

pierwszej linii obrony przeciwwakażnej organizmu (4), a pobudzenie tego mechanizmu obrony (dzięki obecności adiuwantu) ma istotne znaczenie dla podniesienia efektu immunizacji.

W badaniach nad wartością ochronną różnego rodzaju szczepionek wykazano, że biopreparaty zawierające adiuwanty olejowe chronią zwierzęta przed zakażeniem znacznie lepiej i dłużej (29, 32) niż szczepionki z innymi adiuwantami np. z wodorotlenkiem glinu. Co więcej, uzyskanie dobrych adiuwantów olejowych (6, 21, 32, 33) i zastosowanie ich wraz z drobnoustrojami cechującymi się stosunkowo słabą immunogennością — umożliwiło wprowadzenie efektywnej profilaktyki swoistej w stosunku do chorób zwierząt, które zwalczane były dotychczas wyłącznie lub prawie wyłącznie przy pomocy chemioterapii.

#### Piśmiennictwo

1. Allison A. C., Gregordis G.: Nature 252, 252, 1974.
2. Babiuk L. A., Misra V.: Can. J. Microb. 27, 1312, 1981.
3. Bamford R.: Clin. exp. Immun. 39, 135, 1980.
4. Buttner M.: Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 16, 1, 1993.
5. Cessi D.: Adjuvants, interferon and non-specific immunity. Commission of the European Communities. wyd. CEC, Brussels — Luxembourg, 1984.
6. Cutler J. C., Lesene L., Vaughn I.: J. Allg. 33, 193, 1982.
7. Dalsgaard K.: Zbl. Vet. Med. B, 31, 718, 1984.
8. Edelman R., Hardegreve M. C., Chedid L.: J. Inf. Dis. 141, 103, 1980.
9. Edelman R.: Rev. Inf. Dis. 2, 370, 1980.
10. Freund J., Casals J., Hosmer E.: Proc. Soc. Exptl. Med. 37, 509, 1937.

11. Freund J.: Adv. Tuberc. Res. 7, 130, 1956.
12. Glenn A., Buttle G., Stevens M.: J. Path. Bact. 34, 237, 1931.
13. Gough J., Lesene H., Bumger L.: Proc. IPVS Congress, Rio de Janeiro, 1980, 1, 184.
14. Herbert W. J.: Immunology 14, 311, 1968.
15. Herbert W. J.: Lancet II, 471, 1935.
16. Hoglund S., Dalsgaard K., Lotjgren K., Sundquist B., Osterhaus A., Morein B.: Subcellular biochemistry 2, 39, 1983.
17. Jolles P., Paraf S.: Mechanism of adjuvant activity, w: Chemical and biological basis of adjuvants: molecular biology, biochemistry and biophysics. wyd. Kleinzeller A., Springer G. F., Wittman H. G., Springer — Verlag/Berlin, 1973. 13, 81, 1973.
18. Jolie R. A., Mulks M. H., Thacker B. J.: Proc. IPVS Congress Hague 1992, s. 212.
19. Kimura J., Naituki W., Watanabe T., Matuhasi T., Okayasu I., Hatakeyama S.: Jap. J. Exp. Med. 43, 149, 1973.
20. Kotani S., Watanabe Y.: Z. Immun. und Exp. Therapie. 149, 372, 1975.
21. Laval A., Vannier PH., Trouve G., Fontaine I., Brancq B.: Proc. IPVS Congress, Lausanne 1989, s. 155.
22. Lei J.: Vaccine 3, 184, 1985.
23. McKechercher P. D., Backiach H. L.: Can. J. comp. Med. 40, 67, 1976.
24. Morein B.: Subcel. Biochem. 2, 39, 1989.
25. Murray R., Coken P., Hardegreve M. C.: Ann. Allergy 30, 146, 1992.
26. Nabuurs M., Bokhout B., Heijden P.: Frev. Vet. Med. 1, 65, 1982.
27. Paraf A.: Vaccine 3, 153, 1985.
28. Ramon G.: Bull. Soc. Centr. Med. Vet. 191, 27, 1925.
29. Schimmel D., Hogg A., Uhlmann.: Proc. IPVS Congress, Hague 1992 s. 177.
30. Sterne M., Batty I., Thomson A., Robertson J.: Vet. Rec. 74, 979, 1962.
31. Słopek S.: Ilustrowany słownik immunologiczny. PZWL, Warszawa, 1983.
32. Tarasiuk K., Pejsak Z., Hogg A., Carlson M.: Proc. IPVS Congress, Hague, 1992, s. 211.
33. Thacker B. J., Mulks M. H., Jolie H.: Proc. IPVS Congress, Hague 1992, s. 193.
34. Vanselow B. A.: Vet. Bull. 77, 381, 1987.
35. Waksman B.: Immunopathology 2, 8, 1979.

Adres autora: prof. dr hab. Marian Truszczyński, ul. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

IWONA MARKOWSKA-DANIEL

### artykuł przeglądowy

## Przydatność propionibakterii w immunomodulacji

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

Zagadnienie stymulacji odpowiedzi immunologicznej przy pomocy naturalnych i chemicznych immunomodulatorów stało się przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków naukowo-badawczych na całym świecie. Do badań klinicznych wprowadzono szereg nowych substancji ingerujących w reakcje odpornościowe organizmu i podnoszących odporność ustroju na różnego rodzaju infekcje. W procesach pobudzania odpowiedzi immunologicznej dominującą rolę odgrywają modulatory niespecyficzne, charakteryzujące się wielokierunkowym mechanizmem działania. Takie właściwości posiadają m.in. stosowane coraz częściej w profilaktyce i terapii drobnoustroje z rodzaju *Propionibacterium sp.*

Zainteresowanie wykorzystaniem tych bakterii w medycynie datuje się od 1964 roku, kiedy Halpern i wsp. (22) wykazali, że podanie zabitych beztlenowych komórek *Corynebacterium parvum* (przemianowanego w 1972 r. na *Propionibacterium acnes* (19) powoduje szybką i silną stymulację układu siateczkowo-śródbłonkowego u myszy.

Beztlenowce zaliczane do propionibakterii stanowią grupę drobnoustrojów o różnej aktywności biologicznej. Znanych jest obecnie ponad 20 różnych gatunków, wśród których największą aktywność wykazują *Propionibacterium granulosum*, *avidum* i *acnes* (27, 32, 65). Istnieją również propionibakterie nie posiadające ak-

tywności immunostymulującej i przeciwnowotworowej np. szczep ADCC (43, 52, 55, 65).

Propionibakterie, w zależności od drogi podania, dawki inokulum, czasu iniekcji (przed, po, w czasie choroby) oraz statusu odpornościowego zwierzęcia mogą działać immunostymulacyjnie, bądź też immunosupresyjnie (27).

Aktywność biologiczna wspomnianego gatunku drobnoustrojów związana jest z niektórymi składnikami ich ścian komórkowych, głównie peptydoglikanami, polisacharydami i kwasem teichowym oraz wzajemnym stonkiem tych substancji (6, 19, 21). Podjednostką molekularną odpowiadającą za aktywność adiuwancyjną jest N-acetylo- muramyl- dwupeptyd oraz 6,6 dwumykolylotrehaloza (cord factor) (28, 64). Adlam i Scott (1, 2) uważają, że o aktywności ścian komórkowych decyduje integralny kompleks peptydoglikanowy, ale nie bez znaczenia jest komponenta lipidowa, tworząca luźno związaną osłonkę w rodzaju „otoczki” (capsula), która silnie stymuluje makrofagi.

Komórki propionibakterii wykazują swoją aktywność zarówno w formie żywej, jak i zabitej termicznie (60°C — 1 godz., 80°C — 30 min) lub chemicznie (1% formaldehyd). Również alkalizacja zawiesiny bakterii do pH = 11,1 nie znosi ich właściwości uczulających, a zakwaszenie do pH = 1,6 tylko częściowo je osłabia (9).

Mechanizm działania propionibakterii polega na bar-

dzo silnym pobudzeniu układu siateczkowo-śródbłonkowego, co wiąże się ze zwiększeniem proliferacji i aktywności komórek linii makrofagalno-monocytarnej (1, 2, 4, 46). Charakterystycznym efektem podania tych drobnoustrojów jest utrzymujące się kilka tygodni znaczne powiększenie śledziony, wątroby i często węzłów chłonnych (22, 27, 51, 52). W tym okresie dochodzi do zmniejszenia masy grasicy i liczby limfocytów T. Badaniem histologicznym stwierdza się w powiększonej śledzionie rozplam makrofagów, histiocytów i komórek układu krwiotwórczego, natomiast w węzłach chłonnych i w płucach proliferację limfocytów i histiocytów (1, 19, 22, 51, 52, 55). Powiększenie wątroby i śledziony jest poprzedzone silnym pobudzeniem układu krwiotwórczego z proliferacją prekursorów monocytów, a następnie ich uwolnieniem do krwi (5, 54). To pobudzenie szpiku sugeruje, że hepatosplenomegalia może być wynikiem nie tylko proliferacji własnych komórek układu makrofagalno-monocyтарnego, ale również zwiększonego zasiedlenia monocytami pochodzącymi z krwi. Zdolność wywoływania hepatosplenomegalii, która może korelować z potencjałem immunostymulacyjnym i przeciwnowotworowym propionibakterii, zależy od gatunku oraz frakcji komórkowej stosowanego drobnoustroju, np. *Propionibacterium acnes* i *Propionibacterium avidum*, które po podaniu dożylnym wyraźnie zwiększyły masę śledziony u myszy, prowadziły jednocześnie do spadku liczby nowotworowych kolonii płucnych u tych zwierząt, podczas gry wstrzyknięcie całych komórek *Propionibacterium granulorum* nie dawało żadnego z tych efektów (1, 27). Makrofagi aktywowane przez propionibakterie wykazują zwiększoną wakuolizację, łatwiej przylegają do powierzchni szklanych (31), stwierdza się w nich labilizację błon lizosomalnych, zwiększoną aktywność enzymów lizosomalnych i zmiany ultrastrukturalne błony komórkowej (22, 26). Są one *in vitro* cytostatyczne i/lub cytolytyczne w stosunku do komórek nowotworowych (37, 42, 50). Obecnie przeważa pogląd, że stymulacja układu siateczkowo-śródbłonkowego jest podstawowym mechanizmem immunomodulacyjnego, przeciwbakteryjnego, przeciwwirusowego i przeciwnowotworowego działania propionibakterii (14, 27, 28, 51). Pobudzenie komórek tego układu, poczynając od uruchomienia funkcji fagocytarnej i produkcji różnych cytokin (interferon, interleukiny), a kończąc na reakcjach cytotoksycznych i supresyjnych, prowadzi wtórnie do aktywacji swoistych i nieswoistych procesów odpornościowych kontrolowanych przez limfocyty B, T oraz komórki NK (natural killer) (28, 50, 54, 62).

Stwierdzono, że propionibakterie pobudzają również kinetykę i czynność układu granulocytów, wpływając przede wszystkim na przyspieszenie proliferacji młodych granulocytów w szpiku (27, 47, 58, 61). Efektem tego jest podwyższenie liczebności puli rezerwowej i zwiększenie liczby granulocytów będących do dyspozycji ustroju (3, 4, 58). Podanie preparatu powoduje wzrost aktywności fagocytarnej (indeksu fagocyтарnego i % fagocytujących granulocytów i komórek układu monocytarno-makrofagalnego) oraz szybkie oczyszczenie krwi (klirens) z substancji obcych i bakterii (1, 22, 55). Wzbudzana przez propionibakterie aktywność fagocytarna makrofagów koreluje ze zdolnością tych bakterii do produkowania czynnika chemotaktycznego, przez co prowadzą one do nasilenia chemotaksji zarówno na bodźce swoiste, jak i nieswoiste (32, 47, 48, 55, 56, 62, 63). Efektem działania omawianego rodzaju bakterii jest ponadto podwyższony odsetek granulocytów redukują-

cych błękit nitrotetrazoliowy (nitro BT) oraz obniżanie się aż do całkowitej normalizacji poziomu lizozymu w surowicy krwi, spadek aktywności: transaminaz, fosfatazy zasadowej oraz DNA- polimerazy (16, 17, 58).

Propionibakterie nasilają odpowiedź humoralną na różne antygeny, podwyższając miano przeciwciał skierowanych przeciw antygenom T-zależnym i T-niezależnym. Bakterie te indukują reakcję limfocytów B na różne antygeny, czyli wykazują właściwości adiuwantowe (27, 51); stymulacja dotyczy zarówno pierwotnej, jak i wtórnej reakcji humoralnej (IgG i IgM). Mechanizm zwiększenia produkcji przeciwciał tłumaczy się aktywacją makrofagów (10, 26, 27, 48, 50, 51). Askonas i Jarskova (cyt. za 9) dowodzą, że labilizacja błony tych komórek, ich zwiększona aktywność fagocytarna oraz przedłużone pozostawanie antygeny na błonie komórkowej makrofaga potęguje jego pomocniczą funkcję jako nośnika antygeny i jako komórki współdziałającej z limfocytami T i B w indukcji odpowiedzi immunologicznej (48). Prawdopodobnie, poza lepszym przygotowaniem antygeny i jego prezentacją limfocytom, istotną rolę odgrywać może wzmocniony wychwyt limfocytów (tzw. lymphocyte trapping) przez narządy zawierające pobudzone makrofagi, co zwiększa możliwość kooperacji tych komórek (4, 28). W warunkach *in vivo* fagocyty jednojądrzaste aktywowane przez propionibakterie wiążą krążące limfocyty przede wszystkim w śledzionie (27, 28, 29). Pod wpływem propionibakterii możliwa jest zmiana wzajemnej zależności limfocytów T i B w indukcji odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że myszy pozbawione limfocytów T, a więc nie mogące dawać odpowiedzi na antygeny grasiczozależne, uzyskują zdolność do tej odpowiedzi po podaniu omawianego rodzaju drobnoustrojów. Prawdopodobnie bezpośrednie pobudzenie limfocytów B zachodzi poprzez antygen związany z błoną komórkową tych komórek (27, 48), bądź też za pośrednictwem czynników uwalnianych z aktywowanych makrofagów — monokin (interferon, interleukina) wytwarzanych przez makrofagi pod wpływem trawienia bakterii i/lub przetwarzania (processing) antygenów tych drobnoustrojów (4, 27, 29). Jeśli chodzi o antygeny grasiczozależne wykazano, że propionibakterie mogą stymulować limfocyty B bez pośrednictwa komórek T helper i/lub makrofagów (22). Taka stymulacja możliwa jest jednak tylko wtedy, gdy preparat bakteryjny podawany jest przed immunizacją danym antygenem, co sugeruje, że bakterie te pobudzają proliferację limfocytów B (pierwszy sygnał), a te z kolei reagują silniejszą produkcją przeciwciał w odpowiedzi na antygen (drugi sygnał) (17, 22). Pobudzenie odpowiedzi humoralnej zależy zarówno od dawki antygeny, jak i czasu jego podania przed wprowadzeniem propionibakterii. Najsilniejsze pobudzenie odpowiedzi humoralnej występuje, jeśli omawiany immunostymulator podaje się 4—7 dni przed zakażeniem. Właściwości adiuwantowe propionibakterii zależą również od drogi ich podania. Nasilenie odpowiedzi humoralnej jest bardzo silne po dożylnym (i.v.) lub dootrzewnowym (i.p.) podaniu, podczas gdy podanie podskórne (s.c.) wspomnianych drobnoustrojów zwiększa ją tylko w nieznacznym stopniu (17, 19).

W przeciwieństwie do reakcje humoralnych, kontrolowana przez swoiste uczulone limfocyty T odporność komórkowa, ulega najczęściej zahamowaniu (17, 27, 51). Wprowadzenie propionibakterii znacznie osłabia reakcje nadwrażliwości typu późnego oraz reakcje odrzucania przeszczepów. Zjawiska te są prawdopodobnie spowodowane blokowaniem proliferacji limfocytów. Według

Szmigielskiego (62) po podaniu propionibakterii obserwuje się zwiększenie puli limfocytów T we krwi obwodowej oraz pobudzenie czynnościowe tych komórek i ich żywszą reakcją *in vitro* na mitogeny (fitohemaglutyninę (PHA) i konkonawalinę A (Con-A).

Ogólnie uważa się, że propionibakterie aktywują makrofagi i limfocyty B, a hamują limfocyty T, przy czym silne pobudzenie makrofagów może powodować wtórną inhibicję limfocytów B (9).

Bakterie z rodzaju *Propionibacterium sp.* wpływają na aktywność komórek naturalnej cytotoxycznosci typu NK; jest to jedna z wcześniej obserwowanych zmian w układzie odpornościowym, wywołanych podaniem tych drobnoustrojów. Wiele danych wskazuje, że pobudzenie aktywności komórek NK odbywa się za pośrednictwem interferonu (23, 34, 44). Propionibakterie działają na komórki NK tak, jak interferon, tzn. przyspieszają proliferację prekursorów oraz zwiększają potencjał lityczny i recyrkulacyjny dojrzałych komórek efektorowych (19, 27, 29). Niemniej jednak mogą one aktywować limfocyty NK bezpośrednio (obecność receptorów na limfocytach NK dla struktur powierzchniowych tych beztlenowców) (7) lub w drodze indukcji cytokin odmiennych od interferonu (interleukiny 1 i 2) oraz pobudzają *in vitro* limfocyty T do produkcji czynnika stymulującego aktywność komórek NK, ale nie posiadającego właściwości przeciwwirusowych (34, 43). Wielokrotne podawanie tych bakterii prowadzi do stanu zmniejszonej wrażliwości komórek efektorowych (hiporeaktywności) na bodźce stymulujące takie, jak interferon i jego induktory (1, 7, 8). Równocześnie z aktywacją układu NK pojawiają się mechanizmy hamujące tę reakcję, a istotną rolę w regulacji czynności cytotoxycznej typu NK w ustroju odgrywają makrofagi (23, 30, 63).

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono korelację między pobudzeniem aktywności typu NK a przeciwnowotworowym efektem propionibakterii (23). Beztlenowce tego rodzaju mają również wpływ na pobudzenie cytotoxycznosci komórek K oraz swoistej toksycznosci reprezentowanej przez cytotoxyczne limfocyty T (65), poza tym pobudzają makrofagi do funkcji cytotoxycznej, są więc źródłem pierwszego i drugiego sygnału indukującego tę aktywność (1, 30).

Immunostymulacja wywołana podaniem propionibakterii ma charakter długotrwały, a zmiany zapoczątkowane ich aplikacją utrzymują się co najmniej kilka tygodni (19).

Omawiane drobnoustroje wykazują znaczne działanie ochronne przed zakażeniami wirusowymi (8, 20, 33, 64). Właściwość ta zależy w dużym stopniu od zdolności mikroorganizmów do indukcji endogennego interferonu przez stymulowane limfocyty, monocyty i makrofagi (27) i uwalniania przez aktywowane makrofagi substancji o działaniu przeciwwirusowym o charakterze innym niż interferon (19). Według Kirchnera i wsp. (31) komórkami produkującymi interferon mają być w tym układzie limfocyty B, a makrofagi aktywowane są wtórnie przez tę limfokinę. Szmigielski (61) podaje, że propionibakterie są jednymi z najsilniejszych induktorów endogennego interferonu.

Drobnoustroje z rodzaju *Propionibacterium sp.* wykazują także, w odniesieniu do niektórych typów nowotworów, silne działanie przeciwnowotworowe, zarówno typu profilaktycznego, jak i terapeutycznego, polegające na hamowaniu wzrostu guza już rozwiniętego i hamowaniu rozwoju przerzutów (10, 27, 45, 53). Mogą one

potęgować odpowiedź immunologiczną na antygeny komórek nowotworowych na zasadzie działania klasycznych adiuwantów, poprzez swego rodzaju efekt „depot” lub modyfikując determinanty antygenowe komórek nowotworowych (11, 27, 49). Stymulują one odporność skierowaną przeciwko różnym, co do etiologii, przeszczepialnym nowotworom, jak np. rak Erlicha w formie wysiękowej i guzowatej, rak Lewis, mięsaki, włókniako-mięsaki, gruczolako-raki, wątrobiaki, czerniaki (9, 11, 16, 17, 18, 27, 50, 52, 55, 60). Badania Szmigielskiego i wsp. (61, 63) wykazały, że bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe propionibakterii u myszy z przeszczepialnymi nowotworami jest stosunkowo słabe, a efekt cytostatyczny wywoływany po ich podaniu doguzowym nie może doprowadzić do pełnego zaniku przeszczepionego nowotworu. Znacznie silniejszy efekt przeciwnowotworowy uzyskano kojarząc immunoterapię przy użyciu omawianego rodzaju bakterii z leczeniem cytoredukcyjnym (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, hipertermia).

Immunostymulujące i przeciwnowotworowe działanie propionibakterii zależy od szybkości eliminacji tych mikroorganizmów przez komórki fagocytykujące układ siateczkowo-śródbłonkowy. Znakowane izotopowo bakterie po podaniu dożylnym gromadziły się w narządach mięsaszowych, w miejscu skupisk komórek żernych, gdzie w zależności od podatności na funkcje żerne makrofagów pozostawały przez wiele tygodni stymulując różne elementy układu odpornościowego organizmu (27, 51, 55). Najsilniejsze właściwości immunostymulujące i hamujące wzrost guzów wykazywały te szczepy, które były najbardziej odporne na pochłanianie i wewnątrzkomórkowe trawienie przez makrofagi.

Niezwykle interesujące wyniki dały przeprowadzone ostatnio w Japonii (cyt. za 9) badania wykazujące stałe występowanie propionibakterii w szpiku kostnym mostka zdrowych ludzi i zanikanie ich przy raku żołądka. Istnieje hipoteza, że beztlenowe maczugowce miałyby determinować „naturalną odporność komórkową” człowieka, chroniącą go przed procesami nowotworzenia.

Terapia przy użyciu omawianego rodzaju bakterii nie jest w zasadzie ograniczona efektami ubocznymi działania leku, z uwagi na fakt, że mają one charakter przejściowy, krótkotrwały. Podanie dożylnie leku powoduje u pacjentów wystąpienie 2-fazowej podwyższonej wewnętrznej ciepłoty ciała (w.c.c.), okresowych objawów „grypowych”, bólu głowy oraz nudności (58, 59). Reakcji pyrogennej towarzyszy kilkugodzinna leukocytoza, granulocytoza i limfocytoza, która jest wynikiem szybkiego uruchomienia puli rezerwowej dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych w szpiku i przesunięciem do krwi obwodowej, z następną regeneracją tej puli w szpiku. Wzrost w.c.c. po podaniu propionibakterii spowodowany jest pyrogennym działaniem ścian komórkowych liofilizowanych bakterii, drugi epizod gorączki może być determinowany uwalnianiem resztek niektórych białek bakteryjnych z rozpadłych komórek fagocytykujących (18, 57, 62). Objaw ten nie jest traktowany jako powikłanie, a jako pierwszy symptom immunostymulacji. Po podaniu propionibakterii nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w ilości białka całkowitego w surowicy krwi, ilości albumin i globulin.

Najwięcej opublikowanych prac na temat praktycznego stosowania immunostymulacji przy użyciu propionibakterii dotyczy terapii schorzeń nowotworowych (5, 9, 11, 16, 18, 22, 23, 24, 25, 31, 35, 42, 45, 48, 49, 53, 55, 56, 61, 63). Skuteczność propionibakterii wykazano również

u dzieci z przewlekłym stwardniającym zapaleniem mózgu SSPE (cyt. za 63).

Korzystny efekt terapeutyczny uzyskano stosując omawiane drobnoustroje w zwalczaniu bronchopneumonii cieląt chorujących z zespołem ostrej i chronicznych objawów tej choroby (12, 14, 38). Propionibakterie okazały się także przydatne w zwalczaniu listeriozy owiec oraz szyszyli (13), a także w leczeniu i zapobieganiu kolibakteriozy noworodków cieląt (14, 15).

Wykazano również możliwość stymulacji układu odpornościowego świń przy pomocy szczepu KP-40 *Propionibacterium avidum*. Stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie aktywności fagocytarnej, spontanicznej i stymulowanej lateksem zdolności utleniania błękitu nitro BT, aktywności enzymatycznej granulocytów oraz potencjalnej liczebności pul granulocytów u świń podanych stymulacji; wykazano ponadto korzystny wpływ zastosowanej immunostymulacji na tempo przyrostów m.c. tych zwierząt (36, 39).

Wykazano (40) właściwości adiuwancyjne *Propionibacterium avidum* u świń immunizowanych wybranymi antygenami bakteryjnymi i wirusowymi. Stwierdzono, że nieswoista stymulacja układu odpornościowego warchlaków w skojarzeniu z uodpornianiem swoistym chronią zwierzęta przed padnięciem i wystąpieniem ostrej, klinicznej postaci choroby Aujeszkiego, pleuropneumonii i różycy świń w stopniu lepszym, niż podanie samych szczepionek. Powrót do zdrowia świń doświadczalnych przebiegał znacznie szybciej, niż zwierząt kontrolnych. W następstwie immunostymulacji PA, KP-40 zakazane świnię grup doświadczalnych wykazywały znacznie mniejsze zahamowanie przyrostów m.c. po infekcji doświadczalnej, niż zwierzęta grup kontrolnych; podobnie okres utrzymywania się podwyższonej w.c.c. był zdecydowanie krótszy w grupach świń doświadczalnych.

Dowodzono również (38, 41) przydatność profilaktyczną i skuteczność terapeutyczną szczepu KP-40 *Propionibacterium avidum* w leczeniu enzootycznej bronchopneumonii świń, w specyficznych warunkach wielkotowarowego chowu świń.

Reasumując można stwierdzić, że propionibakterie, w tym szczep KP-40 *Propionibacterium avidum*, charakteryzują się wszystkimi właściwościami immunostymulacyjnymi, powyższe uzasadnia celowość włączenia odpowiednich szczepów tych drobnoustrojów do profilaktyki i terapii chorób zwierząt.

#### Piśmiennictwo

- Adlam C., Reid D. E., Marshall A. J., Torkington P.: J. Med. Microbiol. 12, 429, 1979.
- Adlam C., Knight P. A., Lucken R. N.: W: Bacteria and Cancer, J. Jeljaszewicz, G. Pulverer, W. Roszkowski, Acad. Press, London, 115, 1983.
- Al-Izzi S. A., Marie M. G.: Am. J. vet. Res. 43, 2244, 1982.
- Bizzini B., Relyveld E. H., Henocz E.: Vaccine 3, 153, 1985.
- Brunda M. J., Holden H. T., Tuttle R. L.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 21, 209, 1980.
- Chen Z. S., Pu Z. Y., Chen T. H., Wang D., Wu Z. L.: Chinese J. vet. Sci. Technol. 6, 9, 1989.
- Chmielarczyk W., Kirchner H., Ernst R., Storch E.: Immunobiol. 139, 473, 1985.
- Cembżyńska-Nowak M., Jarońska E., Zgórniak-Nowosielska I.: Mat. IV krajowego sympozjum wirusologicznego, Łódź, 10, 1985.
- Cygan Z.: Medycyna Wet. 33, 554, 1977.
- Cygan Z., Barcz I., Sikorski T.: Medycyna Wet. 37, 458, 1981.
- Flezyer-Malczewska E.: „Skójarzone działanie cytotatyków i immunomodulatorów na rozwój przeszczepialnych nowotworów”. Praca dokt., Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, Wrocław, 1982.
- Furowicz A. J., Gos Z., Grupiński T., Czernomysy-Furowicz D.: Medycyna Wet. 45, 89, 1989.
- Furowicz A., Broda D., Łoczewski P., Czernomysy-Furowicz D.: Medycyna Wet. 45, 289, 1989.
- Furowicz A., Czernomysy-Furowicz D., Gos Z., Grupiński T., Lewandowska S.: Nowości Wet. 2, 77, 1989.
- Furowicz A. J.: Prz. hod., 8, 23, 1989.
- Gil J., Orłowski T., Nowakowski W., Ko H. L., Roszkowski K., Roszkowski W., Szmigielski S., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: Dis. Col. Rect. 23, 536, 1980.
- Gil J., Dąbrowski M. P., Dąbrowska-Bernstein B. K., Brzóska W. J., Szmigielski S., Jeljaszewicz J.: Prz. epid. 35, 359, 1981.
- Gil J., Badowski A., Orłowski T., Szmigielski S., Ko H. L., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: J. Cancer Res. Clin. Oncol. 105, 93, 1983.
- Gil J.: „Badania doświadczalne i kliniczne nad działaniem preparatu Propionibacterium granulosum w zakażeniach wirusowych wątroby ze szczególnym uwzględnieniem PAZW HBs Ag (+)”. Praca habilit., Wojskowa Akademia Medyczna, Warszawa, 1984.
- Gil J., Ziemka J., Brzóska W. J., Dąbrowski M., Dąbrowska-Bernstein B., Szmigielski S., Ko H. L., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Hepato-gastroenterol. 31, 109, 1984.
- Gozuel A. F., Payelle B., Quan P. C., Lespinats G.: J. natn. Cancer Inst. 73, 687, 1984.
- Halpern B., Prevot A. R., Biozzi G., Stiffel C., Mouton D., Moirard J. C., Bouthillier Y., Dacreusefond C.: J. Reticuloendothel. Soc. 1, 77, 1964.
- Fokland P., Ellengaard J.: W: NK Cells and other Natural Effector Cells. R. B. Herberman, Acad. Press, New York, 1285, 1982.
- Izdebska-Szymona K.: Post. microbiol. 22, 127, 1983.
- Izdebska-Szymona K., Sitnicka E.: Post. Hig. 41, 211, 1987.
- Jakonik P., Sacha P., Borowski J.: Med. Dośw. Mikrobiol. 41, 15, 1939.
- Janiak M.: „Modyfikacja nieswoistych reakcji cytotozycznej komórki pod wpływem preparatu Propionibacterium granulosum KP-45”. Praca habilit. Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, 1988.
- Janiak M., Furowicz A. J., Czernomysy-Furowicz D.: Medycyna Wet. 43, 133, 1990.
- Janiak M., Furowicz A. J., Czernomysy-Furowicz D.: Nowości Wet. 2, 92, 1993.
- Janusz M.: Post. Hig. 45, 1, 1991.
- Kirchner H., Storch E., Schindler L.: W: Bacteria and Cancer, J. Jeljaszewicz, G. Pulverer, W. Roszkowski, Acad. Press, London, 219, 1983.
- Ko H. L., Roszkowski W., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Med. Microbiol. Immunol. 170, 1, 1981.
- Kobus M., Łuczak M., Panasiak W., Szmigielski S.: Mat. IV Krajowego Symp. Wirusol. Łódź, 12, 1985.
- Lichtenstein A., Bick A., Cantrell J., Zigelboim J.: In t. J. Immunopharmacol. 5, 137, 1983.
- MacEwen E. G.: Small Anim. Pract., 15, 667, 1985.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z.: Mat. Symp. „Mechanizmy immunomodulacyjne ssaków ze specjalnym uwzględnieniem ciąży i okresu neonatalnego”. Międzyzdroje, 1991.
- Markowska-Daniel I.: Medycyna Wet. 47, 306, 1991.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z., Furowicz A., Czernomysy-Furowicz D., Szmigielski S., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Dt. tierarztl. Wschr., 10, 384, 1991.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z., Szmigielski S., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Br. vet. J. 148, 133, 1992.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z., Tarasiuk K., Błaszczyk B., Szmigielski S., Pulverer G.: Medycyna Wet. 8, 331, 1992.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z., Błaszczyk B.: Życie Wet. 67, 3, 187, 1992.
- Merigan R., Astry C. L., Spoor R. P., Loose L. D.: J. Immunopharmacol. 2, 99, 1980.
- Milisauskas V. K., Cudkowicz G., Nakamura I.: Cancer Immunol. Immunother. 15, 149, 1983.
- Peter H., Dalluge H., Euler S., Kirchner H., Zawatsky R., Leibold W.: W: Natural Cell-Mediated Immunity Against Tumors. R. B. Herberman, Acad. Press, New York, 609, 1980.
- Piżżańska A., Stempczewska I., Szmigielski S., Łuczak M., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Anticancer Res. 5, 521, 1985.
- Pulverer G., Ko H. L., Roszkowski K., Roszkowski W., Jeljaszewicz J.: „Immunomodulation by propionibacteria”. Clin. Immunol. Newsletters, 6, 51, 1985.
- Pulverer G., Ko H. L., Beuth J., Roszkowski W.: Zentbl. Bakt. 273, 352, 1992.
- Roszkowski W., Ko H. L., Roszkowski K., Szmigielski S., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Med. Microbiol. Immunol. 169, 1, 1982.
- Roszkowski W., Kobus M., Łuczak M., Ko H. L., Szmigielski S., Łaskowska B., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: Zentbl. Bakt. A. 246, 475, 1980.
- Roszkowski K., Roszkowski W., Ko H. L., Szmigielski S., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: Cancer Immunol. Immunother. 10, 33, 1980.
- Roszkowski W., Roszkowski K., Szmigielski S.: Post. microbiol. 19, 87, 1980.
- Roszkowski W., Szmigielski S., Ko H. L., Janiak M., Wrember J., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: Zentbl. Bakt. I 243, 393, 1980.
- Roszkowski K., Gil J., Roszkowski W., Szmigielski S., Nowakowski W., Ko H. L., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: Eur. J. Respir. Dis. 62, 425, 1981.
- Roszkowski W., Roszkowski K., Ko H. L., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: Oncology, 38, 334, 1981.
- Roszkowski W., Roszkowski K., Szmigielski S., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: In: Jeljaszewicz J. and Easmon C. S. F. Med. Microbiol. I, Acad. Press, London, 1982.
- Roszkowski K., Roszkowski W., Ko H. L., Szmigielski S., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: W: Bacteria and Cancer, J. Jeljaszewicz, G. Pulverer, W. Roszkowski, Acad. Press, New York, 331, 1983.
- Samochocki Z.: „Nieswoista immunostymulacja w leczeniu przewlekłej czerniaki”. Praca dokt. Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, 1985.
- Soroko W.: „Ocena czynności układu granulocytów u żołnierzy z nawracającą czynnością leczonych preparatem immunostymulującym Propionibacterium granulosum”. Praca dokt. Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa, 1985.
- Storch E., Baumgartl D., Kirchner H.: Nat. Immun. Cell Growth Regul. 3, 134, 1983/84.
- Szmigielski S., Kobus M., Gil J., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Zentbl. Bact. A. 248, 286, 1980.

61. Szmigielski S., Gil J., Roszkowski W., Ko H. L., Pulverer G., Jeljaszewicz J.: *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3, 387, 1982.
62. Szmigielski S., Roszkowski W., Roszkowski K., Ko H. L., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: *W: Bacteria and Cancer*, J. Jeljaszewicz, G. Pulverer, W. Roszkowski, Acad. Press, London, 129, 1983.
63. Szmigielski S., Jankak M., Sobczyński J., Gil J.: *Mat. Sym-  
pojum „Mechanizmy immunomodulujące ssaków ze specjalnym*

- uwzględnieniem ciąży i okresu neonatalnego”, Międzyzdroje, 239, 1991.
64. Ziórniak-Noworzińska I., Jarońska E., Kryczko E.: *Mat. IV  
Kraj. Symp. Wirusol. Łódź.* 93, 1935.
65. Zitelboim J., Bevil D., Red. Mitchell H. S. W.: *The modulation of immunity*, Pergamon Press, New York, 1983.
- Adres autora: dr Iwona Markowska-Daniel, ul. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

KRZYSZTOF KOSTRO

artykuł przeglądowy

## Rola monocytu w stanach fizjologicznych i patologicznych organizmu zwierzęcego

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Zwierząt, Wydział Weterynaryjny AR,  
ul. Głęboka 39, 20-612 Lublin

Monocyty i makrofagi są komórkami bardzo starymi filogenetycznie (ponad 500 mln. lat). Stanowią one jedną z głównych linii obrony ustroju przeciwko chorobom zakaźnym i nowotworowym, a także biorą udział w wielu procesach naprawczych tkanek.

### Pochodzenie monocytu

Monocyty i makrofagi zwierzęce wywodzą się z pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku — promonoblastu. Komórka macierzysta pod wpływem czynników stymulujących wzrost kolonii komórek krwiotwórczych CSFs (colony — stimulating factors), ulega proliferacji i różnicowaniu w konkretną komórkę układu hemopoetycznego. Do głównych czynników wzrostowych CSFs należy: interleukina 3 (IL-3), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony — stimulating factor), G-CSF (granulocyte colony — stimulating factor) i M-CSF (macrophage colony — stimulating factor) (5, 7). Monocyty w swoim cyklu rozwojowym przechodzą szereg przeobrażeń: z promonoblastu przez stadium monocyto-blastu i promonocyta dochodzą do postaci dojrzałej. Po osiągnięciu odpowiedniego stopnia dojrzałości przechodzą przez barierę szpikową do układu krążenia i tam przebywają kilka dni (3 dni we krwi u gryzoni). Część monocytów z krwi poprzez naczyń włosowate i drobne żyłki pozawłośniczkowe przedostaje się do tkanek, gdzie przekształcają się w makrofagi (5, 7).

### Układ jednojądrzastych komórek fagocytyzujących (MPS, Mononuclear Phagocytes System)

Monocyty i makrofagi, mimo jednolitego pochodzenia, nie są populacją homogeną, co uwidacznia się po aktywacji komórki. W zależności od różnicowania fenotypowego, obecności różnych determinantów klasy II, antygenów LFA-1 (leucocyte function adhesion molecules) oraz receptora Fc poszczególne subpopulacje komórek MPS są odpowiedzialne za prezentację antygenów, supresję, hamowanie wzrostu komórek nowotworowych, hamowanie wzrostu zarazków wewnątrzkomórkowych, itp. (4, 26, 31). Dojrzałe makrofagi przyjmują charakterystykę unikatową dla poszczególnych tkanek. Osiedlając się w danym narządzie wpływają w

pewnym stopniu na jego stan czynnościowy. Na przykład makrofagi szpiku w wyniku uwalniania M-CSF uczestniczą w procesie różnicowania się komórek układu hemopoetycznego, zaś makrofagi wątroby pod wpływem IL-1 i IL-6 pobudzają hepatocyty do syntezy białek ostrej fazy. Z kolei środowisko, w którym przebywają, modyfikuje ich fenotyp i wpływa na funkcje makrofagów (15, 20).

Komórki MPS charakteryzuje obecność licznych powierzchniowych receptorów, które warunkują ich udział w rozlicznych reakcjach immunologicznych. Do najbardziej poznanych należą: receptory Fc dla fragmentu Fc immunoglobulin, receptor dla dopełniacza C3 oraz antygeny zgodności tkankowej II klasy. Ponadto występują receptory lektynowe, receptor dla transferyny, urkinazy i insuliny oraz szereg innych receptorów, które u zwierząt nie są dokładnie poznane i uważa się obecnie, że jest ich ponad 50. Ekspresja receptorów powierzchniowych może zmieniać się w zależności od stopnia aktywacji komórki. Zmiana ekspresji i powinowactwa powierzchniowych receptorów jest podstawowym wykładnikiem aktywacji, komórki i aktualnego stanu jej pobudzenia (3, 4, 20, 36).

### Proces aktywacji komórek MPS

Niektóre funkcje komórki MPS spełniają w sposób ciągły np. usuwanie starych erytrocytów w wątrobie. Inne funkcje spełniają tylko okresowo i te funkcje wymagają uprzedniej aktywacji monocytu/makrofaga. Komórki MPS mogą być aktywowane bezpośrednio np. przez kontakt z zarazkiem lub jego produktami jak endotoksyny (lipopolisacharydy-LPS) lub innymi składowymi błony komórkowej zarazka, a także pod wpływem zachodzącej fagocytycy oraz produktów rozpadu fagocyta. Bezpośredni sposób aktywacji komórek MPS u zwierząt uległ znacznemu udoskonaleniu poprzez bardziej pośrednią formę aktywacji, w której główną rolę odgrywają limfokiny. Aktywacja makrofaga jest procesem, którego indukcja jest swoista, a ekspresja (faza wykonawcza) nieswoista (2, 4, 6, 36).

Zjawiska biochemiczne zachodzące w czasie aktywacji monocytu/makrofaga zostają zapoczątkowane w czasie wiązania się receptorów tych komórek z ligandem (cząsteczką antygenów). Receptor jest po-