

ARTYKUŁY PRZEGLĄDOWE

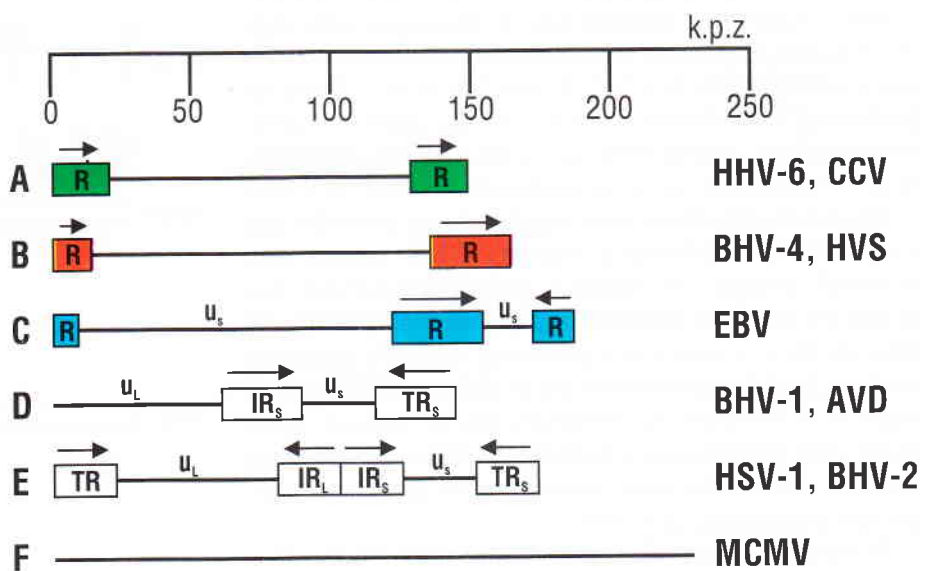
ANDRZEJ SALWA

Molekularne aspekty latentnych zakażeń układu nerwowego wywołanych przez herpeswirusy

Zakład Higieny Weterynaryjnej, ul. Kaprów 10, 80-316 Gdańsk

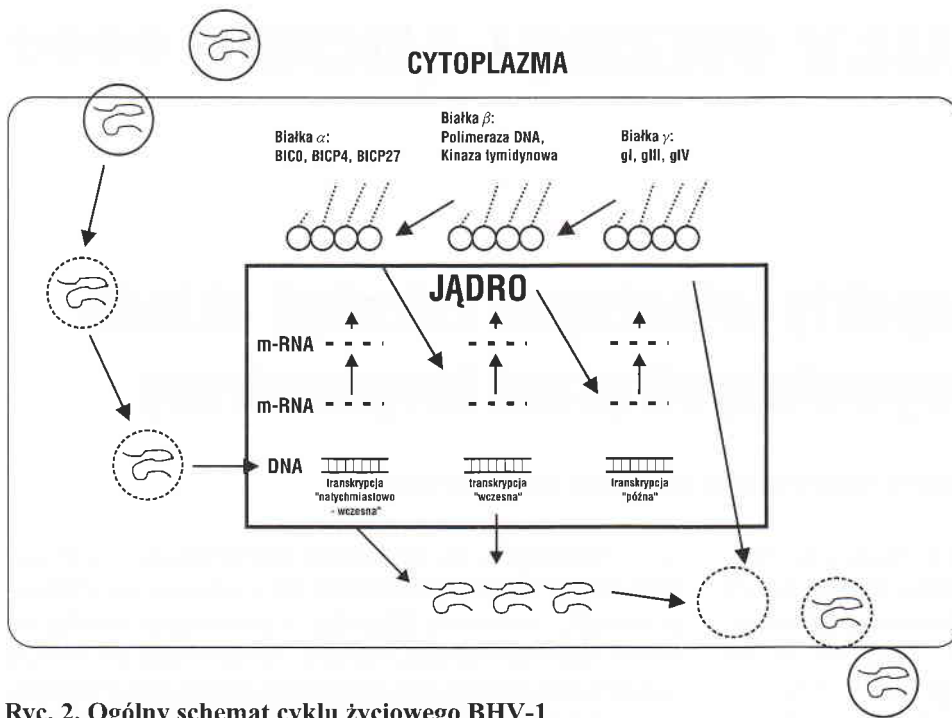
Jednym z rodzajów oddziaływania między komórką a wirusem w organizmie jest zakażenie latentne czyli utajone. Ten typ zakażenia jest definiowany jako nieproduktywna, odwracalna infekcja, w czasie której zachodzi ekspresja tylko niektórych genów wirusa (10, 35, 45). Po przechorowaniu postać kliniczna zakażenia przechodzi w postać bezobjawową. Zjawisko to jest szczególnie niekorzystne, gdyż organizm pozornie zdrowy może stanowić źródło zakażenia (31, 35). Zakażenia latentne są wywoływane przez wszystkie wirusy z rodziny *Herpesviridae*, w obrębie której wyróżniamy 3 podrodziny: *Alfaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* i *Gammaherpesvirinae* (26, 34). Do podrodziny *Alfaherpesvirinae* należą wirusy, które po replikacji w komórkach nabłonkowych skóry, błony śluzowej przenoszą się do zwojów nerwowych, gdzie przechodzą w stan utajenia i utrzymują się w fazie niezakaźnej. Z kolei przedstawiciele *Betaherpesvirinae* wykazują tropizm do nabłonka i śródbłonka narządów wewnętrznych. Wirusy te namnażają się i przebywają w komórkach przez długi okres czasu, co w efekcie prowadzi do ich powiększenia (cytomegalia). *Gammaherpesvirinae* powodują zakażenie komórek limfoblastycznych pochodzenia mezodermalnego i wykazują szczególne powinowactwo do limfocytów B i T. (35). Spośród wymienionych podrodzin zjawisko latencji najwcześniej i najlepiej poznano u alfaherpeswirusów nazywanych również herpeswirusami neurotropowymi (2, 4, 11, 35, 36, 43). Można tu wymienić: herpeswirus ludzki 1 (HSV-1), herpeswirus bydły 1 (BHV-1) i herpeswirus świni 1 (wirus choroby Aujeszkiego) (ADV). Porównując patogenność oraz zjawiska molekularne tych wirusów, pomimo różnych gospodarzy

wrażliwych na zakażenie stwierdzono wiele podobieństw. Należy podkreślić, że wymienione alfaherpeswirusy stanowią dogodny i stosowany model do badań nad zjawiskiem latencji. Omawiając powyższe zagadnienia istotne jest zwrócenie uwagi na wewnętrzną strukturę i organizację genomu oraz cykl życiowy herpeswirusów (33, 35, 38, 50). Genom tych wirusów występuje w postaci dwuniciowej cząsteczki DNA zbudowanej z około 150 tys. par zasad (k.p.z.). Np. HSV-1 = 153 k.p.z., BHV-1 = 140 k.p.z., ADV = 150 k.p.z. Prowadzone badania z użyciem metody hybrydizacji DNA:DNA i mikroskopu elektronowego wykazały, że ze względu na organizację wewnętrzną genomu alfaherpeswirusy należą do grupy D i E (ryc. 1). Występujące różnice między tymi grupami do-



Ryc. 1. Schemat struktury i organizacji genomu rodziny *Herpesviridae*

Objaśnienia: A – grupa obejmująca herpeswirusy: HHV 6 (Human Herpesvirus 6), CCV (Channel Catfish Herpesvirus); B – BHV-4 (Bovine Herpesvirus 4), HVS (Herpesvirus Saimiri); C – EBV (Epstein-Barr Virus); D – BHV-1 (Bovine Herpesvirus 1), PRV (Pseudorabies Virus); E – HSV-1 (Herpes Simplex Virus 1), BHV-2 (Bovine Herpesvirus 2); F – MCMV (Mouse Cytomegalivirus); Sekwencje genomu: R – powtarzająca się, IR – wewnętrzna powtarzająca się, TR – zewnętrzna powtarzająca się, U_L – długa niepowtarzająca się, U_S – krótka niepowtarzająca się; K.p.z. – liczba par zasad w tysiącach. Opracowano wg 6, 7



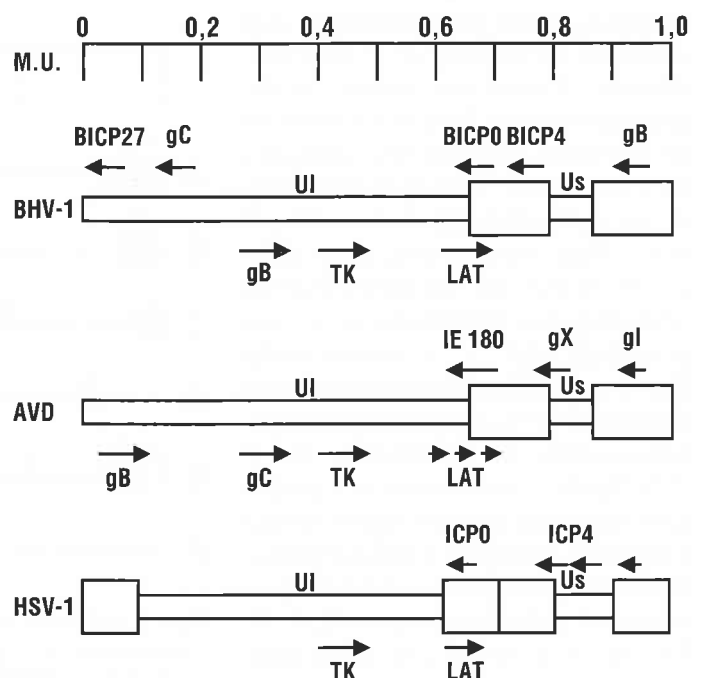
Ryc. 2. Ogólny schemat cyklu życiowego BHV-1

tyczą wielkości sekwencji nukleotydów, ich wzajemnego układu, orientacji, powtarzających wewnętrznych i zewnętrznych (końcowych) sekwencji (IR i TR) oraz rozmieszczenia sekwencji długiej (L) i krótkiej (S). Ogólny schemat cyklu życiowego podczas zakażenia litycznego (produktywnego) jednego z przedstawicieli omawianych alfa herpeswirusów przedstawiono na ryc. 2. Po wnikięciu wirusowego DNA do jądra rozpoczyna się jego transkrypcja w ściśle ustalonym porządku czasowym. Istotną rolę w zainicjowaniu tego procesu przypisuje się wirusowemu czynnikowi α -TIF nazywanego inaczej VP16 lub Vmw 65. Podczas pierwszej fazy rozwoju wirusa zwanej „natychmiastowo-wczesną”, utworzone łańcuchy m-RNA przenikają do cytoplazmy, gdzie uczestniczą w syntezie białek α . Białka te określane jako regulatorowe umożliwiają rozpoczęcie transkrypcji regionu DNA kodującego białka β (kinaza tymidynowa, polimeraza DNA). Jest to tak zwana faza transkrypcji „wczesna” (early). W trzeciej fazie transkrypcji powstają m-RNA kierujące syntezą białek γ (późnych) Są to glikoproteiny wchodzące w skład kapsydu i struktury otoczki wirusa. Spełniają one podstawową funkcję w zapoczątkowaniu procesu zakażenia oraz stymulują układ immunologiczny organizmu (35, 50).

Pierwszą wskazówką, ułatwiającą wyjaśnienie mechanizmu ekspresji genetycznej herpeswirusów w czasie zakażenia latentnego były badania Stewensa i Cooka (47). Badacze ci stosując technikę hybrydizacji *in situ* zidentyfikowali w zwojach nerwowych zwierząt nie wykazujących objawów klinicznych zakażenia, dwuniciowe cząsteczki DNA HSV-1. W warunkach doświadczalnych Mellerick i Fraser przy pomocy techniki wirowania w gradiencie chlorku cezu i hybrydizacji kwasów nukleinowych stwierdzili, że ge-

nom herpeswirusów umiejscowiony jest poza chromosomem w postaci wielu kopii nie zintegrowanych z DNA gospodarza (27). Ustalono równocześnie, że część genomów nie posiada na końcach cząsteczki kwasu nukleinowego krótkich powtarzających sekwencji. Badania te wyraźnie wykazały, że genom wirusa może istnieć w komórce w formie kolistej lub konkatamerów t.j. długich liniowych cząstek kwasu nukleinowego. Warto zauważyć, że DNA wirusa znajduje się tylko u około 1% wszystkich neuronów w zwoju nerwowym (33, 46). Liczba kopii DNA może być różna i zależy od rodzaju herpeswirusa oraz zakażonego gatunku. U człowieka ilość kopii HSV-1 wynosi od 0,01 do 0,1 na komór-

kę, u myszy zakażonych tym samym wirusem stwierdzono od 0,1 do 1,0 kopii DNA. Natomiast w komórkach nerwowych u świń liczba cząstek wirusa choroby Aujeszkiego była wyższa i wynosiła od 20 do 30 na komórkę. Uzyskane przez Deshmanna i Frasera rezultaty badań chromatyny komórkowej poddanej działaniu endonukleaz restrykcyjnych wykazały istnienie ścisłych połączeń między wirusowym DNA występu-

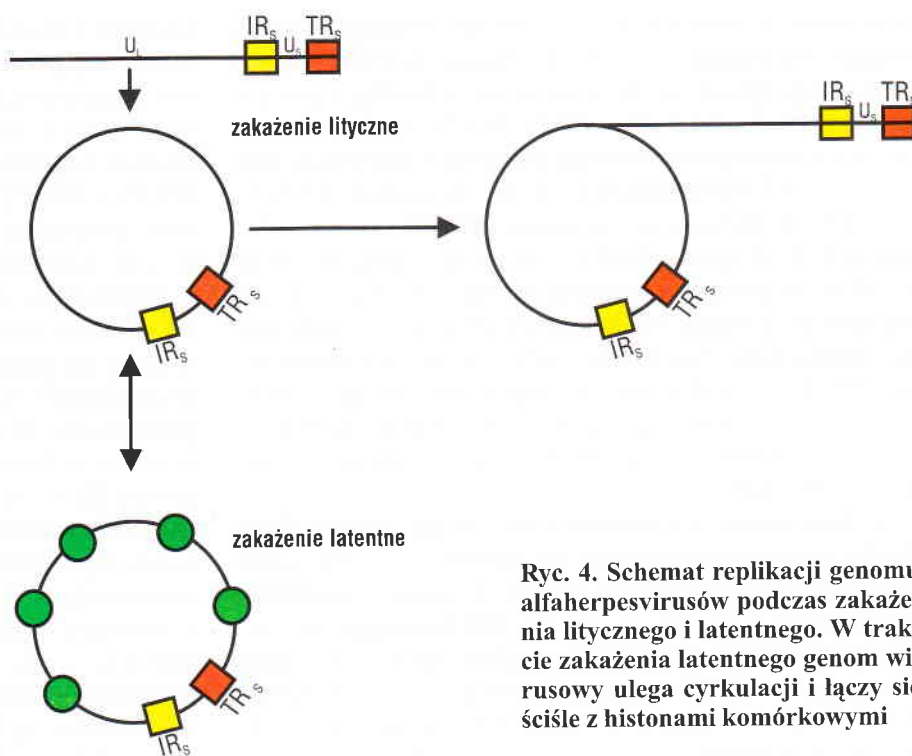


Ryc. 3. Schemat struktury DNA omawianych alfa herpeswirusów. Pokazana jest lokalizacja genu LAT oraz genów uczestniczących w powstaniu zakażenia latentnego

Objaśnienia: LAT – Latency Associated Transcript; BICP0, BICP4, BICP27 – Bovine Infected Cell Protein; gB, gC, gX – glikoproteiny.

jącym w formie kolistej a zasadowymi białkami komórkowymi (histonami) (11). Natomiast takich połączeń nie obserwowano podczas zakażenia litycznego.

Wyniki intensywnych badań ostatnich dziesięciu lat nad latencją alfa-herpeswirusów dzięki zastosowaniu technik rekombinowania, klonowania DNA i hybrydacji *in situ* wykazały, że w zakażonych komórkach następuje transkrypcja tylko niewielkiego regionu sensownej nici(+) DNA (ryc. 3) (8, 22, 32). Ustalono, że region ten w przypadku HSV-1 o długości około 10,4 kb jest umiejscowiony w pozycji 0,821-0,830 mapy genetycznej i znajduje się w obrębie wewnętrznej powtarzającej sekwencji (IR_L). Natomiast u BHV-1 region ten o wielkości 11,6 kb jest nieznacznie przesunięty w lewo i znajduje się w pobliżu miejsca zetknięcia się sekwencji U_L i IRT, w pozycji 0,734-0,748 mapy genetycznej (23, 32, 44). U wirusa choroby Aujeszkiego region ten obejmuje fragment sekwencji U_L i IRL między pozycją 0,690 a 0,700 mapy genetycznej. (6, 7). Na podkreślenie zasługuje fakt, że do tej pory nie ustalono, w czasie której fazy transkrypcji DNA zachodzi ten proces. Według Köppela i wsp. region ten transkrybowany jest prawdopodobnie już w czasie pierwszej fazy transkrypcji (21). Bezpośrednim produktem transkrypcji tego regionu DNA są pierwotne cząsteczki m-RNA o długości od 8 do 11 k.p. i określane jako LATs (Latency Associated Transcript). Następnie w wyniku posttranslacyjnych modyfikacji (usunięcie sekwencji nie kodujących), powstają 2 lub 3 krótkie odcinki m-RNA. Zaobserwowano, iż w przeciwieństwie do m-RNA syntetyzowanego w czasie zakażenia litycznego powstające LATs nie zawsze posiadają sekwencje poli(A) na końcu odcinka 3' (41). Porównanie ilościowe produktów transkrypcji pozwoliło ustalić, że w jądrach komórkowych zakażonych latentnie powstaje około 100× więcej tych kopii LATs niż w podczas zakażenia litycznego. W przypadku HSV-1 w jądrze powstają dwa transkrypty LAT o wielkości około 2,0 kb i 1,5 kb. Ponadto stwierdzono, że ich sekwencje nukleotydowe częściowo pokrywają się z sekwencjami genów kodujących białka α: (IPC0, γ, 34,5), których informacja genetyczna jest odczytywana w kierunku odwrotnym (w lewo) na nici antysensownej DNA (-). Devi-Rao opisuje występowanie w jądrach dwóch dodatkowych krótkich transkryptów LATs (12). Transkrypty te jednak szybko ulegają degradacji, stąd ich funkcja i związek z poprzednimi LATs nie jest znana. U bydła i królików zakażonych BHV-1 stwierdzono obecność kilku odcinków LAT o wielkości od 0,77 kb do 1,16 kb (22). Se-



Ryc. 4. Schemat replikacji genomu alfaherpeswirusów podczas zakażenia litycznego i latentnego. W trakcie zakażenia latentnego genom wirusowy ulega cyrkulacji i łączy się ściśle z histonami komórkowymi

kwencje tych m-RNA pokrywają się z regionem genomu kodującego białko BIPC0 (homologiczne do IPC0 występującego u HSV-1). Z kolei przy zakażeniu wirusem choroby Aujeszkiego w jądrach komórkowych powstają trzy transkrypty LAT o długości 0,95 p.z., 2,0 p.z. i 5,0 p.z. (5, 6). Sekwencje ich zachodzą na region genu kodującego białko IE180 (homologiczne do ICP4 u HSV-1). Mimo prowadzonych intensywnych badań nie została w pełni wyjaśniona rola LATs w powstawaniu zjawiska latencji. Można w tym względzie przytoczyć interesujące wyniki doświadczeń Javiera i wsp. oraz Leiba i wsp. (18, 24, 25). Z przeprowadzonych eksperymentów z mutantami delecyjnymi nie zawierającymi sekwencji nukleotydowych kodujących LATs wynikało, że brak tego genu nie warunkuje powstania zakażenia latentnego. Natomiast Devi-Rao i wsp. używając podobnych mutantów, stwierdzili jedynie zmniejszenie się liczby cząstek DNA w zakażonych neuronach (13).

Nieroztrzygnięta pozostaje kwestia translacji białka na podstawie zawartej informacji w transkryptach LATs. Można tu przytoczyć wyniki uzyskane przez Doeriega i wsp., którzy przy pomocy techniki immunocytochemicznej i przeciwciał monoklonalnych wykazali w hodowlach neuronów obecność polipeptydu (9). Wyizolowane białko miało ciężar cząsteczkowy 80 kDa. Natomiast przeprowadzone doświadczenia Dealty i wsp. nie potwierdziły występowania tego białka (8). Dopiero poznanie sekwencji nukleotydowych LATs pozwoliło na stwierdzenie, że w utworzonych transkryptach umiejscowione są dwie sekwencje potencjalnie kodujące białko tzw. otwarte ramki odczytu (ang. Open Reading Frames, ORF) (22, 54). ORF znajdowano w transkryptach LATs izolowanych z poliry-

bosomów, tj. komórkowych centrach syntetyzujących białko. Na podstawie tych informacji w 1995 r. Hos-sain i wsp. opisali możliwość syntezy białka w neuronach zakażonych latentnie BHV-1 (17). Autorzy ci przy pomocy zrekombinowanego plazmidu zawierającego ORF-2 LAT transformowali komórki ssaków COS-7, a następnie metodą immunoprecypitacji i wester-blot stwierdzili ekspresję białka o ciężarze cząsteczkowym 41 kDa. W przypadku wirusa choroby Aujeszkiego do tej pory podobnego białka nie stwierdzono. Uważa się, że istnieje taka możliwość, gdyż na nici antysensownej DNA (-) wykazano występowanie długiej ORF, zawierającej około 5200 p.z. (7, 9). Ramka ta pokrywa się z sekwencją nici (matrycowej) kodującej białka 180 IE i EP0.

Z piśmiennictwa ostatnich lat uwagę zwraca duża liczba prac zmierzających do ustalenia mechanizmu kontrolującego ekspresję genów w czasie zakażenia latentnego (3, 16, 19, 21, 23, 38, 49). Szczególnie cennych informacji dostarczyła analiza sekwencji zasad promotorów LATs (miejsca przyłączenia polimeraz RNA i zainicjowania procesu ich transkrypcji). W doświadczeniach z wektorem plazmidowym BHV-CAT wykazano w regionie kodującym LATs występowanie promotora transkrypcji o aktywności *cis* (19). Sekwencja ta znajduje się na końcu 5' w odległości 981 p.z. od miejsca rozpoczęcia transkrypcji. Zaobserwowano również, że stopień aktywacji promotora zależy od rodzaju zakażonych komórek. Z kolei badania Cheunga wykazały, że w genomie AVD transkrypcja zaczyna się od dwóch promotorów (7). Są to nukleotydy -34 i -180 powyżej sekwencji TATATA (miejsca startu transkrypcji). W przypadku HSV-1 stwierdzono, że LAT-2,0 p.z. jest transkrybowany z dwóch promotorów o różnej aktywności LAP-1 i LAP-2 (ang. Latency Active Promotor) (1, 15). Interesujące jest to, że promotory znajdują się niezwykle daleko od sekwencji LAT i sięgają pozycji 600 p.z. powyżej miejsca rozpoczęcia transkrypcji. W oparciu o te wyniki Fraser i wsp. postawili hipotezę, że kontrola transkrypcji LATs u Alfaherpeswirusów może być również umiejscowiona w obrębie innych genów (15). Jak wspomniano wcześniej sekwencje LATs pokrywają się z sekwencjami genów regionu „natychmiastowo-wczesnego”. Stąd wzrosło zainteresowanie licznymi autorów białkami kodowanymi przez wymieniony region w trakcie zakażenia litycznego (20, 21, 30, 37, 40, 53).

Głównym białkiem u wirusa BHV-1 jest BICP0 (Bovine Infected Cell Protein 0) o masie cząsteczkowej 97 kDa (20). Jest ono odpowiednikiem białka IPC0 u HSV-1 (50). Za pomocą zrekombinowanego wirusa BHV-1 ustalono, że jeden z promotorów transkrypcji jest zlokalizowany w sekwencji genu kinazy tymidynowej. Stosując technikę oznaczania aktywności β -galaktozy do badania ekspresji genu BICP0, Köppel i wsp. wykazali, iż obecność tego polipeptydu jest konieczna do rozpoczęcia translacji genu gC wchodzącego w skład kapsydu wirusa (21). Przeprowadzone

badania z mutantami HSV-1 wykazały, że usunięcie sekwencji promotora genu ICP0 powodowało obniżenie poziomu tego białka oraz umożliwiało osiedlenie się wirusa w neuronach (25). Udział w powstawaniu latencji herpeswirusów przypisuje się również białkom BICP4 i BICP27 (21). Ostatnio wyniki tych badań zostały pośrednio potwierdzone w eksperymentach *in vivo* wykonanych przez Garbera i wsp. (16). Badacze ci porównując mutanty HSV-1 LAT 1,8⁽⁻⁾ ze szczepami dzikimi stwierdzili w neuronach zakażonych mutantami nie posiadającymi genu LAT, aż o 11 razy więcej białka IPC4 i 8-krotnie więcej białka ICP 27. Przypuszcza się, że obok wymienionych białek rolę w powstawaniu latencji odgrywa wirusowa kinaza tymidynowa (TK) (14, 29). Enzym ten uczestniczy w syntezie DNA wirusa oraz koordynuje transkrypcję genów białek regulatorowych. W warunkach doświadczalnych wykazano, że enzym TK jest odpowiedzialny za wywoływanie ronień (29). Badania porównawcze szczepów TK⁽⁺⁾ i TK⁽⁻⁾ wykazały, że brak enzymu nie wpływa istotnie na replikację wirusa (14). Natomiast zaobserwowano, że liczba cząsteczek zrekombinowanego wirusa TK⁽⁻⁾ w komórkach zwojów nerwowych była znacznie niższa w porównaniu do szczepów z genem TK. Uznano więc, że mutanty TK⁽⁻⁾ mają osłabioną zdolność do trwałego lokalizowania się w układzie nerwowym. W związku z tym wzrosło zainteresowanie próbami profilaktyki swoistej za pomocą szczepionek przygotowanych z mutantów TK⁽⁻⁾ (28, 52). Próby ze szczepionkami delecyjnymi wirusów BHV-1 i AVD wykazały ich immunogeność, lecz nie eliminowały siewstwa i wydalania wirusa z organizmu. W wyniku pobudzenia wirusy utajone w komórkach nerwowych mogą ulegać reaktywacji, następuje odwrócenie procesu latencji i przejście w infekcję lityczną. Uczynienie zakażenia nie zawsze musi być związane z wystąpieniem zmian anatomopatologicznych i objawów klinicznych. Na uaktywnienie się wirusa wpływać mogą różne czynniki jak hormony (hydrokortyzon, prostaglandyny), promieniowanie UV, stres, urazy mechaniczne oraz czynniki środowiskowe działające immunosupresyjnie (11, 35, 38, 50). Uważa się, że podobnie jak w ustaleniu latencji tak i w procesie reaktywacji herpeswirusów istotną funkcję mogą spełniać transkrypty LATs, które wzmagają transkrypcję najwcześniejszych genów wirusa, przy równoczesnym zahamowaniu antysensownego genu białka ICP0. Można w tym względzie przytoczyć wyniki badań Leiba i wsp. z mutantami HSV-1 nie zawierających genów ICP0 oraz LATs (25). W badaniach tych stwierdzono w neuronach znaczne zmniejszenie się liczby wirionów z usuniętym genem LAT. Niezależnie od wyżej wymienionych mechanizmów warunkujących uwolnienie się wirusa coraz częściej podkreśla się rolę występujących w komórkach nerwowych aktywatorów i represorów transkrypcji (39, 42, 51). Należą do nich białka c-fos, c-jung i oct-1. Tworzą one z wirusowym białkiem TIF- α kompleks transkrypcyjny, który łączy

się z swoistymi sekwencjami „natychmiastowo-wczesnego” regionu kodującego białka α . Szczególnym pośrednim przykładem udziału czynników komórkowych są badania Tal-Sangera i wsp. (48). Badacze ci, stosując technikę R-T PCR stwierdzili, że podczas pierwszych godzin reaktywacji HSV-1 występuje zahamowanie transkrypcji genów białek β . Ciekawe jest, że w kolejnym etapie rozwoju wirusa, najpierw DNA ulegało replikacji, a dopiero po tym następowała efektywna synteza genów regionu „natychmiastowo-wczesnego”.

Mimo względnie dobrej znajomości mechanizmu latencji herpeswirusów oraz czynników warunkujących te zjawiska wiele zagadnień jest jeszcze nie wyjaśnionych. Na przykład, dlaczego, wytworzone przeciwciała neutralizujące w następstwie przebytego zakażenia nie zapobiegają przejściu wirusa w stan utajenia. Należy przypuszczać, że poznanie mechanizmów immunologicznych na poziomie komórkowym uczestniczących w zakażeniu latentnym pozwoli na wyjaśnienie tego interesującego zjawiska.

Piśmiennictwo

1. Batchelor A. H., O'Hare O.: J. Virol. 64, 3269, 1990.
2. Boldogkoi Z., Murvai J.: Virus Genes. 9, 47, 1994.
3. Bratanich A. C., Jones C. J.: J. Virol. 66, 6099, 1992.
4. Buczek J., Deptula W.: Medycyna Wet. 39, 259, 1983.
5. Cheung A. K.: Nucleic Acids Res. 17, 4637, 1989.
6. Cheung A. K.: J. Virol. 64, 3417, 1989.
7. Cheung A. K.: J. Virol. 65, 6260, 1991.
8. Dealty A. M., Spivack J. G., Lavi E., Fraser N. W.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84, 3204, 1987.
9. Doerig C., Pizer L. J., Wilcox C. L.: J. Virol. 65, 5, 1991.
10. Deptula W., Buczek J.: Medycyna Wet. 50, 357, 1994.
11. Deshmane S., Fraser N. W.: J. Virol. 63, 943, 1989.
12. Devi-Rao G. B., Goodart S. A., Hecht L. M., Rochfort R., Rice M. K., Wagner E. K.: J. Virol. 65, 2179, 1991.
13. Devi-Rao G. B., Bloom D. C., Stevens J. G., Wagner E. K.: J. Virol. 68, 1271, 1994.
14. Efstathiou S., Kemp S., Darby G., Minson A. C.: J. Gen. Virol. 70, 869, 1989.
15. Fraser N. W., Block T. M., Spivack J. C.: Virology 191, 1, 1992.
16. Garber D., Schafer P. A., Knipe D. M.: J. Virol. 71, 5885, 1997.
17. Hossain A., Schan L. M., Jones C.: J. Virol. 69, 5345, 1995.
18. Javier R. T., Stevens J. G., Dissette V. B., Wagner E. K.: Virology. 166, 254, 1988.
19. Jones C., Delhon G., Bratanich A., Kutish G., Rock D. L.: J. Virol. 64, 1164, 1990.
20. Köppel R., Singh M., Fraefel C., Ackermann M., Schwyzer M.: Proc. 3rd Congress Europ. Soc. Vet. Virol. Lyon, France, 126, 1995.
21. Köppel R., Fraefel C. L., Vogt B., Bello L. J., Lawrence W. C., Schwyzer M.: Biol. Chem. 377, 787, 1996.
22. Kutish G., Mainprize T., Rock D. L.: J. Virol. 64, 5730, 1990.
23. Lachmann R. R., Efstathiou S.: J. Virol. 71, 3197, 1997.
24. Leib D. A., Bogard C. L., Kosz-Vnenchak M., Hicks K. A., Coen D. M., Knipe D. M., Schaffer P. A.: J. Virol. 63, 2893, 1989.
25. Leib D. A., Coen D. M., Bogard C. L., Hicks K. A., Yager D. R., Knipe D. M.: J. Virol. 63, 759, 1989.
26. Malicki K.: Medycyna Wet. 53, 572, 1997.
27. Mellerick D. M., Fraser N. W.: Virology, 158, 265, 1987.
28. Mengeling W. L.: Arch. Virol. 120, 57, 1991.
29. Miller J. M., Whetstone C. A., Bello L. J., Lawrence W. C.: Am. J. Vet. Res. 52, 7, 1991.
30. Misra V., Walker Hayes S., O'Hare P.: J. Virol. 69, 7942, 1995.
31. Picard F. J., Poland S. D., Rice G. P. A.: Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. 6, 169, 1993.
32. Rock D. L., Nesburn A. B., Ghiasi H., Ong J., Levis T. L., Lokensgard J. R., Wechsler S. M.: J. Virol. 3820, 1987.
33. Rock D. L.: Seminars in Virology 4, 157, 1993.
34. Roizman B., Baines J.: Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 14, 63, 1991.
35. Roizman B., Whitley R. J., Lopez C.: The Human Herpesviruses. Raven Press Ltd. N. Y. 1993.
36. Salwa A.: Charakterystyka zakażeń herpeswirusem bydłowym typu 1 (BHV-1) w stadach krów mlecznych z uwzględnieniem aspektów epizootologii molekularnej. Praca hab. SGGW, Warszawa, 1997.
37. Schang L. M., Jones C.: J. Virol. 71, 6786, 1997.
38. Schwyzer M., Ackerman M.: Vet. Microbiol. 53, 7, 1996.
39. Sheng M., Grenberg M. E.: Neuron. 4, 477, 1990.
40. Singh M., Fraefel C., Bello L. J., Lawrence W. C., Schwyzer M.: J. Gen. Virol. 77, 615, 1996.
41. Spivack J. G., Fraser N. W.: J. Virol. 61, 3841, 1987.
42. Steiner I., Kennedy P. G. E.: J. Neurovirol. 1, 19, 1995.
43. Steiner I., Kennedy P. G. E.: Neuropathol. App. Neurobiol. 17, 433, 1991.
44. Stevens J. G., Wagner E. K., Devi-Rao G. B., Cook M. L., Feldman L. T.: Science 235, 1056, 1987.
45. Stevens J.: Seminars in Virology. 5, 191, 1994.
46. Stevens J. G.: Microbiol. Rev. 53, 318, 1989.
47. Stevens J. C., Cook M. L.: Science. 173, 843, 1971.
48. Tal-Singer R., Lasner T. M., Podrucki W., Skokotas A., Leary J. J., Berger S. L., Fraser N. W.: J. Virol. 71, 5268, 1997.
49. Tenser R. B., Dustan M. E.: Virology 99, 417, 1979.
50. Tikoo S. K., Campos M., Babiuk L. A.: Advances in Virus Research. 45, 191, 1995.
51. Vally-Nagi T., Deshmane S., Dillner A., Fraser N. W.: J. Virol. 65, 4142, 1991.
52. Whetstone C. A., Miller J. M., Seal B. S., Lawrence W. C.: Arch. Virol. 122, 207, 1992.
53. Vleck C., Paces V., Schwyzer M.: Virus Genes. 2, 335, 1989.
54. Zwaagstra J., Ghiasi H., Nesburn A. B., Welcher S. L.: Virology. 182, 287, 1991.

Adres autora: dr hab. Andrzej Salwa, ul. Chałubińskiego 6/32, 80-807 Gdańsk

VAN DEN INGH T. S. G. A. M., MANDIGERS P. J. J., VAN NESS J. J.: Zmiany wodniczkowe w neuronach u młodych rottweulerów. (A neuronal vacuolar disorders in young rottweiler dogs). Vet. Rec. 142, 245-247, 1998 (10)

U 4 szczeniąt rottweulerów pochodzących z dwóch miotów występowały postępujące ostre objawy rdzeniowej niezdolności ruchów, niezdolności mózdkowej oraz porażenia. Objawy niezdolności dotyczyły naprzód kończyn miednicznych u szczeniąt w wieku 7-8 tyg. W ciągu następnych 3-5 tyg. wystąpiły porażenia. Badanie pośmiertne wykazało obecność zmian wodniczkowych w neuronach mózdzku, pniu mózgu i w rdzeniu kręgowym. Zmianom tym towarzyszyło zwyrodnienie typu Wallerian pnia mózgu, konarów dolnych mózdzku i rdzenia kręgowego. Badanie immunologiczne w kierunku prionów (PrP^{Sc}) wypadło ujemnie.

G.

EDDIE D. D., TOTH S., THOMPSON H., GREENE-WOOD N., JARRET J. O.: Wykrycie parwowirusa kotów u padłych rodowodowych kociąt. (Detection of feline parvovirus in dying pedigree kittens). Vet. Rec. 142, 353-356, 1998 (14)

Parwowirus kotów (FPV) wykazuje powinowactwo do komórek nabłonka jelitowego, układu hemopoetycznego i mózdzku w stadium podziałów. Zakażone tym wirusem matki rodzą kocięta z niedorozwojem mózdzku. Obecność wirusa FPV stwierdzono w przewodzie pokarmowym 13 kociąt padłych nagle lub w krótkim odstępie czasu po urodzeniu. Obecność wirusa wykrywano testem Parvo-Clinic. Test który cechuje się dużą czułością i dużą swoistością jest bardzo przydatny w badaniach rutynowych. W trzech przypadkach wyizolowano wirus FPV na hodowli komórkowej. Wszystkie kocięta pochodziły z hodowli, w której przeprowadzano regularne szczepienia przeciwko wirusowi FPV.

G.