

MICHAŁ REICHERT, JAN STEC

artykuł przeglądowy

Znaczenie apoptozy w zakażeniach wirusowych*

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

Termin apoptoza pochodzi z języka greckiego i oznacza opadanie płatków z kwiatów lub liści z drzew. Termin ten został wprowadzony do biologii po raz pierwszy przez Kerr i wsp. na początku lat siedemdziesiątych, celem opisanego pewnych zmian morfologicznych i fizykochemicznych zachodzących w umierającej komórce (13).

Zjawisko apoptozy jest interesujące z wielu powodów. Po pierwsze, jego doniosłość została zauważona dopiero na przestrzeni ostatnich kilku lat i jest ciągle potwierdzana w wielu obszarach biologii. Po drugie, chociaż apoptoza jest ogólnie akceptowana jako zasadniczy element całego repertuaru odpowiedzi komórki na bodźce zewnętrzne, szczególnie wy mechanizm zjawiska ciągle pozostaje nieznany. Jest on dlatego obiektem badań wielu czołowych laboratoriów. W tym kontekście szczególne zainteresowanie budzą wewnątrzkomórkowe oddziaływania kontrolujące proces, ponieważ konsekwencją zakłóceń w funkcjonowaniu maszyny wewnątrzkomórkowej są najprawdopodobniej takie patologie jak: nowotworzenie, autoimmunizacja, czy choroby degeneracyjne. Można również pokusić się o stwierdzenie, że egzystencja organizmów wielokomórkowych jest wypadkową dwóch procesów: proliferacji komórek i ich śmierci w drodze apoptozy. Powszechnym mechanizmem, który kontroluje równowagę wymienionych procesów u zwierząt wyższych, jest zależność od stałego dopływu sygnałów do przeżycia. Brak takich sygnałów powoduje automatycznie uruchomienie programu samobójczej śmierci. Ta zależność od specyficznych sygnałów „życia” jest jednocześnie prostym i skutecznym sposobem eliminacji komórek niewłaściwie ułożonych, zbyt licznych, lub nieprawidłowo zbudowanych. Ten mechanizm odgrywa istotną rolę w zapobieganiu metastazom czyli przerzutom nowotworowym, chyba że transformowane komórki na drodze mutacji uzyskują zdolność wytwarzania własnych mediatorów umożliwiających przeżycie lub uaktywniają geny np. Bcl-2, chroniące je przed samobójczą śmiercią.

Śmierć komórki, zwana też martwicą (nekroza) była znana od dawna. Wywoływana jest przez różne czynniki natury chemicznej, mechanicznej, fizycznej lub też biologicznej. Często do śmierci ko-

mórek dochodzi w bardzo krótkim czasie (kilku minut), co z reguły połączone jest z przedostaniem się zawartości jądra i cytoplazmy do przestrzeni komórkowej i wywoływaniem reakcji zapalnej. Uwalnianie dużej ilości DNA z komórek apoptotycznych może być niebezpieczne dla organizmu gospodarza, ze względu na niebezpieczeństwo wywołania reakcji autoimmunologicznych (27).

W przeciwieństwie do nekrozy terminu apoptoza, a także jej synonimów: śmierć fizjologiczna, śmierć programowana lub samobójcza należałoby używać wyłącznie do opisu pewnych charakterystycznych sekwencji zdarzeń, występujących w umierającej komórce niezależnie od przyczyn ją wywołujących i mających charakter procesu aktywnego. Niektórzy autorzy uważają, że termin śmierć programowana, powinien być zarezerwowany wyłącznie dla opisu śmierci komórek w trakcie procesów rozwojowych, co często przebiega z towarzyszeniem procesów charakterystycznych dla apoptozy, jednak nie stanowi reguły (4, 31). O tym, że apoptoza jest procesem aktywnym świadczy jej hamowanie przez inhibitory syntezy RNA i białka. Na przykład stosowanie aktynomycyny D (inhibitora syntezy mRNA), czy też cykloheksimidu (inhibitora syntezy białka), u płazów i owadów w czasie morfogenezy hamowało spontaniczną apoptozę (21). Wiele różnych czynników takich jak leki, związki toksyczne, promieniowanie jonizujące, wywołujących martwicę, w pewnych nie do końca wyjaśnionych warunkach wywołuje apoptozę. O tym, jak potoczy się proces, decyduje nie tylko dawka i czas działania czynnika, lecz także to, czy komórka posiada niezbędną maszynę do realizacji śmierci programowanej (8).

Określenie „programowana śmierć komórki” dobrze oddaje charakter zjawiska, w którym dużą rolę odgrywają procesy fizjologiczne, jednak liczne nowe badania wskazują na jego istotną rolę także w patologich wywołanych np. przez wirusy.

Wpływ drobnoustrojów na cykl komórkowy poznano szczególnie dobrze na przykładzie niektórych wirusów onkogennych. Ich replikacja jest ściśle uzależniona od cyklu komórkowego, regulowanego poprzez wyspecjalizowane białka komórkowe np. cykliny, pRB czy p53. W związku z tym niektóre wirusy kodują w swoim genomie białka, zdolne do wiązania się z białkami komórkowymi ogranicza-

*³ Badania finansowane przez KBN, projekt nr 5 PO6K 044 08.

jącymi proliferację komórkową. Działanie takie wykazują antygeny wirusa Epsteina-Barr (EBV), wirusa wakuolizującego małp (SV40), adenowirusa, czy też wirusa brodawczaka u ludzi (HPV). Dodatkowo okazało się, że oprócz tych kompleksów białek wirusowych z białkami komórkowymi, kontrolującymi cykl komórkowy, niektóre mikroorganizmy posiadają geny supresory apoptozy, hamujące odpowiedź komórki na zakażenie. Wykazano, że jedno z tzw. białek późnych wirusa EBV – LMP-1, mające swój udział w transformacji zakażonych tym wirusem limfocytów B, również chroni komórki przed programowaną śmiercią (17). Białko to również powodowało zwiększenie ekspresji genu A20, który jest supresorem apoptozy (34). Z kolei wykazano, iż antygen T wirusa SV40, białka E1A adenowirusa i E7 ludzkiego wirusa brodawczaka przyłączają się do białka RB inaktywując je (9, 12, 16, 35). Wykazano, że związanie wymienionych antygenów wirusowych z białkiem RB powoduje zablokowanie funkcji inhibitorowej tego białka i prowadzi do nieograniczonych podziałów komórkowych, co umożliwia replikację wirusowego DNA. Komórki zakażone tymi wirusami nabywają więc cechę nieśmiertelności, skąd blisko już do rozwoju procesu nowotworowego. Białka T SV40, E1A adenowirusa oraz E6 wirusa brodawczaka blokują również transkrypcyjne i kontrolne w stosunku do cyklu komórkowego właściwości białka p53. Szczególnie destrukcyjnie działa białko E6, gdyż w połączeniu z czynnikiem E6-AP zapoczątkowuje jego degradację (23, 30). W przeciwieństwie do omówionych wirusów, działanie białek wirusa Epsteina-Barr stymulujące proliferację komórek, nie jest związane z inaktywacją genów supresorów nowotworów (1). Komórki zakażone tym wirusem łatwo ulegają apoptozie pod wpływem np. czynników uszkadzających ich DNA, co jak wiadomo jest sterowane z udziałem p53.

Oprócz wirusów typowo onkogennych, szereg innych również wpływa na cykl komórkowy indukując, bądź hamując proces samobójczej śmierci komórki. Należą do nich m.in. wirus choroby Gumboro (zakaźnego zapalenia torby Fabrycjusza), a także wirus anemii kurcząt. Oba te wirusy wywołują objawy immunosupresji, związane z utratą dużej liczby limfocytów. W przypadku choroby Gumboro dochodzi do niej nie tylko w następstwie uszkodzenia prekursorów limfocytów B wytwarzanych w torbie Fabrycjusza, ale też w związku z umieraniem limfocytów T na drodze apoptozy. Szczególnie nasilone objawy tej ostatniej stwierdza się w korze grasicy.

U kurcząt zakażonych wirusem anemii, stwierdzono przy pomocy mikroskopu elektronowego zmiany, charakterystyczne dla apoptozy w tymocytach korowych, formowanie „drabinki” DNA w elektroforezie oraz jednoczesną obecność cząstek wirusowych w ciałkach apoptotycznych zaadsorbowanych przez komórki epitelialne grasicy (18).

Do grupy wirusów wywierających modulacyjny wpływ na cykl komórkowy należą również wirusy białaczek ludzi i zwierząt, a wśród nich wirus białaczki bydłowej (BLV) i ludzkiej (HTLV). Dane doświadczalne wskazują, że BLV opóźnia proces apoptozy limfocytów gospodarza (10). Obecność wirusa w komórkach drastycznie zmniejszała, a nawet znosiła programowaną śmierć komórek. Te dane potwierdzają istotną rolę zakażenia wirusowego w umożliwieniu przeżycia komórek, pozbawionych czynników wzrostowych w następstwie izolacji i hodowli *in vitro*. Z kolei w warunkach zakażenia naturalnego obecność wirusa jest najprawdopodobniej odpowiedzialna za wybiórcze przeżywanie zakażonych limfocytów B i ich klonalną proliferację prowadzącą do malignizacji. Mechanizm hamowania apoptozy przez BLV jest nieznan. Prawdopodobnie jedno z białek wirusowych moduluje drogę sygnałową prowadzącą do apoptozy komórki. Z dużym prawdopodobieństwem można podejrzewać produkt genu *tax* o odgrywanie głównej roli w tym procesie. Badania genu *tax* HTLV, dotyczące jego wpływu na cykl komórkowy, dostarczyły sprzecznych wyników. W zależności od rodzaju komórek wykazano zarówno indukujący, jak i hamujący apoptozę wpływ produktu tego genu (7, 36). Ekspresja *Tax* prowadząca do aktywacji komórkowych czynników transkrypcyjnych może indukować ekspresję *c-myc* oraz genu supresora apoptozy – A20 (26). Wydaje się, że ostateczny wpływ produktu genu *tax* na komórkę jest zależny od stanu funkcjonalnego komórki oraz czasu ekspozycji. Programowana śmierć komórek, pojawiająca się w następstwie długotrwałego oddziaływania białka *Tax*, nie jest uwarunkowana wcześniejszym pobudzeniem tych komórek. Dla odmiany, pojawienie się apoptozy w następstwie krótkotrwałej ekspozycji na białko *Tax*, zależy w dużym stopniu od wcześniejszej stymulacji komórek (6). Trudno jest jednoznacznie wykazać rolę genu *tax* BLV, gdyż wszelkie mutacje tego genu znoszą jego funkcję transaktywującą, absolutnie niezbędną do prawidłowej replikacji wirusa. Reasumując, modulujące proces programowanej śmierci oddziaływanie wirusów białaczek jest przykładem przystosowania umożliwiającego uniknięcie mechanizmów obronnych i przetrwanie w komórkach gospodarza, co w konsekwencji ma dla niego tragiczne następstwa.

W ostatnich latach obserwuje się ogromne zainteresowanie i spekulacje dotyczące stopnia zagrożenia zdrowia ludzkiego w związku z licznymi przypadkami zakaźnych encefalopatii bydła (BSE), notowanymi szczególnie w Wielkiej Brytanii. Pomimo zakaźnego charakteru choroby, czynnikiem etiologicznym nie jest wirus jak do niedawna sądzono, lecz nietypowa forma białka (prionu) (28). Znamioną cechą tej patologii jest utrata komórek nerwowych, do której dochodzi najprawdopodobniej w wyniku programowanej śmierci. Dodawanie syntetycznego peptydu prionu do hodowli neuronów

pochodzących z hippocampa szczurów, wywoływało po upływie 10 dni zmianę morfologii komórek na typową dla procesu apoptozy, wraz z tworzeniem charakterystycznej „drabinki” DNA w elektroforezie (14). Białko prionowe (PrP) wykazuje szereg biochemicznych i strukturalnych podobieństw do hormonu kalcytoniny. Sugeruje się w związku z tym, że przyczyną apoptotycznej śmierci komórek mogą być zmiany w stężeniu jonów wapniowych w komórce, wywołane obecnością PrP (11).

Na szczególne omówienie zasługuje zjawisko programowanej śmierci komórek, obserwowane w patologiach wywoływanych przez lentiwirusy ludzi i zwierząt. Wszystkie lentiwirusy mają wiele wspólnych cech biorąc pod uwagę obraz kliniczny wywoływanych przez nie patologii tj. długi okres inkubacji i przewlekły charakter zakażenia. Pomimo równoległe istniejącego pobudzenia układu immunologicznego, choroba obejmuje różne narządy i kończy się nieuchronnie wyniszczeniem i zejściem śmiertelnym. Badania przeprowadzone metodami biologii molekularnej na poziomie subkomórkowym wykazały, że w patologii Maedi-Visna i zakaźnego zapalenia mózgu i stawów kóz (CAEV), ogromną większość zakażonych wirusem komórek w ośrodkowym układzie nerwowym (CNS), płucach, śledzionie, węzłach chłonnych, szpiku i stawach owiec i kóz stanowią makrofagi. Z kolei w infekcjach wirusami HIV czy SIV, replikacja wirusa ma miejsce w limfocytach posiadających błonowy receptor CD4 (zlokalizowanych w węzłach chłonnych i śledzionie) oraz w makrofach (CNS i płuca). Te różnice w tropizmie do określonych komórek rzutują na narządowo swoistą manifestację choroby. Reasumując, replikacja w komórkach typu monocytu/makrofagi powoduje patologię CNS i płuc, zaś replikacja w limfocytach daje objawy immunosupresji i infekcji oportunistycznych. Początkowo obserwuje się rozrost i zwiększenie liczby komórek, lecz w późniejszych stadiach choroby dochodzi do szybkiej utraty komórek limfoidalnych na drodze apoptozy. Najbardziej szczegółowo, choć nie do końca jest poznany ten proces w przypadku zakażenia wirusem HIV, dlatego przedstawione zostaną obecne hipotezy dotyczące patologii wywołanej przez ten właśnie wirus. Wydaje się, że w znacznej mierze można je odnieść również do lentiwirusów patogennych dla zwierząt. Najbardziej zmienną cechą infekcji HIV jest śmierć znacznie większej liczby limfocytów CD4, niż by to wynikało z odsetka produktywnie zakażonych komórek. Oznacza to, iż w przebiegu zakażenia giną limfocyty T niezakażone, co prowadzi do drastycznego osłabienia funkcji obronnych organizmu. Limfocyty są bardzo podatne na apoptozę, wywołaną związaniem ligandu ze swoistym receptorem na błonie komórkowej. Nie ma znaczenia czy ligand pochodzi z tej samej komórki co właściwy dla niego receptor, czy z innej. Mechanizm uczulenia, a następnie programowanej śmierci limfocytów niezakażonych wirusem HIV

jest związany z obecnością w surowicy chorych antygeny HIV tj. gp120 oraz przeciwciał anty CD4 (antygen różnicowania CD4 występuje na błonie zdrowych limfocytów T). Cząstki gp120 wiążą się z receptorami CD4, co umożliwia połączenie ich za pośrednictwem przeciwciał anty gp51 obecnych w surowicy. Zjawisko to noszące nazwę agregacji receptorów sprawia, iż komórka syntetyzuje dużą ilość dodatkowych cząstek białka Fas, a także ligandu Fas, co jest charakterystyczną właściwością komórek pobudzonych. Cechą pobudzonych limfocytów T jest, iż nawet jeśli są niezakażone muszą umrzeć na drodze apoptozy (2, 29). Innym mechanizmem, który jest brany pod uwagę, może być eliminacja zakażonych HIV komórek T CD4, za pośrednictwem limfocytów cytotoksycznych posiadających receptor CD8. Warunkiem jest dostateczna prezentacja peptydów wirusowych przez komórki CD4 przy udziale cząstek MHC klasy I. Charakterystyczną cechą infekcji HIV jest stała aktywacja limfocytów cytotoksycznych trwająca latami i wyrażająca się jednoczesną stymulacją całego układu immunologicznego za pośrednictwem cytokin. Komórki pamięci aktywowane stale wydzielanymi cytokinami są skłonne raczej do wchodzenia na drogę apoptozy niż do proliferacji, jeśli zostaną poddane ekspozycji na antygen za pośrednictwem receptora limfocytów T (54, 55). Oprócz cytokin, również prostaglandyny i inne czynniki obficie uwalniane przy pobudzeniu układu immunologicznego wywierają wpływ stymulujący apoptozę (22).

Dodatkowe informacje na temat apoptozy w kontekście zakażeń wirusowych można znaleźć w pracach przeglądowych krajowych (19) jak i zagranicznych (3, 5).

Uwagi końcowe

Pomimo, iż znanych jest wiele czynników indukujących programowaną śmierć komórki wydaje się, że niektóre drogi sygnałowe są wspólne. Oprócz bezpośredniego wpływu na receptory błonowe kluczową rolę w uczulaniu komórki na proces apoptozy odgrywa pobudzenie czynników transkrypcyjnych, protoonkogenów, a także czynników, które w jakikolwiek sposób wpływają na cykl komórkowy.

Produkty genów wirusowych indukują ekspresję tychże onkogenów np. białko adenowirusa E1A lub wiążą się z białkiem RB oraz p53 np. antygen T SV40 lub wirusa polyoma. Inne wirusy posiadają geny kodujące produkty homologiczne do białek protoonkogenów np. białko BHRF1 wirusa Epsteina-Barr, czy LMW5-H6 wirusa afrykańskiego pomoru świń wykazują homologię z genem *bcl-2*, który chroni komórkę przed apoptozą. Inne białka wirusowe jak adenowirusowe E1-B lub białko bakulowirusa, spełniają analogiczne funkcje jak gen *bcl-2*, bądź indukują jego ekspresję (białko LMP1 wirusa Epsteina-Barr).

W oparciu o powyższe przykłady widać, iż programowana śmierć komórek odgrywa znaczącą rolę

w przebiegu zakażeń wirusowych oraz w odpowiedzi gospodarza na te zakażenia. Oddziaływanie wielu wirusów wyraża się z jednej strony indukowaniem śmierci komórek, a z drugiej strony (dotyczy to wirusów transformujących) hamowaniem śmierci apoptotycznej. Rola apoptozy uwidacznia się w szczególny sposób w zakażeniach wirusowych określanych jako latentne lub przewlekłe, gdyż umożliwia utrzymywanie się patogenów w komórkach makroorganizmu, pomimo istniejącej odpowiedzi immunologicznej.

Badania nad samobójstwem komórki mają nie długą historię, pomimo tego wiele firm biotechnologicznych i farmaceutycznych rozpoczęło już opracowywanie nowych oraz testowanie już znanych leków, pod kątem ich wpływu na przeżycie komórki. Badania te koncentrują się nad stymulowaniem apoptozy w komórkach guzów nowotworowych, hamowaniem apoptozy komórek pacjentów chorych na AIDS, a także uzupełnianiu niedoboru hormonów neurotropowych poprzez terapię genową, u chorych na choroby degeneracyjne CNS. Prowadzi się również badania nad manipulowaniem procesami śmierci fizjologicznej komórek, z możliwością wpływania na procesy starzenia.

Piśmiennictwo

1. Allday M. J., Sinclair A., Parker G., Crawford D. H., Harrel P. J.: EMBO J. 14, 1382, 1995.
2. Banda N. K., Bernier J., Kuruhara D. K., Kurrle R., Haigwood N., Sekaly R. P., Finkel T. H.: J. Exp. Med. 176, 1099, 1992.
3. Barr P. J., Tomei L. D.: Biotechnology 12, 487, 1994.
4. Bowen I. D.: Cell Biol. Int. 17, 365, 1993.
5. Carson D. A., Ribeiro J. M. D.: Lancet 341, 1251, 1993.
6. Chichlia K., Moldenhauer G., Daniel P. T., Busslinger M., Gazzolo L., Schirmacher V., Khazaie K.: Oncogene. 10, 269, 1995.

7. Copeland K. F. T., Haaksma A. G. M., Goudsmit J., Krammer P. H., Heeney J. L.: AIDS Res. Hum. Retroviruses 10, 1259, 1994.
8. Cotter T. G.: Sem. Immunol. 4, 399, 1992.
9. DeCaprio J. A., Ludlow J. W., Figge J., Shew J. Y., Huang C. M., Lee W. H., Marsilio E., Paucha E., Livingston D. M.: Cell. 54, 275, 1988.
10. Dequiedt F., Hanon E., Kerkhofs P., Pastoret P. P., Portetelle D., Burny A., Kettemann R., Willems L.: J. Virol. 71, 630, 1997.
11. Di Guardo G., Agrimi U.: Res. Virol. 144, 409, 1993.
12. Dyson N., Howley P., Munger K., Harlow E.: Science. 242, 934, 1989.
13. Fesus L.: FEBS Lett. 1993, 328, 1.
14. Forlini G., Angeretti N., Chiesa R., Monzani E., Salmons M., Bugiani O., Tagliavini F.: Nature. 362, 543, 1993.
15. Góra-Tybor J., Robak T.: Post. Hig. Med. Dośw. 48, 209, 1994.
16. Haas-Kogan D. A., Kogan S. C., Levi D., Dazin P. T., Ang A., Fung Y. K. T., Israel M. A.: EMBO J. 14, 461, 1995.
17. Henderson S., Rowe M., Gregory C., Croom-Carter D., Wang F., Longnecker R., Keiff E., Rickinson A.: Cell. 65, 1107, 1991.
18. Jeurissen S. H. M., Wagenaar F., Pol J. M. A., van der Eb A. J., Noteboom M. H. M.: J. Virol. 66, 7383, 1992.
19. Laski Z.: Medycyna Wet. 52, 8, 1996.
20. Lennon S., Martin S., Cotter T.: Cell Profil. 24, 203, 1991.
21. Lockshin R., Wong T.: J. Cell Biol. 91, 211, 1981.
22. Mastino A., Grelli S., Piacentini M., Oliverio S., Favalli C., Perno C. F., Garaci E.: Cell. Immunol. 152, 120, 1993.
23. Meikrantz W., Schlegel R.: J. Cell. Biochem. 58, 160, 1995.
24. Meyaard I., Otto S. A., Keet I. P. M., Roos M. T. L., Miedema F.: J. Clin. Invest. 93, 982, 1994.
25. Oyaizu N., McCloskey T. W., Coronese M., Chirmule N., Kalyanaraman V. S., Pahwa S.: Blood. 82, 3392, 1993.
26. Pearson G. R., Luka J., Petti L., Sample J., Birkenbach M., Braun D., Kieff E.: Virology. 160, 151, 1987.
27. Piacentini M., Davías P. A., Fesus L.: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 143-163, 1994.
28. Prusiner S. B.: Curr. Top. Microbiol. Immunol. 206, 275, 1996.
29. Rossi A. D., Ometto L., Roncella S., D'Andrea E., Menin C., Calderazzo F., Rowe M., Ferrarini M., Cicco-Bianchi L.: Virology. 198, 234, 1994.
30. Scheffner M., Huibregtse J. M., Vierstra R. D., Howley P. M.: Cell. 75, 495, 1993.
31. Schwartz L. M., Osborne B. A.: Immunology Today. 14, 582, 1993.
32. Sikora E.: Post. Biochem. 40, 150, 1994.
33. Smith C. A.: Trends Cell Biol. 5, 344, 1995.
34. Tewari M., Wolf F. W., Seldin M. F., O'Shea K. S., Dixit V. M., Turka L. A.: Science 267, 1456, 1995.
35. Whyte P., Buchkovich K. J., Horowitz J. M., Friend S. H., Raybuck M., Weinberg R. A., Harlow E.: Nature 334, 124, 1988.
36. Yamada T., Yamaoka S., Goto T., Nakai M., Tsujimoto Y., Hatanaka M.: J. Virol. 68, 3374, 1994.

Adres autora: dr hab. Michał Reichert, ul. Kościuszki 19/7, 24-100 Puławy

BURRIEL A. R.: Dynamika śródwymieniowej infekcji wywołanej u owiec przez koagulazę ujemne gronkowce oraz jej wpływ na tkankę gruczołu mlekowego i skład mleka. (Dynamics of intramammary infection in the sheep caused by coagulase-negative staphylococci and its influence on udder tissue and milk composition). Vet. Rec. 140, 419-423, 1997 (16)

Przebadano 891 próbek mleka pochodzących z całego okresu laktacji ze stada owiec o produkcji mlecznej. Gronkowce koagulazę ujemne wyisobniono z 53 (5,9%) próbek mleka. W 13 przypadkach (6,6%) drobnoustroje te izolowano z dwóch lub więcej kolejnych pobrań mleka. Trzydzieści próbek mleka pochodzących z okresu początku lub środka laktacji i zawierających koagulazę ujemne gronkowce pochodziły z gruczołu mlekowego w subklinicznym stanie zapalnym. W pięciu przypadkach ten stan utrzymywał się przez cały okres laktacji. Spośród 20 gruczołów mlekowych zakażonych doświadczalnie gronkowcami koagulazę ujemnymi w 5 zakażeniach utrzymywało się przez 49 dni, w 7 bakterie były wydalone wraz z mlekiem. Niezależnie od występowania gronkowców w mleku, skład mleka pochodzącego z zakażonego gruczołu mlekowego różnił się od mleka pochodzącego ze zdrowego wymienia. Wzrastała zawartość tłuszczu i białka, obniżał się poziom laktozy.

G.

YERUHAM I., ELAD D., VAN-HAM M., SHPIGEL N. Y., PERL S.: Zakażenie bydła w Izraelu przez *Corynebacterium pseudotuberculosis*: badania kliniczne i epidemiologiczne. (*Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in Israeli cattle: clinical and epidemiological studies). Vet. Rec. 140, 423-427, 1997 (16)

Corynebacterium pseudotuberculosis wywołuje chorobę zakaźną o chronicznym przebiegu u bydła, bawołów i koni. W okresie 1989-1995 wystąpiły w Izraelu przypadki zakażenia bydła przez ten zarazek. Choroba występowała sporadycznie w 17 stadach i obejmowała 5% pogłowia oraz epidemicznie w 12 stadach, w których zachorowania wahały się od 5 do 35%. Bardziej podatne na zakażenie były zwierzęta starsze. Choroba nie występowała w stadach bydła o produkcyjności mięsnej. Postać skórna choroby występowała w 92,5%, postać skórna łącznie z zapaleniem gruczołu mlekowego w 5,9% przypadków, postać skórna i trzewna w 1,6% przypadków. W 10 stadach *C. pseudotuberculosis* izolowano z gruczołu mlekowego wykazującego zmiany zapalne oprócz zmian skórnych. W 23 stadach choroba wystąpiła na wiosnę i w lecie, przy czym w 25 stadach zakażenie utrzymywało się przez 5 miesięcy. Zmiany skórne cofały się po leczeniu ogólnym i miejscowym po 23,4 dniach. 16,7% zwierząt u których choroba przebiegała w ciężkiej formie eliminowano z hodowli. Zaden z wyizolowanych szczepów *C. pseudotuberculosis* nie redukował azotanów.

G.