

Immunosupresja jako przyczyna chorób świń o etiologii wieloczynnikowej

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSAK

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

Truszczyński M., Pejsak Z.

Immunosuppression as the cause of swine diseases of multifactorial etiology

Summary

After presenting the definition of immunosuppression the paper concentrates on the immunosuppressive properties of porcine circovirus type 2 (PCV2). Its role in the etiology of the post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) and the other porcine circovirus diseases (PCVD) is characterized, indicating that following the immunosuppressive action of PCV2 facultatively pathogenic microorganisms join the etiology of the disease syndrome which becomes multifactorial. The lymphocytopenia resulting from PCV2 infection is particularly manifest among the B lymphocytes, followed by the T lymphocytes. In vivo analyses have shown that PCV2 is most frequently associated with monocytes, macrophages and dendritic cells (DC). PCV2 infection of macrophages and DCs is the key factor determining the consequences for immune defense competence. The differences between conventional DCs (cDCs) and plasmacytoid DCs (pDCs) are mentioned. The term cDCs defines cells with antigen presenting functions and the term pDCs represents the interferon, type 1 producing cells. Examples of immunosuppressive action of other pathogens have been presented. Classical swine fever virus inhibits the interferon production in the infected DCs. In addition it causes leucopenia. These changes enable opportunistic *Pasteurella multocida* and *Streptococcus* sp. strains to cause septicemia in the infected pigs. Immunosuppressive action of pseudorabies virus is mentioned resulting in secondary infection by other species of viruses or bacteria. Moreover, as presented in the paper, porcine reproductive and respiratory syndrome virus demonstrates immunosuppressive properties.

Keywords: immunosuppression, swine, PCV2

Zgodnie z definicją (12), immunosupresja to stan osłabionej lub zahamowanej odpowiedzi immunologicznej. Wywołuje ją: usunięcie chirurgicznie niektórych narządów limfatycznych lub napromieniowanie zwierzęcia względnie człowieka promieniami jonizującymi. W dziedzinie tej mają swój udział również leki immunosupresyjne (np. glikokortykosteroidy) i przeciwciała zaburzające działanie limfocytów. Wymienione zabiegi stosowane są w transplantologii (12).

Koncentrując się na omawianiu immunosupresji wywołanej przez chorobotwórcze drobnoustroje należy podkreślić, że proces ten odnosi się w pierwszym rzędzie do odpowiedzi nieswoistej zwierzęcia na infekcję, dziedzicznej z pokolenia na pokolenie, zwaną też odpornością wrodzoną. Immunosupresja odgrywa również rolę w kształtowaniu się nabywanej odpowiedzi swoistej komórek układu odpornościowego na prezentowane im antygeny określonego drobnoustroju. Immunosupresję powodują niektóre wirusy lub bakterie, umożliwiające dołączanie się do wywołanego przez nie pierwotnego zakażenia drobnoustrojów o niskiej chorobotwórczości, zwanych wa-

runkowo chorobotwórczymi lub oportunistycznymi. Te bez udziału tych pierwszych nie wywoływałyby, mimo występowania w organizmie, objawów chorobowych. Natomiast dołączając się do wymienionej infekcji pierwotnej, stanowią dodatkowy element w rozwoju chorób o etiologii wieloczynnikowej. Przykładem z obszaru medycyny jest nabyty niedobór immunologiczny (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), wywołany przez należący do *Retroviridae* wirus niedoboru immunologicznego człowieka (Human Immunodeficiency Virus, HIV). Posiada on zdolność niszczenia limfocytów T i innych komórek układu limfatycznego. Efektem jest osłabienie zwłaszcza odporności komórkowej, a skutkiem – wystąpienie dodatkowych zakażeń wywołanych przez drobnoustroje warunkowo chorobotwórcze, czyli zespołu chorobowego o etiologii wieloczynnikowej (14).

W medycynie weterynaryjnej analogicznym typowym przykładem immunosupresji, wywołanej pierwotnie przez czynnik wirusowy, jest zakaźne zapalenie bursy Fabrycjusza, zwane też chorobą Gumboro. W języku angielskim określane jest jako infectious bursal

disease, IBD, a wywołujący je wirus jako IBDV; zaliczany jest on do rodzaju *Avibirnavirus*, rodziny *Birnaviridae*. Bliższe dane na temat IBD przedstawiono w zbiorze publikacji odośnej konferencji (1). W wyniku zakażenia przez IBDV ma miejsce zanik limfocytów B bursy Fabrycjusza oraz w innych tkankach limfoidalnych. W trakcie immunosupresji odporności humoralnej osłabieniu ulega także odpowiedź komórkowa. Wtedy ptaki stają się wysoce podatne na infekcje wtórne, wywołane przez drobnoustroje oportunistyczne, współuczestniczące w etiologii wymienionej choroby (2). Bliższe dane na ten temat przedstawił Vainio (29).

Powyższe informacje stanowią wstęp do tematu niniejszego artykułu przeglądowego, którego celem jest przedstawienie roli pierwotnych infekcji wirusowych świń, a zwłaszcza cirkowirusa świń typu 2 (Porcine Circovirus Type 2, PCV2), w wywoływaniu immunosupresji u tego gatunku, z konsekwencją rozwoju zespołów chorobowych czyli syndromów o etiologii wieloczynnikowej. Wtedy w rozwoju choroby i pojawieniu się objawów klinicznych, oprócz PCV2, biorą udział, z powodu obniżonej odporności naturalnej, również inne gatunki drobnoustrojów, z reguły o niskiej chorobotwórczości (27, 28). Uzasadnieniem do podjęcia tej problematyki jest, obok względów poznawczych, coraz częstsze stwierdzanie tego typu schorzeń, zwłaszcza w wielkostadnym chowie świń, w porównaniu do chorób wywołanych przez jeden czynnik etiologiczny, jak np. wirus klasycznego pomoru świń lub wirus pryszczycy. W określonym zakresie jako główny temat wybrano etiologię i patogenezę poodsadzeniowego, wielonarządowego zespołu wyniszczającego (Porcine Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome, PMWS).

Cirkowirus świń typu 2 w trakcie wywoływania PMWS i kilku innych schorzeń świń (27, 28), co określa się wspólną nazwą cirkowirusowych chorób świń (Porcine Circovirus Diseases, PCVD) (20), powoduje zaburzenia immunopatologiczne, które umożliwiają włączenie się do procesu chorobowego drobnoustrojów oportunistycznych. Dodać należy, że nie wszystkie szczepy PCV2 wywołują w wyniku zakażenia doświadczalnego kliniczną postać PMWS (27), a do pojawienia się objawów chorobowych mogą przyczynić się, między innymi: parwowirus świński (PPV), wirus zespołu rozrodczo-oddechowego świń (PRRS) czy *Mycoplasma hyopneumoniae* (27). Na tej podstawie można wnosić, że również one, wspomagając szczepy PCV2 o niższej zjadliwości, powodują obniżenie poziomu odporności wrodzonej, czyli immunosupresję umożliwiającą rozwój klinicznej postaci zespołu chorobowego – bądź PMWS, bądź też innych schorzeń zaliczanych podobnie jak PMWS do PCVD. Z przypadków terenowych, w których rozpoznano PMWS, oprócz PCV2 izolowano też inne gatunki drobnoustrojów (27). Jednak za wiodącym znaczeniem PCV2 w etiologii PMWS przemawia niemożność wywoła-

nia choroby u świń bez jego pierwotnego udziału oraz u świń swoiście przeciw temu wirusowi uodpornionych (27). Wzmacnia to przekonanie, że PMWS jest skutkiem immunosupresji wywołanej przede wszystkim przez PCV2 (11, 15, 21).

Limfocytopenia będąca następstwem infekcji PCV2, stanowiąc wyraz obniżania się odporności wrodzonej, jest wykrywalna bezpośrednio przed wystąpieniem objawów chorobowych PCVD, w tym zwłaszcza PMWS (17). Manifestuje się ona w większym stopniu w odniesieniu do limfocytów B niż limfocytów T, których spadek też ma miejsce. Badania *in vivo* wykazały dodatkowo, że PCV2 najczęściej występuje w monocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych (DC) (17). Oprócz tego stałego powiązania z szpikopochodnymi monocytarnymi komórkami (myelomonocytic cells) antygeny PCV2 lub jego DNA są niekiedy stwierdzane w komórkach endotelialnych i epitelialnych (17). Analizy *in vitro* potwierdziły predylekcję PCV2 do mielomonocytów. Wykazano, że replikacja wirusa w komórkach dendrytycznych jest w znacznym stopniu ograniczona, a wirus może przeżyć nie ulegając degradacji przez kilka tygodni. Procesy replikacji i degradacji wirusa pozostają w równowadze (17). Jednak mimo obecności wirusa w DC komórki te zachowują zdolność prezentowania antygenów wirusowych, w tym PCV2, lub bakteryjnych wobec limfocytów T (17). Tłumaczy to utrzymującą się zdolność swoistego uodporniania takich świń przeciw różnym patogenom. Natomiast upośledzona wydaje się zdolność zakażonych przez PCV2 DC do rozpoznawania zagrożeń wyrażających się infekcją wywołaną przez inne drobnoustroje, co związane jest z zaburzeniami prawidłowego funkcjonowania receptorów typu toll-like (17).

W świetle przedstawionych danych zakażenie przez PCV2, zwłaszcza komórek dendrytycznych, jest kluczem determinującym obniżanie się wrodzonej obrony immunologicznej, pogłębione uszkodzeniem i zanikiem tkanki limfoidalnej, w tym niszczeniem limfocytów w węzłach chłonnych, w krwi obwodowej, migdałkach, śledzionie. Jak wynika z danych Kekarainen i wsp. (15), pod wpływem PCV2 następuje też spadek produkcji cytokin w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) i narządach limfatycznych oraz interferonu. Dane te (15), podobnie jak poprzednio wymienione, również wskazują, że infekcja wywołana przez PCV2 przyczynia się do rozwoju immunosupresji. Dodatkowo PCV2 ogranicza lub pozbawia funkcji ochronnych makrofagi w pęcherzykach płucnych (Alveolar Macrophages, AM). Te ostatnie są istotne w przeciwdziałaniu procesom chorobowym, w których uczestniczą obok PCV2 drobnoustroje oportunistyczne jak paciorkowce czy pasterele. W wyniku immunosupresji wywołanej przez PCV2 następuje zatem w płucach pogłębienie procesu chorobowego, stwierdzanego w terenowych przypadkach PMWS. Na tej samej zasadzie

dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego w całym organizmie w wyniku znoszenia przez PCV2 funkcji ochronnych monocytów i DC krwi obwodowej, o czym była mowa wcześniej (5). W konsekwencji otwiera się droga dla wtórnych zakażeń obecnymi w organizmie świni, dotąd nie ujawniającymi swej chorobotwórczości, drobnoustrojami oportunistycznymi (18).

Ogłoszone ostatnio, bo w 2009 r., artykuły przeglądowe McCullougha i wsp. (16) oraz Summerfielda i wsp. (23), odnoszące się w znacznym zakresie do świni, potwierdziły, że rodzina komórek dendrytycznych (DCs) reprezentuje decydujący element obrony przeciw infekcji. Ich skuteczność zależy od zjadliwości zakażającego drobnoustroju. Różnią się też między sobą w swych właściwościach ochronnych w odniesieniu do czynnika zakażającego o tej samej zjadliwości, tworząc populacje mniej lub bardziej efektywne. Generalnie DCs dzielą się na dwie główne podgrupy: konwencjonalną, określaną symbolem cDC i plazmatoidalną o symbolu pDC. Główną funkcją pierwszej jest prezentacja antygenów wobec komórek B i T, zapewniających, odpowiednio, swoistą odporność humoralną lub komórkową. Jednak do prawidłowego funkcjonowania potrzebują stymulacji cytokinami wytwarzanymi przez DC z podgrupy drugiej. Dendrocyty drugiej podgrupy wytwarzają interferon, w związku z czym nazywane są też komórkami naturalnie produkującymi interferon typ 1 (α i β) (Natural Interferon Producing Cells, NIPCs lub Interferon Producing Cells, IPCs). Jak wykazali Vincent i wsp. (30) oraz McCullough i wsp. (16), zakażenie ich przez PCV2 powoduje zahamowanie produkcji interferonu i czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor, TNF). Skutkiem tego jest zablokowanie sygnału dojrzewania właściwej populacji komórek prezentujących antygen. W konsekwencji, mimo że konwencjonalne DC zachowują zdolność do rozpoznawania i prezentacji antygenów, inicjacja wtórnej, specyficznej odpowiedzi immunologicznej zostaje zakłócona. Z uwagi na to, że NIPCs są też głównym źródłem innych niż interferony cytokin o aktywności immunologicznej, ograniczanie przez PCV2 ich funkcji bierze udział w stwierdzanym spadku odporności naturalnej (30).

Przedstawiony proces obniżania poziomu odporności wrodzonej przeciw infekcji, czyli rozwoju immunosupresji wywołanej przez PCV2 może mieć miejsce, przy pewnych różnicach szczegółowych, również w trakcie innych infekcji. Są nimi, między innymi: klasyczny pomór świni (Classical Swine Fever, CSF) i zespół rozrodzo-oddechowy świni (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome, PRRS) (23) oraz choroba Aujeszky'ego czyli wścieklizna rzekoma (Pseudorabies, PR) (3).

Wirus CSF hamuje zdolność DC do syntezy IFN typu 1 (19). Obniżenie komórkowej odporności wrodzonej związane jest też z wywołaną przez CSFV leukopenią. Skutkiem jest częste dołączanie się do infekcji

wirusowej ogólnego zakażenia krwi przez oportunistyczne szczepy *Pasteurella multocida* lub *Streptococcus sp.*, które bez wywołanej immunosupresji, występując w organizmie nie wykazywałyby właściwości chorobowych.

Izolacja, zwłaszcza z płuc świń padłych z powodu PR, bakterii lub mykoplazm wskazuje na obniżającą odporność naturalną działanie wirusa PR (PRV) (7). Brak jednak prac doświadczalnych z użyciem świń, które by to potwierdzały. W modelu na myszach, a zwłaszcza badanych *in vitro* ich splenocytach i limfocytach wykazano, że komórki te w obecności wirusa nie podlegały proliferacji, co zdaniem autorów wspierałoby przypuszczenie o immunosupresyjnych właściwościach PRV (24).

Immunosupresyjne działanie PRRSV polega na obniżeniu się liczby makrofagów i monocytów krwi obwodowej (10), osłabieniu fagocytozy i zmniejszeniu sprawności niszczenia drobnoustrojów (8), ograniczonym wytwarzaniu przez DC IFN α i TNF α (4) oraz limfocytopenii (6). Następstwem powyższego jest zwiększona wrażliwość na infekcje wywołane przez warunkowo chorobotwórcze drobnoustroje oraz obniżona reaktywność swoista na bodźce antygenowe (6). Konsekwencją jest dołączenie się w procesie patogenezy wywołanej przez ten wirus zakażeń drobnoustrojami: *Streptococcus suis* (13), *Haemophilus parasuis* (22), *Salmonella Choleraesuis* (31) lub *Mycoplasma hyopneumoniae* (25). Istotne znaczenie w przeciwdziałaniu tym infekcjom mają występujące w naczyniach krwionośnych płuc makrofagi (Pulmonary Intravascular Macrophages, PIM) (9). Jeżeli jednak aktywność ich ulega znacznemu osłabieniu przez PRRSV, powstają warunki sprzyjające ujawnianiu się w płucach chorobotwórczego działania wymienionych warunkowo chorobotwórczych bakterii, zwłaszcza *Streptococcus suis* (26).

Zaprezentowane dane wskazują wyraźnie, że gwałtownie narastający problem chorób świń o etiologii wieloczynnikowej związany jest nie tylko z dynamicznymi zmianami w zakresie organizacji produkcji, w tym przede wszystkim jej koncentracji, ale także z szybkim rozprzestrzenieniem się drobnoustrojów charakteryzujących się właściwościami immunosupresyjnymi. Wśród tych ostatnich najważniejszą rolę odgrywa obecnie cirkowirus świń typu 2.

Piśmiennictwo

1. Anon.: Zakaźne zapalenie torby Fabrycjusza (IBD). Materiały z konferencji naukowej PIWet-PIB, Puławy 2001.
2. Berg T. van den: Acute infectious bursal disease in poultry: a review. Avian Pathol. 2000, 29, 175-194.
3. Brukman A., Enquist L. W.: Suppression of the interferon-mediated innate immune response by Pseudorabies virus. Journal Virol. 2006, 80, 6345-6356.
4. Buddaert W., Van Reeth K., Pensaert M.: In vivo and in vitro interferon (IFN) studies with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). Adv. Exp. Med. Biol. 1998, 440, 461-467.
5. Chang H.-W., Jeng C.-R., Lin T.-L., Liu J. I., Chiou M.-T., Tsai Y.-C., Chia M.-Y., Jan T.-R., Pang V. F.: Immunopathological effects of porcine circovirus type 2 (PCV2) on swine alveolar macrophages by in vitro inoculation. Vet. Immunol. Immunopathol. 2006, 110, 207-219.

6. *Charerntantanakul W.*: Evidence for immunosuppressive properties of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Veterinary Journal* 2007, 5, 17-28.
7. *Chinsakchai S., Molitor T. W.*: Immunobiology of pseudorabies virus infection in swine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1994, 43, 107-116.
8. *Chiou M. T., Jeng C. R., Chueh L. L., Cheng C. H., Pang V. F.*: Effects of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (isolate tw91) on porcine alveolar macrophages in vitro. *Vet. Microbiol.* 2000, 71, 9-25.
9. *Chiiko-McKown C. G., Blecha F.*: Pulmonary intravascular macrophages: a review of immune properties and functions. *Ann. Rech. Vet.* 1992, 23, 201-214.
10. *Done S. H., Paton D. J.*: Porcine reproductive and respiratory syndrome: clinical disease, pathology and immunosuppression. *Vet. Rec.* 1996, 136, 32-35.
11. *Ellis J., Clark E., Haines D., West K., Krakowka S., Kennedy S., Allan G. M.*: Porcine circovirus-2 and concurrent infections in the field. *Vet. Microbiol.* 2004, 98, 159-163.
12. *Gaciong Z., Korczak-Kowalska G.*: Immunologia transplantacyjna, [w:] Gołab J., Jakóbsiak M., Lasek W.: Immunologia. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2006, 493-521.
13. *Galina L., Pijoan C., Stijar M., Christianson W. T., Rossow K., Collins J. E.*: Interaction between *Streptococcus suis* serotype 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in specific pathogen-free piglets. *Vet. Rec.* 1994, 134, 60-64.
14. *Kayser F. H., Bienz K. A., Eckert J., Zinkernagel R. M.*: Mikrobiologia lekarska. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
15. *Kekarainen T., Montoya M., Mateu E., Segalés J.*: Porcine circovirus type 2-induced interleukin-10 modulates recall antigen responses. *J. General Virology* 2008, 89, 760-765.
16. *McCullough K. C., Ruggli N., Summerfield A.*: Dendritic cells – At the front-line of pathogen attack. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2009, 128, 7-15.
17. *McCullough K. C., Vincent I. E., Summerfield A., Krakowka S., Ellis J. A., Segalés J., Allan G. M.*: The immunology of PCV2 infections. *American Association of Swine Veterinarians* 2007, 497-503.
18. *Nielsen J., Vincent I. E., Botner A., Ladekjær-Mikkelsen A. S., Allan G., Summerfield A., McCullough K. C.*: Association of lymphopenia with porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003, 92, 97-111.
19. *Ruggli N., Tratschin J. D., Schweizer M., McCullough K. C., Hofmann M. A., Summerfield A.*: Classical swine fever virus interferes with cellular antiviral defense: evidence for a novel function of Npro. *J. Virol.* 2003, 77, 7645-7654.
20. *Segalés J., Allan G. M., Domingo M.*: Porcine circovirus diseases. *Anim. Health Res. Rev.* 2005, 6, 119-142.
21. *Segalés J., Domingo M., Chianini F., Majó N., Domínguez J., Darwich L., Mateu E.*: Immunosuppression in postweaning multisystemic wasting syndrome affected pigs. *Vet. Microbiol.* 2004, 98, 151-158.
22. *Solano G. I., Segalés J., Collins J. E., Molitor T. W., Pijoan C.*: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) interaction with *Haemophilus parasuis*. *Vet. Microbiol.* 1997, 55, 247-257.
23. *Summerfield A., McCullough K. C.*: The porcine dendritic cell family. *Develop. Comp. Immunol.* 2009, 33, 299-309.
24. *Takashima Y., Matsumoto Y., Otsuka H.*: Suppression of the proliferation of mouse splenocytes by Pseudorabies virus. *J. Vet. Med. Sci.* 2000, 62, 1227-1230.
25. *Thacker E. L., Halbur P. G., Ross R. F., Thanawongnuwech R., Thacker B. J.*: *Mycoplasma hyopneumoniae* potentiation of PRRSV-induced pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 37, 620-627.
26. *Thanawongnuwech R., Brown G. B., Halbur P. G., Roth J. A., Royer R. I., Thacker B. J.*: Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced increase in susceptibility to *Streptococcus suis* infection. *Vet. Pathol.* 2000, 37, 143-152.
27. *Truszczyński M., Pejsak Z.*: Chorobotwórczość cirkowirusów ze szczególnym uwzględnieniem poodsadzeniowego, wielonarządowego zespołu wyniszczającego świń. *Medycyna Wet.* 2008, 64, 379-382.
28. *Truszczyński M., Pejsak Z.*: Rola cirkowirusa PCV2 w wywoływaniu zaburzeń w rozrodzie świń. *Medycyna Wet.* 2009, 65, 6-8.
29. *Vainio O.*: IBDV – induced immunosuppression. Materiały z konferencji naukowej PIWet-PIB, Puławy 2001, s. 23-29.
30. *Vincent I. E., Carrasco C. P., Guzylack-Piriou L., Herrmann B., McNeilly F., Allan G. M., Summerfield A., McCullough K. C.*: Subset-dependent modulation of dendritic cell activity by circovirus type 2. *Immunology* 2005, 115, 388-398.
31. *Wills R. W., Fedorka-Cray P. J., Yoon K. J., Gray J. T., Stabel T., Zimmerman J. J.*: Synergism between porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and *Salmonella choleraesuis*. *Proc. Am. Assoc. Swine Pract.* 1997, s. 459-462.

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