

LUDMIŁA BASSALIK-CHABIELSKA, MACIEJ ŻURKOWSKI  
*Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt Polskiej Akademii Nauk  
w Jastrzębcu*

## IMMUNOGENETYCZNE MECHANIZMY ODPORNOŚCI

### *Rozwój nauk genetycznych*

Rozwój nauk genetycznych zapoczątkował Mendel (1822—1884). Istotnym elementem jego pracy było założenie, że dziedziczą się determinanty cech, a nie cechy. Umiejscowienia ich w komórce dokonali na początku bieżącego stulecia Sutton, Boveri, Morgan, Sturtevant. Mechanizm dziedziczności na poziomie genetyki chromosomalnej został wyjaśniony dzięki wykorzystaniu do badań takich organizmów zwierzęcych o szybkiej przemianie pokoleń, jak *Drosophila* i mysz. W znacznie słabszym stopniu można było wyjaśnić mechanizm dziedziczności u człowieka i zwierząt domowych.

Początek genetyki biochemicznej wiąże się z faktem izolacji w 1941 r. mutantów biochemicznych *Neurospora crassa* przez Beadla i Tatumą oraz z postępem wiedzy o procesach biochemicznych, zachodzących w komórce, jak i wiedzy o strukturze wielkocząsteczkowych związków organicznych, a zwłaszcza białek i kwasów nukleinowych. Genetyka molekularna powstała w 1953 r., kiedy Watson i Crick stworzyli model podwójnej helikoidy kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), tłumaczący jego właściwości chemiczne i fizyczne, sposób powielania się DNA oraz jego rolę w zjawiskach dziedziczności. Od tego czasu rozpoczęła się ogromna intensyfikacja prac nad wyjaśnieniem mechanizmu dziedziczenia różnych cech przez drobnoustroje, organizmy roślinne i zwierzęce. Badania te objęły również wyjaśnienie bardzo skomplikowanego mechanizmu genetycznej odporności zwierząt na choroby.

Należy podkreślić, że istota genetycznej odporności może polegać bądź to na niedopuszczeniu do zakażenia przez stworzenie specyficznych barier ochronnych, bądź też na zahamowaniu rozwoju choroby mimo wnikięcia do organizmu czynnika chorobotwórczego. Wydaje się, że z punktu widzenia potrzeb praktyki hodowlanej, ta druga forma odporności ma podstawowe znaczenie wobec nieuchronności infekcyjnej w warunkach nawet skrupulatnie przestrzeganej izolacji stad.

Ze względu na skomplikowany charakter dziedziczenia odporności szczególnie doniosłe jest poszukiwanie takich wskaźników, które umożli-

wiłyby dostatecznie wczesne rozpoznawanie osobników odpornych — a tym samym ułatwiłyby prowadzenie selekcji w pożądanym kierunku. Pozwoliłoby to na uniknięcie ryzyka zakażenia badanego materiału jako koniecznej procedury stosowanej przy testowaniu odporności wobec braku znanej współzależności związanej z uruchomieniem mechanizmów obronnych organizmu. Rozpatrzenie genetycznego tła upośledzeń anatomicznych i schorzeń u zwierząt, najczęściej zawęża się do widocznych wad wrodzonych. Szersze spojrzenie na to zagadnienie także i od strony różnic genetycznych w skłonnościach zwierząt do niektórych chorób, wydaje się uzasadnione tym bardziej, że różnice te udokumentowane zostały licznymi badaniami.

W ostatnim czasie wykazano genetyczne powiązania między wskaźnikami reprodukcji i odpornością a grupami krwi. Antygeny determinujące grupy krwi mogą być przyczyną bezpłodności samic w przypadku jeśli przeciwciała tych antygenów występują w wydzielinach pochwy, macicy, jajowodu lub szyjki macicy. Dotyczy to takich antygenów jak J u bydła, P u owiec, czy Na i NB u świń. Wymienione antygeny mogą być pasywnie adsorbowane przez nasienie. Według Rasmusena i Christiana [18] maciory posiadające antygen H charakteryzują się mniejszą liczbą prosiąt w miocie. W badaniach z ostatnich lat wykazano też, że osobniki posiadające antygen H są podatne na stres chlotenowy, co z kolei wiąże się z tzw. wodnistością mięsa u świń.

Badania biochemicznego polimorfizmu białek krwi, sterowanego prostymi układami genetycznymi, stworzyły nową dziedzinę badań związaną z genetycznymi defektami enzymatycznymi. Jest to jeden z niewielu działów genetyki biochemicznej, gdzie uzyskano szereg ciekawych wyników w odniesieniu do człowieka. Geeridink i inni [5] wykazali nowy typ glukozy-6-fosforo-dehydrogenazy (G-6-PD — Bagdad). Dzieci posiadające ten typ G-6-PD wykazywały niedorozwój umysłowy. Vuopio i inni [26] stwierdzili w populacji fińskiej nowy wariant G-6-PD, którego wystąpienie manifestowało się u dzieci wystąpieniem chronicznej niedokrwistości hemolitycznej. Bienzle i inni [3] wykazali, że osobniki posiadające typ B glukozy-6-fosforo-dehydrogenazy wykazują większą odporność na malarię. Ostatnio pojawiły się prace mówiące o powiązaniu między niedoborem glukozy-6-fosforo-dehydrogenazy a wystąpieniem raka.

U podstawy genetycznego zróżnicowania odporności zwierząt na choroby znajdują się różnice w sekwencji nukleotydów kwasów nukleinowych stanowiących materiałną bazę dziedziczności. Zmiana sekwencji nukleotydów w poszczególnych genach, niezależnie od tego, czym jest spowodowana, często wpływa na zmianę sekwencji aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym, kodowanym przez dany gen. Może to mieć bez-

pośrednie znaczenie dla rozwoju choroby wpływając na aktywność wyspecjalizowanego mechanizmu obronnego, którego zasadniczą częścią są białka.

Wiadomo dziś, że niektóre zespoły chorobowe, przewijające się w różnych i to nie tylko fizycznych cechach organizmu, mogą być powodowane działaniem jednego czynnika dziedzicznego. Stąd też poznanie białek odpowiedzialnych za ważne procesy życiowe, stwierdzenie że białka te cechuje odmienność funkcjonalna i strukturalna, stwarza nowe kierunki badań związane z genetyczną odpornością zwierząt na choroby.

### *System zgodności tkankowej*

Badania genetyczne nad nowotworami u ssaków doprowadziły do wykrycia systemu złożonego z wielu genów, odpowiedzialnego za syntezę białek występujących na powierzchni komórek, pełniących funkcję antygenów w procesie transplantacji. System ten nosi nazwę zgodności tkankowej (MHS—major histocompatibility system [13]).

W ostatnich latach zwraca się dużą uwagę na znaczenie różnic na poziomie komórkowym w organach samców i samic, biorąc pod uwagę obecność lub brak męskiego specyficznego antygeny zgodności tkankowej w komórkach somatycznych ssaków, kontrolowanego genetycznie przez chromosom Y oraz żeńskiego antygeny zgodności tkankowej H w komórkach ptaków kontrolowanego genetycznie przez chromosom W. Antygeny H-Y i H-W są ewolucyjnie bardzo do siebie zbliżone, charakteryzują się dużą stałością i konserwatywnością. Przeciwciała uzyskane w wyniku immunizacji samic myszy komórkami pochodzącymi od samców mogą identyfikować ten antygen w komórkach większości samców w tym także człowieka.

Wyniki otrzymane przez Akreuma i Wenigera [wg. 6] świadczą o ekwiwalentności czynnościowej antygenów H-Y i H-W. Engels [25] wykazał, że 5-dniowe jajniki kurze o założeniu genetycznym ZW, hodowane przez 4 dni na agarze przy obecności antysurowicy H-W myszy zaprzestały różnicowania jajnikowego, a rozpoczęły przekształcanie się w jądra. Bennte i Boyse [wg. 11] zaobserwowali zmianę płci u potomstwa myszy, których matki były zapłodnione plemnikami inkubowanymi z przeciwciałami anty H-Y.

Mówiąc o istotnym, z punktu widzenia hodowli, antygenie zgodności tkankowej H-Y należy także wspomnieć o analogicznym słabym antygenie zgodności tkankowej kontrolowanym genetycznie przez chromosom X wykazujący bardzo słabe właściwości antygenowe u myszy.

Ostatnio wyjaśniono, że z genami zgodności tkankowej u myszy,

szczurów, świnek morskich i małp rhesus sprzężone są geny o symbolu Ir (immune response region — obszar odpowiedzi immunogenetycznej) kontrolujące na różnych poziomach swoistą odporność na zakażenie [4, 10, 27]. Pierwsze próby wyjaśnienia kontroli genetycznej powstawania przeciwciał podjęto przy zastosowaniu do doświadczeń na myszach i świnkach morskich antygenów o ograniczonych właściwościach immunogenetycznych, np. syntetycznych polipeptydów, niezmiernie małych dawek normalnie w tym celu używanych białek oraz alloantygenów wychwytyjących różnice międzyosobnicze w obrębie gatunku [21, 22]. Wykazano, np. że geny locus Ir kontrolują u myszy odpowiedź immunologiczną na polimer kwasu glutaminowego i alaniny. Geny Ir kontrolują zarówno odporność komórkową (funkcja limfocytów T [23]), jak i odporność humoralną (funkcja limfocytów T i B [8, 9]). Mechanizm działania genów Ir nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony. Obecne dane wskazują, że geny Ir regulują rozpoznawanie antygenów przez limfocyty. W wyniku tej regulacji wzrasta skuteczność współdziałania limfocytów T z limfocytami B. Produkty syntezy kontrolowane genami Ir, noszące nazwę Ia (antygeny Ia) różnicują komórki B i stanowią część systemu receptorowego na komórkach T [17, 24, 28]. System genów zgodności tkankowej występujący u ssaków istnieje również u kur i jest sprzężony z układem genów grup krwi [20]. Jak wynika z dotychczasowych badań, geny w rejonie B odpowiedzialne są za płodność, wylęgowość, nieśność i żywotność. Również odporność na chorobę Mareka wiąże się z allelami grupy B. W przeprowadzonych doświadczeniach kury z allelami B<sup>19</sup> wykazywały wyższą śmiertelność spowodowaną chorobą Mareka niż kury o allelach B<sup>21</sup>. Natomiast kury homozygotyczne dla allelu B<sup>1</sup> okazywały się mniej odporne i wytwarzały mniej przeciwciał skierowanych przeciw *Salmonella pullorum* niż kury heterozygotyczne [15]. Jak wynika z ostatnio przeprowadzonych doświadczeń śmiertelność kur o genotypie B<sup>1</sup>B<sup>1</sup> (homozygot) w kolejnych generacjach stopniowo malała. Przyjęto więc hipotezę, że gen B<sup>1</sup> nie wpływa na śmiertelność osobników, rolę tę spełnia natomiast gen w rejonie Ir, który nie wchodzi w układ B dla genów grup krwi i genów zgodności tkankowej chociaż może być z nimi w pewnym stopniu sprzężony.

### *Choroba wirusowa Friend*

Dobrze poznanym modelem chorób, na które wrażliwość jest kontrolowana wieloma genami, jest choroba wirusowa Friend, wywołująca u myszy białaczkę. Choroba wywoływana przez wirus Friend u osobników wysoce wrażliwych nosi nazwę erytroleukemii. Głównym sympto-

mem choroby wirusowej Friend jest gwałtowna proliferacja komórek śledziony. Pod koniec drugiego tygodnia po zakażeniu proliferacja komórek śledziony ustaje, zwierzęta padają dopiero po 4 tygodniach. Istnieje prawdopodobieństwo, że do wywołania białaczki erytroidalnej konieczna jest jednoczesna obecność przynajmniej dwóch różnych populacji wirusa.

Myszy genetycznie odporne posiadają komórki erytropoietyczne ulegające transformacji pod wpływem kompleksu wirusów Friend (FV), jednakże są one chronione przez specjalne komórki efektorowe, odpowiedzialne za odrzucanie na terenie szpiku kostnego klonów własnych komórek. Komórki efektorowe są to zależne od szpiku kostnego komórki M i makrofagi. Komórki M, które stają się aktywne po trzech tygodniach od urodzenia myszy, rozpoznają antygeny zgodności tkankowej (Hh) występujące normalnie na wczesnych komórkach hemopoietycznych. Ekspresja niektórych antygenów Hh jest zwiększona wielokrotnie na komórkach przetransformowanych przez FV. Wydaje się możliwe, że komórki M myszy odpornych odrzucają komórki przetransformowane. Ponadto, wyniki doświadczeń wskazują, że komórki M przeciwdziałają supresji przez FV komórek T i B. FV w warunkach *in vitro* obniża proliferację limfocytów T i B spowodowaną czynnikami mitogennymi. Spadek proliferacji występuje w przypadku komórek myszy wrażliwych na FV *in vivo*. Supresyjne działanie FV na mitogenezę limfocytów jest kontrolowane właściwościami genetycznymi gospodarza.

Istnieje możliwość, że za supresję odpowiedzi immunologicznej są bezpośrednio odpowiedzialne nie wirusy, lecz komórki białaczkowe. Uważa się, że przetransformowane pod wpływem FV komórki T obniżają odpowiedź limfocytów T i B na substancje mitogenne. Komórki M natomiast regulują liczbę i funkcję komórek T. Ani limfocyty dzielące się w odpowiedzi na substancje mitogenne, ani supresorowe komórki T nie są nosicielami genetycznej odporności lub wrażliwości na FV. Genetyczna odporność na FV jest najprawdopodobniej funkcją komórek M, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [12].

Pierwszym ważnym genem kontrolującym fazę wirusologiczną choroby Friend jest *locus* Fv-2. Gen Fv-2 znajduje się w liniowej grupie genów II (więc nie jest on związany z genami zgodności tkankowej, H-2, występującymi w grupie IX). Istnieją dwa allele *locus* Fv-2, przy czym wszystkie myszy kojarzone wsobnie (inbred) są homozygotyczne dla któregoś z nich. Wyróżniono allel wrażliwości (Fv-2<sup>s</sup>) i allel odporności (Fv-2<sup>r</sup>). Allel wrażliwości ma charakter dominujący.

Druga klasa genów wpływających na reakcję żywiciela na kompleks wirusów Friend kontroluje dziedziczną anemię. Do tej grupy należą geny W, S<sub>1</sub> i f. Ponieważ klasyczna choroba wirusowa Friend jest wysoce

specyficzna w stosunku do tkanki erytroidalnej, można było oczekiwać, że geny wpływające na dojrzewanie komórek erytroidalnych wpłyną również na przebieg choroby.

Ważnym genem dla choroby Friend jest gen Fv-1. Kontroluje on odpowiedź żywiciela na wirus „helper”, składnik wirusów Friend oznaczony symbolem LLV. Współzakazanie LLV i SFFV umożliwia dojrzewanie wirusa SFFV. Nie ustalono dotychczas w genomie myszy miejsca genu Fv-1. Wiadomo, że segreguje się on niezależnie od Fv-2 i również od H-2. Należy tu podkreślić, że w systemie Fv-1 cechą dominującą u myszy heterozygotycznych jest odporność. Jest to zjawisko odwrotne niż w systemie Fv-2, gdzie cechą dominującą jest wrażliwość. W komórkach odpornego typu Fv-1 są zablokowane ostatnie stadia cyklu rozwojowego wirusów. Blokada ta polega na braku integracji prowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) do DNA komórkowego [7].

Sprawdzono również, że wrażliwość na wirusy białaczek zależy od *locus* Rgv-1 (Resistance to Gross Virus). *Locus* Rgv-1 znajduje się w systemie H-2 w pobliżu obszaru H-2<sup>k</sup> lub Ir-1 (geny odpowiedzi immunologicznej). Zastanawiano się czy Rgv-1 jest identyczny z Ir-1 względnie z częścią Ir-1. Wydawało się to możliwe, gdyż zwierzęta wrażliwe na wirusy w związku z typem Rgv-1 wytwarzają mniej przeciwciał niż zwierzęta odporne. Ponadto, zwierzęta heterozygotyczne są fenotypowo pośrednie. Przeciwno tej hipotezie przemawiały jednak następujące obserwacje. Uzyskano dwa kongeniczne szczepy myszy, jeden oznaczony BALB/c posiadający allel H-2<sup>d</sup>, drugi oznaczony BALB,B posiadający allel H-2<sup>b</sup>. U zwierząt obu szczepów zakażonych dużą dawką wirusa oznaczono w komórkach śledziony antygen FMR (Friend, Moloney, Rauscher antygen). Antygen ten u zwierząt obu szczepów osiągnął w tym samym czasie to samo maksimum. Podczas pierwszych dwóch tygodni choroby nie zaobserwowano żadnych różnic w poziomie antygeny FMR, jednakże w następnym czasie u zwierząt wrażliwych w związku z *locus* Rgv-1, antygen FMR zanika prawie całkowicie, podczas gdy u zwierząt stosunkowo odpornych ze względu na genotyp Rgv-1, poziom antygeny FMR pozostaje wysoki.

Na podstawie tych obserwacji można postawić hipotezę, że mechanizm dzięki któremu Rgv-1 kontroluje wrażliwość względnie odporność zwierząt na wirusy, jest następujący: zwierzęta należące do obu typów Rgv-1 są jednakowo zdolne do wytwarzania przeciwciał w stosunku do FMR. Jednakże przeciwciała te nie chronią zwierząt wrażliwych H-2<sup>d</sup>, które tracą antygen, zabijają natomiast komórki rakowe u zwierząt stosunkowo odpornych H-2<sup>b</sup>, u których antygen utrzymuje się na wysokim poziomie.

Wrażliwość na chorobę byłaby w tym przypadku związana z utratą

specyficzności antygenowej FMR. Utracie antygeny FMR towarzyszy utrata antygenów związanych z *locus K*, mieszczącym się w H-2. Przedyskutowano wyżej cztery typy genów kontrolujących białaczkę powodowaną wirusem Friend. Nie wykluczone, że lista tych genów ulegnie jeszcze zwiększeniu [14].

### Choroba Mareka

Enzootyczne porażenie kur (*neuroencephalomyelitis enzootica gallinarum*) zwane chorobą Mareka jest wywoływane wirusem herpes, który jest przyczyną zmian zapalnych w nerwach obwodowych i w bardzo rzadkich przypadkach w ośrodkowym układzie nerwowym. Na przebieg MD u zakażonych kurcząt wpływa szereg czynników. Duże znaczenie ma chorobotwórczość szczepu wirusa, dawka wirusa, która wniknęła do organizmu i ewentualność wystąpienia warunków stresowych u ptaków. Bardzo dużo badań poświęcono genetycznej odporności kurcząt na MD. W celu wyjaśnienia mechanizmu genetycznej odporności na MD badano całość reakcji odpornościowych, które mogą wpłynąć na przebieg choroby. Wymieniana jest odporność kurcząt uzyskana od matki, odporność nabywana z wiekiem oraz odporność wynikająca z zetknięcia się z niezdadliwymi szczepami wirusa. Mechanizm odporności wynikającej z przekazywania przeciwciał przez matkę nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony. Obserwowano, że przeciwciała te powstrzymują rozprzestrzenianie się wirusa w gospodarzu mimo że zakażenie jest ściśle związane z komórką. W badaniach *in vitro* wykazano reakcję przeciwciał z antygenami syntetyzowanymi na powierzchni zakażonych komórek. Wydaje się, że w warunkach *in vivo* może występować bezpośrednia liza lub zahamowanie podziałów zakażonych komórek przez ich opłaszczenie przeciwciałami. Obecność przeciwciał przekazywanych przez matkę nie zapobiega zakażeniu kurcząt i tylko w małym stopniu zmniejsza śmiertelność populacji spowodowaną MD.

Odporność kurcząt na MD nabywana z wiekiem i jak się wydaje nie posiadająca charakteru odporności dziedzicznej, charakteryzuje się powstawaniem i następnie regresją uszkodzeń neoplastycznych. Ponieważ na ten typ odporności nie wpływa burssektomia (usunięcie torby Fabrycjusza), zmniejsza ją natomiast znacznie „tymektomia” (chirurgiczne usunięcie lub zniszczenie promieniami X grasicy) ma ona prawdopodobnie charakter komórkowy.

Mechanizm genetycznej odporności na MD badało szereg autorów. Wysoką wrażliwość szczepu Cornell S wiązano z niską zdolnością wytwarzania interferonu, strącających przeciwciał i neutralizujących prze-

ciwciał. Wykazano, że kurczęta pozbawione przeciwciał uzyskiwanych od matki, pochodzące z linii selekcjonowanej w kierunku zwiększonej odporności na MD, są już w pierwszym dniu po wykluciu odporne na MDV. Zgodnie z tą obserwacją przynajmniej u niektórych linii wrodzona odporność nie zależy od wieku. Zauważono ponadto różne reakcje na zakażenie u kurcząt pozbawionych przeciwciał przekazywanych przez matkę, należących do dwóch linii odpornych. W pierwszym dniu po wykluciu odporność genetyczna na MD zaznaczała się tylko u kurcząt należących do jednej linii. U kurcząt należących do obu linii odporność genetyczna na MD wzrastała podczas pierwszych trzech do czterech tygodni życia. Odporność genetyczną na MD wzrastającą wraz z wiekiem można było odróżnić od odporności rozwijającej się z wiekiem, lecz (jak się wydawało) nie posiadającej charakteru dziedzicznego, nie dopuszczeniem do uszkodzeń neoplastycznych przez MDV dzięki aktywności pierwszej z nich. Cechą wspólną dla obu byłby charakter komórkowy. Istnieją sugestie, że szczepy genetycznie odporne na MDV cechują się szybszym rozwojem kompetencji immunologicznej niż szczepy bardziej wrażliwe. Wszystkie badane szczepy kurcząt wykazywały wzrost odporności na zakażenie, jednakże odporność szczepu wrażliwego rozwijała się z tygodniowym opóźnieniem w stosunku do odporności szczepów mniej wrażliwych. Wydaje się, że selekcja kurcząt w kierunku wczesnego uzyskiwania kompetencji immunologicznej byłaby jednocześnie selekcją w kierunku zwiększonej odporności [1].

### *Mięsak Rousa*

Badania nad mechanizmem odporności drobiu na zakażenie wirusem mięsaka Rousa (RSV) są skomplikowane współdziałaniem w chorobie innego wirusa (Rous Associated Virus — RAV) oraz interferencją czynnika odpornościowego (Resistance Inducing Factor — RIF). Jak następnie wykazano komórka gospodarza może zmieniać zjadliwość wirusa.

W badaniach nad mechanizmem odporności bierze się pod uwagę cechy szczególne wirusa, między innymi właściwości zewnętrznej powłoki. Podzielono wirusy powodujące guzy nowotworowe u ptaków, zgodnie z właściwościami powłoki zewnętrznej, na podgrupy A i B. Fenotypy gospodarzy są oznaczone C/O (komórki są wrażliwe na przenikanie wirusów należących do obu podgrup), C/A (komórki przyjmują wirusa B, odrzucają wirusa A), C/B (komórki przyjmują wirusa A odrzucają wirusa B), C/A, B (komórki odrzucają wirusy należące do obydwu podgrup).

Wielu badaczy zajęło się wyjaśnieniem genetycznego podłoża wrażli-



wości i odporności kurcząt na wirusy mięsaka Rousa (RSV). Badania te prowadziły do wniosku, że genetyczna odpowiedź na wirusa zależy od jednej pary autosomalnych genów. Zgodnie z większością pierwszych badań, wrażliwość dominowała nad odpornością. Sugerowano, że allele wrażliwości kontrolują bliżej nieokreślony składnik na powierzchni błony komórkowej, prawdopodobnie o białkowej naturze, który spełnia rolę we wnikaniu wirusa lub wirusa helper do komórki. Wydaje się obecnie, że autorzy, którzy jako kryterium odporności brali brak wszelkiej reakcji, mierzyli tylko odporność związaną z powierzchnią komórek. Sporadyczne cofanie się u ptaków guzów zostało w późniejszych latach określone jako objaw wtórnej linii obrony odpornych organizmów, która się przejawia już po uzłośliwieniu się komórek.

Sugerowano po wniknięciu wirusa do komórki istnienie dwóch mechanizmów odpornościowych, jednego uniemożliwiającego przekształcenia komórek w komórki nowotworowe, drugiego powodującego cofanie się nowotworów oraz wskazywano na istnienie pomiędzy tymi mechanizmami bliżej nieokreślonego, wtórnego działania uzupełniającego.

Genetyczną zdolność do syntezy gamma globulin badano u dwudziestoośmiiodniowych kurcząt zakażanych wirusem BH-RSV (RAV-1) w błonę skrzydła. Zaobserwowano, że po 19 dniach od zakażenia w surowicy ptaków, u których guzy nie wystąpiły, albo wystąpiły guzy cofające się, wzrósł znacznie poziom gamma globulin. Wzrostu tego nie znaleziono u ptaków, u których rozwijające się guzy doprowadziły do śmierci. Uzyskany wynik tłumaczono brakiem u ptaków z rozwijającymi się guzami, genów odpowiedzi immunologicznej odpowiedzialnych za wytwarzanie gamma globulin, lub represją tych genów.

W innej pracy uzyskano w linii selekcyjonowanej przez cztery pokolenia w kierunku zwiększenia częstości cofania się guzów, czterokrotnie więcej ptaków z cofającymi się guzami niż w linii kontrolnej. Miano przeciwciał w surowicy krwi osobników z cofającymi się guzami było wyższe niż miano przeciwciał w surowicy krwi osobników, u których guzy w ogóle się nie rozwijały lub powstawały lecz się nie cofały. Wyprowadzono wniosek, że selekcja kurcząt, u których występuje cofanie się guzów nowotworowych RSV (RAV-1) i użycie ich do dalszej reprodukcji zwiększa procent kurcząt posiadających genetyczną zdolność do wytwarzania swoistych przeciwciał w związku z tym zwiększa w stadzie udział ptaków zdolnych do przewyciężenia niektórych drobnoustrojów chorobotwórczych.

Specjalnym zagadnieniem jest uzależnienie odporności na choroby nowotworowe u kurcząt od płci. Zależność taką opisano już w 1945 r. Częstość występowania białaczki u osobników żeńskich była około dwukrotnie większa niż u osobników męskich. Zaobserwowano, że zarówno

skórne jak i otrzewnowe zmiany spowodowane białaczką występowały w istotnie częstszym procencie u osobników żeńskich niż u męskich. Istotnie mniej zmian było spowodowanych białaczką w tuszkach brojlerów osobników męskich niż w tuszkach brojlerów osobników żeńskich. Podobne obserwacje dotyczyły zmian otrzewnowych spowodowanych chorobą Mareka. Wykazano również, że u osobników męskich cofanie się guzów spowodowanych wirusem Rousa jest częstsze niż u osobników żeńskich. Obserwacje dotyczące różnic w odporności na chorobę Mareka i mięsaka Rousa u kurcząt różnej płci są uwzględniane w dalszych badaniach nad mechanizmem odporności drobiu na te choroby [2].

### *Genotyp i środowisko*

Pomimo że czynnik genetyczny leży u podstawy licznych przyczyn od których zależy rozwój choroby, ujawnienie się odziedziczonej właściwości zależy od warunków. Wielokrotnie podkreślano, że warunki decydują czy gen jest korzystny, niekorzystny, czy obojętny. Powszechnie są znane trudności wyodrębnienia tła genetycznego od wpływów środowiska.

Środowisko wywiera ogromny wpływ na cały system immunologiczny. Zagadnieniu temu poświęcono sesję na 60 Zjeździe Federacji Amerykańskich Towarzystw Biologii Doświadczalnej, który się odbył w Kalifornii w 1976 roku. Parker [16] omawiając na tym Zjeździe zewnętrzne środowisko człowieka, wymienia takie bodźce jak kurz, pyłki, zarodniki grzybów, nieprzyjemne zapachy, związki chemiczne z którymi styka się skóra, żywność i wiele innych. Bardzo ważnymi bodźcami są drobnoustroje, zarówno saprofityczne jak i chorobotwórcze oraz pasożyty widzialne okiem nieuzbrojonym. Bodźce oddziałują jako antygeny i indukują pojawienie się przeciwciał lub odczynów typu komórkowego. Niektóre bodźce mogą powodować nieswoistą aktywację mediatorów immunologicznych i tą drogą wpływać na odporność.

Zmienna jest jakość i nasilenie tych bodźców, przy czym znaczenie mają zarówno różnice między strefami geograficznymi jak i różnice między mikrośrodkami. Zwierzęta wykazują daleko idące przystosowanie do środowiska. W różnych środowiskach wyselekcjonowują się w sposób naturalny różne genotypy. Zmiany środowiska zewnętrznego zwierząt spowodowane przez człowieka, powodują zmiany bodźców i często odbijają się ujemnie na ich odporności. Zmiany środowiska zewnętrznego są ponadto przyczyną zakłóceń równowagi środowiska wewnętrznego, które ma ogromne znaczenie dla odporności organizmów. Przykładem tego mogą być zmiany w układzie obejmującym gospodarza

i mikroflorę przewodu pokarmowego. Zmiany składu dawki żywienia, szczególnie zaś wprowadzenie antybiotyków do pasz zmienia wzajemne stosunki między drobnoustrojami przewodu pokarmowego. Drobnoustroje autochtoniczne przewodu pokarmowego ssaków i ptaków indukują wytwarzanie przeciwciał należących przede wszystkim do sekcyjnych immunoglobulin klasy A (IgA). Przeciwciała te mają duże znaczenie w odporności zwierząt na liczne drobnoustroje potencjalnie chorobotwórcze, związane z błoną śluzową nabłonka. Przeciwciała działają synergistycznie z mechanizmami interferencyjnymi własnej saprofitycznej mikroflory, która ponadto chroni je przed rozkładem przez enzymy trawienne. Interferencja z aktywnością bakterii chorobotwórczych przejawia się we współzawodnictwie o niezbędne środki odżywcze lub o miejsce przytwierdzenia do nabłonka. Ponadto mikroflora autochtoniczna wytwarza bakteriocyny, kwasy tłuszczowe i pochodne kwasów żółciowych, hamując wzrost drobnoustrojów chorobotwórczych. Populacje autochtoniczne drobnoustrojów stymulują ruchliwość jelita cienkiego powodując szybsze usuwanie drobnoustrojów chorobotwórczych. U zwierząt w wieku „dziecinnym” mikroflora autochtoniczna nie jest jeszcze tak wykształcona, aby mogła przeciwdziałać bakteriom chorobotwórczym. W tym przypadku ważne jest przekazywanie przeciwciał przez matkę oraz szczepienie. Znane są jednak prace, w których wykazano wzrost *Vibrio cholerae* w jelitach zwierząt „germ-free”, w jelitach zwierząt „germ-free” szczepionych przeciw *V. cholerae*, w jelitach zwierząt gnotobiotycznych, którym wprowadzono znany zestaw drobnoustrojów. Nie wykazano wzrostu *V. cholerae* w jelitach zwierząt gnotobiotycznych ze znanym zestawem drobnoustrojów ponadto szczepionych. Dla wyjaśnienia tych zależności konieczne są dalsze badania [19]. Celem planowanych badań jest opracowanie metody zabezpieczenia młodych zwierząt przed zakażeniem bakteriami chorobotwórczymi aż do momentu wykształcenia się u nich normalnej autochtonicznej mikroflory. Metoda ta oparta na znajomości odporności wrodzonej oraz na regulacji odporności nabytej powinna być wykorzystana dla rozprawienia zdrowych zwierząt w nowoczesnych ośrodkach hodowlanych w Polsce.

### Wnioski

1. Ze względu na skomplikowany charakter dziedziczenia odporności, ustalenie markerów mikrobiologicznych i biochemicznych, które pozwoliłyby na określenie stopnia odporności wrodzonej.
2. Podjęcie badań dotyczących zgodności tkankowej jako systemu obrony na poziomie komórkowym.

3. Podjęcie badań genetycznych i biochemicznych dotyczących uruchamiania mechanizmów obronnych organizmu.

4. Podjęcie badań, które pozwoliłyby na ustalenie jednostek chorobowych związanych z genetycznymi defektami enzymatycznymi.

5. Porównanie interakcji immunologicznych u zwierząt różnych ras pomiędzy gospodarzem zwierzęcym i jego drobnoustrojami.

#### LITERATURA

1. Bassalik-Chabielska L., Ryniewicz H.Z.: Genetyczna odporność zwierząt na niektóre choroby zakaźne. Cz. III. Genetyczna odporność drobiu na chorobę Mareka. *Medyc. Wet.*, 35, 341—346, 1979.
2. Bassalik-Chabielska L., Ryniewicz H.Z.: Genetyczna odporność zwierząt na niektóre choroby zakaźne. Cz. IV. Genetyczna odporność drobiu na mięsaka Rousa. *Medyc. Wet.*, 35, 547—550, 1979.
3. Bienzle U., Lucas A.O., Ayeni O., Luzzatto L.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria. Greater resistance of females heterozygous for enzyme deficiency and males with nondeficient variant. *Lancet*, 1, 107—110, 1972.
4. Fathman C.G., Pisetsky D.S., Sachs D.H.: Genetic control of the immune response to nuclease. V. Genetic linkage of strain distribution of antinuclease idiotypes. *J. Exp. Med.*, 145, 569—577, 1977.
5. Geeriding R.A., Horst R., Staal G.E.: An Iraq Jewish family with a new red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (Gd-Bagdad). *J. Med. Sci.*, 9, 1040—1043, 1973.
6. Gotze D.: *The Major Histocompatibility System in Man and Animals*. Springer Verlag, Berlin, 1977.
7. Jolicoeur P., Baltimore D.: Effect of Fv-1 gene product on proviral DNA formation and integration in cells infected with murine leukemia viruses. *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*, 73, 2236—2240, 1976.
8. Katz D.H., Armerding D.: The role of histocompatibility gene products in lymphocyte triggering and differentiation. *Fed. Proceed.*, 35, 2053—2060, 1976.
9. Katz D.H., Dorf M.E., Benacerraf B.: Control of T-lymphocyte and B-lymphocyte activation by two complementing Ir-GL $\Phi$  immune response genes. *J. exp. Med.*, 143, 906—918, 1976.
10. Katz F.E., Steward M.W.: Studies on the genetic control of antibody affinity: the independent control of antibody levels and affinity in Biozzi mice. *J. Immunol.*, 117, 477—479, 1976.

11. Klein J.: *Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex*. Springer Verlag, Berlin, 1975.
12. Kumar V., Caruso T., Bennett M.: Mechanisms of genetic resistance to Friend virus leukemia. III, 1976. Susceptibility of mitogen-responsive lymphocytes mediated by T cells. *J. Exp. Med.*, 143, 728—740.
13. Mc Devitt H.O.: The evolution of genes in the major histocompatibility complex. *Federat. Proc.*, 35, 2168—2173, 1976.
14. Mc Devitt H.O., Landy M.: Genetic control of immune responsiveness. Relationship to disease susceptibility. *Proc. Inter. Conf. Brook Lodg Augusta, Michigan. Acad. Press., N. Y.*, 1972.
15. Nordskog A.W., Rishell W.A., Briggs D.M.: Influence of B blood groups on adult mortality and egg production in the White Leghorn chicken. *Genetics, Austin (Texas)*, 75, 181—189, 1973.
16. Parker C.W.: Effects of the environment on the immune system. *Fedn. Proc.*, 36, 1725—1726, 1977.
17. Paul W.E.: Genetic control of specific interactions of immunocompetent cells. Speculations on mechanisms and general biologic significance. *Fed. Proc.*, 35, 2044—2047, 1976.
18. Rasmussen B., Christian L.L.: A blood types in pigs as predictors of stress susceptibility. *Science*, 191, 947—948, 1977.
19. Savage D.C.: *Microbial Ecology of the Gut* (R.T.J. Clarke, T. Bauchop eds), Acad. Press. London, 1977.
20. Schierman L.W., Nordskog A.W.: Influence of B blood group-histocompatibility locus on graft-versus-host response. *Nature, London*, 197, 511—512, 1963.
21. Schmitt-Verhulst A.M., Shearer G.M.: Multiple H-2-linked immune response gene control of H-2 D-associated T-cell-mediated lympholysis to trinitrophenyl-modified autologous cells: Ir-like genes mapping to the left of I-A and within the I region. *J. exp. Med.*, 145, 1701—1706, 1976.
22. Schwartz R.H., Dorf M.E., Benacerraf B., Paul W.E.: The requirement for two complementing Ir-GI $\Phi$  immune response genes in the T-lymphocyte proliferative response to poly — (glu<sup>53</sup> lys<sup>36</sup> phe<sup>11</sup>). *J. exp. Med.*, 143, 897—905, 1976.
23. Shevach E.M.: The role of the macrophage in genetic control of the immune response. *Federation Proc.* 35, 2048—2052, 1976.
24. Taussig M.J., Munro A.J.: Antigen-specific T-cell factor in cell cooperation and genetic control of the immune response. *Fed. Proceedings*, 35, 2061—2066, 1976.
25. Vilhelmova M., Miggiano V.C., Pink J., Hala K., Hartmanova J.: Analysis of the alloimmune properties of a recombinant genotype in the major histocompatibility complex of the chicken. *Eur. J. Immunol.*, 7, 674—679, 1977.

26. Vuopio P., Härkönen M., Johnsson R., Nuutinen M.: Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Finland. *Ann. Clin. Res.*, 5, 168—173, 1973.
27. Waldmann H., Pope H.: Influence of the major histocompatibility complex on lymphocyte interactions in antibody formation. *Nature*, 274, 166—168, 1978.
28. Zeicher M., Mozes E., Lonai P.: Lymphocytes alloantigens associated with X-chromosome-linked immune response genes. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 74, 721—724, 1977.