

# Uodpornianie noworodków i młodych zwierząt

Zygmunt Pejsak, Marian Trusczyński

z Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Od 2 do 4 XI 2006 r. odbyło się w Atenach sympozjum naukowe dotyczące ważnych z naukowego i praktycznego punktu widzenia problemów związanych z immunizacją młodych organizmów. Sympozjum nosiło tytuł: Porównawcze aspekty uodporniania we wczesnym okresie życia (A comparative approach to early life vaccination).

W spotkaniu, które przeznaczone było przede wszystkim dla lekarzy weterynarii z Europy, wzięli udział jako wykładowcy znaczący w skali światowej wakcynolodzy, immunolodzy i epidemiolodzy prowadzący badania w obszarze nauk medycznych, w tym medycyny weterynaryjnej. Wśród wykładowców i moderatorów dyskusji byli między innymi: prof. Paul-Pierre Pastoret ze Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE), pani prof. C.A. Siegrist kierownik Katedry Wakcynologii na Uniwersytecie Genewskim, prof. M.J. Day z Uniwersytetu w Bristolu (Wielka Brytania), pani prof. J.A. Englund z Uniwersytetu Waszyngtona w Seattle (USA), pani prof. I. Jonsdottir z Uniwersytetu w Reykjavíku (Islandia), prof. B. Morein z Uniwersytetu w Uppsali (Szwecja), prof. M. Goldman, najczęściej cytowany autor w 2006 r., z Uniwersytetu w Amsterdamie, prof. R.D. Schultz z Uniwersytetu w Wisconsin – Madison (USA) oraz prof. M. Horzinek emerytowany profesor z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu w Utrechcie (Holandia). Lista wykładowców była imponująca. Można stwierdzić, że w Atenach referaty wygłosili ci, których nazwiska znane są prawie wszystkim zajmującym się zagad-

neniami związanymi z ważnym działem ochrony zdrowia ludzi i zwierząt, jakim jest wakcynologia.

W czasie czterech sesji tematycznych wygłoszono 21 referatów. Biorąc pod uwagę naukowe i praktyczne znaczenie przedstawianych i dyskutowanych poglądów, uznano za stosowne upowszechnienie przynajmniej części tych danych wśród lekarzy weterynarii naszego kraju. Niektóre referaty uzupełniono o dane z prac ogłoszonych wcześniej przez wymienionych wykładowców.

W trakcie pierwszej sesji poświęconej możliwościom i ograniczeniom związanym z odpowiedzią układu immunologicznego w młodym wieku prof. Pastoret (1) stwierdził, że przekazywana przez matki płodom i oseskom odporność bierna (siarowa, laktogenna) odgrywa niezwykle ważną rolę w pierwszym okresie życia ludzi i zwierząt. W weterynarii zwrócono uwagę już w XVIII wieku na celowość przekazywania noworodkom swoistej odporności biernej poprzez immunizację, polegającą na zakażeniu ciężarnych samic. Autorem tej nie stosowanej obecnie ze względów epizootologicznych metody był Holender, Gert Reinders, który w walce z księgosuszem zakażał cielne krowy materiałem pobranym od zwierząt padłych na księgosusz, indukując u nich wysoki poziom odporności przekazywanej za pośrednictwem siary nowo narodzonym cielętom.

Mechanizmy przekazywania odporności biernej od matek do ich potomstwa różnią się zależnie od gatunku zwierzęcia. U ludzi przeciwciała matczyne przekazy-

## Immunization of newborns and young animals

Pejsak Z., Trusczyński M. • National Veterinary Research Institute, Puławy.

Presented data originate from the symposium entitled: „Comparative approach to early life vaccination”, which took place in Athens, Greece, during 2–4 November 2006. In several lectures world known vaccinologists, immunologists and epidemiologists stated that maternally derived antibodies (MDA) transferred to the progeny significantly interfere with stimulation of neonate immature immune system preventing it from the development of immune response. Blocking of antigenic epitopes of vaccinal antigens by maternal antibodies makes impossible to stimulate B lymphocytes of neonate and young animals for active antibody production. Neonatal T-lymphocytes are however primed in the presence of maternal antibodies, gaining immunologic memory. This enables them to help B cells, after administration of the next dose of vaccine, thus to obtain better humoral immune response. There is a tendency to perform active immunization when MDA are still present in young animals but it needs further research.

**Keywords:** maternal antibodies, interference with active immunization.

wane są płodom poprzez łożysko, a karmienie noworodków piersią, poza ochroną błony śluzowej przewodu pokarmowego, praktycznie nie ma wpływu na poziom odporności ogólnej przeciw zakażeniom. U świń, koni, owiec, kóz i krów odporność bierna przekazywana jest wyłącznie za pośrednictwem siary. U psów i kotów bierna odporność przekazywana jest potomstwu zarówno przez łożysko, jak z siarą.

Wymieniony autor podkreślił, że otrzymane od matki przeciwciała interferują z efektywnością indukowania odporności czynnej, co należy brać pod uwagę w strategii programów szczepienia młodych zwierząt, kiedy zanika u nich odporność bierna przeciw czynnikom zakaźnym. Odgrywa ona kluczową rolę jako ochro-

na przed chorobami zakaźnymi w pierwszym okresie życia ssaków. Ten sposób zabezpieczania młodych organizmów uznać należy za wyłączny, ponieważ nie są one zdolne wytwarzać odporności czynnej, ze względu na niedojrzałość układu immunologicznego.

Pastoret (1) określił cele immunoprofilaktyki, w tym zwłaszcza stosowania szczepionek wywołujących odporność czynną. Są nimi: 1) zapobieganie klinicznej postaci choroby; 2) zwalczanie choroby na poziomie populacji; 3) eliminacja zakażenia z określonego regionu poprzez budowanie odporności poszczególnych stad; 4) likwidacja czynnika zakaźnego w skali całego globu. Dodać należy, że w odniesieniu do punktów 2–4 immunoprofilaktyka ma znaczenie pomocnicze, jako jeden z czynników uwzględnianych w kompleksowych programach zapobiegania i zwalczania chorób zakaźnych zwierząt.

Ważne z praktycznego punktu widzenia dane przedstawił prof. Ronald Schultz – światowy autorytet w zakresie wakcynologii psów i kotów (3). Podkreślił, że drogą łożyska zwierzęta te uzyskują około 50% matczynych immunoglobulin (IgG). Inne klasy immunoglobulin przez łożysko do płodów nie przenikają.

Immunoglobuliny koncentrują się w wydzielinie gruczołu mlekowego w okresie końcowych tygodni ciąży. W tej wydzielinie w pierwszych kilkudziesięciu godzinach po porodzie, oprócz IgG, stwierdza się także zróżnicowane, ale znacznie mniejsze ilości IgA, IgM i IgE. Ilość immunoglobulin poszczególnych klas zależy między innymi od gatunku zwierzęcia oraz jego cech indywidualnych. Wchłanianie przeciwciał siarowych po pobraniu ich przez noworodki odbywa się drogą pokarmową, poprzez ścianę jelita do układu krwionośnego, w okresie do 72 godzin po porodzie, a najintensywniej w pierwszych 36 godzinach życia oseska. Absorpcja ma charakter selektywny i zachodzi drogą pinocytoty dzięki zlokalizowanym na powierzchni enterocytów jelit receptorom dla fragmentu Fc immunoglobulin, określanym jako FcRn. Główną wchłanianą immunoglobuliną jest IgG, ale absorbowane są też immunoglobuliny innych klas. Ilość wchłanianych immunoglobulin zależy między innymi od ich zawartości w siarze, czasu pobrania siary, licząc od momentu urodzenia do przyjęcia siary oraz gatunku zwierzęcia. W kolejnych dniach laktacji wraz ze zmianą charakteru wydzieliny i wytwarzaniem mleka u gatunków innych niż przeżuwacze dominujące w wydzielinie gruczołu mlekowego stają się przeciwciała klasy IgA. Immunoglobulina ta, nie wchłaniając się do krwiobiegu, spełnia ochronną rolę miejscowo w obrębie przewodu pokarmowego.

Szczególnie interesujące okazały się informacje Schultza (3) wskazujące, że z siarą mogą być przekazywane noworodkom także niektóre czynniki pochodne odporności komórkowej, określane ogólnie jako cytokiny (np. IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , TNF- $\gamma$  i inne). Poza cytokinami w siarze obecnych jest wiele immunokompetentnych komórek. Jak wskazują na to cytowane przez Schultza (3) prace innych autorów, komórki te przeżywają w przewodzie pokarmowym noworodków przez kilka dni, pozostając w tym czasie immunologicznie czynne. Wspomagają one nie tylko ochronę przed zakażeniami, ale także rozwój czynnych mechanizmów odpornościowych rosnących zwierząt.

Przeciwciała z siary i mleka, oprócz ochrony przed zakażeniami i chorobami zakaźnymi, niestety blokują rozwój odporności czynnej po podaniu szczepionek. Schultz (3) stwierdził w związku z tym, że szczepienia należy przeprowadzać wtedy, kiedy odporność bierna, z uwagi na obniżanie się z upływem czasu jej poziomu, nie jest w stanie przeciwdziałać wytwarzaniu się silnej i długotrwałej odporności czynnej. W większości przypadków zatem szczepionki należy podawać np. szczeniętom czy kociętom nie wcześniej niż w wieku 5–6 tygodni, a jeżeli kilkakrotnie, to kolejną iniekcję z przerwą 2–4 tygodni. Ponowne szczepienie należy wykonać w wieku jednego roku i powtarzać je po 3 latach od ostatniego podania szczepionki. Wyjątek stanowi szczepienie przeciw wściekliźnie, które powinno być stosowane zgodnie z ustawodawstwem danego kraju. Do tzw. podstawowych szczepionek (core vaccines) dla kotów zalicza się preparaty przeciw wściekliźnie, panleukopenii oraz zakażeniem kaliciwirusowym i wywołanym przez herpeswirus-1. Szczepionkami podstawowymi dla psów są przeciw: wściekliźnie, nosówce i zakażeniom wywołanym przez psi adenowirus typu 2 i parwowirus typu 2.

U niektórych psów, a także innych gatunków zwierząt, obserwuje się niekiedy genetycznie determinowane upośledzenie odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionek, skutecznym w innych osobnikach. Odsetek takich zwierząt jest niewielki, indywidualnie zróżnicowany i zależy od rasy. Największy odsetek psów z tego rodzaju niedoborem immunologicznym rejestruje się zdaniem Schultza (3) wśród rottweilerów.

Omawiając korelację między poziomem odporności humoralnej, czyli wysokością miana przeciwciał, a odpornością na zakażenie – cytowany autor (3) stwierdził, że występuje ona tylko w przypadku niektórych zakażeń, natomiast w większości nie ma miejsca. Dodatkowo miano i czas utrzymywania się przeciwciał jest różni-

cowany w zależności od czynnika patogenego i kondycji zwierzęcia.

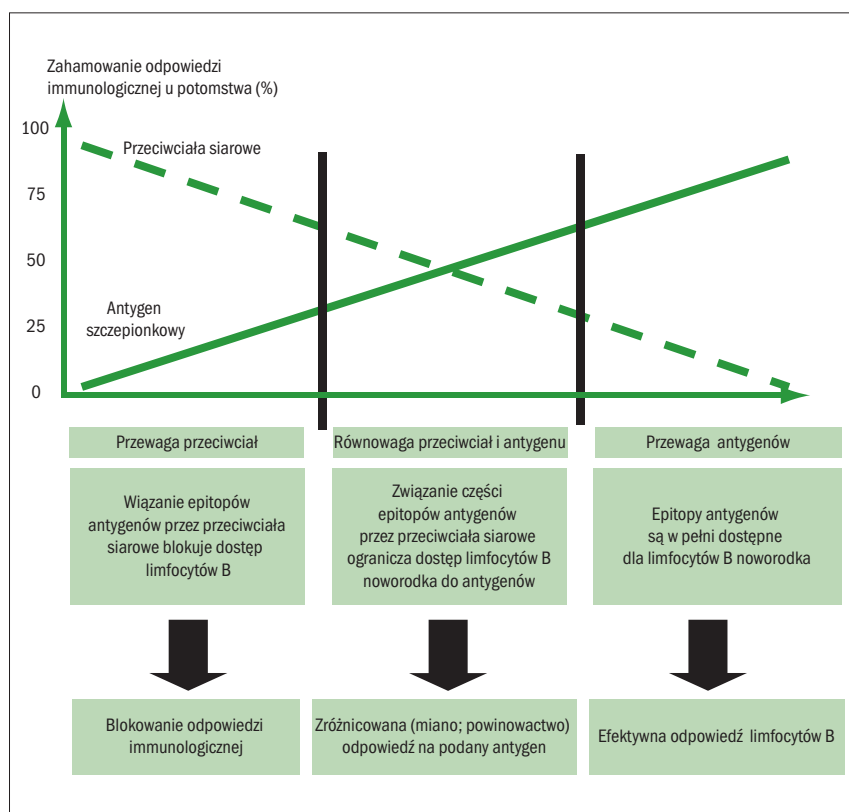
Według RONALDA SCHULTZA (3) żywe atenuowane szczepionki: 1) stymulują odporność humoralną i komórkową; 2) indukują powstanie komórek pamięci immunologicznej (zarówno B, jak i T); 3) determinują powstanie długowiecznych komórek plazmatycznych. Podkreślił, zgodnie z innymi, że podanie szczepionki żywej może prowadzić do przejściowej immunosupresji (określanej też jako faza negatywna), czyli zwiększonej wrażliwości na zakażenie, która może trwać od kilku do kilkunastu dni. Czas utrzymywania się immunosupresji zależy od rodzaju i składu szczepionki. Żywe, atenuowane szczepionki zazwyczaj wydalane są okresowo do środowiska; trwa to około kilku tygodni. Przykładem na powyższe jest stwierdzone u świń siewstwo atenuowanych szczepów wirusa zespołu rozrodczo-oddechowego (PRRS) w przypadku stosowania żywych szczepionek przeciwko tej chorobie. Atenuacja na ogół pozbawia szczep szczepionkowy zjadliwości, głównie dla określonego gatunku zwierząt, dlatego zastosowanie szczepionki żywej u innego gatunku może stanowić ryzyko dla zdrowia. Przykładem jest zastosowanie u lisów żywej szczepionki przeciw chorobie Aujeszkiego, pierwotnie przeznaczona do uodporniania świń.

Według prezentującej swój wykład profesor Siegrist (4) poszczepiona odporność przeciwzakaźna przekazywana od matki noworodkom polega m.in. na neutralizacji czynników patogennych lub ich toksyn na powierzchni błon śluzowych, zwłaszcza w pierwszej fazie zakażenia, a następnie też w krwiobiegu i tkankach. Odnosi się to przede wszystkim do zakażeń bakteryjnych. W przypadku zakażeń wirusowych sytuacja jest bardziej złożona. Przeciwciała humoralne nie są bowiem w stanie zablokować replikacji wirusa wewnątrz komórki. Wczesne nieswoiste mechanizmy odporności przeciwirusowej obejmują między innymi działanie dopełniacza, interferonu i komórek NK (komórki naturalnie cytotoksyczne, natural killers). W miarę trwania zakażenia istotną rolę zaczynają odgrywać przeciwciała, zwłaszcza klasy IgG, które zapobiegają zakażeniu innych komórek (przeciwciała neutralizujące). Oprócz przeciwciał IgG opisane właściwości mają również przeciwciała IgA, neutralizujące wirusy na powierzchni błon śluzowych przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. Najważniejszą rolę w przeciwirusowej odpowiedzi immunologicznej odgrywają jednak limfocyty cytotoksyczne CD8<sup>+</sup>; niszczą one komórki zakażone wirusem oraz pobudzają produkcję interferonu.

Cytowana autorka (4) omówiła hamujący wpływ odporności biernej na kształtowanie

się odporności czynnej u noworodków. Badania dotyczące sprawności układu immunologicznego w okresie neonatalnym, prowadzone przede wszystkim u ludzi, psów, kotów oraz na modelu myszy, wskazują, że rozwój mechanizmów obronnych jest w tym okresie życia stosunkowo powolny. Jakkolwiek u wielu gatunków ssaków, w tym u świń, wykazano zdolność do odpowiedzi immunologicznej po podaniu antygeny już u płodów (u świń powyżej 70 dnia życia płodowego), to jednak znaczenie tego rodzaju odporności w obronie przeciwzakaźnej jest minimalne i niewystarczające w ochronie przeciw zakażeniu. Stwierdziła, że na ogół im młodsze są organizmy, tym wytwarzanie przez nie swoistych immunoglobulin klas IgG lub IgA w odpowiedzi na wprowadzone do organizmu antygeny wirusowe i bakteryjne jest słabsze. Jednocześnie wskazała, że z każdym kolejnym tygodniem życia uzyskuje się wyraźnie skuteczniejszą odpowiedź na antygen podany w szczepionce. Niewydolności układu immunologicznego w okresie neonatalnym nie udaje się zmniejszyć, mimo kilkakrotnego podawania, w krótkich odstępach czasu, szczepionki czy też znacznego zwiększenia dawki antygeny. Badając wiele różnych szczepionek, cytowana autorka stwierdziła, że przesunięcie na późniejszy okres terminu szczepień, w tym przede wszystkim podanie przypominającej dawki szczepionki kilka tygodni później, wpływa istotnie zwiększająco na ilość wytwarzanych przeciwciał. Efekt ten jest wynikiem progresywnego dojrzewania układu odpornościowego, w tym zwiększania się kompetencji limfocytów B do wytwarzania pod wpływem bodźców antygenowych swoistych przeciwciał. Niedoskonała sprawność układu immunologicznego młodych organizmów uwidacznia się nie tylko w zakresie ilości wytwarzanych przeciwciał, ale także w ich powinowactwie, co znajduje odbicie w zdolności do wiązania się z antygenami.

Jak wynika z wielu publikacji cytowanych przez prof. Siegrist (5, 6), podanie noworodkom, dysponującym posiarową odpornością bierną, pierwszej dawki szczepionki nie wywala z ich strony czynnego wytwarzania przeciwciał. Pozostawia jednak – co jest ważnym stwierdzeniem – swoiste piętno, doprowadza do powstania populacji limfocytów B, rozpoznających antygeny szczepionki, wywołuje efekt nazywany uczuleniem (priming) limfocytów. Efekty tego zjawiska uwidaczniają się po powtórnym podaniu szczepionki. Wtedy wytwarzanie przeciwciał następuje szybko i jest intensywniejsza z powodu wcześniejszego „napiętnowania” limfocytów B (wytwarzających przeciwciała) i osiągniętej dojrzałości systemu immunologicznego. Natomiast w przypadku noworodków – co również jest bardzo istotne – swoista antygenowo odpo-



Ryc. 1. Zróżnicowana, w zależności od odporności biernej, odpowiedź immunologiczna immunizowanych noworodków (5)

wiedź komórek T, reprezentujących odporność komórkową, powstaje wcześniej niż odpowiedź humoralna, czyli już po pierwszym podaniu szczepionki. Innymi słowy, jej rozwój i wystąpienie nie są hamowane lub hamowane w takim stopniu, jak wytwarzanie przeciwciał przez otrzymane od matki immunoglobuliny siały.

Mechanizm blokowania w organizmie noworodka rozwoju poszczepiennej odporności przez przeciwciała siarowe można, w uproszczeniu, przedstawić następująco. W pierwszym etapie antygeny zawarte w szczepionce łączą się z krążącymi w organizmie oseska przeciwciałami matczynymi, czego rezultatem jest powstawanie kompleksów immunologicznych: antygen szczepionkowy – przeciwciała siarowe. Stopień inaktywacji tym sposobem aktywności immunogennej antygenów zależy od ilości przeciwciał z jednej strony i od dawki antygeny szczepionkowego z drugiej. W przypadku gdy dawka antygeny jest wysoka i nie dochodzi do zablokowania wszystkich determinantów antygenowych, czyli epitopów szczepu szczepionkowego, ma miejsce indukcja wytwarzania swoistych przeciwciał. Jeżeli dawka antygeny jest zbyt niska i większość lub wszystkie determinanty antygeny są niedostępne dla generujących odporność komórek oseska, to wtedy produkcja przeciwciał jest niemożliwa lub produkowane są one w niewielkiej ilości.

Przedstawione dane wskazują, że wysoki poziom przeciwciał matczynych może

ograniczać efektywność zarówno szczepionek inaktywowanych, jak i żywych w przypadku stosowania ich u młodych zwierząt, zwłaszcza w odniesieniu do odporności humoralnej. Badając blokujący wpływ przeciwciał matczynych na efektywność szczepień noworodków wykazano (4, 5, 6), że najważniejszym czynnikiem determinującym to zjawisko jest ich miano w momencie czynnej immunizacji noworodka. Zwiększone dawki antygeny szczepionkowego powoduje wzrost liczby determinantów antygenowych. W takiej sytuacji część z nich ma szansę nie tworzyć kompleksów z przeciwciałami i pozostać wolnymi, a w ślad za tym stymulować komórki immunokompetentne młodych organizmów do produkcji swoistych przeciwciał (2). Stroną ujemną jest jednak zwiększony tym samym koszt immunoprofilaktyki, gdyż wtedy szczepionkę w okresie trwania odporności siarowej należałoby podawać kilkakrotnie, zwiększając stężenie antygeny w organizmie młodego zwierzęcia. To zaś może wywierać efekty toksyczny. Pewną rolę indukowania w odporności czynnej u młodych zwierząt odgrywają właściwie dobrane adiuwanty szczepionkowe.

Zależność między poziomem odporności biernej a efektami podania różnych dawek antygeny szczepionkowego zaprezentowano na ryc. 1.

Sposobem ominięcia hamującego wpływu przeciwciał matczynych na odpowiedź



immunologiczną noworodka jest podawanie szczepionek na powierzchnię błon śluzowych (doustnie lub donosowo) i indukowanie tym sposobem miejscowej odporności błon śluzowych. W związku z tym, że u noworodków i młodych zwierząt miano przeciwciał na powierzchni błon śluzowych jest istotnie niższe niż we krwi, a odpowiedź immunologiczna na podany na błony śluzowe antygen jest sprawna, istnieją duże szanse uzyskania, mimo odporności siarowej, pożądanej miejscowej ochrony przed zakażeniem. Skuteczność takiego postępowania wykazano między innymi przy szczepieniach prosiąt przeciwko chorobie Aujeszkyego, w tym przypadku przez podawanie szczepionki na błonę śluzową nosa prosiąt.

Podsumowując przedstawione w czasie sympozjum stwierdzenia, należy wyróżnić wykazane zjawisko programowania (priming) przez antygeny szczepionki

immunokompetentnych komórek u oseków, mimo wysokiego poziomu przeciwciał matczynych. W rezultacie następuje szczepienie, po upływie co najmniej kilkunastu dni, wyzwała pojawianie się czynnego uodpornienia, czyli wytwarzania przeciwciał ochronnych wcześniej, niż gdyby szczepionkę podano po raz pierwszy, w terminie późniejszym, to jest u zwierząt z już bardziej dojrzałym układem odpornościowym. Dodatkowo szczepienie oseków, mimo obecności odporności posiarowej, aktywizuje u nich odporność komórkową. Wyłania się zatem pytanie, czy w związku z tym wskazane jest przesunięcie terminu szczepień czynnych na wcześniejsze niż obecnie okresy życia młodych zwierząt, kiedy poziom przeciwciał matczynych jest wysoki, a układ immunologiczny nie jest jeszcze w pełni dojrzały? W odpowiedzi na to pytanie wydaje się, że tego rodzaju decyzja byłaby przedwczesna.

## Piśmiennictwo

1. Pastoret P.: Challenges and issues of early life vaccination in animals and humans. *Proceedings of Merial European Vaccinology Symposium*, Ateny 2006, s. 9.
2. Rooke J. A., Bland I.: The acquisition of passive immunity in the new-born piglet. *Liv. Prod. Sci.* 2002, **78**, 13.
3. Schultz R.: Transfer of humoral and cellular immunity through colostrum. *Proceedings of Merial European Vaccinology Symposium*, Ateny 2006, s. 58.
4. Siegrist C. A.: Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001, **19**, 3331–3346.
5. Siegrist C. A.: Mechanism by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 2003, **21**, 3406–3412.
6. Siegrist C.A.: Capacities and limitations of immune responses in early life: Human medicine aspects. *Proceedings of Merial European Vaccinology Symposium*, Ateny 2006, s. 13.

Prof. dr hab. Z. Pejsak, Państwowy Instytut Weterynaryjny,  
al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy