

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 dotacją Komitetu Badań Naukowych.

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 Juskiewicz, 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 Rośtanowski, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Stuziński, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Marcin Szulc, prof. dr hab. Krzysztof Świeżyński, prof. dr hab. Stefan Tarczyński, prof. dr hab. Marian Tischner, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz.

ZDZISŁAW LARSKI
Olsztyn

monografia

Mechanizmy chorobotwórczego działania wirusów *)

W odróżnieniu od bakterii, które dysponując własnymi środkami produkcji i źródłami energii powodują uszkodzenie organizmu traktując go jako podłoże (pożywkę) dostarczającą im substancji odżywczych, wirus nie ma nic poza zawartym w swym kwasie nukleinowym przepisem (receptą) na życie i produkcję potomnych identycznych cząstek wirusowych.

Jednak sam plan to za mało — potrzebne jest miejsce umożliwiające jego realizację. Tym miejscem stają się żywe komórki organizmu zaatakowanego przez wirus, a perfidia jego działania wyraża się tym, że nie niszczy on zaraz komórek (dla niego martwe komórki to złe, nieprzydatne komórki) — one zginą później, po wykorzystaniu przez wirus ich metabolizmu i zasobów.

Wniknąwszy do komórki przejmuje rolę ośrodka dystrybucyjnego wszystkich procesów, którą dotąd pełniło jądro. Teraz staje się ono również, na równi z cytoplazmą, podporządkowane procesom syntezy wirionów identycznych z tym, który zakażenie zainicjował.

Obraz kliniczny i zmiany patologiczne w pełni rozwiniętego zakażenia jako wyraz uszkodzenia narządów zależą od rodzaju wirusa, a trzy główne typy zmian komórek to ich: 1) zniszczenie (destrukcja), 2) zaburzenia funkcji (dysfunkcja), oraz 3) transformacja nowotworowa.

Zniszczenie komórek wywołuje większość znanych wirusów powodujących typowe choroby wirusowe takie, jak np.: grypa, pomór świń, ospa, choroba Aujeszkiego, choroba Rubartha, choroba parwowirusowa psów, nosówka, wścieklizna, polio, odra.

Objawy obserwuje się najczęściej w ostrej fazie choroby, jednak coraz więcej danych wskazuje na odległe w czasie późne objawy, których dawniej nie łączono z przebyłym wirusowym procesem chorobowym.

Z ciekawszych wymienić można zaburzenia hormonalne — cukrzycę u ludzi po przebyciu świnki, u bydła po przebyciu pryszczycy, uszkodzenia zmysłu węchu po przebyciu grypy, zwężenie wodociągu Sylwiusza i wodogłowice u człowieka po zakażeniu niektórymi wirusami, kamicy moczową u kotów płci męskiej zakażonych pikornawirusem. Do bardzo późnych następstw zakażenia wirusowego należą: zapalenie mózgu starych psów w następstwie ujawnienia się przebytego przez te zwierzęta poronnego zakażenia wirusem nosówki, czy półpasiec (*herpes zoster*) u ludzi w następstwie reaktywacji wirusa z przebytej w wieku dziecięcym ospy wietrznej.

Do bardzo późnych następstw zakażenia wirusowego zaliczyć też można objawy feminizacji (m.in. brak agresywności) w okresie dojrzałości u tych samców myszy, które jako noworodki przebyły zakażenie wirusem *Cozsackie*; tłumaczy się to hamującym wpływem zaka-

*) Referat plenarny wygłoszony 17.IX.1992 r. w czasie IX Kongresu PTNW w Olsztynie

żenia wirusowego tkanki jądrowej na produkcję hormonu męskiego. Osteopetroza kur wywoływana przez retrowirusy jest metaboliczną chorobą kości.

Zakażenie adenowirusowe powoduje u kurcząt nadmiernie odkładanie się tłuszczu w jamie brzusznej i śluszenie wątroby, przy czym poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy ptaków jest niższy w porównaniu z normą. Taki związek między zakażeniem adenowirusowym a otyłością może pomóc w lepszym zrozumieniu złożonego problemu otyłości (także u ludzi).

Zakażenie wirusowe powodujące uszkodzenie śródbłonna naczyń krwionośnych może stanowić punkt wyjścia tworzenia się blaszki miażdżycowej — w 8% badanych próbek stwierdzono obecność wirusa *herpes simplex*. Jedną z hipotez dotyczących przyczyny choroby wieńcowej, a w konsekwencji zawału serca u ludzi przyśądza rolę etiologiczną wirusom. Niezależnie od tego, co wykażą dalsze badania, taka hipoteza nie jest sprzeczna z dotychczasowymi poglądami, że choroba wieńcowa jest uwarunkowana niewłaściwą, zbyt bogatą dietą i przeciążeniem nerwowym (choroba menedżerów). Wiadomo bowiem z wielu innych badań, że właśnie te czynniki środowiskowe ułatwiają zainicjowanie zakażeń wirusowych i powodują zaostrzenie ich przebiegu.

Nie związane czasowo z ostrą fazą zakażenia są też objawy będące następstwem uszkodzenia przez wirus różnych elementów układu immunologicznego, co wyraża się immunosupresją (upośledzeniem immunitetu) organizmu. Stan taki wywołuje wiele wirusów, wśród nich wirusy limfotropowe atakujące wybiórczo limfocyty, odpowiedzialne — jak wiadomo — za immunitet humoralny i komórkowy. To szczególnie zainteresowanie się nimi zawdzięczają ponurej sławie dotyczącej plagi naszego wieku — wirusa HIV, powodującego chorobę AIDS. Atakuje on limfocyty T człowieka, a tym samym niszczy odporność komórkową. Podobne w działaniu wirusy limfotropowe wykryto też u małp, bydła i kotów.

W odniesieniu do AIDS zebrane ostatnio obserwacje wskazują, że wirus HIV jest koniecznym, ale sam tylko niewystarczającym czynnikiem etiologicznym choroby AIDS. Zakłada się konieczność istnienia kofaktorów (dodatkowych czynników) dla rozwoju pełnego zakażenia klinicznego. Zalicza się do nich mykoplazmy, cytomegalowirus, wirus Epsteina-Barr, wirus zapalenia wątroby B, ludzki herpeswirus typ 6, a także wirus T-komórkowej białaczki.

Następstwem upośledzonego przez HIV stanu immunologicznego organizmu jest atakowanie go przez inne, normalnie niezakaźne wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki, a także występowanie mięsaka Kaposi'ego. Szczególnie groźne są doniesienia wskazujące na ponad 30-krotny wzrost ryzyka ujawnienia się gruźlicy (przebiegu zakażenia nieczynnego w czynne), a wiadomo, że około 60% populacji ludzkiej jest zakażonych prątkiem. A więc szerzenie się AIDS może spowodować w najbliższym czasie falę gruźlicy.

Jest jeszcze jedna bardzo istotna sprawa wiążąca się z AIDS. Otóż wbrew temu, co wydawało się całkiem oczywiste, że bezpośrednim jej sprawcą jest wirus HIV, szereg nowych danych podważa ten pogląd. Zwraca się uwagę, że działanie wirusa jest pośrednie, a więc inne zjawiska leżą u podstaw rozwoju choroby.

Nie są to, jakby się mogło na pozór wydawać, jałowe rozważania teoretyków. Przeciwnie nieszczęsnemu człowiekowi, choremu na AIDS, któremu grozi niechybna śmierć, jest co prawda najzupełniej obojętne, czy wirus HIV jest bezpośrednią, czy pośrednią przyczyną jego

tragedii. Pacjentowi tak, ale medycynie nie. Rozstrzygnięcie tego pytania ma bowiem decydujące znaczenie dla walki z AIDS przy użyciu szczepień ochronnych.

Wróć do tego ważnego zagadnienia za chwilę przy omawianiu pośrednich mechanizmów chorobotwórczego działania wirusów. Teraz przypominać, że przedstawione dotąd dane dotyczyły następstw zniszczenia (destrukcji) komórki przez wirus.

Dysfunkcja komórki to następny rodzaj jej uszkodzenia przez niektóre wirusy. Zaburzenia funkcji przy braku zmian morfologicznych następują bardzo powoli i objawy chorobowe mogą wystąpić dopiero po kilku miesiącach, a nawet latach (6—8, a nawet później).

Wirusy wywołujące takie zmiany w komórkach nazwano, z uwagi na powolność ich działania — wirusami powolnymi. Bardzo różnorodne mogą być procesy patologiczne wywoływane przez nie. Jednym z nich jest stwierdzana w obrębie ośrodkowego układu nerwowego demielinizacja, zniszczenie mieliny, substancji otaczającej wypustkę osiową komórki nerwowej, która jak taśma izolacyjna w przewodach telefonicznych oddziela poszczególne włókna — jej uszkodzenie powoduje oczywiście zaburzenia przewodnictwa impulsów.

Z ważniejszych zakażeń powolnych wymienić należy wisnę i maedi owiec, trzęsawkę (scrapie) owiec i kóz, zakaźną encefalopatię nerek, a u ludzi — chorobę kuru, chorobę Creutzfeldta-Jakoba i syndrom Gerstmann-Sträusslera.

Trzęsawka (scrapie) oraz wymienione po niej jednostki chorobowe wywołane są przez niekonwencjonalne wirusy powolne, określane obecnie najczęściej jako priony, białkowe cząstki zakaźne — czynniki jeszcze prostsze w swej budowie niż wirusy. Te subwirusowe twory są być może pozbawione kwasu nukleinowego lub mają tylko bardzo krótki jego łańcuch. Przyjęcie, że ich replikacja (namnażanie) następuje bez udziału kwasu nukleinowego obalałoby podstawowy dogmat biologii molekularnej. Jedną z hipotez zakłada, że genom komórek ssaków zawiera zablokowany gen informacji dla białka prionu, a prion wykazuje zdolność selektywnego odblokowania tego genu (otwarcie puszek Pandory).

Ostatni, trzeci typ zmian wywołanych przez pewne wirusy to nadmierny wzrost i namnażanie się komórek (prolifercja). Ten wydawałoby się korzystny wpływ zakażenia to, niestety, tylko świetne pozory marnej rzeczywistości — początek rozwoju procesu nowotworowego. Na istnienie wirusów onkogennych wskazywały badania wykonane na ptakach już w latach 1908—1910, jednak wtedy nie znalazły one, niestety, należytego uznania. Przyszło ono dopiero po 56 latach, w 1966 r.; kiedy za te właśnie badania weterynaryjne Amerykanin Rous otrzymał nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. Faktem jednak jest, że stracono w tym długim okresie wiele szans na wcześniejsze wyjaśnienie procesów onkogenezy.

Istotą onkogennego działania wirusów jest powodowana przez nie transformacja (przemiana) komórki normalnej w nowotworową. Transformacja ta spowodowana jest wcieleniem (integracją) informacji genetycznej wirusa do DNA jądra komórki, która wskutek tego przestaje być normalną komórką gospodarza. W przypadku wirusów nowotworowych zawierających DNA sprawa była oczywista i prosta — DNA wirusa wciela się do DNA jądra, natomiast możliwość taka dla wirusów onkogennych zawierających RNA wydawała się raczej wątpliwa — byłby to „mezalians biochemiczny”. Okazało się jednak, że jest to możliwe, gdyż wirusy te mają specjalny enzym, odwrotną transkryptazę, co

umożliwia przepisanie informacji zawartej w ich RNA na DNA, a ten może już bez przeszkód ulec wcieleniu do jądra komórki.

Druga możliwość spowodowania transformacji nowotworowej przez wirus wiąże się z teorią onkogenową zaproponowaną już w 1969 r. przez Huebnera i Todarro. Głosiła ona, że w każdej komórce istnieje gen dla raka — onkogen. Ten odcinek DNA jest jednak normalnie zablokowany dzięki układowi represorowemu. Jego odblokowanie przez działanie różnych niekorzystnych dla organizmu czynników: chemicznych (skażone środowisko, np. dym papierosowy, chemiczny karcinogen), fizycznych (np. różne postacie promieniowania) i biologicznych, m.in. pewnych wirusów, prowadzi do transformacji nowotworowej komórki i rozwoju guza nowotworowego.

Zdaniem Todarro teoria onkogenowa jest z jednej strony pesymistyczna, zakładając, że każdy z nas nosi w sobie zarodki własnej zagłady, ale z drugiej strony optymistyczna, przyjmując jeden lub niewiele mechanizmów onkogenezy, co stwarza nadzieję znalezienia metody jej hamowania.

Gdy ponad 20 lat temu mówiłem studentom o tym na wykładach, żartowałem, że być może kiedyś w bardzo odległej przyszłości będzie można poprosić genetyka o usunięcie takiego zabójczego genu. Okazało się, że wspaniały rozwój nauki czyni taką genoterapeutyczną interwencję sprawą znacznie bliższą w czasie. Już teraz możemy hamować działanie onkogeny.

Jeden ze sposobów wskazała nam przyroda — stwierdzono bowiem istnienie naturalnych czynników hamujących wzrost nowotworowy, indukowanych przez specjalne geny, które nazwano antyonkogenami. Rozwój nowotworu jest więc wypadkową działania onkogenów i antyonkogenów (oba stanowią część normalnego genomu komórki).

Poznanie istoty tych zjawisk stworzyło możliwości przyczynowego leczenia nowotworów. Z wielką satysfakcją trzeba zwrócić uwagę na pierwsze w świecie wyniki uzyskane w USA przez międzynarodowy zespół badaczy, wśród nich dwu Polaków — Cezarego Szczylika i Tomasza Skorskiego (dwaj pierwsi autorzy publikacji), wskazujące na możliwość przyczynowego leczenia białaczki przez wybiórcze hamowanie działanie onkogeny odpowiedzialnego za tę chorobę; za to osiągnięcie zespół został zgłoszony do Nagrody Nobla.

Kilka słów omówienia wymagają zakażenia wirusowe ciężarnej samicy, często zupełnie niegroźne dla niej, powodujące jednak uszkodzenia zarodka lub płodu — bezpośrednio przez dostający się tam wirus albo pośrednio wskutek zmian chorobowych organizmu matki lub tylko samego łożyska.

Ważne jest również działanie teratogenne wyrażające się powstaniem wad rozwojowych. Wykazują je wirusy słabo chorobotwórcze dla ciężarnej matki — nie powodują ronięcia, a także mało zjadliwe dla samego zarodka lub płodu, nie zabijające go, ale powodujące znaczne jego uszkodzenia widoczne po urodzeniu.

Najbardziej typowe u ludzi to następstwa zakażenia w pierwszym trymestrze ciąży wirusem różyczki i cytomegalii (upośledzenie umysłowe), a u zwierząt zakażenia wirusem biegunki bydła (niedorozwój mózdzku, zaburzenie wzroku) i wirusem panleukopenii kotów (ataksja ssących kociąt).

Oprócz przedstawionych mechanizmów bezpośrednich uszkodzeń — destrukcji, dysfunkcji i transformacji nowotworowej, stwierdza się ważne uszkodzenia pośred-

nie organizmu będące następstwem jego immunologicznej reakcji na zakażenie wirusowe.

Do niedawna taką reakcję rozpatrywano wyłącznie jako coś korzystnego dla zaatakowanego organizmu. Coraz więcej danych wskazuje jednak na ujemne, immunopatologiczne jej skutki, przy czym zachodzi tu kilka zjawisk.

Pierwsze to uszkodzenia przez kompleksy wirusa z powstałymi przeciwciałami. W ostrych nieskomplikowanych zakażeniach wirusowych kompleksy takie są szybko usuwane, w niektórych bardziej przewlekłych powodować mogą groźne stany chorobowe. Na przykład tworzące się kompleksy zarazka z przeciwciałami i dodatkowo z dopełniaczem są wychwytywane przez kłębuszki nerkowe i uszkodzenie nerek nie jest powodowane działaniem wirusa, a kompleksów. Ich rolę w powstawaniu kłębuszkowego zapalenia nerek wykazano też m.in. u świń przy pomorze, u bydła przy wirusowej biegunce i chorobie błon śluzowych, u koni przy anemii zakaźnej, u psów przy chorobie Rubartha, u kotów przy wirusowym zapaleniu otrzewnej. Również ostre zapalenie jagodówki z obrzękiem rogówki tzw. „niebieskie oko” rozwijające się u psów po przebyciu choroby Rubartha, a także niekiedy nawet po szczepieniu przeciw niej atenuowanym szczepem, powodowane jest przez kompleksy adenowirusa z przeciwciałami i dopełniaczem.

Na marginesie rozważań o uszkadzającym działaniu kompleksów warto wspomnieć o poznanej ostatnio immunologicznej roli erytrocytów uważanych dotąd jedynie za biorące udział w przenoszeniu tlenu i dwutlenku węgla. Otóż erytrocyty człowieka i innych naczelnych wiążą swymi receptorami kompleksy immunologiczne, transportują je do wątroby i śledziony, gdzie są przetwarzane przez makrofagi; erytrocyty niższych zwierząt nie wykazują tej właściwości, dlatego zalecana jest ostrożność przy przenoszeniu uzyskanych na nich wyników na stany stwierdzane u ludzi.

Dalszy rodzaj immunologicznych następstw zakażenia wirusowego to uszkodzenie komórek gospodarza przez własne przeciwciała i uczulone limfocyty T. Dzieje się tak, gdyż zakażający wirus powoduje powstanie lub ujawnienie w komórce nowych antygenów. To sprawia, że własne komórki stają się obce i wywoływać mogą swoistą odpowiedź humoralną (przeciwciała) i komórkową (uczulone limfocyty), a w konsekwencji niszczenie komórek gospodarza zmienionych przez zakażenie wirusowe, choćby jeszcze biologicznie czynnych.

Jeżeli jednak te uruchomione mechanizmy obronne zaczynają niszczyć normalne, nie zakażone komórki, dochodzi do choroby autoimmunologicznej, do autoagresji. Przykłady takich stanów stanowi wzrost częstości zapaleń tarczycy po zakażeniach ortomyksowirusami (epidemiach grypy), wirusami świnki, parainfluenzy i innymi. Zapalenie jąder u chłopców w przebiegu świnki występuje w okresie, gdy proces w śliniance już wygasa, jest następstwem autoagresyjnego działania przeciwciał. Również cukrzyca może być nie tylko następstwem wspomnianego już bezpośredniego uszkodzenia wysepek Langerhansa przez wirus, ale też wyrazem choroby autoimmunologicznej — uszkodzenia wirusowo zmienionych komórek beta przez przeciwciała.

Oprócz wymienionych przyczyn chorób autoimmunologicznych, będących następstwem pojawienia się w przebiegu zakażenia wirusowego nowych lub zmiany własnych antygenów, proces chorobowy może być także spowodowany podobieństwem antygenów zarazka i an-

tygenów własnych organizmu (antygeny reagujące krzyżowo); zjawisko takie określane jest jako molekularna mimikra. Istnienie takich „sobowtórów antygenowych” stwierdza się nieraz u bardzo odległych od siebie form biologicznych.

To właśnie ma miejsce w odniesieniu do wspomnianych już wątpliwości na temat wirusa HIV jako bezpośredniej przyczyny choroby AIDS. Otóż najnowsze dane potwierdzają wyrażany od pewnego czasu pogląd, że upośledzenie immunologiczne w tej chorobie jest raczej następstwem zniszczenia limfocytów przez własne przeciwciała (autoimmunosupresja) niż bezpośredniego uszkodzenia tych komórek przez wirus HIV. Wykazano bowiem podobieństwo antygenowe jego glikoprotein i receptorów na limfocytach T człowieka. AIDS byłby zatem chorobą autoimmunologiczną, a wirus HIV jedynie czynnikiem inicjującym ją. Przypomina to sytuację, w której pod wpływem zakażenia beta-hemolitycznymi paciorkowcami powstające przeciw nim przeciwciała atakują następnie antygenowo podobne elementy stawów i mięśnia sercowego, w efekcie czego dochodzi do choroby reumatycznej. W świetle tych badań problematyczną wydaje się skuteczność przyszłych szczepionek w zapobieganiu AIDS, gdyż powstające po szczepieniu przeciwciała atakować będą także limfocyty.

Odbierają również nadzieję na skuteczność szczepień przeciw AIDS dane mówiące, że wirus HIV jest jednym z zarazków wykazujących wzmoczenie zakaźności w obecności swoistych dla siebie przeciwciał. Takie pozornie paradoksalne zjawisko stwierdzono w odniesieniu do koronawirusa zapalenia otrzewnej kotów, zakażenia wirusem oddechowym syncytialnym u dzieci, dengi u ludzi. Określa się je jako ADE (antibody dependent enhancement — zwiększenie zależne od przeciwciał). Oznacza to, że u osobników szczepionych przeciw chorobom wywoływanych przez te wirusy, późniejszy kontakt ze zjadliwym wirusem wyraża się większym nasileniem zmian patologicznych niż u osobników nie szczepionych. W związku z tym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła wstrzymanie produkcji szczepionki przeciw dendze (chorobie krajów podzwrotnikowych, przenoszonej przez komary); podobnie możliwość, że ADE może odgrywać negatywną rolę w patogenie AIDS spowodowała, że niektórzy badacze wzywają do przerwania prac nad szczepionką przeciw tej chorobie. Nawet gdyby te obawy okazały się nieuzasadnione, kolejną trudność związaną ze zwalczaniem AIDS przy użyciu szczepionek stanowił będzie fakt stwierdzony w laboratoriach amerykańskich, a mianowicie, że wirus HIV podlega 5-krotnie szybszym zmianom mutacyjnym niż wirus grypy. A wiadomo, że uodpornianie przeciw grypie wciąż nie daje zadowalających wyników właśnie z powodu ciągłej zmienności wirusa — szczepimy przeciw wirusowi, który już był, a nie aktualnemu.

Sprawy dotyczące definicji AIDS skomplikować mogą znacznie ostatnie dramatyczne dane z Międzynarodowego Kongresu na temat AIDS odbytego w czerwcu br. w Amsterdamie, a mianowicie doniesienia z W. Brytanii, Włoch i USA opisujące stwierdzenie kilkunastu typowych klinicznych i hematologicznych przypadków AIDS u pacjentów, u których badania serologiczne wykonane wszystkimi znanymi dotąd metodami dały wynik ujemny dla wirusa HIV. Wykluczono rodzinne występowanie wrodzonych niedoborów immunologicznych u rodzin tych pacjentów, a także ich zakażenie wirusem Epstein-Barr i cytomegalowirusami. Również badania wirusologiczne dały wyniki ujemne, chociaż w materiale od dwu pacjentów wykazano aktywność odwrotnej tran-

skryptazy, co sugerowałoby retrowirusową (a więc typową dla HIV) etiologię zakażenia. Prowadzone badania pozwolą wyjaśnić, czy mamy do czynienia z nowym wirusem, czy też z wirusem HIV, który tak znacznie zmienił swą strukturę antygenową, że nie powoduje powstania przeciwciał wykrywanych obecnie stosowanymi testami na nosicielstwo HIV.

Rekapitułując wszystkie omówione mechanizmy chorobotwórczego działania wirusów trzeba jednak pamiętać, że uszkodzenia takie są następstwem tylko skutecznych, w pełni rozwiniętych zakażeń wirusowych.

Na szczęście, wbrew dość powszechnemu błędnemu przekonaniu, do takiego klinicznego zakażenia dochodzi stosunkowo rzadko. Większość wirusów powoduje zakażenia bezobjawowe, a dotyczy to nawet niektórych wirusów o dużej zjadliwości. Typowy przykład stanowi polio (choroba Heinego-Medina), w której wiotkie porażenie dziecięce występuje w jednym na sto, a nawet tysiąc zakażeń, w pozostałych przypadkach wirus nie dociera do układu nerwowego, a zakażenie ogranicza się do jelit — powodując białe zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Także nie wszyscy osobnicy ekspozowani na wirus HIV ulegają zakażeniu.

Na zakończenie jeszcze kilka słów „pochwalnych” dla wirusów. Tyle już z tego tu o nich powiedziano, że trzeba im oddać też trochę sprawiedliwości.

Otóż niektóre wirusy mogą nam pomóc w leczeniu nowotworów. Wykorzystanie ich do tego celu nie jest ideą nową, gdyż już dość dawno zaczęto gromadzić obserwacje wskazujące na przeciwnowotworowe działanie wirusów, wynikające ze znanego faktu szczególnie dobrego ich namnażania się w szybko rosnących i mnożących się komórkach, a takimi są przecież komórki nowotworowe. To wybiórcze powinowactwo do nich określa się jako onkotropizm wirusowy, a jeżeli w następstwie intensywnego namnażania się wirusa dojdzie do uszkodzenia nowotworu, mówi się o onkolitycznym działaniu wirusa.

W pierwszym okresie badań uważano ten mechanizm za główny w przeciwnowotworowym działaniu. Z czasem poznawano inne mechanizmy uruchamiane przez wirusy i to jest powodem znacznego zainteresowania się możliwością ich użycia w terapii nowotworów, stanowiącej biologiczną, a więc naturalną metodę leczenia. Świadczy o tym duża liczba badań publikowanych ostatnio w najpoważniejszych czasopismach onkologicznych. Ich wyniki wskazują na wielorakość naturalnych, biologicznych mechanizmów przeciwnowotworowego działania wirusów. Są one następujące: 1) bezpośrednio uszkodzenie komórek nowotworu (onkoliza), jako wyraz wybiórczego namnażania się w nich wirusa; 2) indukowanie powstawania interferonu (czynnika przeciwnowotworowego); 3) zwiększenie immunologicznej reakcji organizmu na słabe z natury antygeny komórek nowotworowych przez uzewnętrznienie ich nowych antygenów, co powoduje atak przeciwciał i uczulonych limfocytów, prowadzący do immunologicznej onkolizy; 4) indukowanie powstania czynnika nekrozy nowotworu (TNF), działającego bezpośrednio destrukcyjnie na komórki nowotworowe oraz na drobne naczynia krwionośne zaopatrujące guz, co powoduje jego niedożywienie, niedotlenienie, a następnie obumarcie; 5) zwiększanie wrażliwości komórek zakażonych wirusem na TNF.

Wiele prac wskazuje na uzyskane dobre efekty lecznicze oraz na znaczne perspektywy dalszych zasto-

sowań wirusów w terapii tych stanów chorobowych. Można też przypuszczać, że takie przeciwnowotworowe działanie ma miejsce także w przebiegu naturalnego zakażenia wirusowego i to jest przyczyną nie wyjaśnio-

nych, na pozór sporadycznych, samoistnych regresji zmian onkologicznych.

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

ZYGMUNT PEJSAK, MARIAN TRUSZCZYŃSKI

Paławy

monografia

Podstawy immunoprofilaktyki chorób zakaźnych świń

Immunoprofilaktyka jest jedną z najbardziej efektywnych metod postępowania lekarsko-weterynaryjnego, zmierzającą do ograniczenia występowania chorób zakaźnych zwierząt. Przemawiają za tym stwierdzeniem również względy ekonomiczne. Dzięki stosowaniu profilaktyki swoistej, obok równoczesnego postępowania sanitarno-weterynaryjnego, zwalczono w szeregu państw wiele bardzo groźnych zakaźnych chorób zwierząt m.in. takich jak: księgosusz, pryszczycza, wścieklizna, pomór klasyczny świń.

Aktualnie w profilaktyce swoistej znacznie częściej stosowane są szczepionki, zawierające atenuowane lub inaktywowane patogeny (uodpornianie czynne), niż surowice zawierające przeciwciała odpornościowe przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym (uodpornianie bierne).

Według Oirschota (11) „idealna” szczepionka winna spełniać następujące warunki:

- zapobiegać pierwotnemu zakażeniu;
- przeciwdziałać namnażaniu drobnoustrojów w miejscu ich wnikięcia do organizmu i w innych tkankach;
- ułatwiać eliminację czynnika zakaźnego z organizmu oraz przyspieszać proces zdrowienia;
- zapobiegać przetrwaniu (persistence) i reaktywacji zarazka w organizmie zwierzęcia;
- zapobiegać rozwojowi i ograniczać nasilenie objawów chorobowych po zakażeniu;
- chronić przed siewstwem zarazka do środowiska;
- nie powodować krążenia atenuowanego drobnoustroju szczepionkowego między zwierzętami immunizowanymi i nie immunizowanymi;
- chronić płody przed infekcją;
- umożliwiać, w następstwie immunizacji prośnych macior, bierne uodpornianie prosiąt przez okres pierwszych 4—8 tygodni życia;
- uodporniać zwierzęta na cały czas tuczu lub co najmniej na pół roku.

Osiągnięcie wszystkich wymienionych celów równocześnie napotyka na trudności. Mimo to dysponujemy w szeregu przypadków preparatami o stosunkowo dużej skuteczności. Dla osiągnięcia wysokiego poziomu odporności poszczepiennej, oprócz szczepionki, również immunizowane nią zwierzęta muszą spełniać określone warunki. Sprowadzają się one do dobrego stanu zdrowia, w tym wysokiej sprawności układu odpornościowego. Jest wreszcie trzeci ważny czynnik warunkujący powodzenie immunoprofilaktyki. Jest nim niezbędna wśród lekarzy weterynarii znajomość wybranych zagadnień z zakresu immunologii i fizjologii oraz właściwości biologicznych używanego do szczepień ochronnych biopreparatu.

Obecnie, gdy na rynku znajduje się wiele rodzajów szczepionek różnych firm, zalecanych do wykorzystania w sposób znacznie zróżnicowany, konieczne jest

dysponowanie znajomością podstawowych zasad z zakresu wakcynologii; termin ten stosowany jest coraz częściej w odniesieniu do przedstawionej w kolejności tematyki.

Błędem jest użycie biopreparatu, który nie zawiera warunkujących odporność przeciwważną antygenów drobnoustroju, będącego etiologiczną przyczyną choroby, przeciw której immunizujemy zwierzęta. Przedstawione uchybienie zdarza się w związku z brakiem prawidłowego rozpoznania przyczyny zachorowań. W większości przypadków zapewnia je badanie laboratoryjne, wykonywane również wyprzedzająco w celu określenia drobnoustrojów o znaczeniu epizootologicznym dla regionu, w którym ma się wykonywać szczepienia profilaktyczne. Lekarze weterynarii prawie zawsze uważają „a priori”, że przyczyną biegunek u prosiąt są pałeczki okrężnicy, a rzadko myślą o innych czynnikach chorobowych, również wywołujących biegunkę. Z badań wykonanych w USA wynika, że *E. coli* powoduje biegunkę u prosiąt tylko w około 29% przypadków (18). Innymi, rzadko branymi pod uwagę czynnikami etiologicznymi biegunek u prosiąt mogą być np. rotawirusy, wirus TGE, *Clostridium perfringens* czy kokcydie. Dlatego też koncentrowanie się wyłącznie na kolibakteriozie jako przyczynie biegunek noworodków, a w związku z tym stosowanie prawie wyłącznie szczepionek przeciw tej chorobie, bywa zawodne.

Należy także pamiętać, że przyczyną zachorowań może być taki serotyp znanego gatunku wirusa lub bakterii, którego nie uwzględniono w szczepionce. Duże znaczenie posiada zatem stałe wykonywanie badań laboratoryjnych, zmierzające do określenia serotypów o aktualnym znaczeniu epizootologicznym.

Efektywność prawie każdej szczepionki zależna jest od wielu działań wspomagających, zmierzających do poprawy warunków środowiskowych w pomieszczeniach dla świń. Winny one być uwzględnione równocześnie ze stosowaniem profilaktyki swoistej. Nawet bardzo dobre szczepionki mogą okazać się nieskuteczne lub mało skuteczne, jeżeli warunkowana w znacznym stopniu czynnikami środowiskowymi sprawność układu immunologicznego zwierzęcia będzie upośledzona. Niedożywienie, a zwłaszcza niedobór w paszy białka, aminokwasów egzogennych, witamin oraz makro- i mikroelementów wpływać może niekorzystnie na rozwój i sprawność tego układu, a tym samym na skuteczność profilaktyki swoistej (5). Również długotrwałe stresy obniżają wyniki uodporniania (7). Wreszcie nieprawidłowe wstrzyknięcie biopreparatu lub użycie szczepionki przeterminowanej lub źle przechowywanej ograniczać mogą efekt immunizacji.

Istotnym elementem programu szczepień jest uwzględnienie wieku zwierząt immunizowanych oraz terminów wakcynacji (3). Pod uwagę należy zatem brać: wpływ