

# MEDYCyna WETERYNARYJNA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ  
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE  
WYDAWANE Z POMOCĄ FINANSOWĄ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

## REDAKCJA:

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA,  
prof. dr hab. Stanisław WOŁOSZYN

Sekretarz naukowy: doc. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA

Sekretarz redakcji: mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA

## RADA PROGRAMOWA:

Prof. dr hab. Henryk BALBIERZ, prof. dr hab. Stanisław CAKAŁA, prof. dr hab. Zygmunt CYGAN, prof. dr hab. Zygmunt EWY, prof. dr hab. Tomasz JANOWSKI, prof. dr hab. Teodor JUSZKIEWICZ, prof. dr hab. Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr hab. Zdzisław LARSKI, doc. dr hab. Władysław LUTYŃSKI, dr Janusz MAZUREK, prof. dr hab. Michał MAZURKIEWICZ, prof. dr hab. Kazimierz ROŚLANOWSKI, prof. dr hab. Zbigniew SAMBORSKI, prof. dr hab. Abdon STRYSZAK, prof. dr hab. Tadeusz STU-DZIŃSKI, prof. dr hab. Eustachy SZELIGOWSKI, prof. dr hab. Marcin SZULC, doc. dr hab. Krzysztof SWIEŻYŃSKI, prof. dr hab. Stefan TARCZYŃSKI, prof. dr hab. Marian TISCHNER, doc. dr hab. Jan TROPIŁO, prof. dr hab. Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr hab. Janusz WAWRZKIEWICZ

## CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

ZDZISŁAW LARSKI  
Olsztyn

### Wirusy onkogenne zwierząt a zdrowie człowieka

Z dotychczas poznanych 650 wirusów zwierzęcych (człowieka i zwierząt) około 180 wykazuje potencjał onkogeny (10). Wirusowe choroby nowotworowe u zwierząt są przyczyną dużych bezpośrednich i pośrednich strat gospodarczych, toteż służba weterynaryjna, wykorzystując najnowsze osiągnięcia naukowe, stosuje zarówno nowoczesne metody diagnostyczne i eliminację chorych zwierząt, jak też zabiegi profilaktyki swoistej. Jest jednak jeszcze druga strona zagadnienia, a mianowicie sprawa ewentualnego zagrożenia zdrowia ludzkiego.

Co jakiś czas odzywają się głosy sugerujące niebezpieczeństwo przenoszenia się onkogennych wirusów zwierząt na człowieka i wywoływania procesów nowotworowych, głównie raka. Przed około 25 laty w Polsce wskazywano na taki bezpośredni związek między biolaczką u bydła i u ludzi, a zarazem żądano tak rygorystycznego postępowania z mlekiem, że nie można byłoby tego wykonać ani ze względów technicznych, ani ekonomicznych.

Ponadto brak było podstaw do przyjęcia takiej zależności. Okazało się natomiast, że jeżeli na pewnych terenach większemu nasileniu biolaczki u bydła towarzyszy znaczna częstość występowania tej choroby u ludzi, to jest to następstwem oddziaływania wielu czynników środowiska, dysponujących do rozwoju tych procesów nowotworowych, a nie stanowi do-wodu przenoszenia się ich z bydła na człowieka.

W tamtym czasie taki pogląd był ponadto uzasadniony dość powszechnym przekonaniem o skuteczności bariery międzygatunkowej dla wirusów onkogennych. Wkrótce jednak po tym zaczęto zbierać pewne dane zdające się podważać jej znaczenie. Klasyczny przykład to znikanie bariery gatunkowej, wzrost zasięgu gospodarzy wrażliwych na nowotworowe działanie wirusa mięsaka Rousa drobiu. Zarazek ten izolowany w 1911 r. można było początkowo pasażować na kurach jednej linii, z czasem na kurach różnych linii, po czym także na

innych ptakach. Następnie izolowano od kur wariant wirusa mięsaka Rousa onkogenny po sztucznym zakażeniu dla kaczek, myszy i chomików (7) oraz dla małp, i w 1967 r. Schäfer (15), znany wirusolog z RFN uznał, że ten ostatni fakt powinien nawoływać do ostrożności „nie tylko przy sporządzaniu szczepionki na zarodkach kurzych, ale może nawet przy spożywaniu jajka na śniadanie”. Dalsze dane cytowane w innym opracowaniu (9) wskazywały, że u psów, królików i małp zakażonych wirusem typu C mięsaka kotów rozwijają się mięsaki, wirus białaczki kotów łatwo forsuje barierę gatunkową i namnaża się *in vitro* w tkankach ludzkich, w tkankach psa wywołuje rozwój chłoniaka mięsakowego, a wirus mięsaka myszy może w pewnych warunkach namnażać się w komórkach kota. Ponadto wykazano możliwość indukowania złośliwych nowotworów u chomików przez kurzy adenowirus CELO (13), serotyp 3 adenowirusa bydła (2), wirus choroby Rubartha psów (14) i adenowirusy małp. Znane jest też onkogenne działanie wielu serotypów (głównie 12, 18 i 31) adenowirusów ludzkich u chomików, szczurów i myszy, a transformację komórek *in vitro* wywołuje znacznie więcej serotypów.

Te wszystkie dane uzyskano jednak w warunkach eksperymentalnych, po zakażeniu sztucznym. Nie pozwalają więc zakładać, że tak samo dzieje się w warunkach naturalnych i odpowiedzieć na pytanie czy onkogenne wirusy zwierząt mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia ludzkiego.

Jedyny znany przykład braku bariery gatunkowej w warunkach naturalnych dotyczy pokswirusa Yaba, który przenosi się z małp na człowieka i może u niego wywołać identyczny jak u tych zwierząt proces nowotworowy (na szczęście tylko dobrotliwy). Te obserwacje potwierdzono następnie stosując sztuczne zakażenie u ochotników.

W tym miejscu należy przypomnieć duże, nie zamierzone „doświadczenie” wykonane na milionach dzieci w następstwie nieświadomości, że wirus SV40, występujący często w nerkach małp używanych do sporządzenia hodowli komórek do namnażania wirusa polio (choroby Heinego-Medina) do produkcji szczepionki, powoduje powstawanie nowotworów po sztucznym zakażeniu chomików, pawianów i małp reżusów. Gdy w 1961 r. wykazano te właściwości SV40, już ponad 150 mln dzieci zostało zaszczepionych żywą szczepionką doustnie (w niektórych źródłach w pewnych seriach szczepionki było więcej wirusa SV40 niż wirusa polio). Co gorsze także w użytych szczepionkach inaktywowanych formaliną stosowanych parenteralnie SV40 nie był całkowicie zabity (4). Szczegółowe okresowe obserwacje i badania tych osobników (już obecnie dorosłych osób) są systematycznie prowadzone, a ich wyniki nie wskazują na — szczęście na większą

częstość występowania u nich nowotworów. Świadczy to o skuteczności bariery gatunkowej nawet między tak filogenetycznie bliskimi gatunkami.

Odpowiedź na pytanie dotyczące etiologicznej zależności między nowotworowymi procesami (głównie białaczkami) u ptaków i u ludzi jest niezwykle ważna z wielu następujących powodów: nieszkodliwość sporządzonych na zarodkach kurzych szczepionek dla człowieka i zwierząt, przydatność do spożycia produktów drobiarskich pochodzących od ptaków ze stad zakażonych, bezpieczeństwo pracy osób zatrudnionych na fermach i w przemyśle drobiarskim, ograniczenia w krajowym i zagranicznym obrocie kurami i pochodzącymi od nich produktami.

Otóż realne niebezpieczeństwo stanowi użycie u kur żywych szczepionek przeciw różnym chorobom sporządzonych na zarodkach mogących zawierać wirusy białaczek (retrowirusy) ptaków. To wykazały już w 1955 r. badania Burmestera i wsp. (1) w USA. Przez dość długi czas nie było możliwości należytego, ścisłego doboru, wolnych od wirusa białaczki jaj zależonych do produkcji szczepionki. Obecnie dysponuje się już czułymi metodami i trójstopniowa kontrola obejmuje: badanie stada, badanie jaj zależonych i badanie gotowej szczepionki; wyklucza to jatrogenne rozprzestrzenianie białaczki ptaków.

W odniesieniu do zagrożenia zdrowia człowieka wiadomo, że materiał wirusowy do produkcji kilku szczepionek dla ludzi namnażano również w zarodkach kurzych lub hodowlach fibroblastów tych zarodków, na pewno często zakażonych wirusem białaczek ptaków, i na szczęście nic z tego złego nie wynikło (4). To samo dotyczy adenowirusów i innych wirusów stanowiących zanieczyszczenie podłoża biologicznego (zwierzęcia, zarodka, hodowli komórek); często praktycznie niemożliwe jest uzyskanie pewności, że nie jest ono w stanie trwałego zakażenia także wirusami onkogennymi.

Komitet ekspertów, powołany przez Głównego Lekarza Służby Zdrowia USA dla zbadania ewentualnego związku między wirusami kompleksu białaczkowego ptaków a chorobami ludzi, stwierdził m.in. (cyt. wg 12): „wielu czołowych uczonych po wieloletnich badaniach wirusów nowotworowych ptaków i innych zwierząt pod kątem ich związku z rakiem człowieka, nie stwierdziło przypadków, które mogłyby w sposób racjonalny prowadzić do wniosku, że te wirusy onkogenne przenoszą się w warunkach naturalnych na człowieka lub nawet na inne gatunki zwierząt. Tak więc dane z piśmiennictwa oraz opinie najlepszych naukowców z tej dziedziny prowadzą do jednego wniosku, że nie tylko brak jest podstaw do przyjęcia, że produkty drobiarskie są niebezpieczne dla człowieka jako możliwa przyczyna raka, lecz także, że dane te mocno

wspierają stwierdzenie, iż nie ma transmisji raka z kur na człowieka”.

Następnym wirusem, któremu przypisywano możliwość wywoływania procesów nowotworowych u ludzi był wirus białaczki kotów. National Cancer Institute (Narodowy Instytut Raka) sklasyfikował ten wirus jako umiarkowanie niebezpieczny dla zdrowia człowieka opierając się tylko na danych uzyskanych *in vitro* (transformacja komórek), co przecież nie musi odpowiadać zmianom zachodzącym w organizmie jako całości. Jednak niektórzy lekarze, zarówno med., jak i wet., postulowali konieczność usypiania wszystkich kotów zakażonych tym wirusem (16). Wywołało to zaniepokojenie posiadaczy zwierząt, a także sprzeciw ogółu lekarzy. Ponieważ ta sugestia opierała się na teoretycznych danych, a nie na faktach, Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Weterynaryjnych (American Veterinary Medical Association) przekazało sprawę do szczegółowych badań specjalistom. Wydane przez nich orzeczenie (cyt. wg 16) brzmiało: „nie wykazano dotychczas zależności między wirusem białaczki kotów a chorobami człowieka”.

Kolejna sprawa wiążąca się z procesem nowotworowym drobiu dotyczy herpeswirusa choroby Mareka kur oraz apatogennych indyckich herpeswirusów, które dzięki swemu pokrewieństwu antygenowemu stosowane są od prawie dwudziestu lat do masowego uodporniania kur przeciw tej chorobie. Zagadnienie zagrożenia zdrowia ludzkiego w następstwie ekspozycji na ptasie herpeswirusy omiawiają szczegółowo Purchase i Witter (12) i z ich opracowania zaczerpnięto wiele podanych dalej informacji. Niepokój budziło pytanie, czy obecność tych wirusów w środowisku lub zjadanie drobiu zakażonego nimi może powodować rozwój raka u człowieka.

Limfoproliferacyjne zmiany wywołane przez wirus choroby Mareka u kur to prawdopodobnie najpowszechniej występujący nowotwór zwierzęcy. Zakażenie przenosi się poziomo, większość stad ulega zakażeniu w ciągu 2—3 tygodni po wylegu, wirus szerzy się i oponowuje większość ptaków w wieku 7 tygodni, tj. wtedy, gdy brojlery poddaje się ubojowi do konsumpcji. Ponieważ herpeswirus choroby Mareka występuje u kur w całym świecie, a znaleziono go u ptactwa dzunglowego w jego naturalnym środowisku, można przypuszczać, że ludzie spożywają zakażone tym wirusem mięso kur już od okresu przed udomowieniem tych ptaków.

Żywe herpeswirusy szczepionkowe używane są w całym świecie, wstrzykuje się je pisklątom w dniu wyklucia, a nawet zarodkom na 2—3 dni przed wykluciem. Zapobiega to rozwojowi procesu chorobowego, a tym samym stratom gospodarczym, jednak wirus szczepionkowy namnaża się i utrzymuje w orga-

nizmie ptaka przez całe życie. Co więcej, szczepionki te nie zapobiegają zakażeniu zjadliwym wirusem choroby Mareka i jej szerzeniu się. A więc większość kur w czasie uboju zawiera zarówno wirus zjadliwy, jak i szczepionkowy.

W związku z pytaniem Ministerstwa Rolnictwa USA co do nieszkodliwości szczepionek, komitet ekspertów powołany przez Ministerstwo Zdrowia USA stwierdził w 1983 r., że „w zakresie posiadanych danych nie ma powodu do przyjęcia zagrożenia zdrowia publicznego w następstwie użycia tych szczepionek”.

W grudniu 1986 r. Purchase i Witter (12) ogłosili wyniki dokonanego przez siebie przeglądu piśmiennictwa obejmującego: statystyczne dane epidemiologiczne, badania seroepidemiologiczne, porównanie czynników etiologicznych (herpeswirusów ptasich i onkogennych herpeswirusów ludzkich), badania laboratoryjne na ssakach, w tym też na primatach, oraz w hodowlach komórek. Autorzy opracowania sądzą, że będzie ono przydatne pracownikom naukowym i organizatorom badań, a także przemysłowi, gdyż obejmuje liczne próby odpowiedzi na pytanie czy ptasie herpeswirusy stwarzają jakieś niebezpieczeństwo dla zdrowia ludzkiego. Przegląd kończy się następującym stwierdzeniem: „Duża liczba danych doświadczalnych dotyczących wirusologii, serologii, patologii i epidemiologii herpeswirusów ptaków i ludzi wyraźnie wspiera pogląd, że nie ma etiologicznego związku między herpeswirusami ptaków a rakiem u człowieka. Dlatego, zarówno naszym zdaniem jak i specjalistów w zakresie onkologii ludzi i onkologii ptaków, choroba Mareka kur i szczepionki przeciw niej nie stwarzają zagrożenia dla zdrowia ludzkiego. Mimo, że dalsze badania są zawsze możliwe, uważamy, iż ten przegląd zawiera wystarczające argumenty dla tak stanowczego sformułowania wniosku”.

Wszystkie więc przedstawione dane dotyczące najbardziej „podejrzanych” onkogennych wirusów zwierząt, przemawiają za istnieniem bariery gatunkowej, która w warunkach naturalnych zapobiega przenoszeniu się ich na inne gatunki zwierząt, a co najważniejsze — na człowieka.

Evan i Lennox (3) podkreślają, że działanie poszczególnych typów retrowirusów, mimo ich bardzo prostej struktury genetycznej, ogranicza się do określonych komórek docelowych, w określonych tkankach, określonych gatunków osobników; są więc te wirusy nośnikami informacji determinującej krańcową swoistość. Integracja obcej informacji do DNA komórki — bezpośrednia w przypadku wirusów zawierających DNA (5) lub pośrednia u retrowirusów po przepisaniu ich RNA na DNA przez odwrotną transkryptazę, możliwa jest tylko w następstwie zakażenia komórki. Tu właśnie działa bariera gatunkowa dzięki co najmniej

trzem mechanizmom zależnym od gospodarza (11): a) brak odpowiednich receptorów na powierzchni komórek uniemożliwiający wirusowi wniknięcie do nich, b) niemożliwość utrzymania się wirusowego genomu po wniknięciu do komórki i odwrotnej transkrypcji, co kończy się zakażeniem poronnym i c) niemożliwość utworzenia zakaźnego wiriona.

Następny mechanizm bariery gatunkowej chroniącej człowieka przed onkogennymi retrowirusami zwierząt może być wyrazem stwierdzonych przez Welscha i wsp. (18) właściwości wszystkich świeżych (zawierających komplement) surowic ludzkich, które inaktywują i powodują lizę onkowirusów kur, kotów, małąp, myszy i szczurów. Autorzy tych prac sądzą, że to działanie surowicy może stanowić potężny mechanizm hamujący ich poziomą transmisję; dopełniacz miałby zapewniać rezystencję człowieka na zakażenia retrowirusami, tak jak swoiste przeciwciała zapewniają immunitet na inne zakażenia wirusowe. Przy pionowej transmisji retrowirusów u ludzi ten mechanizm inaktywacji może zdaniem Welscha i wsp. zapobiegać realizacji ekspresji informacji genetycznej, możliwe też, że komórki wykazujące antygeny wirusowe na błonach cytoplazmatycznych są rozpuszczane przez surowicę; to też może być przyczyną trudności wykazywania obecności retrowirusów u ludzi.

W świetle dużych osiągnięć w poznaniu bardzo złożonych procesów onkogenezy, omówionych w opracowaniach przeglądowych (3, 5, 6, 10, 11, 17, 19), także w najświeższym krajowym Kwiatkowskiego (8) można rozważać inne teoretyczne uwarunkowania bariery gatun-

kowej. Ponieważ w przyrodzie zachodzą u wirusów zmiany, dotyczące nie tylko struktury antygenowej, zjadliwości i tropizmu, ale też zasięgu chorobotwórczości dla gospodarzy (host range), nie można wykluczyć możliwości tej ostatniej zmiany u wirusów onkogennych zwierząt. Brak jednak dotąd takich danych i to pozwala stwierdzić, że nie ma zagrożenia zdrowia ludzkiego przez wirusy powodujące procesy nowotworowe u zwierząt.

## Piśmiennictwo

1. Burmester B. R., Gentry R. F., Waters N. F.: Poultry Sci. 24, 609, 1955.
2. Darbyshire J. H.: Nature 211, 102, 1966.
3. Evan G. I., Lennox E. S.: Brit. med. Bull. 41, 59, 1985.
4. Fenner F., McAuslan B. R., Mims C. A., Sambrook J., Withe D. O.: The biology of animal viruses. Academic Press, New York 1974.
5. Green M.: Transformation and oncogenesis — DNA viruses, w Virology, red. B. N. Fields, Raven Press New York 1985.
6. Kolb E.: Mh. Vet. Med. 41, 206, 1986.
7. Kawakata T., Kawakami H.: Arch. ges. Virusforsch. 32, 1, 1970.
8. Kwiatkowski A.: Post. Hig. 47, 1, 1987.
9. Larski Z.: Virologia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa 1982.
10. Liebermann H.: Hh. Vet. Med. 41, 673, 1986.
11. Lowy D. R.: Transformation and oncogenesis — retroviruses, w Virology, red. B. N. Fields, Raven Press, New York 1985.
12. Purchase H. G., Witter R. L.: Am. vet. med. Ass. 139, 1430, 1986.
13. Sarma P. S., Huebner R. J., Lane W. T.: Science 149, 1109, 1963.
14. Sarma P. S., Vass W., Huebner R. J., Igel H., Lane W. T., Turner H. C.: Nature 215, 293, 1967.
15. Schäfer W.: Tumor-Viren, Eigenschaften und Bedeutung, w Probleme der Verhütung von Viruserkrankungen, red. J. Ströder, W. Henle, Springer-Verlag, Berlin 1967.
16. Theilen G. H.: Theriogenology 6, 331, 1976.
17. Weinberg R. A.: Cellular oncogenes and pathogenesis of cancer, w Concepts in viral pathogenesis, red. A. L. Notkins, M.B.A. Oldstone, Springer-Verlag, New York 1984.
18. Welsh R. M., Jensen F. C., Cooper N. R., Oldstone M. B. A.: Virology 74, 432, 1976.
19. Withe D. O., Fenner F.: Medical virology. Academic Press Orlando 1986.

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

**THOMPSON J. R., NETTLETON P. F., GREIG A., BARR J.:** Próby szczepienia bydła przeciwko wirusom układu oddechowego. (A bovine respiratory virus vaccination trial). Vet. Rec. 119, 450—453 1986 (18)

Zrealizowano program szczepień cieląt w stadzie hodowlanym w którym występowały wirusowe zapalenia płuc. Badania przeprowadzono na 44 cielętach w czterech grupach doświadczalnych: A — kontrolna, B — szczepienie donosowe szczepionką zawierającą wirus IBR w wieku 3 i 10 tygodni życia, C — szczepionką zawierającą wirus IBR i PI3 w wieku 3 i 10 tygodni życia, D — szczepienie donosowe szczepionką zawierającą wirus IBR i PI3 w wieku 3 i 10 tyg. i domięśniowe szczepionką zawierającą wirus BRS 7, 10 i 16 tygodnia. Zapalenie płuc wystąpiło w dwóch okresach, u cieląt w wieku 3—4 miesięcy na tle zakażenia wirusem BRS (wirus syncytialny bydła) i w wieku 4—5 miesięcy na skutek zakażeń wywołanych przez wirus PI3. W grupach szczepionych w porównaniu do kontroli zarówno odsetek zwierząt chorych, czas trwania choroby oraz nasilenie objawów było niższe w porównaniu do kontroli. Nie obserwowano przy tym różnic w tempie wzrostu pomiędzy badanymi grupami w okresie 10 miesięcznej obserwacji.

G.

**MAHAJAN N. K., KULSHRESHTHE R. C.:** Wykrywanie antygenów brucella przy użyciu immunoelektroforezy przeciwprądowej w żołądkach poronionych płodów owiec. (Counterimmunoelectrophoresis detection of brucella antigens in fetal stomachs of aborted sheep). Vet. Rec. 119, 455—456, 1986 (18)

Bruceloza, zwłaszcza wywołana przez *Brucella melitensis*, jest jedną z głównych przyczyn ronienia owiec. W celach diagnostycznych są stosowane najrozmaitsze testy serologiczne. Celem badań było porównanie przydatności odczynu immunoelektroforezy przeciwprądowej do wykrywania antygenów *B. melitensis* w treści żołądka poronionych owiec z metodą bakteriologicznej izolacji i identyfikacji zarazka. Badaniom poddano treść 23 żołądków poronionych płodów pochodzących od owiec które reagują dodatnio w odczynach serologicznych w kierunku brucelozy. W 17 (73,9%) przypadków uzyskano wyniki pozytywne w odczynie immunoelektroforezy przeciwprądowej, zaś *B. melitensis* wyosobniono w 13 (56,5%) przypadków. W 6 przypadkach izolacji *B. melitensis* wyniki w metodzie immunoelektroforezy przeciwprądowej były ujemne.

G.