

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

artykuł przeglądowy

## Niektóre nowsze dane dotyczące mikrobiologii i chorób zakaźnych (III)

W poprzednich dwu artykułach (28, 29) pod tym samym tytułem uzasadniono celowość i korzyści takiej formy omawiania ciekawych teoretycznych i praktycznych osiągnięć. Może się to okazać przydatne także terenowym lekarzom wet. z jeszcze jednego innego powodu. Taka refleksja nasuwa się w związku z odbytym ubiegłorocznym Kongresem Brytyjskiego Stowarzyszenia Weterynaryjnego (British Veterinary Association). Wśród wielu debat dotyczących różnych spraw naszego zawodu, przedmiotem jednej, nieco prowokacyjnie zatytułowanej „Weterynaryjna polityka edukacyjna jest sprawą zbyt poważną aby pozostawić ją tylko w rękach nauczycieli akademickich”, były problemy związane z nauczaniem kadr weterynaryjnych (2, 3). Rozwinięcie tej tezy uznanej za słuszną przez większość uczestników i dyskusję nad nią, zawiera artykuł „Edukacja weterynaryjna – czy lekarze praktykujący powinni mieć więcej do powiedzenia?” (4). W debacie poruszano kluczowe elementy edukacji w sześciu szkołach weterynaryjnych Wielkiej Brytanii. Zwracano m.in. uwagę na to, że programy nauczania są już przeładowane i że nierealne są oczekiwania, iż szkoły wykształcą absolwentów o wszechstronnych kwalifikacjach. W konkluzji większość uczestników zgodziła się, że praktycy muszą wnieść wkład w przyszłość edukacji weterynaryjnej. Podkreślił to też amerykański gość Kongresu, dr John Shadduck, dziekan uczelni weterynaryjnej w Teksasie mówiąc, że lekarze praktykujący stanowią unikatowe i ważne wsparcie dla rozwoju polityki edukacyjnej i dlatego jest rzeczą stosowną aby mieli w niej głos bezpośredni.

Na konieczność i korzyści takiego udziału naszych lekarzy wet. praktyków w konstruowaniu planów i programów studiów weterynaryjnych w Polsce zwracałem już dwukrotnie uwagę (25, 27). Powinni w tym uczestniczyć zarówno starsi doświadczeni koledzy jak też młodzi lekarze wet. wkrótce po ukończeniu studiów. Ci z nas, którzy przeszli zaraz po dyplomie w teren, na pewno dobrze pamiętają ten pierwszy samodzielny kontakt z praktyką weterynaryjną. Nie zawsze są to uczucia przyjemne a dzieje się tak dlatego, że wtedy dopiero odczuwa się braki i luki w przygotowaniu do praktycznego wykonywania zawodu.

Pracownicy naukowci uczelni, często zafascynowani studiowaniem swej dyscypliny, zapominają, że uczeni przez nich studenci muszą opanować także inne nie mniej ważne dyscypliny. Czas studiów jest ograniczony a przecież nasz statystyczny student przygotować się musi przede wszystkim do praktycznego wykonywania zawodu, i tylko chyba jeden na stu poświęci się po dyplomie pracy naukowej. A wtedy, podobnie jak my w przeszłości, będzie się musiał ściśle ukierunkować korzystając z różnych form szkolenia podyplomowego (kursy, staże), ale głównie przez nabywanie specjalistycznej wiedzy pod kierunkiem doświadczonego szefa zakładu naukowego, i pełne uporu samokształcenie. Nie starajmy się więc wszystkim wpajać wszystkie osiągnięcia naszej dyscypliny przeładowując program nauczania. Trzeba pamiętać o tym, że o ile w pracy badawczej wiedzy nigdy nie jest za dużo, to w dydaktyce naczelną zasadą jest przekazywanie tyle tylko wiedzy ile nauczany odniesie z niej pożytku. I tu właśnie cenne będą opinie tych, których na pewno w najlepszej wierze przygotowywaliśmy do zawodu. Takie wspólne prace nad znalezieniem najlepszego modelu edukacji wymagają jednak wspólnego języka naukowców (nauczycieli akademickich) i praktyków. Terenowi koledzy muszą być do takich rozmów przygotowani pod względem teoretycznym dysponując pewnym zasobem wiadomości z piśmiennictwa fachowego. Powinni stale podnosić swe kwalifikacje aby nie być tylko sprawnymi „rzemieślnikami”, ale znać istotę zjawisk zachodzących w patogenie choroby i w trakcie jej leczenia – sprawy te omówiono w innym artykule (26).

### Bakteriologia

**Archebakterie.** Podane tu informacje nie dotyczą spraw ważnych dla lekarza wet., zainteresowanego przede wszystkim bakteriami chorobotwórczymi, lecz zagadnienia bardzo ciekawego z biologicznego punktu widzenia. Istnienie archebakterii wykazano przed 15 laty i początkowo sądzono, że bytują one i namnażają się tylko w niesprzyjających (z naszego punktu widzenia) warunkach środowiskowych, na przykład w kwaśnych lub alkalicznych gorących źródłach, zbiornikach wodnych o stężeniach soli bliskich stanu nasycenia, w ściśle beztlenowych wa-

runkach. Ponieważ nie izolowano tych drobnoustrojów w „normalnych” środowiskach, uważano archebakterie za reliktoży, nieważny czynnik w światowej ekologii, zwłaszcza, że nie można było ich namnażać w laboratorium. Przed dwu laty zastosowanie nowych molekularnych metod pozwoliło stwierdzić, że archebakterie są szeroko rozprzestrzenione w oceanach świata. Wykazano obecność tych form życia w zimnych wodach Antarktyki i Alaski (15) i w japońskich solfatarach (gorących wyziewach wulkanicznych gazów i par, głównie pary wodnej, dwutlenku węgla, dwutlenku siarki, chlorowodoru i in.); drobnoustroje te namnażać się mogą przy pH 0 a nawet nieco niższym, optymalnie przy pH 0,7 w temp. 60°C (34). Archebakterie stwierdzono także na głębokości 2600 m w Oceanie Spokojnym nad kraterami podwodnych wulkanów, gdzie temperatura wynosi około 350°C a wykazano namnażanie się tych drobnoustrojów w wodzie morskiej w laboratorium w temperaturze 250°C przy ciśnieniu 265 atmosfer (7); uzyskane wyniki zwiększają znacznie liczbę środowisk i warunków zarówno na Ziemi jak i we Wszechświecie gdzie może istnieć życie.

Archebakterie stanowią jedną z ewolucyjnych linii rozwoju życia na Ziemi a ich komórki wykazują większe molekularne podobieństwo do komórek ludzkich niż do współczesnych bakterii, można je więc nazywać „naszymi krewnymi” w genealogicznym drzewie życia (6). Dalsze badania archebakterii dadzą duże korzyści poznawcze, a już wniosły wiele do wyjaśnienia ewolucji genów podzielonych (16) i pozwoliły przesunąć granicę życia na Ziemi do okresu sprzed 3 miliardów lat (9). Molekularna rewolucja w ekologii mikrobiologicznej umożliwia poznanie bogactwa form drobnoustrojów, gdyż można obecnie wykrywać i oceniać ilościowo wszystkie ważne rodzaje w środowisku bez względu na możliwość ich namnażania (32). Grupę systematyczną (królestwo) archebakterii omówili szczegółowo Jaworski i Kotelko (22). Odkrycie tych drobnoustrojów to następny krok w poznaniu otaczających nas mikroskopijnych form życia. Dotąd opisano 4 tys. gatunków bakterii a ocenia się, że nieznanych jest jeszcze od 400 tys. do 3 mln (9). Można by sobie zadać pytanie czy dalsze badania w tym kierunku są uzasadnione, czy jest to „luksus czy konieczność” jak to formułuje Bandyk (9), który wymienia niektóre potencjalne implikacje takich prac, ważniejsze niż samo tylko wzbogacenie kolekcji przyrodniczych. Człowiek żyje otoczony ogromną liczbą gatunków zarówno pożytecznych jak i szkodliwych. Długie współżycie doprowadziło do ustalenia się pewnej równowagi, jednak szybkie naturalne zmiany ilościowe populacji ludzi i hodowanych zwierząt oraz gwałtowny rozwój cywilizacyjny powoduje zakłócenia tej równowagi; również ingerencja nauk lekarskich działających w najlepszej wierze i w narzuconej konieczności może, przez stosowanie różnych preparatów terapeutycz-

nych, szczególnie działających immunosupresyjnie, powodować ujawnienie się groźnych właściwości bakterii uchodzących dotąd za niechorobotwórcze (9). Rozwój nowych chorób zakaźnych nie musi być więc następstwem pojawienia się nowych zaraźków lub mutantów już istniejących, lecz skutkiem istotnego osłabienia rezystencji (naturalnej odporności) organizmu człowieka i zwierząt na drobnoustroje uchodzące za niechorobotwórcze.

Dowód zainteresowania mikrobiologów i biotechnologów archebakteriami stanowi ukazanie się specjalnego poświęconego im numeru *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. Określa się je tam też jako mikroorganizmy ekstremofilne z uwagi na skrajne warunki, w jakich mogą się namnażać. W artykule wprowadzającym (1) podkreślono unikatową przydatność tych drobnoustrojów w badaniach początków życia, a także to, że stanowią będą bogate źródło nowych biokatalizatorów; spodziewać się można, że wyniki tych badań wypełnią lukę między biologicznymi i chemicznymi technologiami przemysłowymi. Kolejne artykuły zawierają dane dotyczące m.in.: ekologii ekstremofilów (23), metabolizmu hipertermofilów (35), biologii molekularnej ekstremofilów (13), biotechnologicznych zastosowań halofilnych drobnoustrojów (42), lipidów archebakterii i ich biotechnologicznych zastosowań (17).

**Niepłodność tryków na tle zakażenia *Actinobacillus seminis*.** Zapalenie najądrzy i niepłodność u tych zwierząt może być powodowana przez różne bakterie: *Brucella ovis*, *Histophilus ovis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* i *Actinobacillus seminis* (31); taką rolę tego ostatniego u tryków wykazano najpierw w Australii w 1960 r. a następnie kolejno w USA, Płd. Afryce, Nowej Zelandii i w Kanadzie. Po raz pierwszy w Europie stwierdzono *A. seminis* w północnych Węgrzech (20), gdzie przy badaniu 238 prób nasienia tryków izolowano ten drobnoustroj z 11 prób pobranych od dojrzałych tryków z klinicznym zapaleniem najądrzy i z 6 prób od tryków z podklinicznym zakażeniem dróg płciowych. W 1991 r. izolowano ten drobnoustroj w W. Brytanii. Ogłoszone w bieżącym roku szczegółowe badania 112 tryków wykonane tam przez Lova i wsp. (31) wykazały obecność *A. seminis* u trzech z 16 niepłodnych zwierząt, i u dwu z 96 płodnych. U tych pierwszych (niepłodnych) stwierdzono zmiany patologiczne dróg płciowych i wytwarzanie mało wartościowego nasienia; obecność *A. seminis* wykazywano prawie regularnie w dalszych powtarzanych badaniach tych tryków mimo leczenia ich penicyliną i streptomycyną oraz oksytetracykliną. Również jakość nasienia była dalej niska – poniżej 20% żywych plemników, stwierdzono wiele nienormalnych form a ponadto bardzo liczne komórki zapalne. Płodne tryki, od których izolowano *A. seminis* nie wykazywały zmian chorobowych, ich nasienie nie za-

wierało komórek zapalnych i było skuteczne zarówno po sztucznej jak i naturalnej inseminacji.

*A. seminis* jest niedokładnie jeszcze opisanym drobnoustrojem, trudnym do odróżnienia rutynowymi metodami od innych bakterii powodujących zapalenie najądrzy u tryków, jednak Low i wsp. (31) stwierdzili identyczność badanych pięciu izolatów i wykazali ich odmienność od *Histophilus ovis* i *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; biorąc pod uwagę wyniki własne i innych autorów sądzą, że *A. seminis* należy uważać także w W. Brytanii za przyczynę niepłodności u tryków. Badania serologiczne tryków zakażonych *A. seminis* mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki z antygenem *Brucella ovis* (cyt. wg 20).

### Wirusologia

**Apoptoza indukowana przez wirus choroby Gumboro.** W poprzednim artykule tego cyklu (29) omówiono krótko istotę apoptozy, zaprogramowanej, fizjologicznej śmierci komórki, i przytoczono wyniki badań wskazujące, że zjawisko to może być także następstwem zakażenia komórek wirusem grypy oraz wirusem niedoboru immunologicznego kotów, FIV i ludzkiego HIV. Ostatnio stwierdzono też apoptozę komórek limfocytarnych wywołaną przez bydłęcy herpeswirus, typ 1 (19), przez wirus anemii kurcząt, wirus białaczki kotów (cyt. wg 41) i wirus choroby Newcastle (24); te ostatnie wyniki sugerują, że wirus ten może indukować apoptozę limfocytów kury niezależnie od powodowania ich martwicy. Wydaje się, że zakażenie wirusowe stanowi mechanizm spustowy z łatwością wyzwalaający apoptozę (24). Vasconcelos i Lam (41) badali to zjawisko w odniesieniu do wirusa choroby Gumboro, powodującego immunosupresję u kurcząt w następstwie działania na torbę Fabrycjusza i bezpośredniego uszkodzenia niedojrzałych limfocytów B, odpowiedzialnych za иммунитет humoralny (produkcję przeciwciał). Biorąc pod uwagę dane wskazujące, że w przebiegu choroby Gumboro immunosupresja może wystąpić bez wyraźnego odczynu zapalnego torby, założyli możliwość istnienia roli apoptozy (jedną z jej cech jest brak odczynu zapalnego). Uzyskali wyniki sugerujące, że immunosupresja indukowana przez omawiany wirus może być następstwem nie tylko nekrozy ale też aktywacji apoptozy limfocytów. Badania innych autorów wykonane w związku z występującymi od 1988 r. wybuchami choroby Gumboro o wysoce śmiertelnym przebiegu w Europie, wykazały, że przyczyną ich są bardzo zjadliwe szczepy wirusa (30), wywołujące, oprócz martwicy torby Fabrycjusza, także zmiany w szpiku kostnym i wyraźny ubytek limfocytów w korze grasicy (21). Inoue i wsp. (21) stwierdzili, że przyczyną tego ostatniego zjawiska jest apoptoza limfocytów wywołana przez zjadliwe szczepy utrzymujące się w rdzennej części grasicy.

Dane te wskazują, że w ciężkim przebiegu choroby Gumboro upośledzeniu ulega nie tylko иммунитет humoralny ale też komórkowy (zależny od limfocytów T).

Wydaje się celowe podanie jeszcze kilku informacji dotyczących budzącej coraz większe zainteresowanie apoptozy. Termin ten pochodzi z języka greckiego, w którym oznacza opadanie liści z drzew lub płatków kwiatów (8, 44), co dobrze oddaje nieuchronność procesu przemijania w odniesieniu do komórki, jej fizjologicznego, zaprogramowanego obumierania. Otóż ten rodzaj komórkowej autodestrukcji (samobójczej śmierci, śmierci zaprogramowanej) jest zwykle inicjowany przez bodźce fizjologiczne, lecz, jak to wykazują przytoczone wyniki badań, przyczyną mogą też być czynniki patologiczne jak wirusy. W związku z tym wydaje się celowe rozgraniczenie tych zjawisk, mimo, że na poziomie molekularnym nie stwierdzono dotąd różnic. Siedlecki (36) omawia dwa rodzaje nienekrotycznej śmierci komórki; programowana, naturalna ma charakter altruistyczny, komórki popełniają samobójstwo dla dobra całego organizmu; natomiast apoptoza opisuje śmierć komórki pod wpływem zewnętrznych czynników uszkodzających – nie następuje nekroza, natomiast degradacja DNA może być jednym z najstarszych mechanizmów chroniących komórkę przed wirusami, gdyż zapobiega przekazaniu ich materiału genetycznego komórkom potomnym. Rolę apoptozy w chorobach ludzi, co może być też istotne w odniesieniu do zwierząt, omawiają Barr i Tomei (8). Więcej informacji na temat apoptozy zawiera w piśmiennictwie krajowym kilka artykułów, zarówno ujętych popularnie (33, 36, 44) jak też bardziej naukowo (18, 37, 38).

**Choroba bornajska.** Jak już podano w poprzednim artykule (29) zakres zakaźności wywołującego ją wirusa, uważanego pierwotnie za chorobotwórczy tylko dla koni (i to, z nie wyjaśnionych dotąd przyczyn, wyłącznie w pewnych częściach Niemiec) staje się coraz szerszy. Obecnie wiadomo, że naturalnemu zakażeniu ulegać mogą owce, króliki, bydło, koty, psy, strusie i niektóre inne zwierzęta ogrodów zoologicznych (10). Konieczne jest jednak odróżnienie bezobjawowych zakażeń omawianym wirusem (wykazanie jego swoistych antygenów lub przeciwciał) od klinicznie wyrażonej choroby bornajskiej. Przypadek jawnego procesu chorobowego u bydła opisali ostatnio Bode i wsp. (11); autorzy ci podają, że takie neurologiczne objawy u krów stwierdzali inni autorzy już w 1928 i 1961 r. jednak bez wykazania czynnika etiologicznego. W obecnym doniesieniu omówiono 9 przypadków choroby bornajskiej u młodego bydła w Niemczech, zarówno w rejonie, w którym choroba ta u koni i owiec ma charakter endemiczny jak też poza nim. W tym ostatnim, badaniami objęto trzy jałówki ze stada 1500 zwierząt, w którym 20 padło w ostatnim roku wśród

podobnych zaburzeń nerwowych. U tych zwierząt wystąpiły następujące objawy: zmniejszenie apetytu, niepokój, ataksja, niedowłady z porażeniami, kołowe ruchy przymusowe, i w końcu zupełna niemożność poruszania się i utrata apetytu. Czas trwania choroby wahał się od jednego (przy szybkim rozwoju niedowładu) do 6 tygodni. Autorzy badań wykazali antygen swoisty dla wirusa choroby bornajskiej w różnych częściach mózgu i w rdzeniu przedłużonym; w odróżnieniu od choroby bornajskiej u koni, bardzo małe ilości swoistego antygeny stwierdzano w rogu Amona oraz, co interesujące, także w nerkach, wątrobie, śledzionie, grasicy, języku, gruczołach ślinowych i łzowych, migdałkach i błonie śluzowej nosa.

Opracowana przez Bode'a i wsp. (12) metoda umożliwia przyżyciowe wykrywanie bezobjawowych nosicieli wirusa. Istotą jej jest wykazanie swoistych antygenów wirusa w obwodowych leukocytach krwi; ma ona duże znaczenie dla wykrywania ewentualnych źródeł zakażenia dla ludzi, o czym wspomniano też w poprzednim artykule (29); na razie brak pewnych danych o roli chorobotwórczej omawianego wirusa dla człowieka, chociaż obecność przeciwciał dla niego wykazuje się znacznie częściej u pacjentów neuropsychiatrycznych niż u osobników normalnych.

Ostatnio stwierdzono występowanie spastycznych niedowładów i wzrost śmiertelności u młodych strusi w kilku dużych fermach hodowlanych tych ptaków w Izraelu na tle zakażenia wirusem choroby bornajskiej (43). Badania serologiczne trzech grup ludzi o różnym stopniu ich kontaktu z chorymi ptakami wykazały dużą korelację między nim a odsetkiem dodatnich seroreagentów; stanowi to dalsze wsparcie hipotezy o przenoszeniu się omawianego wirusa z zakażonych zwierząt na ludzi.

Pozostając przy temacie choroby bornajskiej warto podać nowe informacje dotyczące zakażenia koni przebiegającego bezobjawowo lub w postaci klinicznej – ściśle odróżnienie zakażenia wirusem od choroby bornajskiej. Bode i wsp. (10) omawiają wyniki własnych badań, z których wynika, że u wielu koni pozostających w kontakcie z chorymi końmi, jak też u zwierząt w stajniach, gdzie choroba bornajska nie występuje, wykazać można we krwi przeciwciała i antygeny wirusa, przy czym liczba antygenowo-dodatnich koni jest co najmniej dwukrotnie większa niż wykazujących obecność przeciwciał. Zwierzęta te żyją, będąc zakażone, nieraz przez całe życie nie wykazując żadnych klinicznych objawów. Swoisty antygen wirusa można wykryć w wymazach z jamy ustnej, nosa, oczu oraz w wydzielinie narządu moczopłciowego, trzeba więc przyjąć, że tą drogą następuje wydalenie zarazka; możliwe jest również pionowe przekazywanie wirusa, ponieważ autorom tym udało się wielokrotnie stwierdzać zakażenie wewnątrzmaciczne. Rozwojowi klinicznej formy zakażenia sprzyjają różne dodatkowe czynniki,

na przykład immunosupresja spowodowana stresem (transport, zmiana stajni, wyścigi, ciąża) lub inne choroby, zakażenia lub intoksykacje oraz indywidualne cechy genetyczne. Bode i wsp. (10) podają też, że oprócz klasycznego obrazu klinicznego w postaci typowych, z reguły postępujących, pogłębiających się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, choroba bornajska u koni może przebiegać nietypowo i wyrażać się trudno poddającymi się terapii nawrotami schorzeń kołkowych, kulawiznami, zaburzeniami wzroku i ślepotą, trudnościami w połykaniu, potrząsaniem głową, wychudzeniem. Artykuł zawiera wskazówki dotyczące pobierania prób do badania przyżyciowego i pośmiertnego oraz metody diagnostycznego postępowania u koni chorych (z objawami typowymi i nietypowymi) i nie chorujących. Można przypuszczać, że dalsze badania wykażą szerszy zasięg występowania zakażeń koni omawianym wirusem.

**Nowe perspektywy chemioterapii.** Unikatowy charakter wirusów (ściśle wewnątrzkomórkowe namnażanie się i brak własnej przemiany materii) powoduje, że w przyczynowym leczeniu chorób wirusowych uzyskano jedynie bardzo nikłe sukcesy. Bezpośrednie niszczenie wirusa nie może wchodzić w rachubę, gdyż ucierpiałaby na tym komórka. Możliwe jest natomiast postępowanie utrudniające lub uniemożliwiające syntezę potomnych cząstek wirusa (wirionów) w komórce. Dla ułatwienia zrozumienia istoty działania nowych przyszłościowych leków przeciw-wirusowych warto przypomnieć procesy syntezy wirusa i mechanizmy działania niektórych obecnych chemioterapeutyków.

Tak jak u wszystkich form żywych, także u wirusów, decydującą rolę w ich namnażaniu się odgrywają kwasy nukleinowe, nośniki kodu genetycznego, będące długimi łańcuchami nukleotydów, zawierających w określonej kolejności cztery zasady (dwie purynowe i dwie pirymidynowe). Ich kolejność (sekwencja) decyduje o swoistości każdej powstającej formy żywej. Po wnikięciu wirusa do komórki uwolniony z jego białkowego płaszcza kwas nukleinowy ulega replikacji (namnożeniu), a następnie kieruje syntezą białka, w której wyróżnia się dwie fazy: transkrypcję (przepisanie) kodu genetycznego na informacyjny RNA, stanowiący nakaz genetyczny, i jego translację (tłumaczenie) z czteroliterowego języka zasad kwasu nukleinowego na 20-literowy język aminokwasów; w następstwie tego powstaje łańcuch polipeptydowy czyli swoiste białko wirusa, którego kwas nukleinowy zapoczątkował zakażenie.

Poznanie tych procesów stanowiło podstawę zastosowania odpowiednich preparatów dezorganizujących namnażanie się wirusa. Okazało się możliwe upośledzenie syntezy jego kwasów nukleinowych przez użycie analogów zasad purynowych i pirymidynowych, czyli ich pochodnych, nie istniejących

w przyrodzie. Analog danego związku wykazuje do niego ogólne podobieństwo budowy chemicznej, ale różni się w szczegółach. Użyty w procesie syntezy biologicznej (niejako przez „niedopatrzanie”) powoduje, że powstały produkt może posiadać odmienne właściwości a nawet być biologicznie nieczynny. Dzięki tej „dywersji” następuje w fazie replikacji budowa sfalszowanego kwasu nukleinowego a w konsekwencji, w fazie transkrypcji, przepisanie fałszywej informacji na informacyjny RNA, a następnie błędne przetłumaczenie (translacja) w procesie syntezy białka. W tym ostatnim procesie próbowano też spowodować dezorganizację jego syntezy przez użycie analogów aminokwasów. Trzeba jednak brać pod uwagę to, że te preparaty mogą być, chociaż w znacznie mniejszym stopniu, wcielane do kwasów nukleinowych komórek pacjenta, niosąc pewne zagrożenia. Ich uniknięcie stało się możliwe w przypadku wprowadzenia do leczenia w zakażeniach herpeswirusowych leku „Acyclovir” („Zovirax”). Jest on także analogiem (guaniny), lecz działa jak „magiczna kula” tylko w komórkach zakażonych herpeswirusami, gdyż dopiero ich enzym, kinaza tymidynowa, inicjuje jego aktywność; można więc lek stosować bezpiecznie nie tylko miejscowo, ale też ogólnoustrojowo.

Nowe koncepcje tworzenia leków przeciwwirusowych, omówione przez Cohena i Hogana (14) uwzględniają dwie strategie – strategię „tripleksu” i strategię „antysensu”. W normalnej syntezie białka w komórce, informacja genetyczna zawarta w podwójnej helisie (mylnie nazywanej podwójną spiralą) czyli duplekse DNA, zostaje przepisana (faza transkrypcji) na informacyjny RNA. Według niej powstaje, jak już podano, w następstwie translacji, białko.

Strategia „tripleksu” ma na celu niedopuszczenie do produkcji niepożądanego białka (np. białka wirusa, który zakaził komórkę) przez wybiórcze uniemożliwienie transkrypcji. Uzyskać to można wprowadzając lek, który owijając się wzdłuż helisy dupleksu tworzy z nią potrójną helisę, czyli tripleks; efektem tego jest zahamowanie transkrypcji, brak informacyjnego RNA a tym samym nie dochodzi do powstania białka. W strategii „antysensu” lek wiążąc się z informacyjnym RNA powstałym w fazie transkrypcji, hamuje proces translacji a w konsekwencji nie następuje synteza białka.

Lekami w obu strategiach są syntetyczne oligonukleotydy czyli oligomery, krótkie łańcuchy złożone z 15-20 nukleotydów, odpowiadających swą sekwencją kolejności informacji genetycznej dla białka, którego syntezę chcemy zahamować. W lekach antysensownych jeden z atomów tlenu grupy fosforanowej każdego nukleotydu jest zastąpiony atomem siarki (S) lub grupą metylową (CH<sub>3</sub>), co zapobiega uszkodzeniu leku przez enzymy komórkowe. Wykazano też, że antysensowne oligonukleotydy mogą hamować translację nie tylko przeszkadzając sensownemu odczy-

taniu informacyjnego RNA, ale też, że wiążąc się z nim indukują enzym rybonukleazę H, która go przecina i tym samym niszczy.

Autorzy omawianego artykułu (14) podkreślają, że jest jeszcze wiele przeszkód i potrzeba dalszych badań zanim będzie można stosować te leki rutynowo, jednak już teraz sporządzono kilkanaście takich preparatów oligonukleotydowych, i przystąpiono do ich testowania, m.in. na pacjentach chorych na AIDS. Te strategie leczenia znajdują zastosowanie nie tylko w terapii chorób wirusowych, ale też nowotworowych i innych, których istotą jest pojawienie się nienormalnych, patologicznych białek. Cohen i Hogan (14) anonsują też krótko postępy uzyskane w całkiem odmiennym rodzaju strategii antysensownej, w której zamiast oligonukleotydów DNA użyć będzie można rybozymów, to jest pewnych części RNA, które rozpoznają specyficzne sekwencje nukleotydów w informacyjnym RNA i niszczą je; przewidywane jest już w najbliższym czasie rozpoczęcie prób klinicznych z rybozymem uszkadzającym informacyjny RNA wirusa HIV.

Nieco dalsze perspektywy uzyskania leków, także przeciwwirusowych, omawia Tjian (40) wskazując, że tak różne choroby jak astma, nowotwory, choroby serca, zaburzenia układu odpornościowego i zakażenia wirusowe mają wspólną cechę – są następstwem nadmiernej lub niedostatecznej produkcji jednego lub kilku białek odpowiedzialnych za większość reakcji w organizmie. Ponieważ o składzie białka decyduje kod genetyczny przekazany w fazie transkrypcji (przepisania) z DNA na informacyjny RNA, wymieniony autor widzi przyszłość uzyskania leków przede wszystkim w szczegółowym poznaniu działania aparatu transkrypcyjnego. Uzyskane dotąd dane wskazują, że ta maszyna molekularna składa się z wielu czynników transkrypcyjnych, które nie tylko inicjują przepisywanie informacji, ale też decydują o przyspieszeniu lub zwolnieniu tego procesu. Wyjaśnienie tych mechanizmów kontrolnych stanowić będzie podstawę projektowania leków modulujących transkrypcję, zarówno genów komórki w chorobach niezakaźnych, jak i genów wirusa.

## Immunologia

**Immunoregulacyjna rola apoptozy.** Te złożone mechanizmy omawia Strasser (39) opierając się na wynikach prac trzech grup badaczy. Wyjaśniają one mechanizmy supresji odpowiedzi immunologicznej i tolerancji. W odniesieniu do tego drugiego zjawiska apoptoza niedojrzałych limfocytów T w grasicy stanowi zabezpieczenie, ochronę przed procesami autoimmunologicznymi (centralna tolerancja). W obwodowych tkankach limfoidalnych apoptoza eliminuje dojrzałe aktywowane autoreaktywne limfocyty T, wykazujące swoistość dla antygenów nieobecnych w grasicy (obwodowa tolerancja) oraz powoduje

zakończenie odpowiedzi immunologicznej, gdy walka z patogenem została wygrana. Dla organizmu korzystniejsze jest usunięcie tych aktywowanych limfocytów, które wykonały swe zadanie i nie będą już potrzebne. Stanowią natomiast potencjalne zagrożenie, gdyż wytwarzają duże ilości zapalnych cytokin i przyczyniają się do rozrostu węzłów chłonnych a to może stanowić wstęp do malignizacji. Omówione przez Strassera (39) badania nie wyjaśniły ostatecznie czy śmierć aktywowanych limfocytów T jest następstwem ich samobójstwa (apoptozy) czy „morderstwa” dokonanego przez sąsiednie aktywowane komórki lub może nawet przez komórki prezentujące antygen.

**Palenie osłabia odpowiedź immunologiczną.** Sprawa ta nie ma oczywiście nic wspólnego z weterynarią, może jednak zainteresować tych naszych wciąż licznych kolegów, którzy nie mają dość siły aby zerwać z tym nałogiem tak bardzo szkodliwym dla zdrowia. Mechanizm upośledzenia sprawności immunologicznej organizmu pod wpływem palenia nie jest jeszcze wyjaśniony, ale fakty świadczą o takim ujemnym działaniu. Ostatnio przeprowadzone badania w W. Brytanii (5) dotyczyły odpowiedzi humoralnej (tworzenia się przeciwciał) na wprowadzenie rekombinacyjnej szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby B (HBV). Stosowano dwa różne schematy immunizacji a poziom przeciwciał oznaczano w 3, 7 i 13 miesięcy po rozpoczęciu szczepień. Stwierdzono u palaczy wyraźnie niższą serokonwersję przy wszystkich badaniach – u niepalących brak reakcji wykazano u 5,6% (przy pierwszym schemacie immunizacji) i 2,8% (przy drugim), natomiast u palących odpowiednio 28,6% i 5,6%. Również miana przeciwciał anty-HBs były po 13 miesiącach znacznie wyższe u niepalących niż u palaczy. Biorąc to pod uwagę autorzy pracy proponują ilościowe badania przeciwciał u szczepionych osób palących i w razie potrzeby stosowanie u nich rewakcytacji.

#### Piśmiennictwo

1. Aguilar A.: World J. Microbiol. Biotechnol. 11, 7, 1995.
2. Anon.: Vet. Rec. 135, 241, 1994.
3. Anon.: Vet. Rec. 135, 244, 1994.
4. Anon.: Vet. Rec. 135, 368, 1994.
5. Anon.: Selecta – Medizin aktuell nr 4, 27, 1995.
6. Anon.: Wiedza i Życie nr 1, 8, 1995.
7. Baross J. A., Deming J. W.: Nature 303, 423, 1983.
8. Barr P. J., Tomei L. D.: Biotechnology 12, 487, 1994.
9. Bendyk E.: Sprawy Nauki nr 4, 3, 1994.
10. Bode L., Dürrwald R., Koeppel P., Ludwig H.: Prakt. Tierarzt. 75, 1065, 1994.
11. Bode L., Dürrwald R., Ludwig H.: Vet. Rec. 135, 283, 1994.
12. Bode L., Steinbach F., Ludwig H.: Lancet 343, 297, 1994.
13. Ciaramella M., Cannio R., Moracci M., Pisani F. M., Rossi M.: World J. Microbiol. Biotechnol. 11, 71, 1995.
14. Cohen J. S., Hogan M. E.: Świat Nauki nr 2, 48, 1995.
15. DeLong E. F., Wu K. Y., Prezelin B. B., Jovine R. V. M.: Nature 371, 695, 1994.
16. Fikus M.: Wiedza i Życie nr 3, 17, 1994.
17. Gambacorta A., Gliozzi A., DeRosa M.: World J. Microbiol. Biotechnol. 11, 115, 1995.
18. Góra-Tybor J., Robak T.: Post. Hig. Med. Dośw. 48, 209, 1994.
19. Griebel P. J., Ohmann H. B., Lawman M. J. P., Babiuk L. A.: J. gen. Virol. 71, 369, 1990.
20. Hajtos L., Fodor L., Glavits R., Varga J.: J. Vet. Med. B 34, 138, 1987.
21. Inoue M., Fukuda M., Miyano K.: Avian Dis. 38, 839, 1994.
22. Jaworski A., Kotelko K.: Post. Mikrobiol. 32, 157, 1994.
23. Kristjansson J. K., Hreggvidsson G. O.: World J. Microbiol. Biotechnol. 11, 17, 1995.
24. Lam K. M., Vaconcelos A. C.: Vet. Immun.-Immunopath. 44, 45, 1994.
25. Larski Z.: Medycyna Wet. 24, 45, 1968.
26. Larski Z.: Medycyna Wet. 48, 243, 1992.
27. Larski Z.: Medycyna Wet. 49, 439, 1993.
28. Larski Z.: Medycyna Wet. 50, 8, 1994.
29. Larski Z.: Medycyna Wet. 51, 4, 1995.
30. Lasher H. N., Shane S. M.: World Poultry Sci. J. 50, 133, 1994, ref. Prakt. Tierarzt 76, 264, 1995.
31. Low J. C., Somerville D., Mylne M. J. A., McKelvey W. A. C.: Vet. Rec. 136, 268, 1995.
32. Olsen G. J.: Nature 371, 657, 1994.
33. Ostrowski K.: Wiedza i Życie nr 11, 12, 1994.
34. Schleper C., Pühler G., Kühlmorgen B., Zillig W.: Nature 373, 741, 1995.
35. Schönheit P., Schäfer T.: World J. Microbiol. Biotechnol. 11, 26, 1995.
36. Siedlecki J. A.: Wiedza i Życie nr 11, 14, 1994.
37. Sikora E.: Post. Biochem. 39, 212, 1993.
38. Sikora E.: Post. Biochem. 40, 150, 1994.
39. Strasser A.: Nature 373, 385, 1995.
40. Tjian R.: Świat Nauki nr 4, 40, 1995.
41. Vaconcelos A. C., Lam K. M.: J. gen. Virol. 75, 1803, 1994.
42. Ventosa A., Nieto J. J.: World J. Microbiol. Biotechnol. 11, 85, 1995.
43. Weisman Y., Hummer D., Malkinson M., Meir R., Kliche S., Lipkin W. I., Pitlik S.: Lancet 344, 1232, 1994.
44. Yamazaki M.: Wiedza i Życie nr 11, 11, 1994.

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

**BROWNLIE J., CLARKE M. C., HOOPER B., BELL D. G.: Ochrona płodu bydłęcego przed zakażeniem wirusem biegunki bydła przy użyciu nowej inaktywowanej szczepionki. (Protection of the bovine fetus from bovine viral diarrhoea virus by means of a new inactivated vaccine).** Vet. Rec. 137, 58-62, 1995 (3)

Biegunka wirusowa bydła (BVD) występuje w wielu krajach i powoduje znaczne straty ekonomiczne w hodowli. Patogeneza choroby jest złożona, zaś wirus cechuje powinowactwo do układu rozrodczego. Ochrona płodu przed wirusem BVD, który jest podatny na zakażenie w okresie 110-120 dnia ciąży, opiera się na szczepieniu jałówek. Jałówki szczepiono dwukrotnie (grupa A) lub trzykrotnie (grupa B) podskórną w odstępie 4 tygodni inaktywowaną szczepionką Bovidec. Zakażenie doświadczalne wykonano przy użyciu szczepu zakaźnego wirusa w dawce 5 ml jednostek pomiędzy 25 i 80 dniem ciąży donosowo w formie aerozolu. Po zakażeniu immunizowanych jałówek nie występowała wiremia i nie były zakażone wirusem BVD żywo urodzone cielęta i poronione płody. Po 3 tygodniach po 2 dawce szczepionki miano przeciwciał w surowicy określone testem ELISA wynosiło 318-5307.

G.

**GIATTO J. M., AKLROY J.: Amyloidoza skórna u konia z chłoniakiem. (Cutaneous amyloidosis in a horse with lymphoma).** Vet. Rec. 137, 68-69, 1995 (3)

U konia w wieku 9 lat ze złośliwym chłoniakiem stwierdzono amyloidozę skóry. Chłoniak dotyczył opony (wardej) i regionalnych węzłów chłonnych. Złogi amyloidu w postaci guzków o średnicy 0.3-2.0 mm były rozsiane w skórze i tkance podskórnej okolicy brzusznej. Regionalne węzły chłonne były powiększone o konsystencji twardej. W kanale kręgowym gromadziły się masy konsystencji galaretowatej, koloru jasnoczerwonego.

G.