

wśród 21 izolatów 8 było wrażliwych na chloromycetynę, 7 na aureomycynę, 6 na streptomycynę, a tylko 2 na penicylinę.

Jak wynika z powyższych danych, trudno wskazać, który z dostępnych antybiotyków może być skuteczny, w każdym bowiem przypadku lek powinien być dobrany na podstawie określenia stopnia wrażliwości drobnoustroju. Z własnych obserwacji można wnioskować, że najbardziej skuteczne w leczeniu *otitis externa* u psów winny być gentamycyna i neomycyna.

Powszechnie uważa się, że problem zakażeń gronkowców w aspekcie terapii nabiera coraz większego znaczenia, a stale wzrastający asortyment antybiotyków i chemioterapeutyków nie wpływa na zahamowanie tempa narastania oporności drobnoustrojów (5, 15, 18). Dlatego niekiedy do celów terapeutycznych, szczególnie przy zakażeniach ropnych skóry, zatok, uszu itp., używane są szczepionki lub autoszczepionki (8, 9, 13). Z uwagi na fakt, iż gronkowce koagulazododatnie w badaniach własnych okazały się dominującą florą bakteryjną, zakażenia przez nie wywołane przebiegały najczęściej przewlekłe i były trudne do wyleczenia przy pomocy dostępnych antybiotyków, w celach terapeutycznych sporządzono szczepionkę. Wyniki uzyskane po zastosowaniu szczepionki u 10 psów z klinicznymi objawami *otitis externa*, potwierdzonymi badaniem bakteriologicznym na obecność gronkowców były zadowalające. Terapia okazała się jednak nieskuteczna w 2 przypadkach, a u 1 psa nastąpił nawrót choroby. Na ogół nie stwierdzono u leczonych zwierząt reakcji poszczepiennych, za wyjątkiem jednego przypadku, w którym zaobserwowano u psa nieznaczne podwyższenie tem-

peratury ciała, apatię, utratę apetytu, a które ustąpiły po 2 dniach od chwili iniekcji. Badania przeprowadzone przez nas wykazują pozytywne efekty lecznicze szczepionki i przemawiają za celowością jej stosowania u psów w niektórych przewlekłych stanach zapalnych ucha zewnętrznego, wywoływanych przez gronkowce.

Piśmiennictwo

1. Baird-Parker A. C., Hill L. R., Kloos W. E., Kocur M., Oeding P., Schleifer K. H.: Int. J. Syst. Bacteriol. 26, 333, 1976.
2. Biobel H., Brückler J., Kitzorov D., Schaeg W.: Tierärztl. Umsch. 32, 350, 1977.
3. Christoph H. J., Freudiger U.: Ohren, w: Klinik der Hundkrankheiten, red. U. Freudiger, E. G. Grünbaum, E. Schimke: t. 1, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1986.
4. Chwojnowski A.: Medycyna Wet. 7, 678, 1951.
5. Cybulski Z., Gostyński M.: Mat. XVIII Zjazdu PTM, Lublin, 42, 1975.
6. Devriese L. A., Poutrel B., Kilpper-Bälz R., Schleifer K. H.: Int. J. Syst. Bacteriol. 33, 490, 1983.
7. Fraser G.: Vet. Rec. 73, 55, 1961.
8. Giedrys-Galant S.: Med. dośw. 39, 65, 1987.
9. Giedrys-Galant S.: Med. dośw. 39, 83, 1987.
10. Grono L. R., Frost A. J.: Austr. vet. J. 45, 420, 1969.
11. Hájek V.: Int. J. Syst. Bacteriol. 26, 401, 1976.
12. Korte G.: Gleintier-Prax. 7, 209, 1962.
13. Mayr A., Selmair J., Schels H.: Tierärztl. Umsch. 42, 112, 1987.
14. Meyer W.: Zentbl. Bakt. Abt. 1 Orig. 201, 465, 1966.
15. Samet A., Nieradko J., Nowicki B.: Mat. XVIII Zjazdu PTM, Lublin, 40, 1975.
16. Scupin E., Scupin E.: Kleintier-Prax. 16, 4, 1971.
17. Schwennicke J.: Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover 1985.
18. Tkaczowa A., Orłowska B., Szyba K., Wieczorek B., Jaworska-Błach B.: Mat. XVIII Zjazdu PTM, Lublin, 38, 1975.
19. Wnuck E.: Praca dokt., Tierärztliche Hochschule, Hannover 1965.

Adres autora: dr Zdzisław Staroniewicz, ul. Sopocka 21 m 6, 50-344 Wrocław

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

JANUSZ A. MADEJ
Wrocław

Białaczka jako efekt kaskady zmian molekularnych

Białaczka jest przykładem nieodwracalnych zmian patologicznych o charakterze autonomicznym, przekraczających granice kompensacji fizjologicznej. Uważana jest za zespół immunopatyczny powodowany nabytymi zaburzeniami limfocytów.

Leukozogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem nowotworowym, którego mechanizm, mimo wielu badań, nie został jeszcze w pełni poznany.

W klasycznym ujęciu onkogenezy rozróżnia się trzy etapy:

- 1 — etap inicjacji, w którym czynnik kancerogeny po przedostaniu się do wnętrza komórki uszkadza jej DNA. Okres ten nosi nazwę fiksacji kancerogenu i może być jeszcze odwracalny.
- 2 — etap promocji, w którym zmiany dotyczą już genotypu, a większość czynników inicjujących rozwój nowotworu przekształca się w związki elektro- i nukleofilne, łatwo łączące się z makrocząsteczkami komórkowymi (37). Z czasem komórka ulega pełnej transformacji nowotworowej.
- 3 — etap progresji, w którym następuje wzrost zmienionych nowotworowo komórek. W tym okresie dopiero nowotwór może być rozpoznany klinicznie, gdyż zazwyczaj osiąga on pewną masę i objętość, a popu-

lacja guza liczy ok 1×10^9 komórek (5). Przeważnie wzrost nowotworu przebiega niepowstrzymanie i podwaja on swoją masę przeciętnie co 90 dni (33). Należy jednakże zaznaczyć, że przejście kolejnych etapów onkogenezy nie jest automatyczną konsekwencją procesów inicjacji (3, 7).

Celem niniejszego opracowania jest potrzeba przedstawienia aktualnych poglądów na wieloetapowość leukozogenezy z uwzględnieniem efektów kaskady zmian molekularnych zachodzących w komórce.

I Etap — zaburzenia biofizyczne

Zaburzenia biofizyczne w komórce mogą być spowodowane różnymi kancerogennymi czynnikami fizycznymi (21). Zaburzenia te wyraża się wzorami matematycznymi (22) i są one pierwszymi bardzo trudnymi do prześledzenia etapami zmian patologicznych komórki, prowadzącymi do zróżnicowania biofizycznego (ryc. 1). Procesy biofizyczne obejmują takie zjawiska, jak: entropia i entalpia, nadprzewodnictwo, pole magnetyczne i inne (23, 24), a więc znajdujące się na poziomie elektronowo-fotonowo-fononowym (bioplazmy), czyli na etapie opisanym przez mechanikę kwantową (34). Przykła-

dem obecności tych zjawisk w komórce jest istnienie nadprzewodnictwa, które wykryto w lizosomach i rybosomach oraz półprzewodnictwa (jak gdyby kryształów) w białkach cytoplazmatycznych i DNA jądra (10).

Problem magnetyzmu w biologii nie został jeszcze dokładnie poznany, chociaż wiadomo, że organizm żywy jest mechanizmem magnetycznym, w którym procesy chemiczne i elektroniczne są pobudzane słabymi i średnimi polami magnetycznymi (10). Uważa się że w początkowej fazie onkogenezy powstają w komórkach zaburzenia momentu magnetycznego, a więc czasu powrotu zmienionych spinów do stanu wyjściowego, czyli stanu relaksacji (34). Z kolei cząsteczka lub kwant promieniowania elektromagnetycznego może odrywać od atomów elektrony, względnie rozrywać wiązania chemiczne, pozostawiając jakby ślad swego przejścia w postaci par jonów, czyli obiektów naładowanych elektrycznie (+ lub -). Przyjmuje się, że proces ten jest szczególnie groźny dla kwasów nukleinowych, gdyż np. pole magnetyczne może hamować syntezę DNA w niektórych komórkach (25). W przypadku neutronów, jako cząstek obdarzonych masą, zderzenie się ich z jądrem atomowym prowadzi do przekazania uderzonemu jądru części swej energii. Masa kinetyczna neutronu zostaje przekazana protonowi, co powoduje procesy jonizacji. Wykazano m.in., że większość komórek organizmu posiada powyżej 60% atomów wodoru (32). Ma to duże znaczenie w przypadku działania na komórkę neutronów i protonów, gdyż ich masy są zbliżone do masy wodoru. Przekazanie bowiem energii z ciała uderzającego na ciało uderzone jest skuteczne przy równych masach zderzających się ciał.

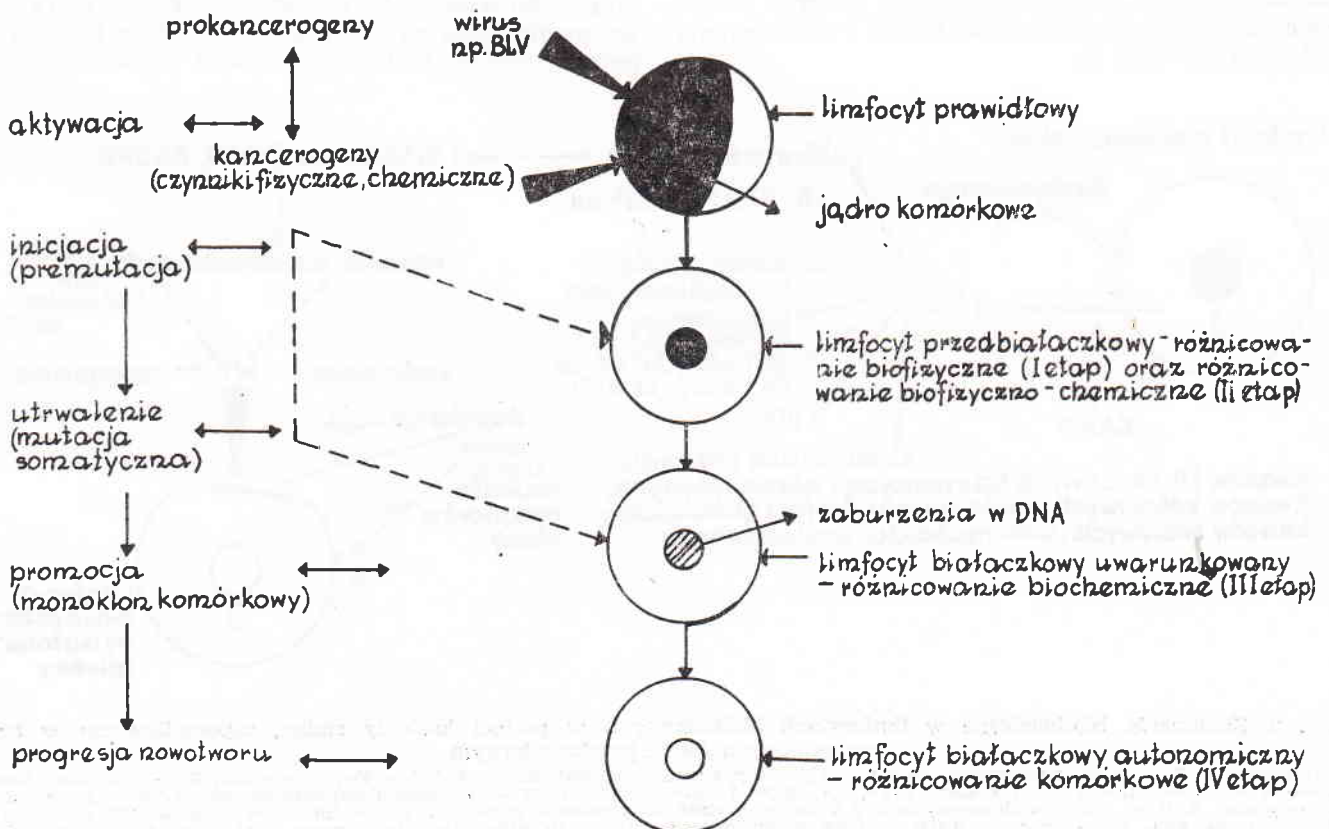
W przypadku białaczki zwierząt mamy do czynienia z istnieniem jak gdyby dwóch zbiorów fizycznych: a — mniej uporządkowanego, tj. złożonego z limfocytów, które uległy transformacji nowotworowej i b — bar-

dziej uporządkowanego, obejmującego limfocyty prawidłowe.

Każdy czynnik patogeny działa biologicznie dopiero po przekroczeniu charakterystycznej dlań wartości progowej. W przypadku promieniowania jonizującego, wykazującego właściwości muta- i onkogenne, często brak jest ustalonej dawki progowej, np. dla uszkodzeń aparatu genetycznego. Efekt biologiczny po napromieniowaniu komórki jest dopiero wtedy widoczny, gdy powstanie odpowiednia minimalna ilość trafień w tzw. „tarcze”, za które uważa się DNA jądra (1). W komórce oprócz bezpośredniego działania promieniowania spotykamy się też z ich działaniem pośrednim, np. radiolizą wody na rodniki H^{\cdot} , OH^{\cdot} , HO_2^{\cdot} i H_2O_2 . Rodniki te mogą powodować rozpad biocząsteczek na fragmenty lub utleniać grupy — SH, co prowadzi do utraty lub zmiany aktywności biologicznej tych cząsteczek.

Zjawiska bioenergetyczne komórek nowotworowych, na przykładzie limfocytów białczkowych, przedstawiono dokładnie w poprzedniej pracy (23). W tym miejscu należy tylko dodać, że komórki nowotworowe mają nadmiar energii, którą prawdopodobnie tracą w procesie bioluminiscencji. Każda komórka rozporządza bowiem pewną sumą energii swobodnej (ΔF), która rośnie w komórkach nowotworowych, a więc ma wartość dodatnią i stąd: $\Delta F = \Delta H + T \cdot \Delta N$, gdzie H — entalpia, czyli zdolność do wykonywania pracy, T — temp. bezwzględna w stopniach K i $\Delta N = -\Delta S$ (S — entropia układu, N — negentropia).

Na etapie zaburzeń biofizycznych tworzą się zjonizowane atomy i cząsteczki, które jako produkty pierwotne umieszczone są blisko drogi cząsteczki w sposób nieregularny (1). Etap ten przechodzi następnie w zaburzenia biofizyczno-chemiczne.



Ryc. 1. Kaskada zmian molekularnych w leukozogenezie

II Etap — zaburzenia biofizyczno-chemiczne

Na etapie tym pierwotne produkty ulegają wtórnym reakcjom, jony zderzają się i reagują z normalnymi cząsteczkami, a cząsteczki wzbudzone podlegają spontanicznej dysocjacji (25). Powstaje układ stabilnych cząsteczek i niestabilnych wolnych rodników (WR).

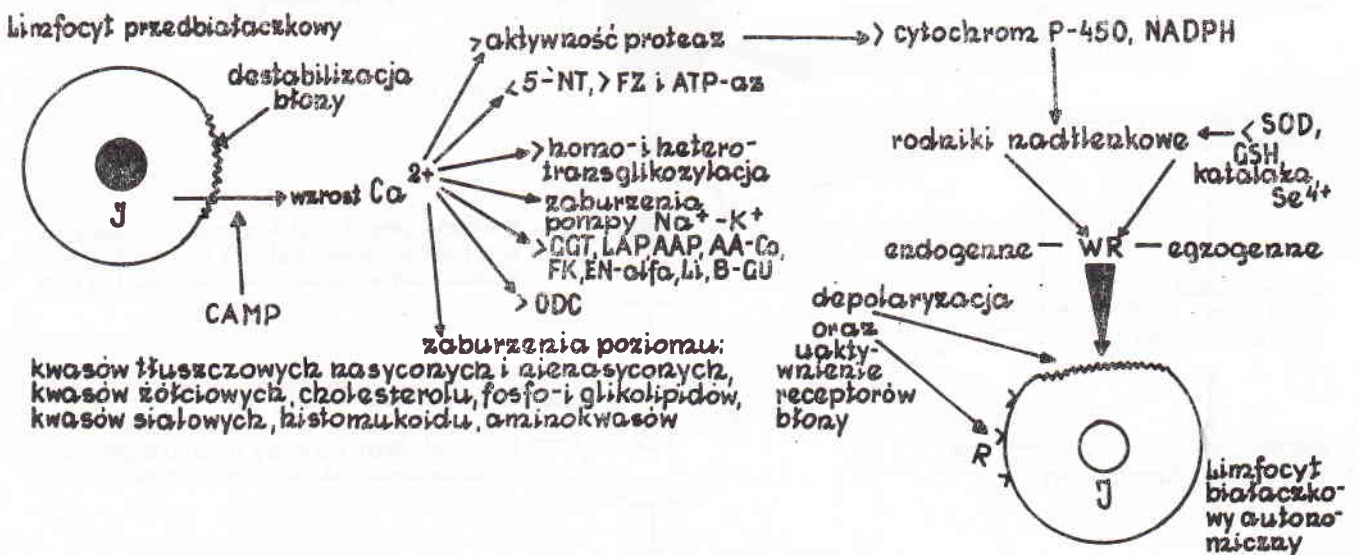
Prawdopodobny udział wolnych rodników tj. molekuł posiadających na swej zewnętrznej lub molekularnej orbicie niesparowany elektron, w zaburzeniach biofizyczno-chemicznych związanych z etiopatogenezą powstawania nowotworu, został przedstawiony we wcześniejszych badaniach własnych (14, 15). Aspekt patogenności WR i to zarówno pochodzenia endo- jak i egzogenego, ma polegać na wywoływaniu zmian konformacyjnych i wielkości cząsteczek, początkowo na poziomie molekularnym, a następnie komórkowym i narządowym. Stąd też wolne rodniki uważane są za czynniki promocyjne we wzroście nowotworu, gdyż depolaryzując błony komórkowe wpływają na aktywność receptorów, np. w przypadku zakażeń onkowirusami (38). Wolne rodniki reagują ze sobą, a także ze związkami z otoczenia, tworzą końcowe produkty chemiczne, co jest wstępem do powstawania III etapu zmian, tj. etapu zaburzeń biochemicznych.

III Etap — zaburzenia biochemiczne

W procesie transformacji komórki prawidłowej w nowotworową biorą także udział czynniki chemiczne o właściwościach cancerogennych (21). Do związków tych zalicza się czynniki chemiczne pierwotne, działające bezpośrednio prawdopodobnie z pominięciem I i II etapu zmian i wtórnie (pro- i prekancerogeny), wpływające pośrednio poprzez „drug metabolizing enzymes” — enzymy metabolizujące (2, 12, 28, 33). Na tym etapie zachodzą w komórce zmiany patologiczne na poziomie submolekularnym, molekularnym oraz pełnych związków chemicznych. Możemy zatem mówić o różnicowaniu biochemicznym (ryc. 1).

Wiele związków cancerogennych, np. onkogenne amidy i aminy ulegają w ustroju N-hydroksylacji, a powstający tzw. proksymalny cancerogen obdarzony jest silnym, dodatnim ładunkiem i podlega aktywizacji w czynną, elektrofilną pochodną tego związku z wytworzeniem w nich miejsc związanych z atomami C lub N. Dopiero ta pochodna łączy się z DNA, RNA i białkami komórki, stając się substancją nukleofilną. Dochodzi do reakcji z makrocząsteczkami komórki i wytworzenia wiązań kowalencyjnych (37). Np. w kwasach nukleinowych największą reaktywność ze związkami cancerogennymi wykazuje guanina, co wpływa na zmianę konformacyjną tych cząsteczek i może powodować zaburzenia w transkrypcji niektórych genów (33).

Najistotniejszym ogniwem w leukozogenezie jest uszkodzenie aparatu genetycznego komórki, a zwłaszcza DNA (28). Uważa się, że białaczka jest nawet „chorobą DNA”, a zatem prawidłowa ocena tego nowotworu będzie możliwa wtedy, gdy poznamy w której komórce szeregu rozwojowego nastąpi zmiana genetyczna (31). Przy uszkodzeniu DNA obserwuje się utratę zasad purynowych i powstanie nie związanych reszt dezoksyrybozy, depirymidyzację oraz deaminację cytozyny i adeniny z wytworzeniem odpowiednio uracylu i hipoksantyny, a więc nieprawidłowych zasad w DNA (1, 6, 25). Spotyka się także spontaniczne rozwarście pierścienia cyklicznego imidazolu w adeninie oraz nasiloną hydratację pirymidyny (1). Efektem końcowym tych procesów jest powstanie błędów w enzymatycznej syntezie DNA, dokonywanej przez polimerazę tego kwasu (10, 27). Błędy te polegają na zastępowaniu pojedynczych heterocyklicznych zasad pirymidynowych i purynowych innymi zasadami w komplementarnej nici DNA. Błąd w polimeryzacji nici DNA jest kopiowany w procesie kolejnych replikacji tego kwasu, co może wywołać mutację i w konsekwencji prowadzić do onkogenezy. Niestety, mimo tych wiadomości nie ustalono jeszcze, które miejsca przyłączenia związków chemicznych w DNA są odpowiedzialne za leukozogenezę. Jest to przede wszystkim



Ryc. 2. Zaburzenia biochemiczne w limfocytach białaczkowych w postaci kaskady zmian, zapoczątkowane w tzw. wapniowym układzie przekąźnikowym

Objaśnienia: J — jądro komórkowe, cAMP — cykliczny adenozylationofosforan, 5'-NT — 5'-nukleotyda, FZ — fosfataza zasadowa, ATP-azy — adenozylationofosfatazy (Na⁺, K⁺, Mg²⁺ i Ca²⁺ zależne), GGT — gammaglutamylotransferaza, LAP — leucyloaminopeptydaza, AAP — alanyloaminopeptydaza, AA-Co — acylaza aktywowana kobaltem, FK — fosfataza kwaśna, EN — esteraza niespecyficzna alfa, Li — lizozym, B-GU — beta glukuronidaza, ODC — dekarboksylaza ornitynowa, NADPH — dinukleotyd nikotynoimidoadenofosforanowy, SOD — dysmutaza nadtlenkowa, GSH — peroksydaza cytochromowa, WR — wolne rodniki, R — receptor.

kim utrudnione wskutek możliwości tworzenia się dwu lub więcej takich połączeń naraz (11).

Niezależnie od opisanych zjawisk istnieją także związki chemiczne promotorowe, które potęgują działanie substancji rakotwórczych o właściwościach inicjujących. Promotor działa prawdopodobnie jako derepresor dekarboksylazy ornitynowej (ODC), w wyniku czego następuje wzrost poziomu tego enzymu, a także poliamin, mających przyspieszać stymulację komórek transformowanych (4, 10).

Ostatnio sugeruje się, że u podstaw onkogenezy chemicznej leżą zaburzenia czynności tzw. wapniowego układu przekaźnikowego (29, 30). Jony Ca^{2+} , a także cAMP mają zdolność aktywowania kinaz białkowych, tj. enzymów, dzięki którym komórki mogą odbierać bodźce z otoczenia. Znane są dwie drogi przekazywania tych bodźców komórce: 1 — poprzez diacetyloglicerol i kinazę białkową C i 2 — przez cAMP i kinazę białkową A. Obie wymienione drogi są ściśle powiązane z przemianą kaskadową kwasu arachidonowego (30). Okazało się, że np. estry forbolu, jako substancje promocyjne w indukowaniu nowotworów, działają właśnie poprzez tzw. wapniowy układ przekaźnikowy, uczyniając kinazę białkową C (29). Także cAMP może hamować proliferację komórek nowotworowych, w związku z czym jego zawartość w tych komórkach spada, w porównaniu z komórkami normalnymi.

Istotną sprawą jest działanie czynników promocyjnych na swoiste receptory, obecne na błonie komórkowej, powodując zmianę jej przepuszczalności i depolaryzację. Do czynników tych zalicza się m.in.: nadmiar PUFA (polyunsaturated fatty acids) i prostaglandyny, niedobór witaminy A, C i E, niedobór jonów wapnia i selenu, detergenty, np. sole żółciowe i inne (39). Zmiany w błonie komórkowej mogą powodować zaburzenia w gospodarce jonów Ca^{2+} , które mają za zadanie jej stabilizowanie. Nadmiar tych jonów prowadzi do zaburzeń pompy $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, pobudzenia aktywności dekarboksylazy ornitynowej, hydrolaz (gamma-glutamylotransferazy, leucyloaminopeptydazy, aminopeptydazy, acylazy aktywowanej przez kobalt, fosfatazy kwasnej, beta-glukuronidazy, esterazy niespecyficznego alfa i lizozymu), aktywności homo- i heterotransglikozylacyjnej oraz enzymów błonowych (5' — nukleotydu, fosfatazy zasadowej i adenylozotryjfosfataz — $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, Ca^{2+} i Mg^{2+} — zależnych (13, 19, 36). Zostaje uruchomiona cała kaskada zaburzeń metabolicznych, tj. obserwuje się zmiany poziomu fosfolipidów, cholesterolu, kwasów tłuszczowych nasyconych i nienasyconych, kwasów żółciowych, glikoproteidów, histomukoidu, kwasów siałowych oraz niektórych aminokwasów (9, 13, 16, 17—20) — ryc. 2.

Wskutek otwierania się kanałów wapniowych powstaje możliwość kumulowania się jonów Ca^{2+} w limfocytach białaczkowych u zwierząt spadku zaś zawartości jonów Mg^{2+} , efektem czego jest obniżenie elastyczności błon i uaktywnienie ich struktury (24). Może to mieć pewne znaczenie w penetracji onkowirusów do wnętrza komórki. Z kolei hiperpolaryzacja błony komórkowej spowodowana jest prawdopodobnie przewagą procesów anabolicznych nad katabolicznymi, czym tłumaczy się niekontrolowaną proliferację komórek nowotworowych.

Nadmiar jonów Ca^{2+} uczynnia także proteazy, które mają zdolność pobudzania podziałów mitotycznych komórki (30). Proteazy mogą także pośrednio uczestniczyć w aktywacji oksydaz, co prowadzi do powstania dużych ilości nadtlenu rodniaków. Nadtlenuki te są wytwarzane w komórkach prawidłowych w błonie plazmatycznej

przez układ oksydaz NADPH, a w cytozolu przez cytochrom P-450 i oksydazę ksantynową, monoaminową i są przekształcane przez takie enzymy jak: katalaza, peroksydaza glutationowa i dysmutaza nadtlenukowa. Niedobór ww. enzymów spotyka się np. w limfocytach białaczkowych u zwierząt (16, 20), co prowadzi do osłabienia intensywności procesów rozpadu nadtlenuków. Niezależnie od tego, wzmożeniu ulegają procesy peroksydacji w komórkach, a także spada ilość innych, nieenzymatycznych inhibitorów czynników leukemiogennych, np. glutationu, cynku czy selenu (39). W wielu nowotworach obserwuje się ponadto zwiększoną syntezę prostaglandyny E_2 , co może również zmniejszać ilość zredukowanego glutationu w komórce, jako dawcy elektronów w syntezie tego związku. Mechanizm tego zjawiska, w powiązaniu z przemianą wspomnianego już kwasu arachidonowego, nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony (26, 35). Wzrostowi zawartości nadtlenuków lipidowych towarzyszy także podniesienie się ilości endo- i egzogennych wolnych rodniaków (ryc. 2).

W końcu należy zaznaczyć, że rakotwórczy chemiczny mogą, podobnie jak czynią to wspomniane czynniki biofizyczne, ujawniać lub aktywować utajone onkowirusy.

Zaburzenia biofizyczno-chemiczne w komórkach stanowią czynnik usposabiający do łatwiejszego wnikania wirusów do jej wnętrza, o czym już wspomniano. Jak większość wirusów, również wirus BLV (bovine leukemia virus) wykazuje preferencje w stosunku do komórek docelowych (primary target), w których namnaża się po dostaniu się do ustroju. Populacją docelową dla wirusa BLV są limfocyty B. Swoistym receptorem dla wirusa BLV na powierzchni komórek docelowych mają być dwie glikoproteiny o masie 60—70 000 d i 15—30 000 d (8). Uważa się, że te glikoproteiny są nośnikami antygenu „ts” (typowoswoistego) i determinują zdolność penetracji wirusa do komórek gospodarza. Cząsteczki glikoprotein mogą być także obecne na limfocytach T, monocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych centrów odczynowych węzłów chłonnych (8, 30). Komórki te, dzięki ekspresji glikoproteidów, mogą być zakażone przez wirus BLV, podtrzymać jego replikację i stanowić rezerwuuar wirusa w organizmie. W przypadku powtarzalnych infekcji BLV może nawet dojść do tzw. zjawiska przeładowania antygenowego (4, 12).

Wirusy powodujące transformację nowotworową mają onkogeny nieodzowne do zainicjowania tego procesu. Między innymi onkogeny wykryto w retrowirusach indukujących niektóre mięsaki i białaczki. Ostatnio wykazano, że genami homologicznymi do onkogenów wirusa są tzw. protoonkogeny — „c—Onc” — cellular oncogens. Uaktywnienie protoonkogeny wywołuje kaskadę zmian molekularnych, a jeżeli utrzymuje się ona przez dłuższy czas, może nawet inicjować stan przednowotworowy lub transformację nowotworową. Jeżeli w komórce, wskutek zaburzonej regulacji, np. „c—myc” — cellular myelocytomatosis — nagromadzą się duże ilości substancji kodowanych przez „myc”, to staje się ona „nieśmiertelną” (immortalize) i ciągle replikuje DNA w przeciwieństwie do komórek prawidłowych, które mają ograniczoną zdolność podziałów (4). Jednak samo „nieśmiertelnienie” nie wystarcza do konwersji komórki prawidłowej w nowotworową. Konieczne jest bowiem uaktywnienie co najmniej jeszcze jednego onkogeny (31).

Należy także dodać, że czynniki leukozogenne natury fizycznej, podobnie jak i czynniki chemiczne indukujące białaczki, mogą działać na limfocyt prawidłowy kolejno jeden po drugim, albo też wpływać nań równocześnie.

IV Etap — zaburzenia biologiczno-strukturalne

W sytuacji, gdy czynnik fizyczny lub chemiczny (czynnik X) nie zmienia się w czasie, a więc działa nieustannie (proces stacjonarny) to:

$$X = \frac{\Delta c}{\Delta x} \text{ gdzie } \Delta c \text{ — dowolna różnica stężeń}$$

między dwoma oddalonymi od siebie miejscami o odległość x (22). Z reguły takie właśnie długotrwałe działanie na komórki limfatyczne jest typowe dla większości czynników leukogennych natury fizycznej i chemicznej. Udowodniono bowiem, że działanie wymienionych czynników trwa na ogół od kilku miesięcy do paru lat (6). Zaburzenia te prowadzą do różnicowania komórkowego (ryc. 1), kolejno na poziomie ultrastrukturalnym, mikro- a w końcu makroskopowym. Zmiany te są już stosunkowo dobrze poznane w patomorfologii onkologicznej. W procesie tym nowotwór zmienia swój charakter morfologiczny, zmienia się też dynamika jego wzrostu, przy czym ogólny kierunek zmian zmierza do coraz to większej złożoności (progresji). Zmiany takie mają charakter skokowy, w związku z czym pozwala to mówić o etapach w rozwoju nowotworów.

Wiadomości o przyczynach i mechanizmach nowotworowej transformacji komórek dostarczają wielu dowodów na złożoność i wieloetapowość leukogenezy, ale pomimo dużych postępów, są one jeszcze ciągle niepełne i pozostają w sferze różnie udokumentowanych hipotez.

Piśmiennictwo

1. Brown A. C.: *Biochim. biophys. Acta* 516, 167, 1978.
2. Calvin M.: *Naturwissenschaften* 62, 405, 1975.
3. Carr B. J.: *Cancer, Philad.* 56, 218, 1985.
4. Chiodo F., Ricchi E., Costigliola P.: *Lancet* 1, 739, 1986.
5. Doll R., Peto R.: *J. natn. Cancer Inst.* 6, 5, 1981.

6. Ebeling K., Tanneberger S.: *Krebs*. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1981.
7. Flavin D. F., Kolbye Jr. A. C.: *Modulation and mediation of cancer by vitamins*. S. Karger, Basel, New York, 1983.
8. Gartner S., Markowitz P., Markowitz D. M., Kalpan M. H., Gallo R. C., Poppic M.: *Science* 233, 215, 1988.
9. Jakielaszek J., Madej J. A., Sobiech K. A.: *Pol. Arch. wet.* 26, 95, 1986.
10. Klein P. A., Smith R. T.: *A. Rev. Med.* 28, 311, 1977.
11. Klimek R.: *Gin. Pol.* 54, 603, 1983.
12. Klatzman D., Champagne E., Chamaret S.: *Nature, Lond*, 311, 767, 1984.
13. Kotoński B., Madej J. A., Sobiech K. A., Kaszubkiewicz C.: *Folia Histochem. Cytobiol.* 1, 15, 1986.
14. Madej J. A., Kaszubkiewicz C., Klimentowski S., Mazurkiewicz M., Fiszer L.: *Medycyna Wet.* 39, 682, 1983.
15. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 40, 542, 1984.
16. Madej J. A., Klimentowski S., Radzanowska G.: *Medycyna Wet.* 41, 139, 1985.
17. Madej J. A., Bereżecka J., Sobiech K. A., Kaszubkiewicz C., Jopek Z., Klimentowski S.: *Arch. Immun. Ther.* 32, 429, 1985.
18. Madej J. A., Szymczak J.: *Medycyna Wet.* 41, 691, 1985.
19. Madej J. A., Kaszubkiewicz C., Kuryszko J.: *Arch. exp. Vet. Med.* 4, 486, 1986.
20. Madej J. A., Kaszubkiewicz C.: *Medycyna Wet.* 42, 30, 1986.
21. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 42, 259, 1986.
22. Madej J. A.: *Pol. Arch. wet.* (w druku).
23. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 43, 70, 1987.
24. Madej J. A.: *Medycyna Wet.* 44, 352, 1988.
25. Mishara N. K., Di Mayorea G.: *Biochim. biophys. Acta* 355, 205, 1975.
26. Pawlikowski M.: *Post. hig.* 1, 39, 1985.
27. Peto R.: *World Health* 8/8, 13, 1983.
28. Pitot H. C.: *J. natn. Cancer Inst.* 53, 905, 1974.
29. Rasmussen H.: *New Engl. J. Med.* 4, 1094, 1986.
30. Rasmussen H.: *New Engl. J. Med.* 5, 1164, 1986.
31. Rupniewska Z. M., Kurowska M.: *Post. Biol. Kom.* 3, 165, 1987.
32. Temin H. M.: *Bioscience* 27, 170, 1977.
33. Schramm T., Teichman B.: *Z. ges. Hyg.* 23, 847, 1977.
34. Sedlak W.: *Bioelektronika. Mat. I Krajowego Symp.*, Lublin, 1982.
35. Serhen C. N., Korehak H. M., Weissman G.: *J. Immun.* 125, 2020, 1980.
36. Sobiech K. A., Madej J. A., Fiszer L., Mazurkiewicz M.: *Arch. Immun. Ther.* 34, 35, 1986.
37. Sarin P. C., Tagucki Y., Sun D.: *Biochem. Pharm.* 34, 4075, 1985.
38. Wartanowicz M., Potrzebicka K.: *Pol. Tyg. lek.* 22, 712, 1988.
39. Ziemiański S., Wartanowicz M.: *Pol. Tyg. lek.* 37, 1453, 1982.

Adres autora: doc. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław

JADWIGA GRUNDBOECK-JUŠKO, MICHAŁ REICHERT

Obecność przeciwciał przeciwko odwrotnej transkryptazie wirusa enzoptycznej białaczki bydła (EBB) w surowicy doświadczalnie zakazanych owiec

Zakład Biochemii Instytutu Weterynarii, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Summary

Antibodies against the reverse transcriptase (RT) of bovine leukosis virus in sera of experimentally infected sheep

Thirty eight rams have been divided into two groups. One of them was infected with BLV and another served as the control. The presence of antibodies against BLV was assessed with the AGID test and ELISA at the intervals of one week. Besides, all the rams were assayed for the presence of antibodies against RT by means of the AGID test using as antigen the enzyme from the FLK culture. Antibodies against RT were found in four experimental animals. In two rams the antibodies against gp 51 antigen and RT were detected simultaneously. One animal with a constant presence of antibodies against RT died because of tumorous lesions. It seems to exist a correlation between the presence of antibodies against RT and the development of tumorous lesions in case of the disease. However, this hypothesis should be confirmed on a larger group of animals.

u nowotworowych wirusów RNA, wiązano nadzieje na diagnozowanie wcześniejszych etapów procesu nowotworowego za pośrednictwem testu wykorzystującego reakcję enzymatyczną. Początkowo przeprowadzone badania wykazały bardzo dużą powszechność występowania tego enzymu również w normalnych tkankach. Jak się później okazało przyczyna tkwiła w nieprawidłowym wykonaniu testu. Niepowodzenia w stosowaniu testu enzymatycznego do wykrywania obecności wirusa w tkance skłoniły wielu autorów do poszukiwania innych sposobów wykazania obecności tego enzymu, na przykład do poszukiwania w organizmie zwierzęcym przeciwciał przeciwko odwrotnej transkryptazie (Rt), (1, 4, 12).

Przeprowadzone przez Wuu i wsp. (14) badania hamowania aktywności rewertazowej wirusa EBB przez przeciwciała królicze przeciwko rewertazom MuLV, SSAV i AMV, tj. wirusów wywołujących nowotwory u myszy, małp i ptaków, wykazały brak pokrewieństwa immunologicznego pomiędzy tymi wirusami. Nie stwierdzono również takiego pokrewieństwa pomiędzy RT rewertazą

Z wykryciem przez Temina (11) i Baltimore (2) enzymu nazwanego przez nich RNA zależną polimerazą DNA