

Literatura: 1. Allen M.S., 2000 – Journal of Dairy Science 83, 1598-1624. 2. Bal M.A., Shaver R.D., Jirovec A.G., Shinnors K.J., Coors J.G., 2000 – Journal of Dairy Science 83, 1264-1273. 3. Beauchemin K.A., Yang W.Z., Rode L.M., 2003 – Journal of Dairy Science 86, 630-643. 4. Bosch N.W., Lammes-Wienhoren S.C.W., Bangma G.A., Boer H., van Andrichen P.W.M., 1992 – Livestock Production Science 32, 265-281. 5. De Boever J.D., De Smet A., De Brabander D.L., Boucque C.V., 1993 – Journal of Dairy Science 76, 140-153. 6. Flachowsky G., 2004 – Hulsburger Gespräche, 19-36. 7. Kononoff P.J., Heinrichs A.J., 2003 – Journal of Dairy Science 86, 2438-2451. 8. Kononoff P.J., Heinrichs A.J., 2003 – Journal of Dairy Science 86, 1445-1457. 9. Lammers B.P., Buckmaster D.R., Heinrichs A.J., 1996 – Journal of Dairy Science 79, 922-926. 10. Mashek D.G., Beede D.K., 2001 – Journal of Dairy Science 84, 115-125. 11.

Mertens D.R., 1997 – Journal of Dairy Science 80, 1463-1481. 12. Mertens D.R., 2000 – Feedstuffs, April 10, 11-14. 13. Plaizier J.C., Garner T., Droppo T., Whitning T., 2004 – Canadian Journal of Animal Science 84, 501-509. 14. Preś S., Krzywiecki S., Bodarski R., 2004 – Przegląd Hodowlany 1, 7-10. 15. Varga G.A., Pickett M., 2002 – Feeding, management strategies for dry cows. www.txanc.org/proceedings/2002/Feeding%20Management.pdf. 16. Yang W.Z., Beauchemin K.A., Rode L.M., 2001 – Journal of Dairy Science 84, 2203-2216. 17. Sauvant D., Dulphy J.P., Michalet-Doreau B., 1990 – Institut National de la Recherche Agronomique Productions Animales 3, 309-318. 18. Schwarz F.J., Preissinger W., Kirchgessner M., 1998 – Veredlungs Produktion 3, Gelsenkirchen, 54-55.

Powiązania pomiędzy głównym kompleksem zgodności tkankowej a występowaniem niektórych chorób

Jolanta Oprządek, Artur Oprządek

IGiHZ PAN w Jastrzębcu

Immunogenetyka zajmuje się genetycznymi uwarunkowaniami zjawisk odpornościowych. Dzięki postępowi jaki dokonał się w technikach biologii molekularnej poszerzono znacznie wiedzę o cząsteczkach głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC – major histocompatibility complex), co pozwoliło na zrozumienie wielu zjawisk odpornościowych, a także odkrycie powiązań pomiędzy tym układem i występowaniem niektórych chorób.

Główny kompleks zgodności tkankowej został po raz pierwszy opisany u myszy przez Goreva w 1937 roku, a u ludzi w roku 1959 przez Dausseta. Zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, MHC jest odcinkiem DNA składającym się ze specyficznych regionów genów kodujących trzy klasy białek. Cząsteczki klasy I i klasy II różnią się zarówno pod względem budowy, jak i funkcji. Pomiędzy regionami klasy I i II znajduje się region klasy III, w którym występują, między innymi, geny kodujące składowe C2, C4 dopełniacza i geny dla cytochromu. Funkcją genów MHC jest determinowanie antygenów leukocytarnych (LA – leukocyte antigens). Nazewnictwo tego układu u poszczególnych gatunków stanowi symbol zawierający w pierwszym członie nazwę gatunku, a w drugim – LA (np. HLA – human leukocyte antigens).

Cząsteczki MHC klasy I występują na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych, a w niewielkich ilościach również na erytrocytach. MHC klasy I pełni funkcję obronną przeciw takim patogenom jak wirusy, które namnażają się we wnętrzu komórki gospodarza. Każda komórka zawiera proteasomy, czyli wieloenzymatyczne kompleksy, które rozcinają białka wewnątrzkomórkowe na mniejsze fragmenty.

Cząsteczki klasy II występują głównie na limfocytach B, makrofagach, komórkach dendrytowych i uczestniczą w swo-

istej odpowiedzi odpornościowej. Rola białek MHC klasy II jest inna niż w przypadku klasy I. Komórki prezentujące antygen, na powierzchni których znajdują się MHC klasy II, wyłapują z otaczającego je środowiska różne substancje, które po pochłonięciu są w endosomach cięte na fragmenty, umieszczone później na cząsteczkach MHC klasy II.

Zdolność do prezentacji danego antygeny zależy od cząsteczek MHC. Pojawienie się nowego patogenu w środowisku spowoduje, że osobniki, które mogą ten antygen prezentować będą mogły przeżyć, zaś te osobniki, które ze względu na MHC nie będą efektywnie prezentować antygeny – wyginą. Efektem będzie wzrost częstości w populacji tych alleli MHC, które skuteczniej zaprezentują nowy antygen. Żeby jednak do tego mogło dojść, niezbędna jest duża zmienność MHC, w przeciwnym wypadku może dojść do wyginięcia całej populacji. W realnym świecie nowe patogeny rzeczywiście powodują wysoką śmiertelność, jednak z upływem czasu jest ona coraz mniejsza, a wywołana przez patogen choroba ma coraz łagodniejszy przebieg. Każda populacja jest przystosowana do występujących lokalnie patogenów, co w znacznej mierze, zwłaszcza w przypadku chorób wirusowych, jest zasługą odpowiedniej konfiguracji genów kodujących MHC.

Główny kompleks zgodności tkankowej obejmuje szereg genów odznaczających się najwyższym polimorfizmem z dotychczas poznanych. Geny te mają podstawowe znaczenie przy inicjacji i fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej. W przypadku genów MHC, polimorfizm wynika głównie z konwersji genów. Niezwykły polimorfizm genów MHC może być jedną z przyczyn podatności bądź odporności na daną chorobę. Bardzo ciekawym i nie wyjaśnionym zjawiskiem, związanym z głównym układem zgodności tkankowej, jest tak zwane niezrównoważenie sprzężeń (linkage disequilibrium). Oznacza ono nieprzypadkowy związek dwóch lub więcej alleli różnych genów, znajdujących się w odmiennych loci, które dziedziczą się *en bloc* i występują w danej populacji częściej niż to wynika z częstości występowania danego allelu z osobna.

Dobrym przykładem niezrównoważenia sprzężeń są antygeny HLA (human leukocyte antigens), których allele dziedziczą się w określonych haplotypach. W populacji europejskiej 12-16% ludzi ma haplotyp HLA A1-B8-DR3, przy częstości występowania każdego allelu z osobna nie przekraczającej 2-3%. To nielosowe sprzężenie alleli dwóch różnych genów może oczywiście być dodatnie lub ujemne. Czasami zjawisko to dotyczy nie tylko dwóch, ale wielu alleli leżących obok siebie genów. Taką konstelację alleli nazywa się rozszerzonym haplotypem.

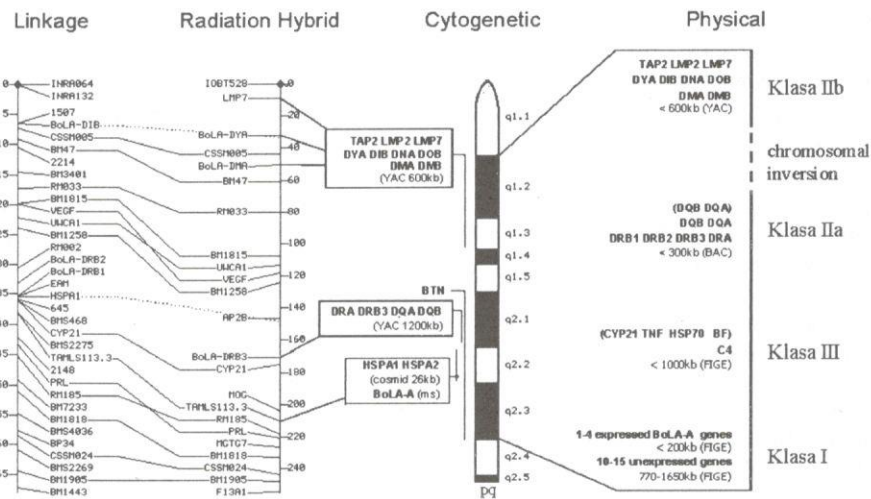
Wybitny polimorfizm genów w obrębie MHC jest wynikiem selekcji naturalnej dokonującej się pod presją infekcyjnych mikroorganizmów i wywołanych przez nie chorób. Choroby

zakaźne wydają się więc być głównym czynnikiem sprzyjającym utrwalaniu tego polimorfizmu. Jak już wcześniej wspomniano, najważniejszym źródłem polimorfizmu i zmienności w obrębie MHC jest konwersja genów, ale również mutacje punktowe, *crossing over* czy też rekombinacje wewnątrzgenowe. Struktura i funkcje MHC są podobne u ludzi i wszystkich gatunków zwierząt. Umożliwia to prowadzenie badań molekularnych u jednego gatunku z zastosowaniem sond molekularnych uzyskanych z DNA innego gatunku.

Geny głównego układu zgodności tkankowej kodują cząsteczki, zwane antygenami zgodności tkankowej, które są zaangażowane w regulację odpowiedzi immunologicznej. Związek pomiędzy poszczególnymi genami a różnymi chorobami immunologicznymi został potwierdzony przez wielu autorów [3, 4]. Geny tego kompleksu mogą być używane jako markery genetyczne stanów wrażliwości lub odporności na różne choroby. Po zidentyfikowaniu genu wrażliwości na malarię u ludzi zwrócono uwagę na możliwy udział polimorfizmu w zakresie MHC w patogenezie chorób zakaźnych, a w szczególności wirusowego zapalenia wątroby typu C (HC – hepatitis C) [5]. Zdziwiająco dużo badań pojawiło się w immunogenetyce zakażenia HCV. Wynika to zapewne z próby znalezienia odpowiedzi na zasadnicze pytanie – dlaczego aż 80% zakażeń tym wirusem przechodzi w postać przewlekłą. Pierwsze wyniki badań były sprzeczne, a wręcz wskazywały na brak związku pomiędzy polimorfizmem genów dla HLA a zakażeniem HCV. Z pewnością nie znaleziono do tej pory zależności pomiędzy tą chorobą a układem HLA klasy I. Uwagę skoncentrowano więc na antygenach klasy II. Interesujące wyniki przedstawili badacze z Sardynii, stwierdzając, że haplotyp DRB1*1601-DQB1*0502 ma związek ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HCV [3]. Ponieważ haplotyp ten jest bardzo rzadki, badanie nie znalazło potwierdzenia w innych opracowaniach, jednakże zwróciło uwagę na znaczenie pewnych odmienności genetycznych w podatności bądź odporności na zakażenie. W badaniach włoskich i polskich stwierdzono częstsze występowanie zakażenia HCV u osób o fenotypie DR5. Dzięki badaniom brytyjskim zaczął się wyłaniać ogólny trend w rozumieniu zjawisk immunogenetycznych w zakażeniu HCV [4]. Stwierdzono, że rozwojowi HC typu C sprzyja obecność allelu DQB1*0301, natomiast haplotyp DRB1*04-DQA1*03 ma chronić przed rozwojem tej choroby. Ten efekt ochronny wydaje się być bardziej związany z allelami DQA niż DR, stąd być może prace oparte na badaniach HLA A, B i DR długo nie wykazywały jakichkolwiek zależności [11].

Poznanie sekwencji genów MHC ma wielkie znaczenie praktyczne. Po pierwsze podatność na choroby zależy między innymi od tego, jaką wersję konkretnych białek MHC wytwarza organizm. Białka niektórych bakterii czy wirusów mogą łączyć się z pewnymi wersjami białek MHC, co pomaga komórkom układu odpornościowego w rozpoznawaniu infekcji. Dzięki temu niektóre osobniki potrafią skutecznie zwalczać infekcje.

Antygeny zgodności tkankowej u bydła (BoLA) zidentyfikowano i opisano po raz pierwszy w 1978 roku. Zidentyfikowano ponad 30 alleli jednego locus I klasy BoLA-A [6] i zaobserwowano znaczne różnice międzyrasowe w częstości wy-



Rys. Region BoLA w 23. chromosomie bydła

stępowania antygenów I klasy. Geny BoLA znajdują się w 23 chromosomie. Zastosowanie sond molekularnych zawierających znaczną część kodujących fragmentów cDNA antygenów klasy II człowieka pozwoliło zidentyfikować u bydła dziewięć alleli DQ α i 12 alleli DQ β po trawieniu genomowego DNA enzymami restrykcyjnymi BamHI, EcoRI, PvuII i TagI [1]. Badania polimorfizmu tak uzyskanych fragmentów restrykcyjnych genów kodujących antygeny II klasy pozwoliły zidentyfikować 20 wariantów DQ/DR β , 17 DQ β , 5 DR α i 25 DR β [7, 9]. Ponadto zidentyfikowano antygeny analogiczne do DRA, DIB, DOB, DYA, DYC antygenów człowieka. Geny kodujące antygeny BoLA II klasy należą do dwóch grup genów sprzężonych, umiejscowionych w odległości około 15-20 centymorganów. Częsteczki BoLA pełnią funkcję receptorów, które wiążą fragmenty antygenów w postaci peptydów i prezentują je limfocytom T. Homologia pomiędzy genami BoLA i HLA jest stosunkowo duża. Na przykład gen DRB3 wykazuje 85% homologii z genem HLA – DRB1, natomiast DQA bydła i człowieka – 75% homologii [2].

Rola głównego układu zgodności tkankowej w odporności/podatności na wiele chorób u ludzi jest przedmiotem wielu intensywnie prowadzonych badań. U zwierząt gospodarskich analogiczne badania są znacznie mniej zaawansowane, ale ich wyniki świadczą o wpływie MHC na podatność/odporność na niektóre choroby. Na przykład badania układu zgodności tkankowej u bydła wykazały związek z odpornością na mastitis (A2; A14), podatnością na enzoootyczną białaczkę (DRB*1301), gruźlicę (A7, A10, A11), inwazje kleszczy i paszotyżów oraz świrdrowca *Trypanosoma brucei brucei* (DRB3*1301). Zostały zidentyfikowane dwa allele DRB3 w powiązaniu ze stanem zapalnym wymienia – DRB3.2*23 jako allel podatności na wystąpienie mastitis oraz DRB3.2*16 jako allel oporności. Sharif i wsp. [8] podali, że allele DRB3.2*22, 23, 24 powodują zmianę struktury I-rzędowej białka. Zmiany te mogą przyczynić się do wystąpienia gronkowcowego zapalenia wymienia u krów. Coraz częściej u zwierząt gospodarskich identyfikowane są haplotypy związane z określoną reakcją na infekcje. Haplotypy klasy II bydła uznane za skorelowane z odpornością na enzoootyczną białaczkę bydła są następujące: DQA3*-DQA3A-DRB2*2A-DRB3.2*11, natomiast z podatnością: DQA*12-DQB*12-DRB2*3A-DRB3.2*8 [2].

Osobniki, które mają pewne szczególne układy genów MHC są bardziej podatne na niektóre choroby. Prawdopodobnie dzieje się tak dlatego, że ich układ odpornościowy nie

reaguje odpowiednio sprawnie na niektóre antygeny albo wręcz przeciwnie – ulega nieprawidłowemu pobudzeniu rozpoznając własne białka organizmu jako obce.

Asocjacja z genem podatności na zachorowanie występuje w przypadku stwierdzenia większej częstości określonego antygenu zgodności tkankowej w grupie chorych zwierząt. Natomiast rzadsze występowanie antygeny świadczy o powiązaniu z genem niewrażliwości. Siłę asocjacji określa się jako ryzyko względne (relative risk – RR). Ryzyko względne wyraża wzrost szansy zachorowania zwierząt bądź ludzi posiadających określony antygen w stosunku do osobników pozbawionych tego antygeny. Ryzyko względne większe niż 1 oznacza związek z genem podatności, mniejsze niż 1 – asocjację z niewrażliwością [10]. Identyfikację specyficznych genów MHC skojarzonych z określoną chorobą komplikuje fakt, że większość haplotypów MHC składa się z serii ściśle związanych alleli pochodzących z różnych klas. Ponadto wspólne dziedziczenie poszczególnych alleli różnych klas nie jest takie same w różnych populacjach.

Patogeneza chorób jest często bardzo złożona. Wydaje się jednak, że niejednokrotnie jednym z ważnych elementów decydujących o wystąpieniu choroby u konkretnego osobnika może być zróżnicowanie genetyczne, co pociąga za sobą zróżnicowaną wrażliwość na daną chorobę. Nie powinien dziwić fakt, że największą uwagę skupiono na polimorfizmie genów dla HLA klasy II, a zwłaszcza na antygenach DR, ponieważ to dzięki nim

odbywa się podstawowe zjawisko immunologii – rozpoznawanie antygenów własnych i odróżnianie obcych.

Nie jest wykluczone, że występowanie chorób autoimmunologicznych jest ceną, jaką trzeba zapłacić za selekcję genetyczną w kierunku odporności za zakażenia, np. te haplotypy, które uwrażliwiają na jedną chorobę zapewniają jednocześnie odporność na inne zakażenia. Sprzężenia te są bardzo korzystne w selekcji, gdyż umożliwiają określenie odporności bądź podatności zwierzęcia bez konieczności zarażenia go patogenami.

Literatura: 1. Andersson L., Bohme J., Rask L., Paterson D.A. 1986 – Anim. Genet. 17, 95-112. 2. Charon K.M., Świtoński M. 2004 – Genetyka zwierząt. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 3. Congia M., Clemente M.G., Dessi C., Cucca F., Mozzoleni A.P., 1996 – Hepatology 24, 1338-1341. 4. Cramp M.E., Carucci P., Underhill J., Naoumov N.V., Williams R., Donaldson P.T., 1998 – Journal of Hepatology 29, 207-213. 5. Hill A.V.S., Elvin J., Willis A.C., Aidoo M., Allsopp C.E., Gotch F.M., Gao X.M., Takiguchi M., Greenwood B.M., Townsend A.R., 1992 – Nature 360, 434-439. 6. Joosten T., Oliver R.A., Spooner R.L., Williams J.L., Hepkema B.G., Sanders M.F., Hensen E.J., 1988 – Anim. Genet. 19, 103-113. 7. Muggli-Cocchetti N.E., Stone R.T., 1991 – Anim. Genet. 22, 123-268. 8. Sharif S., Mallard B.A., Sargeant J.M., 2000 – Vet. Immunol. Immunopathol. 76, 231-238. 9. Sigurdardottir D., Lunden A., Andersson L., 1988 – Anim. Genet. 19, 133-150. 10. Svejgaard A., 1974 – Tissue Antigen. 4, 95-105. 11. Wawrzyszynowicz-Syczewska M., 2000 – Post. Nauk Med. 1.

Streptokokoza świń

Karol Kotowski

Powodzenie w produkcji trzody chlewnej w dużej mierze zależy od ilości i jakości prosiąt odchowanych od lochy. Z praktyki wiadomo, że istnieje wiele przyczyn, które powodują niezamierzone straty w pogłowie na tle chorób o złożonej etiologii. Jedną z nich jest streptokokoza świń, manifestująca się różnorodnymi objawami klinicznymi, która może powodować duże straty ekonomiczne w produkcji. Z piśmiennictwa wynika (Markowska-Daniel i wsp., 2005), że infekcje świń wywołane przez paciorkowce z gatunku *Streptococcus suis* uznawane są za jeden z ważniejszych problemów zdrowotnych występujących we współczesnych systemach produkcji trzody chlewnej. Dlatego też wydaje się słuszne przybliżenie czytelnikom wybranych poglądów na temat rozwoju tego schorzenia oraz własnych obserwacji nad jego przebiegiem i wynikami zastosowanej profilaktyki w obserwowanym stadzie świń.

Wybrane poglądy

Streptokokoza świń, wywołana infekcją drobnoustrojami z gatunku *Streptococcus suis* (*S. suis*), jest chorobą powszechnie znaną, występującą głównie w chowie wielkotowarowym. Do niedawna zakażenia świń drobnoustrojami z gatunku *S. suis* kojarzono z zachorowaniami osesków, a rzadziej ze stratami prosiąt odsadzonych. Dopiero, mająca miejsce w ostatnich latach, agresywna (stresogenna) w swej istocie intensyfikacja chowu świń zaczęła sprzyjać coraz częstszemu ujawnianiu się klinicznych objawów wspomnianej jednostki chorobowej również u starszych warchlaków i tuczników, o czym świadczą dane z piśmiennictwa.

Zdaniem specjalistów, paciorkowiec świński *S. suis* występuje prawdopodobnie wszędzie tam, gdzie prowadzi się chów świń. U świń występują różne paciorkowce, jedne niechorobotwórcze, bytujące jako komensale u świń zdrowych oraz inne, będące patogenami. Z danych piśmiennictwa (Gliński i wsp., 2003; Gottschalk, 2003; Pejsak, 2002; Porowski, 2005) wynika, że w obrębie *S. suis* wyróżnia się co najmniej 35 serotypów otoczkowych zarazka, które różnią się chorobotwórczością dla świń i wywoływaniem objawów klinicznych. Wiadomo również, że pewne serotypy paciorkowca świńskiego są także chorobotwórcze dla innych gatunków zwierząt oraz człowieka. Takie właściwości posiada np. *S. suis* serotyp 2, który u ludzi może spowodować zapalenie opon mózgowych oraz głuchotę (Gliński i wsp., 2003).

Jak podaje Janowski i wsp. (1994), świnię w każdym wieku są bezobjawowymi nosicielami paciorkowców, które bytują na błonie śluzowej jamy ustnej i jam nosowych, na migdałkach, na skórze, w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego i układu oddechowego, a także w drogach moczowych i rodnych samic i samców. Uważa się (Gliński i wsp., 2003), że około 80% świń jest nosicielami *S. suis*. W zależności od tego, który narząd lub układ ulegnie zakażeniu, powstają różne i wielopostaciowe procesy chorobowe. Z publikacji Gottschalka (2003) wynika, że w przypadku trzody chlewnej najcięższe objawy chorobowe obserwowane są w przebiegu paciorkowcowego zapalenia opon mózgowych. Niemniej jednak u świń są notowane także inne zespoły chorobowe, w tym zapalenie stawów, wsierdzia, płuc oraz septicemia z towarzyszącymi jej nagłymi padnięciami. Od zwierząt zakażonych *S. suis*, szczególnie w krajach europejskich, izoluje się przede wszystkim serotyp 2, natomiast w Ameryce Północnej często izolowane są inne serotypy, głównie od 1 do 9, zaś w Szwecji notowano zachorowania na tle *S. suis* serotypu 14, o klinicznym przebiegu analogicznym jak w przypadku zakażeń serotypem 2 tego drobnoustroju.