

Bierna i czynna odporność przeciw chorobom zakaźnym u oseska do okresu okołoodsadzeniowego

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSAK

Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Truszczyński M., Pejsak Z.

Passive and active immunity against infectious diseases of suckling until weaning

Summary

Pre-weaning mortality in domestic animals results in a significant loss in animal production. Immunizing pregnant dams before parturition is practiced in order to prevent or decrease losses from various threatening diseases. The transfer of maternal immunity to offspring depends on the type of animal species and may occur via the placenta and colostrum or only through colostrum. Maternal, passive immunity of sucklings lasts for several weeks only and decreases in time, therefore young animals must be vaccinated in order to be protected against infectious diseases. Maternal antibodies present in suckling block antigenic epitopes of the vaccine antigens and interfere with their efficacy and, thus, the appropriate time for vaccinating is not easy to determine. It should occur early in the process of maturation, yet not when the level of maternal antibodies is very high in order to facilitate minimizing the immunological window (also known as the window of susceptibility) which exists between decreased maternal immunity and the inefficacy of post-vaccine protection. Maternal antibodies do not interfere with the activity of cellular immunity. In the case of humeral immunity the priming of B lymphocytes, which gain immunological memory, occurs despite the blocking of epitopes and so the ensuing vaccine leads to a more intensive production of antibodies and a higher activity of T lymphocytes. Additionally, the appropriate choice of adjuvant in inactivated vaccines is crucial for the immunogenic effect of early vaccination in offspring.

Keywords: neonates, maternal antibodies, vaccine response

Okres od urodzenia do odłączenia od karmiącej matki cechuje się szczególnie dużą śmiertelnością zwierząt gospodarskich. Przykładowo, ginie wtedy średnio ponad 10% nowo narodzonych prosiąt (1). Główną przyczyną są choroby bakteryjne (m.in. kolidobakterioza, salmonelloza, martwicowe zapalenie jelit, wywołane przez *Clostridium perfringens*), jak również wirusowe (m.in. choroba Aujeszky'ego, zespół rozrodco-oddechowy – PRRS, wirusowe zapalenie żołądka i jelit – TGE). Analogicznie jest w odniesieniu do cieląt i jagniąt. Szczególne znaczenie w powodowaniu zachorowań mają drobnoustroje warunkowo chorobotwórcze i sprzyjające rozwojowi infekcji niedobory naturalnej oraz swoistej odporności.

Mimo że u szeregu gatunków ssaków wykazano zdolność do stymulowanej antygenem odpowiedzi immunologicznej już w życiu płodowym, w tym u świń od 70. dnia życia płodowego (12), a synteza immunoglobuliny G (IgG) ma miejsce od 7. dnia życia prosięcia (4, 6), to jednak skuteczność tego rodzaju odporności czynnej jest niewystarczająca do zapewnienia ochrony przeciw większości chorób zakaźnych. Osiągnięcie dojrzałości systemu immunologicznego nastę-

puje w przypadku prosiąt w okresie okołoodsadzeniowym (9). Podobnie jest u innych gatunków ssaków.

W związku z powyższym, w celu zapobiegania chorobom zakaźnym osesków od szeregu lat powszechne zastosowanie znajduje uodpornianie ciężarnych samic przeciw ważniejszym chorobom zakaźnym potomstwa. Istotne znaczenie posiada jakość szczepionek (13, 14). Dane na temat przekazywania od matki do płodu i/lub noworodka immunoglobulin u niektórych gatunków ssaków przedstawia tabela 1.

Transfer do płodu u człowieka i naczelnych dotyczy IgG, lecz nie IgM, IgA lub IgE. U psów i kotów przez łożysko do płodu przenika 5-10% IgG, a pozostałe trafiają do osesków za pośrednictwem siary. W pierwszych godzinach życia, kiedy enzymy noworodka nie wykazują proteolitycznej aktywności, nieuszkodzone Ig docierają do jelita cienkiego, zwłaszcza jelita biodrowego, gdzie przenikają drogą pino-cytozy do enterocytów, skąd przechodzą do naczyń krwionośnych jelitowych, a następnie systemowych. Przeciwciała te określa się jako matczyne (maternalne – Mat.Ab) lub siarowe. Okres przepuszczalności dla Ig błony śluzowej jelit zależy od gatunku zwierzęcia

Tab. 1. Przekazywanie do płodu i/lub noworodka immunoglobulin (Ig) przez łożysko i/lub za pośrednictwem siary (wg 3, zmodyfikowana)

Gatunek zwierzęcia	Rodzaj łożyska	Przenikanie Ig przez łożysko	Przekazywanie oseskowi za pośrednictwem siary
Świnia, koń	epiteliochorialne	0	+++
Krowa i inne przeżuwacze	syndesmochorialne	0	+++
Pies, kot	endoteliochorialne	+	+++
Człowiek i inne naczelne	hemochorialne	++	+
Mysz, szczur i inne gryzonie	hemendotelialne	+++	+

Objaśnienia: 0 – brak przenikania Ig; zależne od liczby + zwiększające się przekazywanie płodowi/oseskowi Ig

oraz rodzaju klasy Ig. Na ogół najintensywniejsze przechodzenie Mat.Ab z jelit do krwi następuje bezpośrednio po urodzeniu i utrzymuje się przy stałym spadku przenikania przez błonę śluzową do 24 względnie 32 godzin po urodzeniu (3, 10). Przy różnicach wśród osobników miotu, a też między miotami najwyższy poziom Ig w krwi u prosiąt, szczeniąt, kociąt ma miejsce po 36-48 godzinach po urodzeniu. Od tego momentu zaczyna się stopniowy spadek Mat.Ab. Poziom ich osiąga 1-3% ich pierwotnej wartości po 60 dniach u prosiąt, po 40 dniach u jagniąt, po 100 dniach u cieląt, po 115 dniach u źrebiąt, po 30 dniach u szczeniąt i kociąt (3).

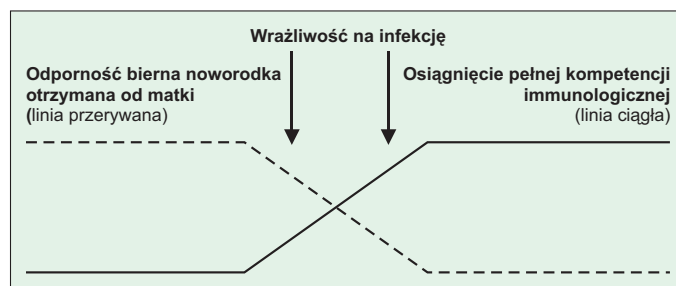
Niezależnie od przedstawionych danych, długość utrzymywania się u noworodka odporności matczynej (maternal immunity) jest trudna do ścisłego określenia. Waha się bowiem zależnie od szeregu czynników, a głównie od stężenia Ig w sianie, ilości jej pobrania przez oseska w okresie wchłaniania przez błonę śluzową przewodu pokarmowego oraz gatunku zwierzęcia. W przypadku panleukopenii kociąt 80% nabytej od matki ochrony przed infekcją utrzymuje się do 2 tygodni, licząc od pobrania siary, a 40% nieco powyżej 6 tygodni. Zanik do 10% pierwotnej wartości następuje po 14 tygodniach (5). Analogiczne, ale nie identyczne dane odnoszą się do innych chorób, w tym o różniącej się patogenezie i występujących u innych gatunków zwierząt. Przykładowo, w przypadku wywołanego przez koronawirus zakaźnego zapalenia żołądka i jelit (TGE) ochrona przed zakażeniem i chorobą bardziej zależy nie od systemowej, a od miejscowej odporności, występującej w obrębie przewodu pokarmowego. Związana jest ona z IgA, które, łącząc się z enterocytami, neutralizują znajdujący się tam wirus. Przeciwciała wymienionej klasy występują nie tylko w sianie, ale też w mleku (odporność laktogenna) (2), co zapewnia miejscową, w jelitach występującą ochronę do odsadzenia oseska od matki.

Uogólniając pogląd co do długości utrzymywania się u oseska biernej systemowej odporności matczynej można zakładać, że jej zanikanie następuje po około 2-6 tygodniach od pobrania siary. Wtedy młody osob-

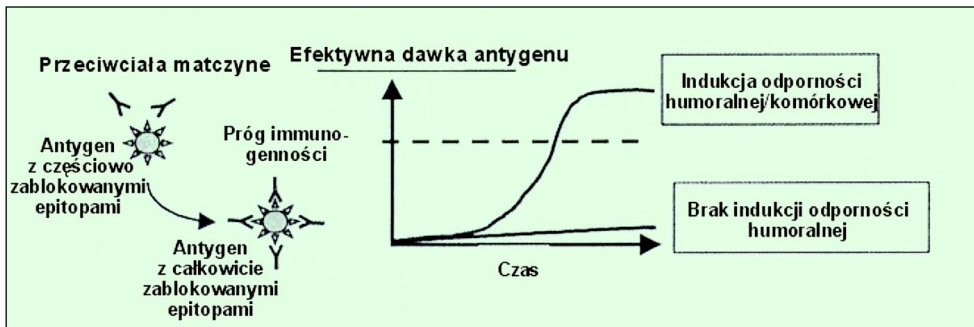
nik zaczyna dysponować w znacznym stopniu dojrzałym układem immunologicznym. Wskazuje to na możliwość skutecznego, czynnego uodporniania przy zastosowaniu szczepionki. Uzyskana odporność utrzymuje się, zależnie od choroby i rodzaju szczepionki, kilka do kilkunastu miesięcy, a niekiedy do około 1 roku. Doszczepianie, np. bydła, koni, psów i kotów znacznie ją przedłuża. Istnieją jednak pewne trudności w wyborze takiego momentu do podania szczepionki, by czas, kiedy kończy się skuteczność matczynej odporności, a jeszcze nie została wytworzona przez młody organizm odporność czynna skutecznie chroniąca przed chorobą zakaźną, był możliwie najkrótszy. Okres ten przedstawia ryc. 1.

W związku z uzasadnionym dążeniem do maksymalnego ograniczenia okresu wrażliwości na infekcję (ryc. 1) konieczne jest podanie młodemu zwierzęciu możliwie wcześnie szczepionki. Powinno to mieć miejsce wtedy, kiedy w jego organizmie występują jeszcze w znacznym stężeniu przeciwciała matczyne (8, 12). Jak jednak wynika z przeglądów piśmiennictwa (12), następuje w takiej sytuacji neutralizacja przez przeciwciała antygenów uodporniających w wyniku blokowania ich epitopów, programujących komórki immunokompetentne, zwłaszcza w odniesieniu do odporności humoralnej (limfocyty B). Ilustruje to ryc. 2.

Skala blokady epitopów zależy od stosunku między ilością antygeny szczepionkowego a mianem przeciwciał matczynych. Nie dotyczy to lub dotyczy w znacznie mniejszym stopniu limfocytów T, odpowiedzialnych za poziom odporności komórkowej, do których wprowadzana jest swoista pamięć immunologiczna (priming) niezależnie od obecności przeciwciał matczynych (12). W przypadku aplikowania dużej dawki antygeny szczepionkowego nie wszystkie jego epitopy ulegną zablokowaniu i wtedy możliwe jest uzyskanie efektu odpornościowego również w odniesieniu do limfocytów B. Jednak zwiększa to koszt szczepień i ma zastosowanie raczej u niemowląt, a nie osesków zwierząt domowych (12).



Ryc. 1. Charakterystyka poziomu odporności noworodka przeciw chorobie zakaźnej. W czasie określonym strzałkami ani poziom przeciwciał matczynych, ani też aktywnie przez młody organizm wytwarzana odporność nie są wystarczająco wysokie, by zapobiec infekcji. Okres ten określany jest jako „okno immunologiczne” (czyli okno wrażliwości) (wg 8, zmodyfikowana)



Ryc. 2. Wpływ stosunku przeciwciał matczynych u noworodka do ilości antygeny szczepionkowego na kształtowanie się czynnej odporności humoralnej i komórkowej (wg 12, zmodyfikowana)

W procesie uodporniania młodego zwierzęcia istotne znaczenie wydaje się mieć wspomniane wcześniej zjawisko wprowadzania pamięci immunologicznej przez antygeny szczepionki do immunokompetentnych limfocytów, mimo wysokiego poziomu przeciwciał matczynych. Wtedy bowiem następne szczepienie, wykonane po upływie kilkunastu dni, wyzwała wyższy poziom odporności przeciwzakaźnej niż gdyby szczepionkę podano po raz pierwszy, w terminie późniejszym, to jest u zwierząt ze znacznie niższym poziomem przeciwciał matczynych i z już bardziej dojrzałym systemem odpornościowym. Dodatkowo szczepienie osesków, mimo wysokiego poziomu przeciwciał matczynych, aktywizuje u nich, jak wspomniano, odporność komórkową. Wyłania się zatem pytanie, czy w związku z tym wskazane jest przesunięcie szczepień czynnych na wcześniejsze niż obecnie zalecane okresy życia młodego organizmu, to jest kiedy poziom przeciwciał matczynych jest wysoki, a system odpornościowy niedojrzały. Przedstawione wyżej dane przemawiają za takim rozwiązaniem, po pierwsze, dla-

bowiem mimo obecności przeciwciał matczynych swoistych dla antygenów *Mycoplasma hyopneumoniae*, uzyskano po dwukrotnym podaniu szczepionki wysokiego poziomu odporności przeciwzakaźnej (7).

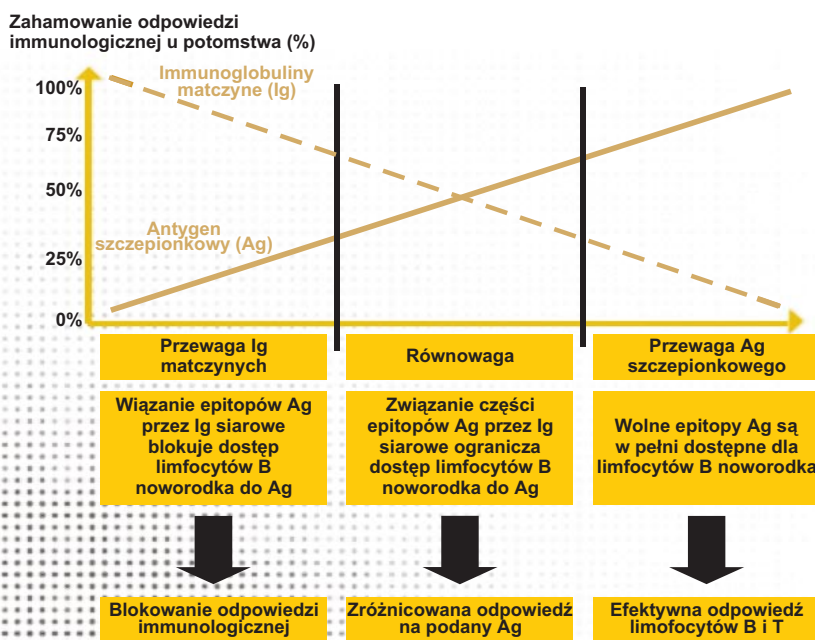
Zależność między poziomem odporności biernej a efektami podania różnych dawek antygeny szczepionkowego zaprezentowano na rycinie 3.

Sposobem „ominięcia” przeciwciał matczynych przez podawane noworodkom antygeny szczepionkowe jest aplikacja szczepionki nie parenteralnie, ale na powierzchnię błony śluzowej (doustnie lub donosowo) i indukowanie tym sposobem odporności czynnej błon śluzowych (mucosal immunity). W związku z tym, że u noworodków i młodych organizmów koncentracja Mat.Ab na powierzchni błon śluzowych jest istotnie niższa niż w płynach ustrojowych, a odpowiedź na podany na błony śluzowe antygen sprawna, istnieją duże szanse uzyskania, mimo siarowej odporności, pożądanej miejscowej ochrony przed infekcją. Skuteczność takiego postępowania wykazano, między innymi, przy szczepieniach prosiąt przeciwko chorobie

Aujeszki’ego, w tym przypadku, szczepionki aplikowanej na błonę śluzową nosa prosiąt (15).

W opracowywaniu i stosowaniu programów szczepień w okresie neonatalnym psów, kotów, zwierząt dużych (świń, bydła, koni) należy jednak wykluczyć, czas kiedy Mat.Ab występują w bardzo wysokim stężeniu, co dotyczy kilku pierwszych dni życia (ryc. 3). Jeżeli stosowane są szczepionki inaktywowane, to dodatkowo niezbędny jest wybór odpowiednich adiuwantów, warunkujących wysoką skuteczność (11).

Wykonane na oseskach mysich zawierających matczyne przeciwciała badania, mające na celu wywołanie u nich aktywnej odporności przeciwzakaźnej wskazują, że o ile stosowane szczepionki zawierają odpowiednie adiuwanty, jak $AL(OH)_3$ lub ISCOM, to uzyskuje się wysoki poziom odporności poszczepiennej. Analogicznie przedstawia się spr-



Ryc. 3. Zróżnicowana, w zależności od odporności biernej, odpowiedź immunologiczna immunizowanych noworodków (wg 11, zmodyfikowana)

Tab. 2. Właściwości uodporniające kilku antygenów szczepionkowych u noworodków (wg 8, zmodyfikowana)

Rodzaj antygeny szczepionkowego	Gatunek noworodka	Wynik
Herpes Equi 2 wirus	10-dniowe źrebięta	Wytworzona odporność
Parwovirus	3-tygodniowe szczenięta	Wysoki poziom przeciwciał HI
Wirus nosówki	1-dniowe szczenięta	Wytworzona odporność
Rotawirus	2-dniowe jagnięta	Odpowiedź immunologiczna

wa u psów, koni i owiec (8). W tabeli 2 przedstawiono kilka antygenów szczepionkowych, z uwzględnieniem gatunku zwierzęcia i wieku szczepienia, które wyzwołyły odporność czynną u noworodków (8).

Reasumując, należy podkreślić, że możliwie wczesne stosowanie u osesków szczepionek, mimo występowania przeciwciał matczynych, nawet w znacznym stężeniu, należy uznać za wskazane. Powoduje bowiem maksymalnie zawężenie „okna immunologicznego”, czyli okna wrażliwości i sprzyja ciągłości ochrony przeciwzakaźnej w okresie okołoodsadzeniowym. Tym samym przeciwdziała infekcjom i chorobom zakaźnym tego okresu. Jest jednak skuteczne tylko wtedy, jeżeli szczepionka podawana jest co najmniej dwukrotnie.

Piśmiennictwo

1. Anon.: Meat and Livestock Commission. Pig Year-book 2001, Milton Keynes, UK.

- Bohl E. H., Saif L. J.: Passive immunity against enteric viral infections of piglets, [w:] The Mucosal Immune System. Proceedings of a seminar in the EEC programme coordination of agricultural research on protection of the young animal against perinatal diseases. Bristol, UK, September 9-11, 1980 (Ed. F. J. Bourne). Martinus Nijhoff Publishers. The Hague 1981, s. 259-282.
- Chappuis C.: Neonatal immunity and immunisation in early age: lesson from veterinary medicine. *Vaccine* 1998, 16, 1468-1472.
- Drew M. D., Owens B. D.: The provision of passive immunity to colostrums-deprived piglets by bovine or porcine serum immunoglobulins. *Can. J. Anim. Sci.* 1988, 68, 1277-1284.
- Gillespie J. H., Scott F. W.: Feline viral infections. *Adv. Vet. Sci.* 1973, 17, 163-200.
- Klobasa F., Werhahn E., Butler J. E.: Regulation of humoral immunity in the piglet by immunoglobulins of maternal origin. *Res. Vet. Sci.* 1981, 31, 195-206.
- Martelli P., Terreni M., Guazetti S., Cavirani S.: Antibody response to *Mycoplasma hyopneumoniae* infection in vaccinated pigs with or without maternal antibodies induced by sow vaccination. *J. Vet. Med. B.* 2006, 53, 229-233.
- Morein B., Abusugra I., Blomqvist G.: Immunity in neonates. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2002, 87, 207-213.
- Rooke J. A., Bland I. M.: The acquisition of immunity in the new-born piglet. *Livestock Prod. Sci.* 2002, 78, 13-23.
- Schultz R. D.: Transfer of humoral and cellular immunity through colostrums. *Merial Europ. Vaccinology Symp. Abstr Book – A comparative approach to early life vaccination, Athens, Greece 2-4.11.2006*, s. 55.
- Siegrist C.-A.: Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 2003, 21, 3406-3412.
- Siegrist C.-A.: Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001, 19, 3331-3346.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Czynniki chorobotwórczości bakterii a skuteczność szczepionek dla świń. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 493-497.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Szczepionki nowej generacji. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 855-859.
- Zuffa A.: Induction of biological protection in pigs against infection with Aujeszky disease virus by vaccination with large doses of live or inactivated vaccines. *Vet. Med. Praha* 1986, 31, 83-94.

Adres autora: prof. dr hab. Marian Truszczyński, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: mtruszcz@piwet.pulawy.pl