* ekstraktami tkanki nowotworowej. Okazało się jednak, że podobną aktywność wykazują preparaty sporządzone z normalnych tkanek i — według Normana i Sorkina (27) — jest to cecha wszystkich szybko proliferujących komórek. Jako mechanizm tłumaczący zaburzenia chemotaksji podaje się, że substancje supresorowe oddziałują na aktywację mikrofilamentów — kurczliwych włókienek leżących w pobliżu błony komórkowej odpowiedzialnych za ruchliwość komórek (35). Odpowiednikiem odczynu chemotaktycznego *in vitro* jest *in vivo* badanie migracji komórek do miejsca zapalnego. Reakcję tę przeprowadza się zwykle na małych zwierzętach doświadczalnych poprzez dootrzewnowe podanie induktorów odczynu zapalnego, takich jak pepton, kazeinian sodu czy lipopolisacharydy pochodzenia bakteryjnego, a następnie określanie ilości komórek napływających do jamy otrzewnowej. Stwierdzono, że u zwierząt z różnymi nowotworami proces ten jest znacznie upośledzony. Podobny efekt można uzyskać przez podanie zwierzętom homogenatów różnych mysich nowotworów. Stwierdzono, że stopień zahamowania migracji jest proporcjonalny do wielkości guza oraz stopnia złośliwości nowotworu. Podanie myszom przesączy z homogenatów tkanki nowotworowej z postaci złośliwej guza hamowało migrację komórek w znacznie większym stopniu aniżeli preparaty uzyskane z postaci łagodnej (29). Wielu autorów zajmujących się badaniem zjawiska chemotaksji *in vitro*, czy też migracji komórek do miejsca zapalenia, podkreśla znaczenie opisywanej supresji dla patogenezy i przebiegu schorzenia. Sugeruje się, że wydzielanie przez komórki nowotworowe substancji działających supresyjnie na makrofagi jest czynnikiem determinującym tempo wzrostu i rozwoju nowotworu (32). Wysunięto jednak hipotezę, że nie jest to wyjątkowa cecha ko-

mórek nowotworowych, lecz ogólna cecha komórek płodowych, odblokowywana jedynie w procesie transformacji nowotworowej (27).

W świetle najnowszych danych odnośnie procesu nowotworzenia, a szczególnie udziału w nim onkogenów, hipoteza ta nabiera szczególnej atrakcyjności; wspomniano bowiem wcześniej, że retrowirusy indukują aktywność onkogenów onc-c, których wyrazem jest między innymi produkcja supresyjnego białka p15 E.

### Aktywność fagocytarna

Jedną ze starszych metod oceny aktywności układu siateczkowo-śródbłonkowego jest badanie znikania węgla koloidalnego z krwiobiegu (klirens). Stąd też najwcześniejsze doniesienia opisujące aktywność tego układu w chorobie nowotworowej były oparte na tej metodzie. Stwierdzono, że w przebiegu mysich nowotworów klirens węgla koloidalnego jest podwyższony. Podobne wyniki stymulacyjnego działania nowotworów na fagocytozę badaną innymi metodami, stwierdzono też u ludzi i zwierząt (28). Wzrost aktywności fagocytarnej tłumaczony był stymulacyjnym działaniem nowotworu na układ odpornościowy. Jego efektem jest rozrost śledziony i wątroby (splenohepatomegalia) oraz zwiększenie niespecyficznych opsonin HRF (humoral recognition factor) w surowicy krwi. Użycie w badaniach fagocytozy cząstek nie mających cech antygenowych, takich jak: barwniki, lateks, węgiel koloidalny czy koloidalne złoto, pozwala jedynie na częściową ocenę stanu funkcjonalnego fagocytów.

Znaczna część antygenów fagocytowana jest bowiem za pośrednictwem receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin (Ig) oraz składowej C<sub>3</sub> komplementu. Stwierdzono, że liczba receptorów dla Fc Ig na powierzchni makrofagów myszy z białaczką Frienda nie ulegała zmianie w porównaniu z makrofagami pochodzącymi od zwierząt zdrowych. Podobnie nie zmieniona była ich zdolność do pochłaniania lateksu (23). Sugeruje się, że zablokowanie receptorów Fc Ig przez kompleksy przeciwciała — antygen, prowadzi do ich pochłaniania, co następnie stymuluje komórki do zwiększonej ekspresji receptorów C<sub>3</sub> (2). Obok doniesień o wzmożeniu fagocytozy istnieją także dane o defektach tej cechy komórek. W przypadku białaczek zwierzęcych, zakażenie wirusem onkogennym prekursorów makrofagów powoduje, że komórki te przekształcają się w formy dojrzałe o obniżonej aktywności fagocytarnej (17). Sugeruje się, że dochodzi w tym przypadku do uszkodzenia aktywności cytoszkieletu (18). Inni autorzy podają natomiast, że defekt fagocytozy jest spowodowany dużą zawartością kompleksów immunologicznych, będących efektem połączenia złączonych antygenów nowotworowych i skierowanych przeciwko nim przeciwciał. Szereg badaczy wskazuje bowiem na występowanie w białaczkach i innych chorobach nowotworowych krążących kompleksów immunologicznych (30, 41).

Surowiczozależny defekt fagocytozy wyrażał się nie tylko upośledzeniem pochłaniania, lecz także wewnątrzkomórkowego zabijania gronkowców złocistych (3). Potwierdzeniem, że proces nowotworowy hamuje rozkład sfagocytowanych antygenów jest wynik testu NBT. Stwierdzono mianowicie, że mechanizm wewnątrzkomórkowego utleniania u chorych z czerniakiem jest zamieniony obniżony (11).

W zakończeniu tej części pracy warto odnotować, że proces fagocytozy nie ma bezpośredniego znaczenia w

odporności przeciwnowotworowej. Odgrywa on jedynie rolę pomocniczą, jako mechanizm usuwający komórki nowotworowe, zabite w wyniku innych mechanizmów. Wytłumaczeniem tego jest sam mechanizm fagocytozy oparty na zasadzie zamka błyskawicznego (zip mechanism). Połączenie receptora fagocyta z antygenem na powierzchni komórki fagocytującej powoduje aktywację wewnętrznego cytoszkieletu i stopniowe oplaszczanie pochłanianej cząstki, które powoduje następną polaczenie receptorów z antygenem. Komórki nowotworowe różnią się od komórek normalnych znacznie większą zawartością zewnętrznej śluzowej otoczki — glikokaliks. Powoduje to, że połączenia pomiędzy fagocytym a pochłanianą komórką są znacznie mniej trwałe i komórka nowotworowa „wyslizuje się z objęć” fagocyta.

Proces nowotworowy oddziałuje nie tylko na aktywność funkcjonalną komórek odpornościowych, lecz także na ich powstawanie. W tym przypadku opinie autorów są najczęściej zgodne. Z wyjątkiem nowotworów pochodzenia limfatycznego nie obserwuje się większych zmian w ilości komórek krążących. Obserwacje szpiku kostnego z zastosowaniem techniki oceniającej liczbę komórek zdolnych do podziału (CFU-colony forming unit) wykazały, że jest ona najczęściej podwyższona. Świadczy to o stymulacyjnym działaniu nowotworu. Zastosowanie tej metodyki do badań tkanek obwodowych, takich jak: węzły chłonne, śledziona, krew wykazuje pewne różnice. Tłumaczone są one nie zjawiskami supresji, a przemieszczaniem komórek tworzących kolonie z jednego narządu do drugiego. Badania te dotyczyły komórek CFU, tworzących kolonie zarówno granulocytów, makrofagów, jak i limfocytów (24, 25).

Cytowane dane wykazują, że w przebiegu choroby nowotworowej dochodzi do różnorodnych uszkodzeń mechanizmów odpornościowych, przy czym im późniejszy jest okres choroby, tym ich zakres i nasilenie są większe. Jedynie proces fagocytozy oraz powstawanie komórek limfatycznych są najczęściej nieuszkodzone. Główną przyczyną tych zjawisk są:

1. nadmierne pobudzenie mechanizmów odpornościowych przez bodźce wysyłane przez komórki nowotworowe, które prowadzi do pojawienia się mechanizmów supresyjnych, hamujących odporność.
2. bezpośrednie wydzielanie przez komórki nowotworowe substancji supresyjnych.

Należy zatem postawić pytanie, czy powyższe zjawiska są konieczne do rozwoju nowotworu, czy też są efektem towarzyszącym? Jednoznaczna odpowiedź jest trudna. Wydaje się jednak, iż jest to objaw uboczny. Wskazuje na to fakt, że w głębokiej wrodzonej, czy też nabytej immunosupresji wywołanej napromienieniem, środkami chemicznymi lub wirusami HIV (AIDS u ludzi), FTLV, BIV, SIV (AIDS podobne stany u zwierząt), poza niektórymi rodzajami nowotworów, nie dochodzi do ogólnej, zwiększonej częstości nowotworzenia (15).

### Piśmiennictwo

1. Alm G. V.: Vet. Immunol. Immunopathol. 17, 173, 1987.
2. Brewed F., Lafeber G., De Vries E., Daha M., Leyh P., Cats A.: Clin. Exp. Immunol. 55, 677, 1984.
3. Braun Popow J., Dąbrowski W., Halasa J.: Immunol. Pol. 3, 241, 1982.
4. Budziński W., Janik M.: Immunol. Pol. 4, 213, 1987.
5. Dąbrowski W., Braun J.: Pol. Tyg. Lek. 40, 1561, 1981.
6. Dunsberg P.: Science 228, 669, 1985.
7. Farbiszewski R., Warkowski E.: Post. Biochemii 21, 407, 1975.
8. Guillemín R., Cohn M., Melnechuk T.: Neural Modulation of Immunity, Raven Press, New York 1985.
9. Hammerström J.: Acta path. microb. Scand. 88, 291, 1980.
10. Hausman M. S., Brosman S., Snyderman R., Mickey M. R., Fahey J.: Clin. Res. 21, 646, 1973.
11. Hedley D. W., Currie G. A.: Br. J. Cancer 37, 747, 1978.
12. Hollender N., Isakov N., Segal S., Feldman M.: Int. J. Cancer 22, 471, 1978.

13. Kirchner H., Glaser M., Holden H. T., Ferenbach B. R., Herbermann R. B.: *Biomedicine* 24, 371, 1976.
14. Kroll J.: Inhibition of tumor cell DNA synthesis by Yoshida ascites fluid, w: *Biology of the cancer cell*, Kugler Publ. Amsterdam 1980, s. 133.
15. Larski Z.: *Med. Vet.* 3, 140, 1983.
16. Lee K. C., Kay J., Wang M.: *Cell. Immunol.* 42, 28, 1979.
17. Levy M. H., Wheelock E. F.: *J. Immunol.* 114, 982, 1975.
18. Levy M. H., Wheelock E. F.: *J. Reticuloendothelial Soc.* 20, 243, 1976.
19. Listewicz J., Moszczyński P.: *Pol. Tyg. Lek* 6, 201, 1984.
20. Madej J.: *Med. Vet.* 3, 140, 1983.
21. Magnuson N. S., Spies A. G., Nissen M. S., Buck C. D., Winberg A. D., Barr P. J., Magnuson J. A., Reves R.: *Vet. Immunol. Immunopathol.* 17, 183, 1987.
22. Mantovani A.: *Int. J. Cancer* 22, 741, 1987.
23. Marticelli J., Furmanski P.: *J. Immunol.* 120, 1, 1978.
24. Metklij D., Foster R.: *J. Nat. Cancer Inst.* 39, 1235, 1967.
25. Metklij D., Kolber S.: *Brit. J. Cancer* 34, 465, 1976.
26. Mieleżyńska-Matej M., Grzybek Hrynciewicz K., Kotlarek Haus S., Kułczkowski K.: *Immunol. Pol.* 1, 45, 1989.
27. Norman S. J., Sorkin E.: *Clin. Res.* 21, 846, 1973.
28. Old L. J., Clarke D. A., Banaceraf B., Gosmith M.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 88, 264, 1980.
29. Pasternak C. R., Snyderman R., Pike M. C., Johanson R. J., Shin H. S.: *J. Exp. Med.* 146, 93, 1978.
30. Ragsdale G., Arend W.: *J. Exp. Med.* 152, 32, 1980.
31. Rützi E. M., Stylos W. A.: *J. Natl. Cancer Inst.* 53, 529, 1976.
32. Russell S. W., Doe W. F., McIntosh A. T.: A noncytotoxic stage of macrophage activation in Moloney sarcoma, w: *Proc. EURES Symp. Macrophages and cancer*, Janse, University of Edinburgh, Edinburgh, 1977, s. 341.
33. Sandhards G., Cheung H. T., Cantarow D. W.: Anti inflammatory effects of cancer, w: *The handbook of cancer immunology*, Waters H., Garland STPM Press, New York 1978, s. 243.
34. Skotnicki A.: *Immunol. Pol.* 2, 183, 1987.
35. Snyderman R., Ciancio G. J.: *Immunol. Today* 5, 240, 1984.
36. Stern K.: *J. Reticuloendothelial Soc.* 6, 24, 1969.
37. Töfterman T., Häyry P., Saksela E., Timonen T., Eklund B.: *Eurp. J. Immunol.* 3, 872, 1978.
38. Unkless J. C., Kellerman G. M., Reich E.: *J. Biol. Chem.* 13, 4295, 1974.
39. Ward P. A., Kreutzer D. L., Jones M. L., Bronza J. P.: Biology of the chemotactic factor inactivator, w: *Clinical aspects of the complement system*, Opferkauch E., Georg Thieme Publ. Stuttgart 1978, s. 145.
40. Weber J.: *Brit. Med. J.* 294, 1246, 1987.
41. Yoshida R., Zawadzki Z.: *Oncology* 37, 152, 1980.

Adres autora: dr Waldemar Dąbrowski, ul. Santocka 13d—21, 71-113 Szczecin

MARIA PROST

Lublin

## Konferencja OIE – Problemy chemioterapii w hodowli zwierząt wodnych: od teorii do rzeczywistości \*)

W dniach 12—15.03.1991 r. odbyła się w Paryżu konferencja zorganizowana przez Office International des Epizooties, poświęcona problemom chemioterapii w hodowli zwierząt wodnych. W konferencji uczestniczyło około 140 osób — głównie specjalistów z dziedziny chorób ryb, pochodzących z różnych krajów europejskich i pozaeuropejskich. W czasie trwania czterodniowych obrad wygłoszono 28 referatów oraz prezentowano 18 posterów. Dotyczyły one kilku działów tematycznych. Najważniejsze z nich to:

1. Przegląd leków najczęściej stosowanych obecnie w różnych krajach w terapii ryb

Zaliczono do nich antybiotyki (szczególnie oksytetracyklina), sulfamidy, trimetoprim, preparaty fosforoorganiczne, nitrofurany, chinolony (np. flumechina, kwas oksolinowy, a ostatnio nowe fluoropochodne chinolony), preparaty izochinolinowe (np. praziquantel i inne), lewamizol, fenbendazol i inne środki przeciwwrobacze, jodofory, formalina, zieleń malachitowa, błękit metylenowy, akrylawina, nadmanganian potasu, siarczan miedzi, chloramina T, kokcydiostatyki itp.

2. Konieczność licencjonowania leków używanych u ryb hodowlanych oraz kontroli mającej na celu ograniczenie ich stosowania, zwłaszcza dla ryb stanowiących materiał hodowlany przesyłany w obrocie międzynarodowym

W W. Brytanii leki stosowane u ryb w gospodarstwach stawowych oraz w chowie klatkowym wymagają rekomendacji i licencji Komitetu Środków Stosowanych w Weterynarii. W Niemczech licencje takie są wydawane przez Federalny Urząd Zdrowia. Atest dla danego leku wydaje się po rozpatrzeniu danych o okresie ich pozostawiania w tkankach ryb oraz w środowisku naturalnym.

3. Zawartość i utrzymywanie się chemicznych środków leczniczych w środowisku wodnym i osadach dennych.

Środki te mogą dostać się do środowiska po zaaplikowaniu bezpośrednim w postaci czystego leku lub gra-

natułu leczniczego w celu wykonania kąpeli leczniczej oraz po podaniu rybom w karmie i wydaleniu do wody wraz z ich kałem. Stąd związki te są pobierane przez organizmy żyjące w tym środowisku albo też mogą ulegać degradacji.

Badania nad pozostałością w środowisku wodnym kwasu oksolinowego, oksytetracykliny i furazolidonu wykazały, że u ryb wolno żyjących w środowisku morskim, gdzie jest prowadzony chów ryb łososiowatych w klatkach hodowlanych, stwierdza się pozostałości tych leków. Na przykład u makreli, dorszy i innych ryb w tej okolicy, a także u krabów i małży tuż po zakończeniu kuracji kwasem oksolinowym wykonanej u ryb łososiowatych w klatkach — stężenie jego w mięśniach tych wolno żyjących zwierząt przekraczało dawkę dopuszczalną w pokarmie dla ludzi i wynosiło średnio 3800 ppb, a największe stężenie 10 000 ppb i było stwierdzane u ryb odławianych nawet około 400 m od klatek hodowlanych. Z czasem stężenie to ulegało stopniowemu zmniejszeniu i po około 12 dniach ślady kwasu oksolinowego osiągały poziom 5 ppb. Jeśli tuż po kuracji odłów ryb do spożycia odbywa się w sąsiedztwie klatek hodowlanych, mięso ryb może zawierać nicobojętne dla ludzi środki lecznicze. Stwierdzono, że kwas oksolinowy może przetrwać w stanie nierozłożonym nawet w czasie gotowania mięsa ryb skażonego tym lekiem przez 15 minut.

Oksytetracyklina nie ulega łatwo degradacji w środowisku morskim. W wodzie mającej temperaturę 15°C nawet po dwu miesiącach nie traci swych antybakteryjnych właściwości. Ulega jednak rozkładowi, jeśli dana część środowiska wodnego jest silnie naświetlana promieniami słonecznymi. A więc degradacja tego antybiotyku jest związana z fotoreakcją. Wpływ leku, np. oksytetracykliny, może być szkodliwy dla rozwoju młodych ryb w środowisku naturalnym. Stwierdzono, że u młodych larw halibuta wystąpiły deformacje szkieletu oraz pęcherzyka żółtkowego po przebywaniu w wodzie morskiej zawierającej 100 ppm oksytetracykliny. Kwas oksolinowy może przetrwać przez dwa miesiące

\* Referat wygłoszony w dniu 27.V.1991 r. na sesji naukowej Sekcji Ichtiopatologii PTNW w Warszawie.