

INFEKČNÉ CHOROBY ŽIVOČÍCHOV A ICH PROFYLAXIA

MIKULA I., VRTIAK J.O., NOVÁK M., SOKOL J.

INFECTIOUS DISEASES OF ANIMALS AND THEIR PREVENTION

Infectious diseases of animals are the subject of continuous concern. On the one hand there are some diseases which have not yet been described and on the other hand the presence of microbial agents is proved also in diseases which have been considered non-infectious. Undoubtedly, microbes and parasites take part also in the development of malignant transformation of cells. The question of possible transfer of animal oncogenic microorganisms (retroviruses in particular) to humans remains open. The study points to the changes in the incidence of orthopoxviruses which occurred after eradication of human variola and the increasing importance of bartonellosis. Disease prevention in animals is affected to an increasing extent by DNA recombinant methods. So called „Gene farming“ has developed, consisting in production of narrow-profile therapeutically important proteins via animal bioreactors. We enter a period in which the resistance of animal organism begins to affect the transfer of genes encoding non-specific and specific protective mechanisms of organisms. (Tab. 7, Ref. 39.)

Key words: infectious diseases, prevention, orthopoxviruses, bartonellosis, Borna disease.

Bratisl Lek Listy 1998; 99:465–473

Infekčné choroby živočíchov neprestávajú strácať aktuálnosť. Na jednej strane sa objavujú neopísané infekcie, kým na druhej strane účasť mikróbného činiteľa sa preukazuje aj pri chorobách, ktoré sa doteraz považovali za neinfekčné. V súčasnosti niet pochýb o tom, že na vzniku malígnej transformácie buniek sa zúčastňujú aj mikróby a parazity. Otvorenou ostáva otázka možného prenosu živočíšnych onkogénnych mikroorganizmov (najmä retrovírusov) na ľudí. V práci poukazujeme na zmeny v incidencii ortopoxvírusov, ku ktorým došlo po eradikácii ľudských kiahní, a na stúpajúci význam bartonelózy. Profylaxiu chorôb živočíchov v stúpajúcom rozsahu ovplyvňujú DNA rekombinantné metodiky. Zrodilo sa „génové farmárenie“, pri ktorom sa cestou živočíšnych bioreaktorov začínajú produkovať úzkoprofilové terapeuticky potrebné proteíny. Vstupujeme do obdobia, keď rezistenciu organizmu živočíchov začína ovplyvňovať transfer génov kódujúcich nešpecifické i špecifické obranné mechanizmy organizmu. (Tab. 7, lit. 39.)

Kľúčové slová: infekčné choroby, profylaxia, ortopoxvírus, bartonelóza, Borna choroba.

Bratisl. lek. listy, 99, 1998, č. 8–9, s. 465–473

Napriek rozsiahlemu používaniu antibiotík a pokrokom v špecifickej profylaxii zostávajú infekčné choroby na popredných miestach v morbidite živočíchov vrátane človeka. Príčin a činiteľov, ktoré tento zložitý jav podmieňujú, je mnoho. Hádám všetky majú podľa Lederberga (1996), ktorý mikróby považuje za hlavného konkurenta človeka na zemi, spoločného menovateľa v ilúzii, že ovládnutie kráľovstva živých organizmov je pririeknuté človeku a bude prebiehať bez konfliktov. Ríšu mikrosveta, (do ktorej patria chaluhy, baktérie vrátane cyanobaktérií a mykoplazmiem, huby vrátane lišajníkov a kvasiniek, protozoá, vírusy, viroidy — azda i prióny), tvoriacu 90 % biohmoty Zeme, poznáme nedostatočne. Len asi 1 % mikróbov je schopné rásť v kultúrach na médiách, ktoré sú k dispozícii (Service, 1997). Inventarizácia mikróbných druhov neexistuje a podľa Hawkswortha a Colwella (1992) sa na Zemi zatiaľ identifikovalo menej ako 5 % druhov.

Nie je preto prekvapením, že v posledných desaťročiach sa zisťujú početné predtým neopísané patogény, ako napr. lentivírusy, onkovírusy, borrelie, bartonelly, legionelly, filovírusy, cirkovírusy atď. Niektoré z nich sa v dôsledku zrýchlenej prepravy osôb, zvierat a tovaru dostávajú z ich pôvodných habitatov i do vzdialených regiónov a štátov (napr. vírus Ebola bol účastníkom pohre-

bu v Afrike zavlčným do USA). Denne leteckou dopravou prekročí podľa Lederberga (1996) hranice štátov 1 milión ľudí. Stúpa i turistický ruch. Slovenskú republiku navštívilo roku 1996 viac ako 30 miliónov ľudí. K šíreniu infekcie môže dôjsť i na palubách lietadiel počas letu trvajúceho 8–10 hodín, pretože vzduch v nich recirkuluje. Takto sa napríklad infikovali pasažieri M. tuberculosis (Breiman, 1996).

Istým prekvapením je účasť mikróbov pri chorobách, ktoré sa donedávna pokladali za *neinfekčné*. Sem možno zaradiť napr. *Helicobacter pylori*, ktorý u ľudí spôsobuje chronickú gastritídu, duodenálny vred a považuje sa za kofaktor pri vzniku adenokarcinómu. Gastrické helicobaktérie sa izolovali zo zvierat — ošípaných, fretiek, psov, mačiek a iných. Izoláty z chorých mačiek majú až 99,7 % identitu sekvencií 16S rRNA génu s ľudským *H. pylori*.

Ešte pred niekoľkými rokmi panoval názor, že na vzniku ľudskej rakoviny sa mikróbné činitele nezúčastňujú. Podľa Wilda a Kleihuesa (1996) vírusy sa na vzniku ľudskej rakoviny zúčastňujú v 15 %. Prvý humánný retrovírus (HTLV 1) izoloval R. Gallo roku 1978 a ďalší sérotyp (HTLV 2) roku 1982. Oba sú pôvodcovia ľudskej CD4 lymfoidnej leukémie, ktorá sa v súčasnosti registruje už aj v mnohých európskych krajinách. V súčasnosti niet už

Tab. 1. Viruses, bacteria and helminths in human cancer.
Tab. 1. Vírusy, baktérie a helminty pri rakovine ľudí.

Hepatitis B and C virus in hepatocellular carcinoma
Human papilloma virus and cervical cancer
HTLV1 and adult T cell leukemia
Helicobacter pylori and gastric cancer
Opisthorchis viverrini and cholangiocarcinoma
Schistosoma haematobium and urinary bladder cancer

pochybností, že na malígnej transformácii ľudských buniek sa zúčastňujú aj viaceré vírusy, baktérie a parazity — príklady sú v tabuľke 1.

Prenos živočíšnych retrovírusov (ktorých je izolovaných len z hydiny viac ako 30) (tab. 2) na ľudí sa zatiaľ hodnoverne nedokázal. Nie je však ani vylúčený, lebo ich dôkaz po zakomponovaní do ľudského genómu je veľmi problematický. Napr. vírus enzootickej bovinnej leukózy (EBLV) indukoval po infekcii ľudských diploidných embryových pľúcnych buniek (WI-38) tvorbu syncytií. V ďalších dvoch pasážach sa vírus v supernatante dokazoval len v nízkych titroch, no elektrónovo opticky sa v subkultúrach vírusové partikuly preukázali (DiGiacomo a Hopkins, 1997). V epidemiologických štúdiách sa geografická koincidencia boviných lymfoidných malignancií a ľudskej leukózy nepreukázali. Výnimku tvoria niektoré lokality regiónu Krakow (Wolska, 1968). EBLV sa u infikovaných dojníc pravidelne nachádza v bielych krvinkách kolostra a normálneho mlieka. Jeho skrmovanie navodilo u opíc vznik leukémie. Teplotou 72 °C sa vírus inaktivuje o 15 sekúnd, pri 63 °C o 30 minút; pasteurizácia ho v mlieku devitalizuje (DiGiancomo a Hopkins, 1997). Napriek tomu, že prenos EBLV sa na človeka hodnoverne nepreukázal, odporučila Svetová zdravotnícka organizácia, ako aj Medzinárodný úrad pre epizootie eradikáciou nákazy zabrániť jeho prieniku do potravinového reťazca ľudí.

Zložitejšia je problematika na úseku aviárnych leukoticko-sarkomatóznych vírusov (ALSV), ktorých eradikácia v komerčných chovoch hrabavej hydiny (osobitne kura domáce) je veľmi problematická. Cirkulujú (najmä pôvodcovia lymfoidnej leukózy typu A, E) aj v našich chovoch kura domáceho a cestou kontaminovaných vajčiek dostávajú sa do potravinového reťazca spotrebiteľov. Vírusy podskupiny A (Rous-associated virus typ 1), C (Bratislava 77), alebo D (Rous sarcoma virus Schmidt-Ruppin) sú schopné infikovať ľudské embryové bunkové kultúry, fetálne bunkové kultúry, diploidné línie (WI-38, W-3CM, D 9/HR-1), malígne bunkové línie A 549 (ľudský karcinóm) a U-251 (glióm). Vírusy podskupiny D, osobitne Schmidtov—Ruppinov kmeň, indukujú pri infekcii cytolytické alterácie s transformáciou embryových bunkových kultúr (DiGiancomo a Hopkins, 1997). Johnson a spol. (1995) pomocou komerčnej súpravy ELISA zistili, že 42 % sér pracovníkov v hydinárskech podnikoch malo protilátky proti ALSV a 20 % proti REV (vírus retikuloendotelialyzy hydiny). Po vysytení sér s antigénom pripraveným z neinfikovaných kuracích fibroblastov došlo však k významnému zníženiu titra protilátok.

Vírusy ALSV, ako aj EBLV preukazujú in vitro podobný účinok na ľudské bunkové kultúry. Dôkaz protilátok proti nim u ľudí a transformácia niektorých buniek in vitro naznačujú, že môžu mať úlohu v etiológii niektorých foriem rakoviny ľudí. Problema-

Tab. 2. Retroviruses of food animals and poultry and relationship to human infection and disease.

Tab. 2. Retrovírusy hospodárskych zvierat a hydiny vo vzťahu k infekcii a ochoreniu ľudí (Di Giacomo a Hopkins, 1997).

Genus	Natural Host	Virus	Evidence of Human Infection			
			In Vitro		Association Virus Antibody with Human Disease	
			Infectivity for Human Cells	No	No*	No
Onco-virus	Cattle	Bovine leukemia virus	WI-38 cells	—	—	—
	Sheep	Ovine leukemia virus	—	—	—	—
		Ovine pulmonary adenomatosis	—	—	—	—
Swine	Porcine sarcoma virus	—	—	—	—	
Poultry	Avian leukosis/sarcoma viruses †	Transforms embryonic, fetal cells and established cell lines	No	No+	No	
		Reticuloendotheliosis viruses	Hela cells	—	Yes	—
Lenti-virus	Cattle	Bovine immunodeficiency virus	Primary fibroblastoid cells from leukemic bone marrow	No	No§	—
	Sheep	Maedi-visna virus (ovine progressive pneumonia)	—	—	No	—
	Goats	Caprine arthritis-encephalitis virus	—	—	—	—
Spuma-virus	Cattle	Bovine syncytial virus	WI-38 cells	—	—	—

* Antibodies to bovine leukemia virus detected in persons with human T-cell leukemia/lymphoma virus — 1 infection.

† Rous sarcoma virus Schmidt-Ruppin strain.

+ One recent study detected antibodies in humans by Western blot.

§ Antibodies to bovine immunodeficiency virus detected in persons with HIV-1 infection.

— = no information available, HeLa = epithelial-like cell line derived from a human cervical carcinoma.

tika retrovírusových infekcií živočíchov patrí v súčasnosti medzi vysoko aktuálne problémy ľudskej a veterinárnej medicíny. Retrovírusy existujú vo forme exogénnej a endogénnej. Humánne endogénne provírusové sekvencie sú všetky defektné a tvoria približne 1 % ľudského genómu. Našli sa u všetkých doteraz vyšetrených stavovcov. V bunkách existujú aj vo forme transpozonovateľných genetických elementov podobných retrovírusom. Na reprodukciu ich RNA sekvencií, nazývaných transpozóny, alebo retropozóny, používajú reverznú transkriptázu. Základnou črtou, ktorá diferencuje retrotranspozóny a genuinné retrovírusy, je ab-

Tab. 3. Evidence that HERV antigens are expressed in vivo (Urnovitz and Murphy, 1996).
 Tab. 3. Dôkazy expresie ľudských endogénnych retrovírusových antigénov in vivo (Urnovitz and Murphy, 1996).

Parameter	Antigenic cross-reactivities ^a	Putative disease association
Type C virus particles in:		
Placenta and oocytes	gp 70 of BaEV, p ³⁰ of RD114	Complications of pregnancy
Teratocarcinomas	HERV-K10	Teratocarcinomas
Embryonic lung (HEL 12)	p30 of SSV and BaEV	SLE
Human embryos	RD114	Unkown
Skin lesions	Unknown	Psoriasis
Type B virus particles in:		
Monocytes from breast cancer patients	Not determined	Unclear
Teratocarcinoma cell line	MMTV core proteins	Unclear
Intracisternal type A particles		
Lymphoblastoid cell line	Not determined	CD4 ⁺ T-cell deficiency
Lymphoblastoid cell line	Not determined	Sjogren's syndrome
Antigen in serum or plasma		
Circulating antigen	74 000-kDa protein related to p 15E of MuLV and FeLV	Hematologic disorders, particularly chronic myelogenous leukemia
Circulating antigen	70 000-kDa protein related to p ³⁰ of BaEV and SSV	Myelomonocytic leukemia
Circulating antigen	p ³⁰ related to SSV	Myeloid leukemia
Circulating antigen-antibody complexes	gp ⁷⁰ related to SSV and GaLV	Myelomonocytic leukemia
Immune complexes in kidney		
HEL 12 antigens	BaEV, GaLV, wooley monkey interspecies antigens	Glomerulonephritis in SLE patients
Core antigens, mammalian type	p ³⁰ of RD114 and SSAV	Glomerulonephritis in SLE patients
C viruses		
Serum retroviral antibodies		
Sera from SLE patients	Antibodies to BaEV, MuLV, SSAV, MPMV, and HTLV-1 antigens	SLE
Cord blood sera	p ³⁰ of RD114	Unknown
Sera from patients with hematologic malignancies	Antibody to p ³⁰ of SSAV	Lymphoid and myeloid cancers
Sera from normal adults	Antibody to BaEV and SSV	None

^a„RD114, feline leukemia virus, GaLV, gibbon ape leukemia virus, SSAV, simian sarcoma-associated virus, FeLV, feline leukemia virus, MPMV, Mason-Pfizer monkey virus.

sencia obalu. Dôkaz, že ľudské endogénne retrovírusové antigény sa môžu exprimovať in vivo, znázorňuje tabuľka 3 (Urnovitz a Murphy, 1996). Uvedené retrovírusové elementy môžu predstavovať niky a základ pre vznik nových retrovírusových chorôb. V dôsledku vysokej hodnoty omylov polymerázy (približne 10^3 – 10^4 substancií per báza) existujú RNA vírusy vo forme tzv. „**quasispecies**“, čo možno prirovnáť roju genetických mikrovariantov. Niektoré RNA vírusy vykazujú aj vysoké hodnoty rekombinácií (napr. HIV). RNA vírusy môžu na tomto základe rýchlo využiť aj nové ekologické niky a preskakovať z jedného druhu hostiteľa na druhý. Toto je zrejme aj jedna z príčin, prečo tak veľa nových a staronových nákazlivých chorôb živočíchov sa objavuje práve medzi RNA vírusmi (Nichol, 1996).

V tejto súvislosti Gross (1997) konštatuje, že u mnohých druhov živočíchov sa pri nádoroch a leukémiách zistila účasť onkogénnych agensov patriacich zväčša medzi vírusy, a pýta sa, či sú

ľudia takí odlišní, aby sa na nich nevzťahovalo to, čo na všetky ostatné živočíchy?

Priamo exkluzívnu, no doteraz málo objasnenou oblasťou infektológie, je *účasť vírusov na psychiatrických ochoreniach ľudí*. Ich počet vo vyspelých priemyslových krajinách rastie, preto ich niektorí odborníci zaraďujú medzi tzv. „**civilizačné choroby**“. Éru „**psychovirologie**“ zahájili časté nálezy protilátok proti herpetickým vírusom u takýchto pacientov. Časť psychiatrických ochorení má hereditárne pozadie, kým pri iných sa usudzuje, že môžu súvisieť s odchýlkami biochemizmu mozgových štruktúr navodených vírusovou perzistentnou infekciou. Medzi takéto agensy sa zaraďuje vírus Bornskej choroby (BCh), ktorá sa prvýkrát zistila roku 1910 v okolí mesta Borna v Sasku u koní. Spôsobuje ju ne-segmentovaný, jednovláknový RNA vírus patriaci do novej čelade Bornaviridae, radu Mononrgavirales. Po vniknutí do organizmu navodí dlhodobú perzistentnú infekciu. Za prirodzených podmie-

nok sa BCh vyskytuje u koní, oviec, hovädzieho dobytku, mačiek a pŕstrosov. Experimentálne sa dá preniesť na viaceré druhy cicavcov (vrátanie primátov) a vtákov. Obraz choroby je u nich variabilný. Niekedy zvieratá hynú za príznakov paralyz, inokedy sa zistia len zmeny v ich správaní sa. U časti zvierat prebehne infekcia bez symptómov. Švédski vedci roku 1974 opísali nervové ochorenie mačiek charakterizované motorickými poruchami a nazvali ho „**Staggering disease**“. U chorých mačiek sa zistila séropozitivita proti vírusu BCh až v 44 %, čo nasvedčuje o nožnej etiologickej úlohe pôvodcu BCh (Lundgren a Ludwig, 1993). V Japonsku dokázali infekciu mačiek vírusom BCh Nakamura a spol. (1996); súčasne preukázali RNA vírusu BCh v mononukleároch periférnej krvi koní v 13,3 %.

Na možnosť účasti vírusu BCh pri psychiatrických chorobách ľudí upozornili už roku 1985 Rott a spol. Roku 1991 ten istý autor vyšetril vyše 5000 sér pochádzajúcich z Nemecka, USA a Japonska a zistil v nich protilátky proti vírusu BCh v 4–7 % (podľa lokalít a štátov). Dôkaz RNA vírusu BCh v periférnych mononukleároch darcov krvi v Japonsku zistili v 4,2 % Kishi a spol. (1995), čo svedčí o tom, že vírus BCh (alebo jemu podobný agens) je u ľudí viac rozšírený, ako sa predpokladá. Izoláciu vírusu BCh z pacientov s depresiou uskutočnili roku 1996 Liv Bode so spolupracovníkmi v Berlíne (podľa Pia Pini, 1996). Izolátom z ľudí s depresiami bolo možné nakaziť aj zvieratá, no vírus nie je celkom totožný s pôvodcom BCh. Na možnú účasť vírusu BCh pri „**syndróme chronickej únavy**“ — CFS (Chronic Fatigue Syndrome) upozorňuje práca Kitanioho a spol. (1996). Definícia CFS sa prvýkrát objavila roku 1988 a zrevidovala roku 1994 (Mawle, 1997). Ide o chorobný proces neznámej etiológie, ktorý charakterizuje progresívna únava a iné symptómy, ako je strácanie pamäti, ťažkosť koncentrovať sa, bolesti v kĺboch, hlave, krku, zväčšenie lymfatických uzlín a nespavosť. Z možných príčin sa okrem vírusu BCh uvažuje o retrovírusoch, ľudskom herpesvíruse 6 (HHV-6), enterovírusoch, bartonellách a afipia felis. CFS postihuje len v USA ročne približne 5 miliónov ľudí.

Po eradikácii ľudských kiahní (posledný prípad naturálnej infekcie sa vyskytol 26.10.1977 v Somálsku) došlo pri *orthopoxvírusoch* (OPV) k zaujímavej situácii. OPV variolae sa vyskytoval vo dvoch variantoch. Jeden bol pôvodcom pravých kiahní (variola major) končiacich často letálne a druhý variant (variola minor resp. alastrim) spôsobil len ľahké ochorenie (tab. 4). Oba sú antigénovo identické. WHO ohlásilo eradikáciu kiahní ľudí na slávnos-

tnom zasadnutí v máji 1980. Tento obrovský úspech bol možný preto, že v rokoch 1967–1980 sa podarilo vďaka pomoci viacerých štátov dokončiť ochranné očkovanie ľudí proti kiahňam na celom svete, aj preto, že OPV variolae má na zemi len jedného prirodzeného hostiteľa — človeka a nevyskytuje sa v antigénových variantoch. Inak je to však s ďalšími členmi OPV, ktoré majú v prírode početných hostiteľov, čo znemožňuje ich eradikáciu. Pri tomto takmer všetky sú prenosné na človeka. S použitím heterológnej vakcíny (na báze OPV commune, resp. vaccinia vírusu) v boji s kiahňami ľudí začal 14.5.1796 dr. Edward Jenner. Vakcinačné kmene, ktoré sa používali na ochranné očkovanie ľudí, pochádzali z kiahňového ochorenia hovädzieho dobytku (resp. koní), ktoré sa v 18. storočí vyskytovalo v Anglicku a v iných európskych štátoch. Predpokladá sa, že v priebehu pasážovania zmenil OPV bovis (ktorý sa dodnes vyskytuje v populáciách mnohých zvierat) natolko svoje vlastnosti, že v súčasnosti figuruje ako samostatný člen rodu orthopoxvírus. I počas dvojstoročného pasážovania ponechal si OPV commune niektoré svoje pôvodné vlastnosti — napr. infekčnosť pre hovädzí dobytok. Ku OPV bovis sa v súčasnosti zaraďujú početné antigénovo príbuzné izoláty (cowpox-like viruses) z mačiek a hlodavcov. Všetky členy OPV sú natolko antigénovo príbuzné, že s vírusom OPV commune možno uskutočňovať ochranné očkovanie zvierat i ľudí. Masívne používanie OPV commune u ľudí — okrem eradikovania kiahní — zároveň ovplyvnilo i ekológiu ostatných členov OPV. Očkovanie ľudí prestalo mať po eradikácii podstatenie a v celosvetovom meradle sa od neho roku 1985 odstúpilo. Odvtedy sa neočkovaní jedinci stali vnímaví nielen na OPV variolae, ale aj na ostatné členy rodu OPV. Ide predovšetkým o mladú populáciu, lebo u starších ľudí imunita po očkovaní trvá dlho (tvrdí sa, že doživotne). Je zaujímavé, že upustenie od ochranného očkovania ľudí (pri ktorom sa do vonkajšieho prostredia dostávalo s odpadajúcimi chramstami značné množstvo živého vírusu) koinciduje so stúpajúcim výskytom OPV u mačiek. Z nich sa môže nákaza preniesť na ľudí. Takéto infekcie prebiehajú u imunokompetentných ľudí v ľahkých formách, no u jedincov s kompromitovaným imunitným systémom, ďalej pri astme a chronických orgánových chorobách inej etiológie, sa môžu končiť letálne. Najťažšie prebiehajú u ľudí infekcie s OPV simiae, ktoré sú OPV variolae veľmi príbuzné. Vyskytujú sa v tropických pásmach Západnej a Strednej Afriky, kde žijú ich prirodzení hostitelia — opice (hľadám aj hlodavce). Najznámejšia je epidémia ľudí v Zaire z rokov 1970–1984, keď zo 404 postihnutých exitovalo 33 pacientov. V krajinách, kde sa chovajú tavy a dromedáre, spôsobuje u nich infekciu OPV cameli, ktorá sa však na človeka preniesť len výnimočne.

V Európe stúpajúci význam nadobúdajú infekcie ľudí s OPV po kontakte s mačkami, ktorých je na tomto kontinente vyše 50 miliónov. Prvý takýto prípad sa zaznamenal roku 1978 v Holandsku; odvtedy sa infekcie zachytávajú a zaznamenávajú v mnohých krajinách Európy. Do roku 1992 sa ich v Európe vyskytlo 100 (Mayr, 1992).

Právom možno konštatovať, že na obzore sa vynorila nová *orthopoxvírusová zoonóza*, s ktorou sa musia zoznámiť tak humáni, ako aj veterinári lekári a chovatelia mačiek. Opis klinického obrazu a epizootologických osobitostí nákazy u mačiek možno nájsť v prácach Bomharda a spol. (1992) a Nowotneho a spol. (1994). Viaceré publikácie hodnoverne dokázali, že primárny zdroj OPV bovis a podobných vírusov nie sú mačky, ale početné druhy

Tab. 4. Members of Orthopoxviridae, family Poxviridae, subfamily Chordopoxviridae.

Tab. 4. Členovia rodu Orthopoxviridae, čeľaď Poxviridae, subčeľaď Chordopoxviridae.

OPV variolae	— The causal agent of smallpox (variola major and variola minor-alastrim)
OPV commune	— „Vacciniavirus“ used for immunization (Here belong as variants horsepoxviruses and rabbitpoxviruses)
OPV bovis	— The causal agent of cowpox and Cowpox α like viruses
OPV bubali	— The causal agent of buffalopox
OPV simiae	— The causal agent of monkeypox
OPV muris	— The causal agent of ectromelia, mousepox
OPV cameli	— The causal agent of camelpox

voľne žijúcich hlodavcov, od ktorých sa nakazia aj lišky a diviaky (Müller a Brem, 1996; Mayr a spol., 1995). V kontexte s nálezom protilátok proti OPV bovis u líšok sa zistilo, že pozitívne nálezy sa netýkali len regiónov, kde sa k enterálnej imunizácii proti lysse používala rekombinantná vakcína na báze OPV commune, ale aj tam, kde sa tento typ vakcíny nepoužíva.

Na zabezpečení ochrany ľudí a zvierat proti tejto novej nákaze možno v prípade potreby znova použiť ochranné očkovanie s príslušnými kmeňmi OVP commune. U ľudí ide predovšetkým o osoby, ktoré pracujú v diagnostických laboratóriách, zaoberajú sa prípravou rekombinantných vakcín a pri exponovaných prácach v tropických krajinách. U zvierat ich možno použiť pri ochrane mačiek, zoo-zvierat, osobitne slonov a tiav, kožušinových a iných druhov zvierat (Mahnel a Mayr, 1994).

V kontexte so stúpajúcou populáciou domácich mačiek (*Felis domesticus*) sa zvyšuje aj kontakt ľudí (najmä detí) s nimi. S nimi i expozícia voči patogénnym činiteľom prenosným na ľudí. Od mačiek a psov sa môže na človeka preniesť 65 zoonóz, medzi ktorými čoraz významnejšie miesto zaujíma tzv. „choroba z mačacieho poškrabania“ — ChMP (Cat Scratch Disease). Jej pôvodca — *Bartonella* (predtým *Rochalimaea*) *henselae*, patrí do rodu *Bartonella*, čeľaď Bartonellaceae, ktorý na základe príbuznosti sekvencií génu 16S rRNA vznikol splynutím troch rodov: *Rochalimaea*, *Grahamella* a *Bartonella* (Birtles a spol., 1995).

Ešte pred niekoľkými rokmi bol názor, že výskyt bartonel je medicínskou kuriozitou a reliktom Prvej svetovej vojny, keď brazílsky vedec Rocha de Lima dokázal, že tzv. „zákopová horúčka“ je vyvolaná zárodkom, ktorý po ňom dostal i pomenovanie. Je značným rozčarováním, že po roku 1990 sa *Bartonella* quitana v USA, ako aj v Európe objavuje znova. Jej obeť sú predovšetkým alkoholici, bezdomovci a ľudia infikovaní HIV. Dôvod znovobjavenia infekcie po toľkých rokoch silencie nie je objasnený.

Rod *Bartonella* zahŕňa niekoľko novoopísaných ľudských a živočíšnych patogénov, tiež však členov izolovaných zo zvierat bez manifestných príznakov ochorenia (tab. 5). Členov rodu stále pribúda, pričom biológia jednotlivých druhov nie je dostatočne preštudovaná, podobne ako ich animálne rezervoáre a patogénne pôsobenie.

Príznaky najčastejšej bartonelózy — ChMP boli opísané v asociácii s tzv. „Parinaudovým okuloglandulárnym syndrómom“ už roku 1889. Syndróm sa dával do súvislosti s mačkami až roku 1931 (Jerris a Regneri, 1996). ChMP sa v súčasnosti vyskytuje kozmopoliticky, presnejšie štatistiky o jej incidencii však chýbajú. U nás na jej výskyt upozornil Laurinčík (1984). V USA sa ročne registruje 24 000 prípadov (Anderson a Neuman, 1997). Spory o etiológii ChMP trvali až do roku 1991—1992, keď dve laboratória nezávisle od seba izolovali totožné etiologické agensy (Welch a spol., 1991; Regneri a spol., 1992) a nazvali ho *Rochalimaea* v súčasnosti *Bartonella henselae*. Prívlastok názvu mikróba je na počesť pani Diane Hensel, ktorá sa o jeho izoláciu zaslúžila. Rezervoárom agensu sú domáce mačky, ktoré však ani po experimentálnej infekcii (okrem dočasného mierneho opuchu lymfatických uzlín) neprejavujú žiadne príznaky ochorenia. Napriek prítomnosti protilátok sa dokazuje v ich krvi prítomnosť agensu vo vysokom percente (asi v 50 %). Infekčný agens je zrejme prítomný aj v slinách, ktorými sa kontaminujú pazúriky. Poškrabaním dochádza potom k prenosu infekcie na človeka. Infekčný agens sa našiel aj v mačacej blche *Ctenocephalides felis*, ktorá sa tiež môže

Tab. 5. *Bartonellas* and associated clinical syndromes. Tab. 5. *Bartonelly* a klinické syndrómy s nimi asociované.

Species	Symptoms	Rezervoir	Vector
<i>B. quintana</i>	Trench fever bacteriemia, bacillary angiomatosis parenchymatous peliosis, inf.endocarditis	Unknown	Pediculus humanus
<i>B. henselae</i>	Cat Scratch Fever fever, bacteriemia bacil. angiomatosis parench. peliosis optical neuritis recurrent pyogen. granulomas pulmonal granulomas granulom. hepatitis	Domestic Cat	Domestic Cat (fleas)
<i>B. elizabethae</i>	Inf. endocarditis of humans and dogs	Unknown	Unknown
<i>B. vinsonii</i>	Inf. endocarditis of human	Rodents	Unknown
<i>B. vinsonii</i>	Subsp. berkhofii nov. -endocarditis of dogs	Unknown	Unknown
<i>B. bacilliformis</i>	Carrion disease peruan verruga neurobartonelosis	Unknown Humans ?	Lutzomyia verrucaram
<i>B. claridgeae</i>	Inapparent infection of cats	Unknown	Unknown
<i>B. grahamii</i> <i>B. taylorii</i> <i>B. doshiae</i> <i>B. talpae</i> <i>B. peromysci</i>	Nonpathogenic species		

uplatniť v prenose infekcie (Higgins a spol., 1996). Doteraz nie je objasnené, či mačky sú primárnym rezervoárom bartonel, resp. či v prírode existuje iný zdroj, od ktorého sa mačky nakazia.

U ľudí s nepoškodeným imunitným systémom prebieha ChMP benigne. Asi v 5—10 % sa pozorujú atypické manifestácie: Parinaudov okuloglandulárny syndróm, prolongovaná febrilita, prostrácia, osteomyelitída, granulomatózna hepatitída, splenitída, optická neuritída, encefalopatia, myelitída, glomerulonefritída a reaktívna artritída (Swartzman, 1996). Variácie klinickej prezentácie zrejme súvisia s hostiteľským faktorom. Najťažšie formy infekcie sa vyskytujú pri poškodení imunitného systému (napr. pri infekciách HIV, malígnom bujení, transplantáciách orgánov a pod.) a s tým súvisiacou rôznosťou odpovede na patogén. Môžu sa však na nej zúčastňovať aj vlastnosti pôvodcu, u ktorého sú známe diferencie biochemických vlastností, obsahu celulórných masných kyselín i v genetickom vybavení.

Boj s nákazlivými chorobami živočíchov v stúpajúcom rozsahu ovplyvňuje genetika.

Génové inžinierstvo poskytuje metodiky umožňujúce pohyb génov i medzi vzdialenými biologickými systémami, čo sa normálnym krížením dosiahnuť nedá. Predpokladom pre prenos gé-

Tab. 6. Plasma proteins expressed in milk of transgenic animals (Lubon a spol., 1996).**Tab. 6. Proteíny ľudskej krvnej plazmy exprimované v mlieku transgénnych zvierat (Lubon a spol., 1996).**

Protein	Coding Sequence	Regulatory Region	Animal	Conc. (mg/ml)
α_1 AT	cDNA	Sheep β LG	mouse	0-0.004
α_1 AT+ β LG	cDNA	Sheep β LG	mouse	0.61
α_1 AT	Gene	Sheep β LG	mouse	7.0-12.5
			mouse	0.4-7.3
			sheep	1.0-35
α_1 AT*	Gene	Rat WAP	mouse	10.5
α_1 AT	Gene	Goat β Casein	mouse	35.0
			rabbit	4.0
Antithrombin	cDNA	Goat β Casein	mouse	1.0
III	cDNA		goat	6.0
	Gén		mouse	10.0
FVIII	cDNA	Mouse WAP	mouse	0.0001
			pig	n.a.
FVIII	cDNA	mWAP,sheep β LG	mouse	n.a.
		mMT1,sheep β LG	sheep	n.a.
FIX	cDNA	Sheep β LG	mouse	n.d.
FIX+ β LG			mouse	0.001
FIX			sheep	0.00025
FX	cDNA	Goat β Casein	mouse	0.7
Fibrinogen	cDNAs	Mouse WAP	mouse	0.05
	Gene	Sheep β LG	mouse	1.0
Igs (mono-clonal)	cDNA	Goat β Casein	mouse	10.0
	cDNA		goat	5.0
	Gene		mouse	2.0
Protein C	cDNA	Mouse WAP	mouse	0.003-0.01
	cDNA			0.03-0.3
	Gene			0.5-0.7
	cDNA		pig	0.1-1.0
	Gene			0.3-1.8
HSA	cDNA	Sheep β LG	mouse	n.d.
	Minigene1			0.001-0.04
	Minigene2			2.5
HSA	Minigenes 3-7	Sheep β LG+SV40 enhancer	mouse	1.0-10.0
	Gene			0.01
HSA	cDNA	Goat β Casein	mouse	0.8
	Gene			5.0-10.0

Abbreviations:

n.d., not detected; n.a., not assayed; HSA, human serum albumin;

MT1, metallothioneine 1.

* The Ala-357, Arg-358 variant of α_1 AT.

nov a ich cielečné využívanie je zmapovanie genómov jednotlivých druhov, ich identifikovanie, sekvenovanie a uskladňovanie v génových bankách. Najväčšia z nich je pri Národnom centre pre biotechnologické informácie (NCBI) v Národnom ústave zdravia Spojených štátov amerických (US NIH) (NCBI = National Center for Biotechnology Information, US NIH = US National Institute of Health). V auguste 1996 Génová banka obsahovala 602 072 354 báz nukleotidov z 920 588 rôznych sekvencií. Najväčšie množstvo z nich sa týka ľudskeho genetického materiálu (59 %), ostat-

né sú získané z viac ako 16 000 iných biologických druhov. Významným úspechom dosiahnutým roku 1996 je zmapovanie kompletného genómu *Saccharomyces cerevisiae*, čo tvorí predpoklady pre zlepšenie inzercie génov do buniek eukaryotických organizmov (Benson a spol., 1997). Príkladom sú transgénne myši s umelými kvasinkovými chromozómami (Peterson a spol., 1997).

Rekombinantné DNA technológie sa v súčasnosti nepoužívajú len za účelom produkčným, ale aj na zvyšovanie rezistencie živočíchov cestou výroby unikátnych biofarmák pre génovú terapiu a tvorbu transgénnych zvierat vybavených novými génmi, ktoré im sprostredkujú ochranu. Výskum transgenézy bol akcelerovalý získaním kmeňových embryových myšičích línií (EK) z preimplantovaných embryí, do ktorých možno implantovať akýkoľvek cudzorodý gén a takto získať jedincov s novým genetickým vybavením. Ani u stredných, ani u veľkých hospodárskych zvierat sa takéto línie buniek (zatiaľ) nepodarilo získať a inzercia génového materiálu sa vykonáva hlavne tzv. „pronukleárnou mikroinjekciou“. Zrodila sa „targetácia génov“, ktorá umožňuje transgénne zvieratá použiť na rôzne účely, napr. na štúdium regulačných génov v živom organizme, ako modely pre najrôznejšie ľudske choroby a podobne.

Slubné výsledky sa dosahujú s takýmito zvieratami plniacimi funkciu „transgénnych animálnych bioreaktorov“ (TAB) pri výrobe biofarmák. Zrodilo sa tzv. „génové farmárstvo“ ako nové odvetvie výroby liečiv. Výroba biofarmák cestou TAB má pred výrobou prostredníctvom mikrobiálnych fermentorov veľkú výhodu nielen v tom, že je lacnejšia, ale najmä v tom, že TAB vedia realizovať aj postsyntetické modifikačné reakcie, ktoré sú nevyhnutné na dosiahnutie plnej biologickej aktivity preparátu.

Využitie TAB revolučne ovplyvnilo použitie fúzie špecifických regulačných sekvencií pre mliečnu žľazu s požadovaným genóm kódujúcim príslušné biofarmakum. Takto sa podarilo nasmerovať expresiu do mliečnej žľazy (nielen však do nej), ktorá potom sekretuje mliekom veľké množstvá príslušného produktu (tab. 6). Do TAB môže byť dodatočne zabudovaný ďalší gén kódujúci procesný enzým potrebný na efektívne potranslačné procesovanie (Lubon a spol. 1996).

Zmenšujúce sa zásoby krvi a humánneho gamaglobulínu, stúpajúci výskyt AIDS, nebezpečenstvo prenosu vírusov infekčnej hepatitídy, zlyhávanie účinnosti antibiotík sú nástojčivými signálmi pre hľadanie alternatívnych zdrojov a výrobných postupov k ich nahradeniu. Riešenie poskytujú TAB, u ktorých za týmto účelom možno použiť krv i mlieko. Táto cesta sa už úspešne použila pri transgénnych myšiach, výťažok jednej TAB dojnice však možno porovnať s viac ako 7000 myšami, čo sťažuje individuálnu kontrolu pri každom TAB. Produkciu IgG1 a IgA normálnej a transgénnej dojnice a prasnice prezentuje tabuľka 7. Jedna dojnica vyprodukuje každé 2 týždne 12 l krvi s imunoglobulínovou koncentráciou viac ako 20 mg/ml. To značí 12 kg gamaglobulínu ročne na jedno zviera, čo by mohlo saturovať teoreticky 0,2 % celosvetovej spotreby gamaglobulínu (Butler, 1995). Transgénna prasnica (ktorá vyprodukuje ročne približne 300 l mlieka) by mohla touto cestou vyprodukovať IgA v ekvivalente 180 dojčiacich žien (Butler, 1995).

Uvedené fakty ukazujú na potencionálne produkčné schopnosti TAB ako schodnej alternatívny riešenia stúpajúcich potrieb imunoglobulínov. Podobne slubná je cesta generovania transgénnych ošipaných ako potencionálnych donorov orgánov pre transplantáciu a producentov hemoglobínu (Cozzi a White, 1995).

Rozdielnosti imunitného systému rôznych homeotermných živočíchov bude však treba pred úplným uplatnením tejto alternatívnej cesty vysvetliť vo výskume.

Cestou mliečnej žľazy TAB dári sa pripraviť mnoho terapeuticky využiteľných ľudských proteínov (tab. 6) (Lubon a spol., 1996). Požiadavky na niektoré z nich sú veľmi urgentné. Na získanie ľudského sérového proteínu C (HPC), ktorý je potrebný pri vrodenej deficiencii a ťažších chirurgických výkonoch, treba veľké množstvo darcovskej krvi, alebo kultivácia obrovských počtov buniek v gigantických reaktoroch. Túto úlohu úspešne plnia napr. transgénnne prasnice, kde v 1 l ich mlieka možno získať 1 g HPC, teda 200-krát viac, ako sa nachádza v normálnej ľudskej plazme (Velandar a spol., 1997). Cestou TAB sa získavajú aj ďalšie úzkoprofilové terapeutické proteíny ako je alfa-1-antitrypsín (používaný na liečbu psoriázy), faktor IX a VIII (používané pri hemofílii), tkaninový aktivátor plazminogénu (používaný na rozpúšťanie krvnej zrazeniny), antitrombín III a iné.

Na vzniku infekčných chorôb participujú tri okruhy činiteľov:

A. *Vonkajšie prostredie*, v ktorom sa infekčný proces uskutočňuje. Existuje množstvo dokladov o tom, akú významnú úlohu majú environmentálne podmienky pri vzniku a šírení nákazlivých chorôb. Napríklad korelácia ročnej incidencie *Plasmodia falciparum* pri výskyte malárie je spôsobená regionálnymi zmenami teploty, stúpanie chorôb vyvolaných hubami zase koreluje s vlhkosťou. Mnoho ďalších, ktoré súvisia so zmenami klímy, prezentujú vo svojej práci Wilkinson a Grover (1996).

B. *Mikróbnny činiteľ* so svojimi mnohostrannými faktormi virulencie a patogenity.

C. *Imunitný systém živočíchov* so všetkými fylogenetickými špecifikami a génmi, ktoré modulujú špecifické aj nešpecifické obranné mechanizmy, napríklad gény kódujúce cytokíny, proteíny MHC (hlavný histokompatibilný komplex), T-bunkové receptory, protilátky a pod.

V boji s infekčnými chorobami, ktoré vznikajú porušením rovnováhy vytvorenej evolúciou uvedených troch okruhov činiteľov, dosiahli sa mnohé úspechy. Nemožno ich však generalizovať a nadhodnocovať, o čom nás presvedčuje vznik nových nateraz neliečiteľných chorôb, ako je AIDS ľudí a zvierat, T-bunková retrovirusová leukémia ľudí, či komplex retrovirusov spôsobujúcich leukózo-sarkomatózny komplex hydiny, nové hemoragické vírusové horúčky ľudí a pod. Treba akceptovať tézu Lederberga, že boj s mikróbmami je nikdy nekončiaci sa proces, pretože ich evolučné možnosti a rýchlosť zmien, s ktorou ich realizujú, sú omnoho zložitejšie, ako ich nateraz poznáme.

Možnosti zvyšovania rezistencie organizmu živočíchov na choroby predstavuje rekombinantná DNA technológia. Kandidátov pre transfer génov za účelom zvýšenia rezistencie organizmu je mnoho. Povaha génov rezistencie spojených s MHC, alebo s TCR (t.j. antigénová prezentácia a rozpoznávanie) je polygénna, a preto aj (zatiaľ) menej vhodná na experimenty.

Ideálnymi kandidátmi pre transfer sú gény kódujúce *cytokíny*, lebo zabezpečujú medzibunkové komunikácie, humorálne interakcie, regulujú rast, diferenciáciu i prežívanie buniek. Predpokladom na ich využitie je podrobné vysvetlenie intracelulárnych udalostí, ktoré vznikajú pri expresii génov. Porozumenie mechanizmov cytokínmi signalizovanej transdukcie zabezpečí získanie nových cieľových molekúl na modulovanie imunitnej odpovede.

Tab. 7. Production of IgG1 and IgA by normal and genetically-engineered cows and sows (Butler, 1995).

Tab. 7. Produkcia IgG1 a IgA normálnymi a génovým inžinierstvom pripravenými kravami a prasnicami (Butler, 1995).

Normal animals Species (Ig)	Immunoglobulin Fluid conc. mg/ml	Total lactational output (immuno- globulin) (g)	Amount ^a specific anti- body lactation (gs)
Bovine (IgG1) colostrum	50.5	700	57
Bovine (IgG1) milk	0.58	3 897	39
			Total 96
Swine (IgA) milk ^b	1.88	388	3.4
Human (IgA) milk ^c	1.2	151	1.5
Genetically-engi- neered animals Species (Ig) fluid	Immunoglobulin conc. mg/ml ^d	Total lactational output (immuno- globulin (g)	Amount ^e specific anti- body lactation (gs)
Bovine (IgG1) colostrum	100	11 400	5 700
Bovine (IgG1) milk	2.9	19 485	9 742
			Total 15 442
Swine (IgA) milk	3.0	540	270

^a Based on the assumption that 1% of IgG1 or IgA has the desired specificity.

^b Based on 1.5 l collected/day for 4 months.

^c Based on a mother nursing for 6 months.

^d Based on the assumption that output can be increased when appropriate research has been conducted on the transepithelial transport of IgG1 in cows and IgA in sows.

^e Assumes 50% of secreted Ig is the product of the transgene.

V posledných rokoch sa do popredia dostáva koncept *genetickej imunizácie*, ktorý je založený na somatickom transfere a utillizuje konštrukciu génov kódujúcich antigén. DNA sa použila na expresovanie lokálne, alebo systémové a vyústila do hladín dostatočne vysokých na indukciu produkcie špecifických protilátok. Zaujímavé výsledky prináša i.v. injekcia DNA lipopolyamínového komplexu do organizmu gravidných myšiek, spojených s génovou expresiou do embryí a novorodencov. Toto sa považuje za podnet pre výskum vakcinácie novorodencov (Müller a Brem, 1996). DNA prípravky sa dajú použiť na profylaktickú vakcináciu, aj na prípravu polyklonových protilátok.

Pri *kongenitálnej imunizácii* ide o transgénnu expresiu génov kódujúcich imunoglobulín špecifický pre príslušný patogén. Ide teda o navodenie imunity bez predchádzajúcej expozície organizmu danému patogénu. Metóda sa overovala u myší pri produkcii monoklonových protilátok, ako aj u hospodárskych zvierat. Bezpochyby ide o perspektívny spôsob zabezpečovania imunity, na-

teraz však nie je rozpracovaný natoľko, aby sa mohol ihneď zaviesť do širšej používateľskej praxe.

Pod pojmom „*intracelulárna imunizácia*“ sa v súčasnosti rozumie intracelulárna expresia všetkých transgénnych produktov, ktoré inhibujú patogén v hostiteľskej bunke.

Transfer génov do zygot prostredníctvom mikroinjekcie navodí pozitívny výsledok len u 1–3 % potomstva, pričom ich integrácia do génomu hostiteľa je náhodná a nie cieľená. Jedným z prístupov získania lepších výsledkov sa črtá pri použití kvasinového arteficiálneho génu, čo sa podarilo u myšiek. Princiipiálne zlepšenie transferu génov do vyšších živočíchov však možno očakávať až po in vitro získaní ES buniek, podobne ako sa to podarilo u myši (Peterson a spol., 1997).

Introdukcija nového genetického materiálu je spojená s možným rizikom disrupcie funkcií hostiteľských buniek, na čo treba pri akomkoľvek transfere pamätať. Pre relatívne jednoduchú štruktúru génomu sú potenciálnym kandidátom pre navodenie rezistencie vírusy. Ich enormná variabilnosť životnej stratégie však neumožňuje navodenie všeobecnej rezistencie proti nim ako druhu. Transgenéza sa bude týkať rôznych fáz reprodukcie vírusu: väzby a penetrácie do hostiteľskej bunky, multiplikácie a uvoľňovania potomstva, šírenia v hostiteľskom organizme a podobne. Ich prehľad možno nájsť v práci Gavoru (1996). Ráta sa predovšetkým so stratégiami, ktoré zabránia penetrácii vírusu do bunky, pretože takto sa zabráni ich poškodeniu. Ako príklad takejto cesty možno uviesť generovanie transgénnych oviec exprimujúcich *em* gén vírusu visna (Clemens a spol., 1994).

Pokusy s navodením rezistencie transgénnou cestou sa v súčasnosti robia u myši s mnohými agensmi: chrípkovými vírusmi, retrovírusmi, mykobaktériami, leishmaniami, brucelami, salmonelami a inými. S uplatnením transgenézy v boji s nákazlivými chorobami hospodárskych zvierat sa vo väčšom rozsahu ráta na prelome tisícročia.

Literatúra

- Anderson B.E., Neuman M.A.:** Bartonella spp. as emerging human pathogens. Clin. Microb. Rev., 10, 1997, s. 203–219.
- Benson D.A., Boguski M.S., Lipman D.J., Ostell J.:** GenBank. Oxford University Press, 1997, s. 1–6.
- Bergmans A.M.C., Groothedde J.-W., Schellekens J.F.P., van Embden J.D.A., Ossewaarde J.M., Schouls L.M.:** Etiology of cat scratch disease: comparison of polymerase chain reaction detection of Bartonella (formerly Rochalimaea) and Afipia felis DNA with serology and skin tests. J. Infect. Dis., 171, 1995, s. 916–923.
- Birtles R.J., Harrison T.G., Saunders N.A., Molyneaux D.H.:** Proposals to unify the genera Grahamella and Bartonella, with descriptions of Bartonella talpae comb. nov., Bartonella taylorii sp. nov., and Bartonella doshiae sp. nov. Int. J. Syst. Bacteriol., 45, 1995, s. 1–8.
- Breiman R.F.:** Impact of technology on the emergence of infectious diseases. Epidemiol. Rev., 18, 1996, č. 1.
- Butler J.E.:** Antigen receptors, their immunomodulation and the immunoglobulin genes of cattle and swine. Livestock Prod. Sci., 42, 1995, s. 105–121.
- Von Bomhard D., Pfliegerhaer S., Mahnel H.:** Zur Epidemiologie, Klinik, Pathologie und Virologie der Katzen-Pocken-Infektion. Kleintierpraxis, 37, 1992, s. 219–230.
- Clements J.E., Wall R.J., Narayan O., Hauer D., Sheffer D., Powell A.M., Zink M.C., Rexroad C.E., Jr.:** Transgenic sheep that express the visna virus envelope gene. Threigenology, 41, 1994, s. 180.
- Cozzi E., White D.J.G.:** The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. Nature Med., 1, 1995, s. 964–966.
- DiGiacomo R.F., Hopkins S.H.:** Food animal and poultry retroviruses and human health. Vet. Clin. North Amer.: Food animal practice, 13, 1997, s. 177–190.
- Gavora J.S.:** Resistance of livestock to viruses: mechanisms and strategies for genetic engineering. Genet. Sel. Evol., 28, 1996, s. 385–414.
- Gross L.:** The role of viruses in the etiology of cancer and leukemia in animals and in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 1997, s. 4237–4238.
- Hawksworth D., Colwell R.R.:** Microbial Diversity 21: biodiversity amongst microorganisms and its relevance. Biodiversity and Conservation, 1, 1992, s. 221–226.
- Jerris R.C., Regnery R.L.:** Will the real agent of cat-scratch disease please stand up? Annu. Rev. Microbiol., 50, 1996, s. 707–725.
- Johnson E.S., Nicholson L.G., Durack D.T.:** Detection of avian antibodies to avian leucosis/sarcoma viruses (ALSV) and reticuloendotheliosis viruses (REV) in humans by ELISA. Cancer Detect. Prev., 19, 1995, s. 394–404.
- Kishi M., Nakaya T., Nakamura Y., Kakimuna M., Takahashi T.A., Sekiguchi S., Uchikawa M., Tadokoro K., Ikeda K., Ikuta K.:** Prevalence of Borna Disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from blood donors. Med. Microbiol. Immunol., 184, 1995, s. 135–138.
- Kitani T., Kuratsune, H. Fuke I., Nakamura Y., Nakaya T., Asahi S., Tobiume M., Yamaguti K., Machii T., Inagi R., Yamanishi K., Ikuta K.:** Possible correlation between Borna disease virus infection and Japanese patients with chronic fatigue syndrome. Microbiol. Immunol., 40, 1996, s. 459–462.
- Laurenčík P.:** Choroba z mačacieho poškrabania. Veterinárství, 34, 1984, s. 329.
- Lederberg J.:** Medicine, Science, Public Health Must Merge For The Greater Good. The Scientist, Sept. 1996.
- Lubon H., Paleyanda R.K., Velander W.H., Drohan W.N.:** Blood proteins from transgenic animal bioreactors. Transf. Med. Rev., 10, 1996, s. 131–143.
- Lundgren A.L., Ludwig H.:** Clinically diseased cats with nonsuppurative meningoencephalomyelitis have Borna disease virus — specific antibodies. Acta Vet. Scand., 34, 1993, s. 101–103.
- Mahnel H., Mayr A.:** Erfahrungen bei der Schutzimpfung gegen Orthopocken von Mensch und Tier mit dem Impfstamm MVA. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., August 1994, 253–256.
- Mayr A.:** Gefährdung von Mensch und Tier durch Pockeninfektion bei Katzen. Kleintierpraxis, 37, 1992, s. 369–374.
- Mayr A., Lauer J., Czerny C.-P.:** Neue Fakten über die Verbreitung von Orthopockenvirusinfektionen. Prakt. Tierarzt, 11, 1995, s. 961–967.
- Mawle A.C.:** Chronic Fatigue Syndrome. Immunol. Invest., 26, 1997, s. 269–273.
- Müller T., Hennig K., Kramer M., Czerny C.-P., Meyer H., Zeidler K.:** Seroprevalence of Orthopox virus specific antibodies in red foxes (Vulpes vulpes) in the Federal State Brandenburg, Germany. J. Wildlife Dis., 32, 1996, s. 348–353.

- Müller M., Brem G.:** Intracellular, genetic or congenital immunisation — transgenic approaches to increase disease resistance of farm animals. *J. Biotechnol.*, 44, 1996, s. 233—242.
- Nakamura I., Asahi S., Nakaya T., Bahmani M.K., Saitoh S., Yasui K., Mayama H., Hagiwara K., Ishihara Ch., Ikuta K.:** Demonstration of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells derived from domestic cats in Japan. *J. clin. Microbiol.*, 34, 1996, s. 188—191.
- Nichol S.:** Life on the edge of catastrophe. *Nature*, 284, 1996, s. 218—219.
- Von Nowotny N., Fischer O.W., Schilcher F., Schwendenwein I., Loupal G., Schwarzmann Th., Meyer J., Hermanns W.:** Pockenvirusinfektionen bei Hauskatzen: klinische, pathohistologische, virologische und epizootologische Untersuchungen. *Wien. Tierärztl. Mschr.*, 81, 1994, s. 362—369.
- Peterson K.R., Clegg C.H., Qiliang L., Stamatoyannopoulos G.:** Production of transgenic mice with yeast artificial chromosomes. *TIG*, 1997, s. 61—66.
- Pia Pini:** First isolation of Borna disease virus in affective disorder. *Lancet*, 348, 1996, s. 256.
- Regenery R.L., Anderson B.E., Clarridge J.E.III, Rodrigues-Barradas, M.C., Jones D.C., Carr J.H.:** Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immuno-deficiency virus-positive patient. *J. clin. Microbiol.*, 30, 1992, s. 265—274.
- Relman D.A., Loutit J.S., Schmidt T.M., Falkow S., Tompkins L.S.:** The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. *New Engl. J. Med.*, 323, 1990, s. 1573—1580.
- Rott R., Herzog S., Fleischer B., Winokur A., Amsterdam J., Dyson W., Koprowski H.:** Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patient with psychiatric disorders. *Science*, 228, 1985, s. 755—756.
- Service R.F.:** Microbiologists Explore Life's Rich, Hidden Kingdoms. *Science*, 275, 1997, s. 1740—1742.
- Schwartzman W.M.D.:** *Bartonella* (*Rochalimaea*) infections: Beyond Cat Scratch. *Ann. Rev. Med.*, 47, 1996, s. 355—364.
- Taylor G.P.:** The Epidemiology of HTLV-I in Europe. *J. Acquir. Immune Deficiency Syndr. Human Retrovirol.*, 13, 1996, Suppl. 1, s. S8—S14.
- Urnovitz H.B., Murphy W.H.:** Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, Jan. 1996, s. 72—99.
- Velander W.H., Lubon H., Drohan W.N.:** Transgenic Livestock as Drug Factories. *Sci. Amer.*, January 1997, s. 70—73.
- Welch D.F., Pickett D.A., Slater L.N., Steigerwalt A.G., Brenner D.J.:** *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J. clin. Microbiol.*, 30, 1991, s. 275—280.
- Wild Ch.P., Kleihues P.:** Etiology of cancer in humans and animals. *Exp. Toxic. Pathol.*, 48, 1996, s. 95—100.
- Wilkinson M., Grover M.J.:** Climate change and the threat from infection. *Trends Microbiol.*, 4, 1996, s. 340—341.
- Wolska A.:** Human and bovine leukaemias. *Lancet*, 1, 1968, s. 115—125.

Do redakcie došlo 8.6.1998.

PREDSŤAVUJEME NOVÉ KNIHY

David R.B. (Ed.): Child and Adolescent Neurology. Mosby's Neurology/Psychiatry Access Series.

St. Louis—Baltimore—Boston—Carlsbad—Chicago—Minneapolis—New York—Philadelphia—Portland—London—Milan—Sydney—Tokyo—Toronto, Mosby 1998, tabulky a čiernobiele obrázky, 640 strán.

V úvode k predstaveniu tejto knihy treba povedať, že opäť ide o Mosby sériu so všetkými obsahovými formálnymi prvkami, ktoré sme už uviedli. Kniha je dokumentovaná čiernobielymi fotografiami na úrovni, ktorá čitateľa zaskočí. Fotografie neurologického vyšetrenia dieťaťa majú okrem samozrejmej odbornej informácie pozitívnu až umeleckú hodnotu. Dokumentujú dieťa ako osobnosť, a to samozrejme v mnohých prípadoch aj dieťa ťažko neurologicky poškodené. Aj táto črta knihy, dokresluje jej informačnú hodnotu.

Kniha je rozdelená do troch častí: pediatrická neurológia, hodnotenie, všeobecné choroby a poškodenia v detskej pediatrii a neurologické ochorenia v pediatrii.

V prvej kapitole autori začínajú neurologickou anamnézou, vyšetrením dieťaťa (novorodenec, mladšie a staršie dieťa), neurologické laboratorné vyšetrovacie techniky, EEG, elektrodiagnostika motorickej jednotky, senzorický systém, neurozobrazovacie techniky.

V druhej kapitole sú zahrnuté časti ako sú toxické a metabolické encefalopatie, traumatické encefalopatie, epilepsia, poruchy pohybu, infekcie CNS, cievne poruchy, vrodené poruchy metabolizmu, neoplastické choroby, neuromuskulárne choroby, vrodené malformácie CNS, poruchy motorických funkcií, poruchy vyšších kôrových funkcií u detí predškolského a školského veku.

V tretej časti je opísaná kóma, bolesť hlavy, febrilné kŕče, hyperaktívne dieťa, poruchy spánku, apnoický syndróm.

Autori v celom diele využívajú množstvo didakticky veľmi efektívnych prvkov, ktoré sú polygraficky vynikajúco vpracované do textu v podobe vybraných informácií, odporúčaní, poznámok, liečebných schém a podobne. Autori do knihy vložili viac dotazníkov, ktoré možno využívať pri použití odporúčaných algoritmov vyšetrenia dieťaťa. V knihe nechýba odporúčaná literatúra a podrobný vecný index.

Kniha svojím obsahom, modernou úpravou a vysokou didaktickou hodnotou upúta každého lekára a každý neurológ, obzvlášť detský neurológ, ale iste aj detský psychiater, ju iste bude chcieť mať vo svojej knižnici. Kniha Mosby série sú pre vysoký obsahový a didaktický prínos vhodné aj pre študentov medicíny.

M. Bernadič