

# MEDYCINA WETERYNARYJNA

## ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ  
 ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

### REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA, doc. dr Jerzy MAZURCZAK,  
 prof. dr Abdon STRYSZAK, doc. dr Stanisław WOŁOSZYN — sekretarz naukowy.

### RADA PROGRAMOWA

Prof. dr Władysław BIELAŃSKI, prof. dr Mieczysław CENA, prof. dr Bronisław GANCARZ, dr Kazimierz GOLISZEWSKI, prof. dr Roman HOPPE, prof. dr Tadeusz JASTRZĘBSKI, prof. dr Lech JAŚKOWSKI, doc. dr Adam KĄDZIOŁKA, pik dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Stanisław KRAUSS, prof. dr Józef KULCZYCKI, prof. dr Zdzisław LARSKI, prof. dr Jerzy LIPANOWICZ, dyr. dr Henryk OBERFELD, prof. dr Wincenty PEZACKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Aleksander ZAKRZEWSKI, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI

WSPÓŁPRACOWNIKOM, AUTOROM I CZYTELNIKOM NASZEGO CZASOPISMA  
 WIELE SERDECZNYCH ŻYCZEŃ Z NOWYM ROKIEM 1970

składa  
 REDAKCJA

## CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

ZDZISŁAW LARSKI

*Olsztyn*

### Onkogenne działanie wirusów

Wzrost ilości schorzeń nowotworowych stanowi jedną z gróźb nie pozwalających człowiekowi cieszyć się w pełni z osiągnięć cywilizacyjnych naszego wieku. Najbardziej przerażają dane statystyczne dotyczące ludzi, ale coraz częstsze przypadki u zwierząt to nie tylko problem ekonomiczny, a znowu mający ścisły związek ze zdrowiem człowieka — stwierdza się bowiem fakty wskazujące na możliwość nabywania procesów nowotworowych od zwierząt.

Dużą, do niedawna niedocenianą, rolę w procesach nowotworowych odgrywają wirusy. Wy różnić tu można ich działanie onkogenne — nowotworotwórcze (najgroźniejsze), w którym wirus jest wrogiem ale także działanie onkotropowe i onkolityczne, polegające na wybiórczym powinowactwie pewnych wirusów do tkanki guza, wskutek czego może nastąpić jego rozpad (w tym przypadku wirus działa na korzyść gospodarza). W referacie omówione będą najważniejsze i najnowsze dane dotyczące onkogennego działania wirusów.

Bliższe poznanie jego mechanizmu nastąpiło w ostatnich kilkudziesięciu latach dzięki temu, że długo utrzymujące się przekonanie o głównej etiologicznej roli czynników fizycznych i chemicznych musiało, pod naporem faktów wska-

zujących na dużą rolę wirusów, ulec zmianie. Niemniej ważne niż stwierdzenie, że te zarazki mogą indukować nowotwory, było wykazanie wielkiej przydatności wirusów do rozwiązywania teoretycznych i eksperymentalnych zagadnień związanych z transformacją nowotworową (9). Dlaczego wirusy, będące przecież chemicznie dość złożonymi strukturami, są lepsze do badania zjawisk na poziomie molekularnym niż ściśle określone, chemicznie proste preparaty, indukujące powstawanie raka (kancerogeny)? Otóż te ostatnie wywierają bardzo różnorodne działanie na wiele składników komórkowych i jeżeli powodują powstanie nowotworu przez spowodowanie zmian w genetycznym materiale komórek to badania byłyby niezwykle trudne. W komórce zwierzęcej znajduje się bowiem miliony genów, większość o nieznanym celu i byłoby rzeczą niemożliwą stwierdzić, w którym z nich zachodzi mutacja nowotworotwórcza. W przypadku wirusów sprawa jest znacznie łatwiejsza, gdyż proste wirusy nowotworowe zawierają mniej niż 10 genów; stąd łatwiej zidentyfikować te, które są odpowiedzialne za indukcję nowotworu i badać mechanizm tego zjawiska. Przez przeniesienie badań z zakresu genetyki komórki do zakresu genetyki wirusa uzyskuje się ilościowe zmniejszenie trudności o kilka rzędów (9).

Może się wydać dziwnym, że wirusowa teoria powstania nowotworów musiała tak długo czekać na uznanie (a i teraz jest jeszcze kwestionowana w odniesieniu do raka), skoro etiologiczną rolę wirusów u zwierząt w schorzeniach nowotworowych wykazano już na początku XX w.

W 1908 r. Ellermann i Bang (Duńczycy) stwierdzili, że można przenosić jedną z form leukozy drobiu z chorych kur na zdrowe przy użyciu bezkomórkowych przesączów narządów chorobowo zmienionych ale wyniki te nie wzbudziły w tym czasie większego zainteresowania. W 1910 r. amerykański badacz Rous wykazał, że można w ten sposób przenosić mięsaka kurzego z kur chorych na zdrowe. W następnych latach ten sam uczone stwierdził wirusową etiologię kilku innych nowotworów występujących u drobiu. Rolę wirusów powszechnie uznano, ale możliwość takiej etiologii nowotworów ograniczano wyłącznie do ptaków.

Okazało się to niesłuszne, gdy w 1933 r. w USA Shope wyizolował wirus wywołujący u dzikich królików nowotwory dobrotliwe (brodawczyca) a u królików domowych brodawki, prawie z reguły przechodzące w nowotwory złośliwe.

W 1936 r. Bittner wykazał, że rak gruczołu mlecznego myszy wywołany jest przez wirus znajdujący się w mleku; zakażenie ssących myszy następuje od matki tą drogą i wystarcza zamienić matkę, aby zapobiec rozwojowi raka u potomstwa. Badania te dostarczyły pierwszego dowodu, że rak u ssaków może mieć etiologię wirusową. Jak silna była jednak opozycja przeciw przyjęciu takiego poglądu, świadczy fakt, że Bittnera zmuszono do nazwania tego wirusa „faktorem” mlecznym a nie „czynnikiem”, ponieważ pod słowem „czynnik” można by rozumieć wirus (cyt. wg 31).

W 1951 r. Polakowi Grossowi udało się wykazać wirusową etiologię limfatycznej, a Grafiiemu w 1957 r. szpikowej białaczki mysiej.

Dalsze sukcesy w badaniach roli wirusów w procesach nowotworowych to izolacja w 1950 r. przez Stewart i Eddy wirusa polyomy, wywołującego szereg różnego typu nowotworów u myszy, szczurów, chomików i innych gryzoni, w 1957 r. przez Frienda i w 1959 r. przez Moloney'a wirusów powodujących inne formy leukemii myszy.

Znaczne osiągnięcia w tych i dalszych badaniach możliwe były dzięki wprowadzeniu wielu usprawnień technicznych stosowanych w eksperymentalnej wirusologii.

Do niedawna utrzymywało się przekonanie, że wirusy indukujące powstawanie nowotworów stanowią oddzielną grupę, dzięki pewnym tylko dla nich charakterystycznym cechom. Dokładne badania wirusów onkogennych wy-

kazały jednak, że należą one do nieraz bardzo odrębnych jednostek taksonomicznych. Nie można też mówić, że są to wirusy wyróżniające się bezwzględną „specjalizacją” w sensie indukowania nowotworów, gdyż znane są przykłady wirusów (adenowirusy), które u człowieka wywołują typowy proces zakaźny a u zwierząt doświadczalnych powodują powstanie nowotworów. Niekiedy nawet ten sam wirus u tego samego gatunku gospodarza wywołuje jak może zarówno typowe zakażenie wirusowe jak i bujanie nowotworowe; o charakterze zmian patologicznych decydować mogą czynniki nie związane z wirusem, takie jak na przykład wiek gospodarza a nawet dawka wirusa (np. w przypadku mięsaka Rousa).

Wirusy onkogenne po wnikięciu do komórki ulegają namnożeniu, przy czym jego mechanizmy na ogół nie odbiegają od znanych przy syntezie wirusów zakaźnych (jak np. przyszczycy, grypy, polio). Są jednakże pewne wyjątki w przypadku tak zwanych wirusów „ułamkowych”. Na przykład niektóre szczepy wirusa mięsaka Rousa kur same nie są w stanie wytworzyć pełnych cząstek wirusowych i potrzebna jest im pomoc innych wirusów białaczki drobiu (dlatego te drugie wirusy nazywa się „pomocnikami”). Stwierdzono podobne zjawisko budowy cząstek wirusowych przy udziale dwóch „partnerów” — wirusa nowotworowego, który decyduje o kwasie nukleinowym i nienowotworowego, który określa charakter zewnętrznego płaszcza białkowego (wirusy PARA). Wskutek tego powstają cząstki zawierające groźny genetyczny ładunek wirusa nowotworowego w niewinnej oprawie, co trafnie porównuje się do „wilka w owczej skórze” (25, 26). Ma to olbrzymie znaczenie w diagnostyce, gdyż identyfikacja opiera się na metodach serologicznych, wykazujących właśnie tę część białkową — a więc tę „owczą skórę”, co oczywiście daje błędne rozpoznanie.

Namnażanie się wirusa nowotworowego w komórkach może mieć charakter trwały (np. przy białaczkach drobiu), lecz w większości przypadków, ustaje, wirus znika, ale komórki podlegają procesowi transformacji nowotworowej. Charakteryzuje się ona szeregiem cech dotyczących zarówno poszczególnych komórek jak i ich wzajemnego oddziaływania i układu.

Najbardziej typową cechą jest utrata zdolności „kontaktowego hamowania”. Komórki normalne umieszczone w płynie odżywczym w hodowli *in vitro* przyczepiają się do podłoża, rosną i namnażają się aż do chwili kontaktu z sąsiednimi komórkami i w tym momencie następuje zjawisko kontaktowego hamowania w następstwie ustania podziału komórek; nosi to cechę sprzężenia zwrotnego — sygnały przesłane z powierzchni komórki hamują aktywność jądra. Otóż w następstwie transformacji nowotworowej komórki tracą tę

zdolność kontaktowego hamowania i tym tłumaczy się nieograniczone dzielenie się i nieuporządkowane skupianie się komórek. Świadczy o onkogenicznym uszkodzeniu mechanizmu regulacji komórkowej.

Transformacji towarzyszą też zmiany morfologiczne, mogą się też pojawić anomalie chromosomalne.

Zmiany biochemiczne dotyczą glikozy, następuje zwiększona produkcja substancji mających wpływ na utratę zdolności kontaktowego hamowania.

Bardzo istotną cechą komórek transformowanych jest obecność w nich nowych antygenów (w jądrze antygeny „T” od ang. „tumor” — guz, a na powierzchni komórki antygeny transplantacyjnego). Oba indukowane są przez wirus a wykrywać je można przy użyciu odczynów immunologicznych i serologicznych.

Najważniejszą cechą komórek transformowanych jest ich zdolność do rozwijania się w postaci nowotworu po przeszczepieniu do organizmu wrażliwego gospodarza.

Mimo wielu osiągnięć w badaniach transformacji nie uzyskano dotąd zadowalającego wyjaśnienia jego mechanizmu. Najbardziej powszechny jest pogląd, że transformacja nowotworowa jest następstwem wcielenia (integracji) elementów genetycznych wirusa do układu genetycznego komórki wskutek czego dochodzi do mutacji.

Drugi pogląd na mechanizm transformacji nowotworowej komórek pod wpływem wirusów przesądza tym ostatnim jedynie rolę czynnika powodującego zaburzenie sprzężenia zwrotnego w regulacji komórkowej. W tym przypadku mówić można by o wzmożonej aktywności komórkowych genów, normalnie hamowanych; otóż wirus miałby uszkadzać „układ hamulcowy” i bujanie nowotworowe byłoby następstwem nieprzerwanej pracy genów strukturalnych. Trzeci pogląd, Campbela (cyt. wg 19) zakłada, że genom wirusowy działa jak epizom u bakterii i wyposaża komórkę w dodatkowe właściwości genetyczne, wyrażające się niekontrolowanym wzrostem.

Nowotwór rozwinać się może z jednej komórki, która uległa zmianie, przenoszącej się następnie dziedzicznie na miliardy komórek potomnych. Wzrost ma charakter nieograniczony na skutek utraty mechanizmów regulujących, a ponadto komórki nowotworowe wychodzą poza obręb swej wyjściowej tkanki i wdzierają się do innych tkanek.

Tak jak w komórkach transformowanych *in vitro* tak i w komórkach organizmu zwierzęcia zachodzą podobne zjawiska. A więc najczęściej w nowotworach wywołanych doświadczalnie przez wirusy nie można wykazać wirusa a o jego obecności można sądzić pośrednio, wykazując obecność antygeny T i antygeny transplantacyjnego.

Rozwój nowotworu w organizmie gospodarza jest zależny od szeregu czynników, zarówno dysponujących jak i hamujących (dyspozycja genetyczna, wpływy hormonalne, wiek gospodarza, rola czynników immunologicznych, oporność nieswoista, uwarunkowana obecnością interferonu, stress, żywienie, synergizm chemicznych kancerogenów). Podkreślana dawniej „bariera gatunkowa”, rzekomo ograniczająca onkogenne działanie wirusów do poszczególnych gatunków gospodarzy, nie odgrywa na ogół decydującej roli. Coraz więcej danych wskazuje na dość szerokie spektrum wielu wirusów nowotworowych (skrajny wyjątek stanowi wirus papillomatozy). Klasyczny przykład braku bariery obserwuje się u wirusa poliomowy (wywołującego nowotwory u wielu gryzoni), ale nawet wirusy onkogenne ptaków mogą indukować procesy ssaków. Schäfer (30) uważa za bardzo niepokojący fakt stwierdzenie, że wirus mięsaka Rousa drobiu może wywołać nowotwory nawet u małp, co powinno „nawoływać do ostrożności nie tylko przy sporządzaniu szczepionek, lecz może nawet przy spożywaniu jajka na śniadanie”.

Należy jeszcze wspomnieć o hipotetycznym niebezpieczeństwie przenoszenia wirusów nowotworowych przy okazji masowych szczepień szczepionkami, sporządzonymi w zarodkach kurzych i w hodowlach komórek, których dawcy mogą być nosicielami wirusów onkogennych (przenoszenie jatrogenne). Typowy przykład stanowi użycie szczepionek przeciw polio, produkowanych w hodowlach nerki komórek małp, będących nosicielami wirusa SV<sub>40</sub>, wywołującego procesy nowotworowe u zwierząt. Ostatnio wykazano (14), że CELO, etiologiczny czynnik powszechnego, bezobjawowego zakażenia kur wywołuje u chomików po podskórnym wprowadzeniu procesy nowotworowe.

Mimo, że nie uzyskano dotąd ani jednego pewnego dowodu na to, że procesy nowotworowe (poza brodawkami) u człowieka mogą być wywołane przez wirusy, to niedopuszczalne jest wprowadzanie do organizmu szczepionych ludzi, a zwłaszcza dzieci, wirusów potencjalnie nowotworowych. Dlatego też Komitet Ekspertów WHO (36) wskazuje na konieczność stosowania szeregu środków ostrożności. Ideałem byłoby uzyskanie preparatów pozbawionych kwasów nukleinowych, jako jedyne go czynnika potencjalnie onkogenne.

Istnieje jednak niebezpieczeństwo stosowania nawet czystych szczepionek zawierających zwykle, nienowotworowe wirusy. Parnes (21) przytacza wyniki prac różnych autorów wskazujące na zmiany chromosomów w komórkach zakażonych wirusami odry, ospy, opryszczki zwykłej (tu nawet transformacja). Istnieje zatem uzasadnione podejrzenie, że te i inne wirusy banalnych nawet zakażeń wirusowych mogą, niejako „po amatorsku” (w odróżnieniu od

„zawodowo” trudniących się tym wirusów onkogennych) indukować bujanie nowotworowe.

Mazurenko (cyt. wg 21) wykazał, że wprowadzenie noworodkom mysim, pochodzącym od matek zakażonych wirusami białaczki, wirusa krowianki lub grypy powoduje aktywację utajonego wirusa leukozy w liniach myszy o normalnie małej wrażliwości. Takie następstwa może mieć również stosowanie szczepionek u młodych dzieci, jeżeli bezobjawowe zakażenia wirusami onkogennymi są powszechne u ludzi.

Jest jeszcze wiele nowotworów, a wśród nich nowotwory złośliwe człowieka i białaczka bydła, przy których badania etiologii nie dały dotąd jasnego poglądu. Ujemny wynik poszukiwania wirusa nie wyklucza wirusowej etiologii nowotworu, co wynika jasno z tych doświadczeń, w których na pewno wirusy wywołują taki wzrost ale później wykazać ich nie można i zadowolić się musimy stwierdzeniem „śladów” wirusa w postaci nowych antygenów przez niego indukowanych.

Trudności izolowania wirusa z nowotworu wynikają z wielu przyczyn. Przede wszystkim może tu wchodzić w rachubę nietrwałość poszukiwanego czynnika, dalej brak działania cytopatogennego wobec obiektów biologicznych używanych do badania obecności wirusa (są to obiekty, zawsze zastępcze, gdy chodzi o badania etiologii nowotworów człowieka), dalej ukrywanie się wirusa nowotworowego w kapsydzie „normalnego” wirusa — „wilk w owczej skórze”. Trudności izolacji mogą też wynikać z nieznamości ewentualnych wirusów „pomocników”, które użyte łącznie z badanym materiałem pozwoliłyby może wykazać pełną cząstkę „ułamkowego” wirusa.

Najważniejszą jednak trudność stwarzać może ukrycie się, nie całego oczywiście wirusa, lecz jego części genetycznej w aparacie genetycznym komórki — analogicznie do profaga i tutaj rozwiązanie zagadnienia zależy od znalezienia skutecznych czynników indukujących, podobnie jak to ma miejsce przy indukcji lizy bakterii lizogennych.

Rozważając hipotezę wirusowej etiologii raka człowieka Buddingh (4) uważa nowotworową transformację za szczytową postać pasożytnictwa i stwierdza, że „nie utrzymanie się pasożyta (wirusa), lecz komórki nowego typu i jej potomstwa może być następstwem obecności nowych genów wprowadzonych w trakcie procesu zakaźnego”. Wymieniony autor podkreśla, że największa podatność na ustalenie się takiego typu bezwzględnie pasożytnictwa wewnątrzkomórkowego ma miejsce w okresie komórkowego różnicowania organizmu (okres embrionalny i okołoporodowy).

Rozwój procesu nowotworowego jest zależny w dużym stopniu od immunologicznego stanu gospodarza. Buddingh przytacza sugestie Habela, że u wielu ludzi (nie tylko tych, u których

rozwinie się proces nowotworowy) ma miejsce zakażenie wirusem nowotworowym, podobnie jak powszechne jest zakażenie myszy wirusem polyomy; o tym, u kogo z tych ludzi rozwinie się proces nowotworowy w następstwie tego zakażenia zadecydują inne czynniki, wśród nich spadek odporności.

Trudności związane z wykazaniem wirusowej etiologii nowotworów złośliwych u człowieka budzić mogą pewne zdziwienie, skoro wiadomo, że badania takie zakończyły się powodzeniem u gadów, ptaków i ssaków. Być może jest to kwestia znalezienia odpowiedniego zastępczego obiektu biologicznego a może, jak przypuszcza Southam (cyt. wg 19), w przypadku raka człowieka mamy do czynienia nie tylko z wieloraką ale i złożoną etiologią.

Kończąc to krótkie omówienie roli wirusów w procesach nowotworowych warto zacytować opinię Rappa i Melnicka (26), że „populacji wirusowej nie można obecnie rozpatrywać jedynie jako zbioru cząstek posiadających informację genetyczną dla replikacji wirusowej. Stwierdzenie, że wirusy zwierzęce mogą być nosicielami obecnej informacji genetycznej a szczególnie czynników warunkujących powstanie nowotworów, otwiera nowe rejony badań i wydaje się pewnym, że zmieni to wiele naszych obecnych poglądów dotyczących onkologii wirusowej”.

Piśmiennictwo obejmujące 40 pozycji znajduje się u autora.

Adres autora: prof. dr Dżyżisław Larski, Olsztyn—Kortowo, blok 37.

---

**MATWIEJENKO B. A.:** Żywa szczepionka pko salmonelozie świń z attenuowanego szczepu *Salmonella choleraesuis* TS-177. (Żywa wakuina przeciw paratyfii swinie) iz attenuirowannowo sztamma *Salmonella choleraesuis* TS-177). Wietierinaria (Moskwa) 46, 6, 39—40, 1969.

Attenuowany szczep TS 177 otrzymano ze szczepu zjadliwego przez długotrwałe przetrzymywanie na pożywkach półpłynnych. Szczep szczepionkowy znajduje się w stałej fazie S i ma typową budowę antygenową (62, 7, c. 1,6). Jest niezjadliwy w dawkach: dla myszy —  $1,1 \times 10^6$  i  $100 \times 10^6$  bakt. s. c.,  $500 \times 10^6$  p. o.; dla świnek morskich —  $2,4 \times 10^6$  i  $6 \times 10^7$  s. c.,  $0,5 \times 10^7$  i  $1 \times 10^7$  i. o.; dla gołębi —  $1 \times 10^7$  i  $2 \times 10^7$  i. m.; dla prosiąt  $2 \times 10^7$  i  $2,5 \times 10^7$  i. v. Przy dawce  $50 \times 10^6$  i  $100 \times 10^6$  i. p. — 50% myszy ginęło. Immunogenne właściwości sprawdzano na zwierzętach laboratoryjnych i prosiątach. Świniki morskie zaszczepione jednokrotnie jednodniową hodowlą szczepu TS 177 w ilości 300—400  $\times 10^6$  bakterii, zakażone 2,4 i 6 DL zjadliwej kultury pozostawały żywe, podczas gdy zwierzęta kontrolne ginęły. Prosięta uodpornione jednokrotnie ( $10^7$  bakt.) lub dwukrotnie ( $300 \times 10^6 + 500 \times 10^6$ ), zakażone i. v. po 23 lub 53 dniach po szczepieniu, pozostały żywe, natomiast z 8 prosiąt kontrolnych 6 padło, a 2 ciężko chorowało. Próby terenowe przeprowadzono w gospodarstwach zapowietrzonych salmonelozą prosiąt na ogółem 200 tys. sztuk. Prosięta otrzymywały w wieku 2 tygodni po  $300 \times 10^6$  i w miesiąc potem po  $500 - 800 \times 10^6$  bakt. Wyniki były wyraźnie pozytywne — nowych przypadków salmonelozy nie notowano.

T. J.