

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 Cakała, 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 Sulc, prof. dr hab. Krzysztof Świeżyński, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz

JERZY MOLENDĄ

artykuł przeglądowy

Nowe generacje szczepionek

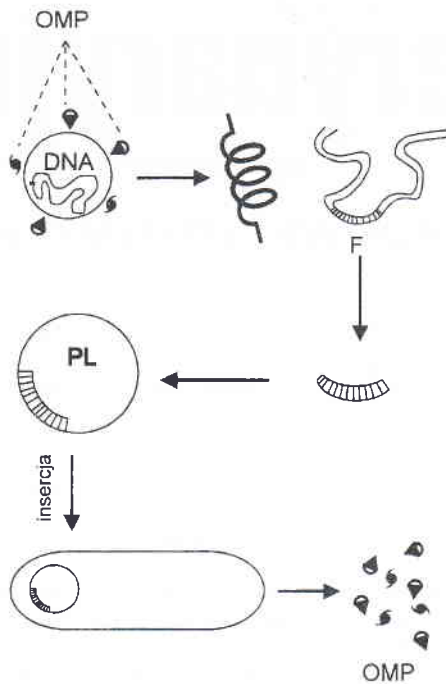
Zakład Higieny Weterynaryjnej, ul. Rodakowskiego 6, 50-659 Wrocław

Malejąca skuteczność antybiotyków i chemioterapeutyków w leczeniu chorób infekcyjnych, a także ujawniane coraz częściej ich negatywne oddziaływanie na organizm pacjenta, spowodowały nawrót zainteresowania szczepionkami przeciw tym chorobom. Postęp w technologiach produkcji szczepionek dokonywał się wraz z rozwojem mikrobiologii i immunologii, owocującym coraz lepszym poznaniem procesów interakcji drobnoustrojów z makroorganizmem w stymulacji stanu odporności. Niektóre fundamentalne zasady, obowiązujące w technologii szczepionek do dziś, zostały sformułowane już w ubiegłym stuleciu. I tak odkrycie inaktywacji i atenuacji przyniosły prace Pasteura nad szczepionkami przeciw wścieklicznie i wąglikowi (27). Z kolei Ramon (28) odkrył możliwość konwersji toksyny błoniczej w niepatogenny toksoid, a Salmon (31) wykazał, że ogrzewanie zawiesiny komórek *Salmonella enteritidis* czyni z niej skuteczną szczepionkę przeciw temu patogenowi.

Zainteresowanie szczepionkami bakteryjnymi zmalało wraz z pojawieniem się antybiotyków. W tej sytuacji postęp w technologii szczepionek wymuszała konieczność zwalczania chorób wirusowych. Pierwsze ich generacje to homogenaty tkanek zakażonych doświadczalnie zwierząt, w których wirus inaktywowano najczęściej metodami chemicznymi. Poszczególne serie tych szczepionek różniły się, niekiedy znacznie, zawartością cząsteczek wirusa, a prawdziwym problemem były miejscowe lub systemowe reakcje poszczepienne, powodo-

wane przez obecne w nich obcogatunkowe białko. Przełomu w technologii szczepionek wirusowych dokonało użycie, po raz pierwszy w latach czterdziestych, zarodków kurzych do namnażania wirusów. Procedura ta umożliwiała uzyskiwanie antygeny znacznie bardziej oczyszczonego niż to było uprzednio osiągalne. Ponadto łatwość seryjnych pasażów zwiększała prawdopodobieństwo selekcji zarazka o osłabionej chorobotwórczości (atenuacja). Dało to początek nowej generacji żywych, tzw. zmodyfikowanych szczepionek, odznaczających się znacznie większą efektywnością. Niedogodnością, której i tutaj nie udało się wyeliminować, były reakcje alergiczne, wywoływane u nadwrażliwych osobników przez obecne w szczepionkach białko jaja. Zagrożenie to zmniejszyło się z chwilą wprowadzenia, we wczesnych latach pięćdziesiątych, hodowli tkankowej jako nowej techniki namnażania wirusów. Wyprodukowane wg tej metody zmodyfikowane szczepionki wywołują ograniczone infekcje o łagodnym przebiegu i indukują silną i długotrwałą odporność organizmu. Słabą ich stroną jest mała stabilność, wymuszająca przechowywanie w temperaturze lodówki oraz zdarzające się niekiedy rewersje wirusa do formy zjadliwej.

Rosnąca w ostatnich latach liczba szczepów lekoopornych wśród patogennych bakterii powoduje wzrost zainteresowania szczepionkami jako środkiem zapobiegania chorobom zakaźnym, szczególnie u zwierząt. Wysoka jakość obecnie produk-



Ryc. 1. Programowanie syntezy egzogenego białka przez komórkę bakteryjną

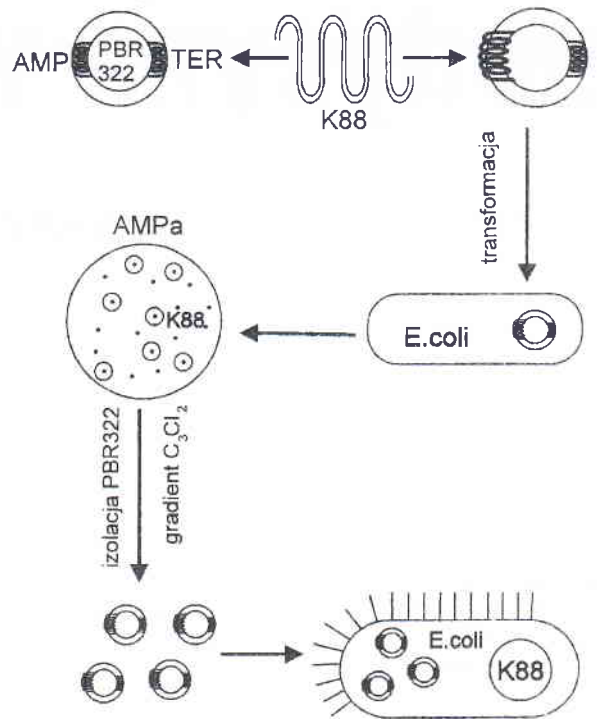
Objaśnienia: OMP – białka błony zewnętrznej, PL – plazmid, Ag – antygen, F – odcinek DNA kodujący syntezę OMP.

Wyklonowany fragment genoforu bakterii, kodujący syntezę określonego OMP zostaje zintegrowany z DNA plazmidu. Plazmid ten następnie transformuje się do komórki biorcy, która staje się producentem tego białka.

wanych podłoży do hodowli drobnoustrojów oraz stosowane techniki fermentacyjne umożliwiają stosunkowo łatwe uzyskiwanie znacznych ilości biomasy, co jest o tyle istotne, że większość obecnie dostępnych szczepionek to zawiesiny bakterii. Jednakże poza antygenami ochronnymi, zawierają one również substancje balastowe, powodujące różnego rodzaju reakcje uboczne makroorganizmu. W celu eliminacji tego zjawiska rozpoczęto badania nad zastosowaniem różnych struktur drobnoustroju w indukcji odporności na obecne w środowisku patogeny. Udowodniono, że niektóre elementy powierzchni mikroorganizmu, np. białka błony zewnętrznej (OMP), fimbrie etc. mają właściwości antygenów ochronnych, stymulujących często silniejszą odporność niż niezdegradowana komórka. Ponadto brak w szczepionce pozostałych fragmentów komórki wydatnie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji ubocznych (2, 3, 24, 26, 35). W uzyskiwaniu oczyszczonych frakcji tych struktur stosowane są osiągnięcia biologii molekularnej, takie jak inżynieria genetyczna i biosynteza. W ostatnich latach opracowano szereg takich technik, umożliwiających wytwarzanie nowych generacji szczepionek. O tym, czy te osiągnięcia znajdują zastosowanie na skalę techniczną, zadecyduje przyszłość.

Szczepionki otrzymywane przy zastosowaniu biosyntezy

Poznanie kodu genetycznego oraz możliwości, jakie daje manipulacja materiałem genetycznym drobnoustrojów, wykorzystano również w pracach nad nowymi technologiami produkcji szczepionek. Osiągnięcia inżynierii genetycznej stworzyły możliwości zarówno programowania syntezy substancji normalnie przez komórkę bakteryjną nie produkowanych, np. insuliny czy białek powierzchniowych wirusów przez *E. coli*, jak i amplifikacji antygenów już przez nią wytwarzanych, takich jak np.



Ryc. 2. Amplifikacja syntezy antygeny K88 przez szczep *E. coli* K88⁺

Objaśnienia: PBR 322 – licznie kopiujący plazmid *E. coli*, AMP i TER – odcinki DNA determinujące oporność na ampicilinę i tetracyclinę, AMP.a – agar z dodatkiem ampicyliny.

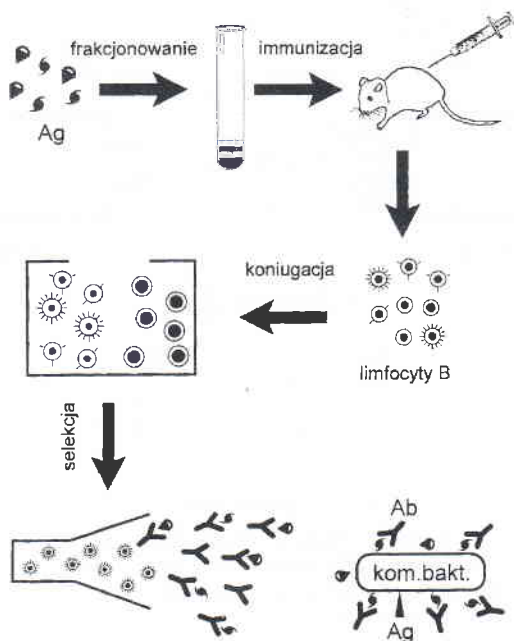
W DNA plazmidu PBR 322 gen determinujący oporność na tetracyclinę zastępuje się fragmentem DNA kodującym syntezę K88, po czym plazmid transformuje się do komórki *E. coli* pozbawionej plazmidów. Uzyskane transformanty wysiewa się na agar z ampiciliną, a wśród wyrosłych kolonii selekcjonuje się te, które są aglutynowane przez przeciwciała anty-K88. Wyosobnione z tych komórek plazmidy transformowane są do komórek *E. coli* K88⁺, uzyskując w ten sposób amplifikację syntezy tej adhezyny przez zmodyfikowany szczep.

fimbrie K88. Procedurę obrazującą w uproszczony sposób programowanie syntezy pożądanego antygeny przedstawia rycina 1. Polega ona na wyklonowaniu genu kodującego syntezę określonego białka z DNA wirusa lub genoforu komórki bakteryjnej, zintegrowaniu go z DNA plazmidu, który następnie jest przekazywany komórce-biorcy. Przekazana wraz z plazmidem informacja genetyczna narzuca komórce syntezę kodowanego antygeny, który po frakcjonowaniu może być użyty do produkcji szczepionki. Jednym z przykładów zastosowania tej procedury jest opracowana przez Kleida i wsp. (15) szczepionka przeciw pryszczycy bydła. W procesie jej przygotowania wyklonowano geny kodujące syntezę białka VP1, jednego z powierzchniowych antygenów wirusa serotypu A i zintegrowano je (insercja) z DNA *E. coli*, uzyskując w ten sposób populację producenta antygeny szczepionkowego.

Metodą amplifikacji syntezy antygeny ochronnego przez szczep używany do produkcji szczepionki obrazuje rycina 2. Ekspresję syntetyzowanej przez enterotoksyczne szczepy *E. coli* adhezyny K88 kodują geny jednokopiowego plazmidu o ciężarze 50 MD (34). Okazało się, że można zwiększyć jej wytwarzanie wprowadzając do komórki licznie kopiujący plazmid PBR 322, w który inkorporowano fragment DNA, kodujący ekspresję K88 (23).

Istotą uprzednio przedstawionych metod jest klonowanie genów determinujących ekspresję określonych antygenów i rekombinacja tak uzyskanego materiału genetycznego z DNA

Szczepionki uzyskiwane metodą syntezy chemicznej



Ryc. 3. Uzyskiwanie przeciwciał monoklonalnych

Antygeny powierzchni komórki, uzyskane po jej dezintegracji, frakcjonuje się i poszczególnymi frakcjami uodparnia myszy. Z myszy tych izoluje się limfocyty B i koniuguje je z limfocytami nowotworowymi. Następnie spośród komórek hybrydowych selekcjonowane są te, które syntetyzują przeciwciała dla badanego antygeny powierzchniowego.

komórki biorcy, która w ten sposób staje się producentem wybranego białka. Jedną z metod wykrywania antygenów ochronnych w strukturach białek powierzchniowych bakterii i wirusów opracowali Kohler i Milstein (16). Polega ona na wyosobnieniu tych składowych kompleksu, które indukują przeciwciała neutralizujące aktywność patogenną badanego drobnoustroju. Uzyskiwanie przeciwciał monoklonalnych dla takich antygenów błony zewnętrznej mikroorganizmów (outer-membrane complex – OMC) przedstawia rycina 3. Struktury te, po wyosobnieniu z komórki, poddaje się frakcjonowaniu metodami fizykochemicznymi. Uzyskanymi frakcjami szczepi się myszy, z których potem izoluje się limfocyty B. Zwykle, pojedynczy limfocyt B produkuje przeciwciała tylko przeciw jednemu antygenowi. Przeciwdziałając krótkiemu przeżywaniu takich komórek, koniuguje się je z nowotworowymi (szpiczakowymi) limfocytami B. Otrzymane w ten sposób komórki hybrydowe, o praktycznie nieograniczonym czasie życia, wytwarzają przeciwciała dla określonego antygeny. Nasilenie aktywności neutralizującej badany patogen przez te przeciwciała umożliwia wybór najbardziej odpowiedniego antygeny jako bazy przyszłej szczepionki. Aby tego dokonać, niezbędne jest rozpoznanie i wyklonowanie odcinka DNA, odpowiedzialnego za jego syntezę. Jest to już niełatwe zadanie u wirusów, których DNA lub RNA złożony jest z 10 – 100 genów, a staje się nieporównywalnie trudniejsze u bakterii, których genom zawiera ich kilka tysięcy. Zatem wyklonowanie właściwego odcinka DNA jest niezbędnym warunkiem zastosowania biosyntezy lub syntezy chemicznej do produkcji antygeny szczepionkowego. Szczepionki wyprodukowane przy użyciu tych metod zawierają antygeny o wysokim stopniu czystości, a więc bez zbędnych, często niepożądanych substancji. Zwiększa to ich immunogenność i eliminuje niekorzystne, tzw. „uboczne” reakcje poszczepienne.

Anderer i wsp. (1) już w 1963 r. zdołali metodą syntezy chemicznej odtworzyć determinanty antygenowe wirusa mozaiki tytoniowej. Jednak niemal dopiero po 20 latach metodę tę zastosowano w badaniach nad uzyskaniem tzw. „syntetycznych szczepionek” dla ludzi i zwierząt. Stało się to możliwe dzięki rozwojowi technik rekombinacyjnych DNA, pozwalających na laboratoryjne klonowanie i wymianę materiału genetycznego między różnymi mikroorganizmami (18, 32). Poznanie kodu trypletów nukleotydów DNA i RNA stworzyło możliwości rozszyfrowania sekwencji aminokwasów w antygenach białkowych. Jest oczywiste, że wiedza ta została wykorzystana w procesie odwrotnym, jakim jest laboratoryjna synteza peptydów, otrzymanych z łączenia aminokwasów zgodnie z kodową kolejnością (19). Obecna technika umożliwia zautomatyzowanie tej procedury i komputerowe sterowanie procesem syntezy. Specjalne syntetyzatory, np. firmy Applied Biosystems, umożliwiają wytwarzanie nawet znacznych ilości peptydów, syntetyzowanych zgodnie z zaprogramowaną sekwencją aminokwasów. Peptydy te, albo w postaci monomerów albo po polimeryzacji i dodaniu adjuwantu stają się szczepionkami.

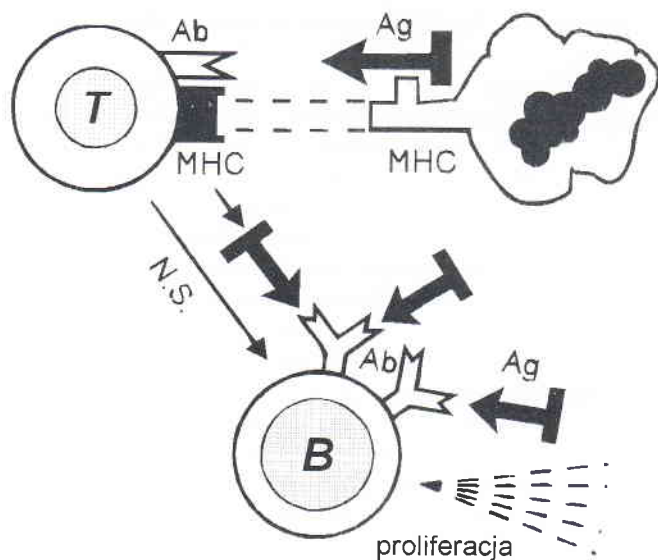
Schemat ten zastosowano w badaniach właściwości immunogennych syntetycznych peptydów utworzonych przez 213 aminokwasów, budujących cząsteczkę białka powierzchniowego VP1 typu O wirusa pryszczycy (5). Uzyskano 12 peptydów, z których jedynie trzy indukowały u świnek morskich odpowiednio wysoki poziom przeciwciał neutralizujących zjadliwy wirus, zapewniający im przeżycie doświadczalnej infekcji. Peptyd zbudowany z aminokwasów zajmujących pozycje 141 – 160 sekwencji kodowej stymulował najsilniejszą odporność, której potęga, mimo że chroniła cielęta poddane próbie biologicznej, nie dorównywała odporności pojawiającej się po przechorowaniu. Warto podkreślić, że była to odporność o bardzo wąskim zakresie swoistości, ponieważ zmiana kolejności już jednego aminokwasu w łańcuchu peptydowym, czyniła mutant niewrażliwym na przeciwciała przeciw wyjściowemu antygenowi (30). Zmienność tego rodzaju obserwowana jest również w warunkach naturalnych, stąd tak istotne znaczenie ma precyzyjne rozpoznanie serotypu wirusa w ognisku choroby.

Syntezę chemiczną zastosowano również przy pracach nad szczepionkami przeciw patogennym bakteriom i ich toksycznym produktom. Syntetyczne analogi peptydowych struktur toksyny błoniczej, połączone z nośnikami białkowymi, np. albuminą surowicy bydła, stymulowały u świnek morskich przeciwciała neutralizujące działanie dermonekrotyczne tej toksyny (2, 3). Równie pozytywne właściwości posiadała przygotowana wg tej metody szczepionka przeciw listeriozie (26).

Wpływ antygenów głównego układu zgodności tkankowej na indukcję odpowiedzi immunologicznej

Niepowodzenia spotykane przy próbach stymulacji odporności za pomocą syntetycznych peptydów sprawiły, że zaczęto zastanawiać się nad ich odniesieniem do fundamentalnych zasad immunologii, wg których:

- odpowiedź na stymulację antygenami grasiczozależnymi następuje jedynie po kooperacji limfocytów B z pomocniczymi limfocytami Th (7)
- odpowiedź na antygeny drobnocząsteczkowe warunkuje ich kowalencyjne połączenie z białkami rozpoznawanymi przez limfocyty Th (7, 22)

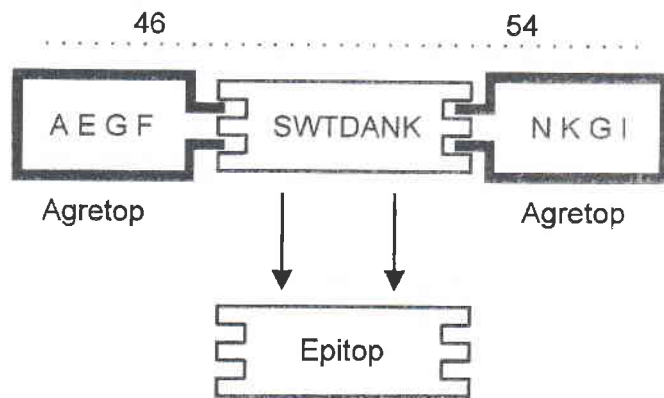


Ryc. 4. Kooperacja limfocytów T i B

Objaśnienia: Th – pomocniczy limfocyt T, APC – komórka prezentująca antygen, MHC – determinanty antygenów głównego układu zgodności tkankowej, Ab – przeciwciało przeciw antygenowi konwencjonalnemu, N.S. – niespecyficzny sygnał stymulujący.

– zdolność do odpowiedzi immunologicznej zależy od genotypu antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC – major histocompatibility complex) makroorganizmu (4), który – jak obecnie wiadomo – kontroluje reakcje własnych komórek immunologicznych z immunogenem (9, 13).

Zatem peptyd nie posiadający determinant reagujących z antygenami MHC nie jest rozpoznawany przez limfocyty ThMHC, nie dochodzi do interakcji z limfocytami B, ich proliferacji oraz produkcji swoistych przeciwciał (ryc. 4). Z limfocytami B kooperują również limfocyty pomocnicze oznaczane jako ThIg, które rozpoznają determinanty idiotypowe receptora Ig na limfocytach B i regulują jakość odpowiedzi immunologicznej poprzez wpływ na idiotyp i allotyp wytwarzanych przeciwciał. Oddziaływanie limfocytów ThIg na komórki B ma miejsce jedynie po poprzedniej interakcji tych ostatnich z limfocytami ThMHC (29). Zatem proces odpowiedzi immunologicznej na syntetyczne szczepionki inicjuje reakcja antygeny z makrofagami (komórki prezentujące antygen, posiadające determinanty MHC), a następnie rozpoznanie go przez limfocyty Th kooperujące z limfocytami B, posiadającymi na swej powierzchni autologiczne receptory MHC (restrykcja MHC). Syntetyczne peptydy muszą więc oprócz epitopów stymulujących odporność, posiadać także determinanty reagujące z antygenami MHC klasy II na immunocytach. Taki kompleks bowiem jest rozpoznawany przez makroorganizm jako antygen i jego reakcja z komórkami immunologicznymi uruchamia dalsze etapy procesu odpowiedzi immunologicznej, a mianowicie proliferację limfocytów T i B, włączenie obwodów regulacyjnych itp. (33). Wykonano więc szereg badań nad możliwościami integracji syntetycznych peptydów z białkami indukującymi odpowiedź limfocytów ThMHC (6, 8, 10, 17, 20). Okazało się, że linearne peptydy o strukturze analogów antygenów ochronnych nie były zdolne do stymulacji odporności u różnych linii genetycznych myszy (8, 10, 20, 21). W każdym z badanych układów liczne osobniki nie odpowiadały na wprowadzenie krótkich linearnych peptydów. Problem udało się rozwiązać po ich kowalencyjnym połączeniu z heterologicznymi białkami o właściwościach determi-



Ryc. 5. System „kasety”

Objaśnienia: agretop – fragment cytochromu c gołębia o swoistości determinanty MHC dla myszy szczepu L10, epitop – odcinek peptydu o swoistości determinanty antygeny konwencjonalnego, A, E, G... – aminokwasy łańcucha peptydowego.

nant limfocytów T, rozpoznawanych przez poszczególne linie myszy. Wykazano, że białka nukleokapsydów wirusów, np. wirusa zapalenia wątroby, zawierają w swojej strukturze takie właśnie determinanty, wchodzące w połączenia z peptydowymi epitopami wirusów, np. wirusa pryszczycy i tworzące kompleksy generujące silną odpowiedź myszy, które uprzednio nie reagowały na stymulację samym peptydem (8, 10). Jest jednak prawdopodobne, że podczas immunizacji tak przygotowanymi szczepionkami nie się uniknąć niepożądanych reakcji, powodowanych przez te heterologiczne białka. Ostatnio stwierdzono, że reakcje takie nie występują po zintegrowaniu syntetycznych peptydów z odpowiednimi agretopami, tzn. wyosobnionymi determinantami reagującymi z receptorami antygenów MHC, klasy II makroorganizmu (11). Determinanty te, jako analogi receptorów antygenów MHC, nie indukują przeciwciał skierowanych przeciw sobie (11, 24, 26). Okazało się, że takim agretopem, wchodzącym w reakcje z antygenami MHC myszy linii B10, jest peptydowy fragment cytochromu C gołębia, składający się z aminokwasów z pozycji 43 – 58 (12, 14, 25). Dalej wykazano, że właściwości agretopu integrującego się z produktem obu alleli, kodujących molekuły MHC u tych myszy, są odcinki peptydu złożone z aminokwasów z pozycji 43 – 46 i 54 – 58. Środkowy jego odcinek (aminokwasy z pozycji 47 – 53) jest receptorem determinującym swoistość antygenową cytochromu i może być zastępowany przez syntetyczne determinanty patogennych drobnoustrojów, przy czym zachowana zostaje zdolność kompleksu do kooperacji z antygenami makroorganizmu (ryc. 5). Udowodniono zatem, że epitopy i agretopy funkcjonują niezależnie. Dało to asumpt do przedstawienia tzw. „teorii kasety”, zgodnie z którą możliwe jest wbudowywanie odpowiednich syntetycznych antygenów w ramy cząsteczki agretopu, integrującego się z antygenami MHC gatunku, dla którego szczepionka jest przeznaczona. Realność takiej możliwości potwierdzono uzyskując tą metodą wysoce immunogenną szczepionkę przeciw typowi A wirusa grypy (24).

Podsumowanie

Przedstawione badania nad nowymi technologiami szczepionek obrazują postęp, jaki dokonuje się w tej dziedzinie. Zapowiada on podjęcie w przyszłości produkcji na skalę te-

chmiczną nową ich generacji. Szczególnie dużo możliwości stwarza metoda chemicznej syntezy receptorów drobnoustrojów, które zastosowane w szczepionkach indukują najbardziej pożądaną odpowiedź. W odniesieniu do populacji, działanie ochronne większości szczepionek sprowadza się do redukcji transmisji zarazka w środowisku, co niekoniecznie jest jednoznaczne z indukcją odporności u każdego osobnika. Brak odpowiedzi poszczepiennej na niektóre antygeny podkreśla znaczenie restrykcyjności MHC w prognozowaniu aktywności immunogennej szczepionek. Dotyczy to w szczególności determinant syntetycznych, które aby mogły wywołać odpowiedź immunologiczną, wymagają integracji z odpowiednimi agretopami. Polimorfizm cząsteczek MHC jest powodem różnic w zdolności rozpoznawania syntetycznych peptydów przez osobniki danego gatunku, rasy itp. Stąd w pracach nad technologiami syntetycznych szczepionek dominują poszukiwania agretopów aktywnych u możliwie największej liczby przedstawicieli danego gatunku. W poszukiwaniach tych wykorzystywana jest wiedza o molekularnych podstawach zależności odpowiedzi immunologicznej od zmienności antygenów MHC.

Piśmiennictwo

1. Anderer F.A.: Z. Naturforsch B 18, 1010, 1963.
2. Audibert F., Jolivet M., Chadid L., Alouf J.E., Goquet P., Rivaille P., Siffert O.: Nature (London) 289, 593, 1981.
3. Audibert F., Jolivet M., Chadid L., Arnon R., Sela M.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 79, 5042, 1982.
4. Benacerraf B., Mc Devitt H.: Science 175, 273, 1972.
5. Bittle J.L., Haughten R.A., Alexander H.: Nature 298, 30, 1982.
6. Borrás-Cuesta F., Petit-camurdan A., Fedon Y.: Eur. J. Immunol. 17, 1213, 1987.
7. Claman H., Chaperon E., Triplett R.: Soc. exp. Biol. Med. 122, 1167, 1966.
8. Clarke B.: Nature (London) 335, 507, 1988.
9. Davis M.H., Bjorkman P.J.: Nature (London) 334, 395, 1988.
10. Franus M.J., Hastings G.Z., Syred A.D., Mc Ginn B., Brown F., Rowlands D.: Nature (London) 330, 168, 1987.
11. Gammon G., Geysen H.M., Apple R.J., Pickett E., Palmer M., Ametani A., Sercarz E.E.: J. exp. Med. 173, 609, 1992.
12. Gotohda T., Ogasawara K., Wambua P.P., Onoe K.: Int. Immunol. 3, 503, 1991.
13. Guillet S.: Science 235, 865, 1987.
14. Itoh Y., Ogasawara K., Gotohda T., Takami K., Naruse H., Onoe K.: Int. Immunol. 4, 779, 1992.
15. Kleid D.G., Xansura D., Small B.: Science 214, 1125, 1981.
16. Kohler C., Milstein C.: Nature 256, 495, 1975.
17. Lederc C., Przewlocki C., Chutze N., Chedit L.: Eur. J. Immunol. 17, 269, 1987.
18. Maxam A.M., Gilbert W.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 74, 560, 1977.
19. Merrifield R.B.: J. Am. Chem. Soc. 86, 304, 1964.
20. Milich D., Mc Lachlan A., Tharnton G., Hughes J.: Nature 329, 547, 1987.
21. Millar S.E., Chamow S.M., Baur A.W., Oliver C., Robey F., Dean J.: Science 246, 935, 1989.
22. Mitchinson N.A.: Eur. J. Immunol. 1, 10, 1971.
23. Nagy L.K., Walker P.D.: Develop. Biol. Stand. 53, 189, 1982.
24. Ogasawara K., Naruse H., Itoh Y., Gotohda T., Arikawa J., Kida H., Good R.A., Onoe K.: Proc. Natl Acad. Sci. USA, 59, 8995, 1992.
25. Ogasawara K., Wambua P.P., Gotohda T., Onoe K.: Int. Immunol. 2, 219, 1990.
26. Pamer E.G., Harty J.T., Bevan M.J.: Nature (London) 353, 852, 1991.
27. Pasteur L., Chamberland C.H., Roux E.: C. R. Acad. Sci. 92, 429, 1881.
28. Ramon C.: C. R. Soc. Biol. 86, 661, 1922.
29. Roitt T., Brastoff J., Male D.: Immunology Gower, London 1985.
30. Rowlands D.J., Clarke B.E., Carrol A.B.: Nature (London) 306, 694, 1983.
31. Salmon E.E.: Comiss. Agric. Rep., GPO, Washington DC, 1885, s. 511.
32. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 74, 5463, 1977.
33. Schaeffer B., Sette A., Johnson D.L., Bekoff M.C., Smith J.A., Grey H.M., Buus E.: Proc. Natl Acad. Sci. USA 86, 4649, 1989.
34. Shipley H.W., Gyles C.L., Falkow S.: Infect. Immunity 20, 559, 1978.
35. Woolcock J.B.: Austr. vet. J. 62, 177, 1985.

Adres autora: doc. dr hab. Jerzy Molenda, ul. Rodakowskiego 6, 50-966 Wrocław

WIESŁAW DEPTUŁA, JAN BUCZEK*

artykuł przeglądowy

Odporność w chorobach wirusowych u zwierząt*)

Katedra Mikrobiologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, ul. Felczaka 3a, 71-412 Szczecin

*Katedra Mikrobiologii Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Prezentowany artykuł dotyczy zagadnień immunologicznych związanych z interakcją pomiędzy wirusem a obiektem biologicznym, jakim są zwierzęta gospodarskie i domowe, tj.: bydło, owca, koza, świnia, koń, pies, kot, lis, królik. Mechanizmy obronne, występujące u wymienionych gatunków zwierząt, są jednakże porównywalne do mechanizmów obronnych człowieka, a dodatkowo stanowią one badania modelowe. Dlatego też uzyskiwane rezultaty mają nie tylko znaczenie dla danego gatunku, ale stają się w dużej mierze źródłem informacji ogólnobiologicznych.

Rozpatrując układ odpornościowy u tych zwierząt przede wszystkim jako mechanizm obronny organizmu przed czynnikami zakaźnymi, nie zaskakuje fakt, że w zakażeniach wirusowych (choć nie tylko) dysponują one prawie pełnym repertuarem mechanizmów obronnych, jakie występują u człowieka. Mechanizmy te znajdują się w ciągłym współdziałaniu, mającym na celu stworzenie jak najefektywniejszych układów obronnych w stosunku do zmiennego czynnika zakaźnego, jakim jest wirus (3, 18, 19, 25, 26, 28, 29, 33-36, 38). Stąd podobnie jak w przebiegu zakażeń wywołanych przez inne czynniki, mechanizmy odporności przeciwvirusowej, nieswoiste i swoiste, występujące u zwierząt gospodarskich i domowych, należy podzielić na humoralne i komórkowe (tab. 1).

*) Referat wygłoszony na sesji „Immunologia weterynaryjna” w czasie VII Zjazdu Pol. Tow. Immunol. w Solinie, 3-5.XI.1992 r.