

# 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

Referowane w: Biological Abstracts, Focus On: Veterinary Science and Medicine, Veterinary Bulletin, Index Veterinarius

**REDAKCJA:** prof. dr hab. Edmund K. PROST – redaktor naczelny, prof. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA, dr Krzysztof SZKUCIK, mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA – sekretarz redakcji

**RADA REDAKCYJNA:** prof. dr hab. Ryszard Badura, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Marian Tischner, prof. dr hab. Stanisław Wołoszyn

**RADA PROGRAMOWA:** prof. dr hab. Wiesław Barej, prof. dr hab. Stanisław Cąkała, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zygmunt Ewy, prof. dr hab. Zdzisław Gliński, prof. dr hab. Marian Grundboeck, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juszkiewicz, prof. dr hab. Jerzy Kita, prof. dr hab. Włodzimierz Kluciński, prof. dr hab. Stefan Kossakowski, prof. dr hab. Władysław Lutyński, prof. dr hab. Józef Maleszewski, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Studziński, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Marcin Szulc, prof. dr hab. Krzysztof Świeżyński, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzkiwicz

ZDZISŁAW LARSKI

*Olsztyn*

*artykuł przeglądowy*

## Immunologiczne uwarunkowania patogenezy zakażeń wirusowych

Poprzednie artykuły omawiające mechanizmy chorobotwórczego działania wirusów (5, 7) wymagają aktualizacji, gdyż ostatnio pojawia się dość dużo nowych danych dotyczących immunologicznej strony patogenezy zakażeń wirusowych. Jest to następstwem znacznego wzrostu zainteresowania wirusologią i takiego właśnie ukierunkowania badań głównie w związku z pojawieniem się AIDS.

Immunologiczne uwarunkowania patogenezy sprowadzić można do immunosupresji oraz do procesów immunopatologicznych. Dwa mechanizmy wirusowej immunosupresji wyróżnione przez Rouse'a i Horohowa (13) – pierwszy wskutek uszkodzenia limfocytów przez namnażający się wirus, i drugi, którego istotą jest niszczenie limfocytów przez rozpuszczalne czynniki pochodzenia wirusowego (np. białko p15E kilku renowirusów) lub komórkowego (np. interferon) – omówiono w innym artykule (6). Martinez i wsp. (9) zwracają uwagę na inny jeszcze możliwy mechanizm immunosupresyjnego działania wirusów limfotropowych; przy zakażeniu wirusem HIV (chorobie AIDS) immunosupresja może być raczej następstwem odpowiedzi immunologicznej na wirus niż jego bezpośredniego niszczącego działania na limfocyty. Przyczyną tego jest molekularna mimikra, podobieństwo antygenowe glikoprotein wirusa i receptorów na limfocytach, co prowadzi do ich zniszczenia przez własne przeciwciała (autoimmunosupresja).

Następna możliwość to immunosupresja wywołana przez przeciwwirusowe komórki T, odpowiedzialne za immunitet

komórkowy. Omawia to Zinkernagel (18) na podstawie wyników badań własnych i innych autorów w odniesieniu do występującego u myszy (ale też u człowieka) zakażenia wirusem LCM (ang. lymphocytic choriomeningitis – limfocytarne zapalenie spłotów naczyńiówkowych i opon); we wprowadzeniu do artykułu autor ten przypomina, że limfocyty T mają decydujące znaczenie we wczesnej odpowiedzi immunologicznej przeciw wielu wirusom, gdyż niszczyć mogą zakażone komórki przed pojawieniem się w nich potomnych wirionów, a więc w fazie eklipsy. Ta immunologiczna eliminacja stanowi skuteczny mechanizm obronny w przypadku wirusów cytotatycznych (tj. niszczących komórki gospodarza), natomiast w przypadku niecytotatycznych wirusów ten mechanizm ma wątpliwą wartość, gdyż komórki gospodarza nie są niszczone przez wirus, a przez odpowiedź immunologiczną limfocytów T. Ponieważ zdaniem Zinkernagela komórki te najwidoczniej nie potrafią rozróżniać wirusów cytotatycznych od niecytotatycznych, w zakażeniach wywołanych przez te drugie dochodzi do stanów immunopatologicznych (uszkodzenia komórek i tkanek). Przykłady zakażeń wirusami niecytotatycznymi to LCM u myszy i zapalenie wątroby B człowieka. Dane przytoczone przez Zinkernagela (18) wskazują, że w przebiegu ostrego zakażenia myszy wirusem LCM występuje znaczna immunosupresja spowodowana uruchomieniem przez limfocyty T procesu immunopatologicznego skierowanego prawdopodobnie przeciw zakażonym makrofagom i komórkom dendrytycznym. O tym, że sam wirus nie działa immu-

nosupresyjnie świadczy fakt, że bezgraniczne myszy, a więc nie posiadające immunitetu komórkowego reagują normalnie; to modelowe zakażenie myszy wskazuje, że przeciwwirusowe cytotoksyczne komórki T niszczą zakażone wirusem komórki biorące udział w odpowiedzi immunologicznej. A więc jedna część układu immunologicznego niszczy inne jego niezbędne części zakażone wirusem; Zinkernagel przypuszcza, że podobne zależności mogą też zachodzić w patogenezie AIDS.

Immunosupresja wyrażająca się brakiem odpowiedzi na pewne wirusy może też być następstwem eliminacji lub inaktywacji nieswoiście pobudzonych i „wyeksploatowanych” swoistych dla nich klonów limfocytów T przez pewne białka, głównie pochodzenia bakteryjnego, np. enterotoksynę gronkocową. Powodują one równoczesną nieswoistą aktywację wielu różnych klonów limfocytów T w następstwie wiązania się z ich zmiennym regionem łańcucha beta receptora. Białka takie określa się ostatnio jako „superantygeny” (4), zapominając, że termin ten wprowadził w 1969 r. Humphrey (3) na określenie antygeny przetworzonego przez makrofagi i zyskującego przez to znacznie wyższą immunogenność. Ten sam termin dla dwu różnych czynników działających na limfocyty powoduje oczywiście zamieszanie terminologiczne. Omówiono to bardziej szczegółowo w innym artykule (8) proponując dla tych nieswoiście działających białek termin paraantygeny. Nie jest to tylko sprawa priorytetu tego pierwszego określenia użytego przez Humphreya, lecz błędność nowo proponowanego jego znaczenia, gdyż dotyczy ono białek nie wykazujących immunologicznej swoistości tak zasadniczej dla antygeny. Słusznie więc Mims (10) określa je jako najmocniejsze znane mitogeny limfocytów T, nie mające nic wspólnego z antygenową aktywacją tych komórek. Wywołała przez te nieswoiste mitogeny (paraantygeny) aktywacja wielu klonów limfocytów T może dotyczyć także tych, które potrzebne być mogą do późniejszej swoistej reakcji z czynnikiem zakaźnym, a jako wyeksploatowane nie będą mogły wziąć udziału w obronie organizmu (4).

Ostatnio coraz większą uwagę zwraca do niedawna niedoceniana rola komórek dendrytycznych w patogenezie zakażeń wirusowych. Stanowią one dużą populację komórek przetwarzających antygen i prezentujących go limfocytom. Wywodzą się z komórek macierzystych szpiku kostnego, a ich krążące postaci prekursory występują we krwi obwodowej, śledzionie, skórze właściwej i naskórku. Komórki dendrytyczne obejmują wiele typów o wspólnych cechach fenotypowych i czynnościowych, ale noszących różne nazwy w zależności od lokalizacji, co przedstawia tab. 1. Występujące w węzłach chłonnych komórki noszą ang. nazwę „interdigitating cells”, a w polskim języku, z uwagi na ich charakterystyczny kształt, określa się je jako komórki splatające się (11) lub palczaste (2). Komórki Langerhansa odkryto już w 1868 r. (cyt. wg 14), a przegląd badań ich roli w zakażeniach wirusowych przedstawili Sprecher i Becker (15). Ostatnio ci sami autorzy (16) opracowali syntetyczne ujęcie prac dotyczących udziału komórek dendrytycznych w chorobach wirusowych. Podane dalej w bardzo dużym skrócie informacje pochodzą głównie z tego opracowania. Udział komórek dendrytycznych badano szczególnie intensywnie w patogenezie chorób wywołanych przez herpeswirusy; wykazano m.in., że komórki Langerhansa, niezwykle aktywne w prezentowaniu antygeny w naskórku, odgrywają decydującą rolę w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie skóry wirusem *herpes simplex* (opryszczki zwykłej). Stymulują one też pierwszą cytotoksyczną przeciwwiru-

Tab. 1. Populacja komórek dendrytycznych (16)

| Nazwa subpopulacji   | Lokalizacja  |
|--|--|
| Komórki dendrytyczne   | krew, śledziona, szpik kostny, serce, płuca, tarczyca, jelito, wątroba, trzustka |
| Komórki Langerhansa  | tkanki śluzówkowo-skórne   |
| Komórki welonowe (ang. veiled cells)                               | naczynia limfatyczne   |
| Komórki splatające się albo palczaste (ang. interdigitating cells) | węzły chłonne  |
| Komórki mikrogleju   | mózg   |

sową odpowiedź na wirus grypy. Wykazano również, że reakcja na zakażenie wirusem krowianki była bardziej nasiloną, jeżeli wprowadzono go do obszaru skóry pozbawionego komórek Langerhansa. Mniejszą liczbę tych komórek w naskórku stwierdzano w różnych stanach patologicznych, takich jak zakażenie wirusem HIV, niedożywienie, a także w okresie fizjologicznego starzenia się.

Komórki Langerhansa mogą wykazywać przeciwwirusową aktywność nie tylko przez indukcję ogólnoustrojowego immunitetu, ale również przez wydzielanie działających lokalnie cytokin o silnym działaniu przeciwwirusowym, takich jak interleukina-1 i TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa, czynnik nekrozy nowotworu alfa). W artykule podano też wyniki badań roli komórek dendrytycznych w nawracających zakażeniach wirusowych na przykładzie opryszczki zwykłej. Wiadomo, że te nawroty są następstwem reaktywacji latentnego wirusa, spowodowanej działaniem różnych, dobrze znanych bodźców: lekkich urazów skóry, hipertermii, glikokortykoidów, promieniowania słonecznego; Otani i Mori (11) stwierdzili ujemny wpływ promieni UV na immunologiczną funkcję komórek Langerhansa *in vitro* i *in vivo*. Ich uszkodzenie przez wymienione bodźce może być bezpośrednią przyczyną reaktywacji utajonego zakażenia i rozwoju typowych zmian; wyniki te wskazują na potrzebę opracowania nowych metod terapeutycznych opartych na aktywacji komórek Langerhansa i takie korzystne wyniki redukcji częstości nawrotów opryszczki uzyskano po doustnym podawaniu retinoidów, o których wiadomo, że pobudzają funkcję komórek Langerhansa. Przytoczone dane wskazują też, że pobudzanie funkcji tych komórek retinoidami łącznie z podawaniem leków przeciwwirusowych stanowić może najlepszą metodę zapobiegania rozwojowi raka w tkankach narządów płciowych, zakażonych ludzkim wirusem brodawczaka.

W odróżnieniu od dotąd omówionych zjawisk, w których komórki dendrytyczne ograniczają replikację kilku wirusów, takich jak herpeswirus simplex i wirus krowianki, wykazano, że komórki te mogą stanowić uprzywilejowane miejsce namnażania się innych wirusów, w tym HIV-1, pryszczycy i afrykańskiego pomoru świń; uszkodzenie tych komórek może się wyrażać immunosupresją. Knight (cyt. wg 10) stwierdziła, że 3-20% krążących komórek dendrytycznych ulega zakażeniu wirusem HIV we wczesnej fazie, zanim można wykazać uszkodzenia limfocytów T, co powoduje wadliwą prezentację antygeny. Leonard i wsp. (cyt. wg 16) wykazali w badaniach

*in vitro*, że wirus HIV-1 namnaża się wydajniej w komórkach dendrytycznych niż w monocytach i limfocytach.

Omówione przez Sprechera i Beckera (16) badania innych autorów wskazują, że u świń zakażonych drogą doustną i donosową wirusem afrykańskiego pomoru świń, zarazek i antygeny wirusowe łatwo można stwierdzić w komórkach palczastych węzłów chłonnych żuchwowych; również *in vitro* następuje namnażanie się wirusa w komórkach Langerhansa, natomiast limfocyty świń są niewrażliwe na zakażenie tym wirusem. Autorzy ci sądzą, że zakażenie komórek dendrytycznych uszkadza ich normalną funkcję, a ułomna prezentacja antygeny wyraża się znaną ubogą immunogennością wirusa afrykańskiego pomoru świń; wyjaśnia to także dlaczego zakażenie szerzy się w organizmie mimo normalnej funkcji limfocytów.

Mori i wsp. (cyt. wg 10) wykazali, że w chorobie aleuckiej norek, której istotą jest zupełne rozkojarzenie układu immunologicznego, wirus namnaża się w komórkach dendrytycznych podobnie jak w limfocytach T, B i komórkach szpiku kostnego.

Dalsze dane przedstawione przez Sprechera i Beckera (16) wskazują, że komórki dendrytyczne, stanowiące preferencyjne miejsce namnażania się niektórych wirusów, migrując do ognisk zakażenia mogą oczywiście stanowić wektory rozsiawające zarazek po organizmie, a tym samym odgrywać istotną rolę w patogenezie, zwłaszcza AIDS. Gorrel i wsp. (cyt. wg 16) wykazali, że lentivirus wywołujący wisnę-maedi u owiec i kóz, nie namnażający się w limfocytach, wykazuje tropizm do makrofagów, ale głównym miejscem jego replikacji są komórki dendrytyczne we krwi obwodowej i one stanowią główny rezerwuwar wirusa oraz wehikuł umożliwiający jego rozsiewanie w organizmie. DiGirolamo i wsp. (1) w badaniach na świnkach morskich wykazali, że śródskórne zakażenie opuszki jednej łapki powoduje w ciągu 24 godzin powstanie wirerii i wzrost liczby komórek Langerhansa w komórkach naskórka opuszek pozostałych łapek, przed pojawieniem się tam wirusa, a w ciągu dalszych 24 godzin rozwój naskórkowych pęcherzy; wyniki te sugerują, że komórki Langerhansa mogą brać udział w transporcie wirusa z krwi do nieunaczynionego naskórka.

W zakończeniu artykułu Sprecher i Becker (16) przytaczają dane wskazujące, że przeciwwirusowe działanie komórek dendrytycznych nie zawsze jest korzystne dla zakażonego organizmu. Mogą one bowiem przez stymulację immunitetu komórkowego wpłynąć ujemnie na patogenezę chronicznych chorób wirusowych. Stwierdzono to dotąd w odniesieniu do dwu procesów. Kilka doniesień wskazuje, że komórki Langerhansa mogą być odpowiedzialne za uruchomienie immunologicznego zniszczenia rogówki w miąższowym jej zapaleniu wywołanym przez wirus *herpes simplex* będący główną przyczyną upośledzenia wzroku i ślepoty w świecie. Uważa się, że jest to następstwem reakcji immunologicznej, zależnej głównie od aktywacji limfocytów T (CD4+), gdyż u myszy bezgrasicyznych, jak też u myszy pozbawionych komórek CD4+ zakażenie wirusem *herpes simplex*, nie powoduje miąższowego zapalenia rogówki, co więcej – zapalenie takie ustępuje po zastosowaniu czynników immunosupresyjnych, natomiast nie po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia przeciwwirusowego. Po zakażeniu wirusem opryszczki obserwuje się migrację komórek Langerhansa z obwodu w kierunku środka powierzchni rogówki; zahamowanie ich migracji przez naświetlenie rogówki promieniami UV przed zakażeniem wy-

raża się mniej ciężkim przebiegiem procesu chorobowego. Ten przykład wskazuje na złożoność roli komórek dendrytycznych w zakażeniu wirusem opryszczki – korzystną w modelu skórnym (omówionym poprzednio), negatywną w modelu rogówkowym.

Drugą jednostką chorobową, w której komórki dendrytyczne przynoszą szkodę zakażonemu organizmowi, jest wirusowe zapalenie wątroby B. Jej wirus jest przyczyną nie tylko pierwotnego zapalenia wątroby, lecz również chronicznego zapalenia tego narządu. Uważa się, że początkowa komórkowa odpowiedź przeciwwirusowa ulega przestrojeniu w kierunku autoimmunologicznym, a wstępnie zebrane dane sugerują, że tę immunopatologiczną odpowiedź immunologiczną stymulują komórki dendrytyczne.

Przegląd mechanizmów immunologicznych w patogenezie chorób wirusowych przedstawił też ostatnio Trautwein (16), omawiając dość szczegółowo immunosupresję indukowaną przez wirusy: białaczki kotów, niedoboru immunologicznego kotów, nosówki psów, biegunki bydła, choroby Gumboro; immunopatologiczne aspekty trwałych zakażeń wirusowych: lentiwirusami, w chorobie bornajskiej i w nosówkowym zapaleniu mózgu psów; wywołane przez wirusy choroby kompleksów immunologicznych w przebiegu: choroby aleuckiej norek, białaczki kotów, zakaźnego zapalenia otrzewnej kotów, adenowirusowego zakażenia psów, wirusowej biegunki bydła i choroby błon śluzowych oraz afrykańskiego pomoru świń. Interesujące są dane uzyskane w modelowym zakażeniu szczurów wirusem choroby bornajskiej, wskazujące, że sam wirus nie powoduje uszkodzenia tkanki mózgu, lecz że główną rolę odgrywa w jego powstaniu komórkowa odpowiedź immunologiczna.

Dane przedstawione bardzo skrótowo w niniejszym artykule wskazują na złożoną rolę procesów immunologicznych w patogenezie zakażeń wirusowych. Dlatego w leczeniu niektórych chorób głównym celem musi być okiełznanie nadczynności lub skorygowanie błędnie ukierunkowanej aktywności układu immunologicznego, przynoszących organizmowi niekiedy więcej szkód niż sam czynnik zakaźny inicjujący proces chorobowy.

#### Piśmiennictwo

1. DiGirolamo W., Salas M., Laguens R. P.: Arch. Virol. 83, 331, 1985.
2. Hadaczek P., Deptuła W.: Problemy nr 11-12, 45, 1991.
3. Humphrey J. H.: Antibiotica et Chemother. 15, 7, 1969.
4. Johnson H. M., Russel J. K., Pontzer C. H.: Scient. Amer. 266/4/ 42, 1992, Świat Nauki nr 6, 48, 1992.
5. Larski Z.: Medycyna Wet. 40, 131, 1984.
6. Larski Z.: Medycyna Wet. 44, 579, 1988.
7. Larski Z.: Medycyna Wet. 49, 51, 1993.
8. Larski Z.: Medycyna Wet. 49, 195, 1993.
9. Martinez A. C., Marcos M. A. R., De La Hera A., Marquez C., Alonso J. M., Toribio M. L., Coutinho A.: Lancet I, 454, 1988.
10. Mims C. A.: Vet. Microbiol. 33, 5, 1992.
11. Ostrowski K.: Układ immunologiczny, w: Immunologia, red. S. Mackiewicz. PZWL, Warszawa 1986.
12. Otani T., Mori R.: Arch. Virol. 96, 1, 1987.
13. Rouse B. T., Horohov D. W.: Rev. Infect. Dis. 8, 850, 1986.
14. Sprecher E., Becker Y.: Arch. Virol. 91, 341, 1986.
15. Sprecher E., Becker Y.: Arch. Virol. 103, 1, 1988.
16. Sprecher E., Becker Y.: Arch. Virol. 132, 1, 1993.
17. Trautwein G.: Vet. Microbiol. 33, 19, 1992.
18. Zinkernagel R. M.: Vet. Microbiol. 33, 13, 1992.

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