

Current evaluation of vaccines used in the veterinary prophylaxis

Truszczyński M., Pejsak Z., Department of Swine Diseases, National Veterinary Research Institute, Pulawy

The aim of this review was to present the current evaluation of the vaccines used in veterinary medicine. The use of veterinary vaccines is focused at the control of infectious diseases as well as to improve profits from animal production. Immunization helps to decrease the use of antimicrobials, so to reduce their residues in food of animal origin. In the case of zoonotic diseases of farm animals and wildlife, the public health is of primary importance. In general, vaccines prevent clinical signs of disease in immunized animals. They help to control or sometimes to eradicate infectious diseases. However, they do not necessarily eliminate the carriers and shedders of pathogens. Immunoprophylactic measurements in companion animals are also of a special concern. In this article advantages and disadvantages of living and inactivated, bacterial and viral vaccines were considered. The use of conventional vaccines makes impossible serological differentiation of animals naturally infected from those, who were vaccinated. These were the reasons to prohibit mass vaccination against food and mouth disease of ruminants and against classical swine fever. Vaccinated animals, also against other diseases of the OIE List are excluded from international movement. The special interest was put therefore on the introduction of vaccines of the new generation, i.e. DIVA vaccines (differentiating vaccinated from infected animals), enabling to implement simultaneously the vaccination strategy and serological monitoring of the infectious disease. The next important topic concerns subunit vaccines, vector vaccines and DNA vaccines. Finally, the differences in efficacy of various types of vaccines were discussed.

Keywords: vaccines, infectious disease, animal vaccines, conventional, new generation, efficacy.

Dane dotyczące szczepionek nowej generacji do użytku weterynaryjnego oraz strategia użycia szczepionek zależnie od rodzaju zakaźnej choroby zwierząt, zostały przedstawione w poprzednich artykułach (1, 2). Rozszerzając wyrażone w tych publikacjach poglądy, należy stwierdzić, że wskazania do stosowania szczepionek ochronnych u zwierząt i ludzi różnią się w stopniu znaczącym. Wyjątek stanowią szczepienia ochronne zwierząt towarzyszących człowiekowi przeciw zakażeniom zoonotycznym. W tym bowiem przypadku, podobnie jak w immunoprofilaktyce chorób zakaźnych ludzi, czynnik ekonomiczny ma znaczenie drugorzędne, przy dominującym celu ochrony człowieka przed zoonozami. Natomiast w odniesieniu do zwierząt gospodarskich główną przesłanką profilaktyki

Aktualna ocena szczepionek stosowanych w profilaktyce weterynaryjnej

Marian Truszczyński, Zygmunt Pejsak

z Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

swoistej jest poprawa efektów produkcyjnych oraz zwiększania tym sposobem ich opłacalności w oparciu o zasadę „kosztów i korzyści”, co w przypadku zakażeń zoonotycznych tej grupy zwierząt przekłada się również na ochronę zdrowia człowieka (3). Dodatkowy działaniem są szczepienia zwierząt nieudomowionych. Celem jest zapobieganie zoonozom, na przykład dzięki szczepieniu przeciw wścieklicznie lisów i innych dzikich zwierząt mięsożernych (4). Szczepienia dzikich zwierząt mogą uwzględniać wyłącznie aspekt ekonomiczny, na przykład w przypadku szczepienia dzików przeciw klasycznemu pomorowi świń (5, 6), który wywołuje wirus niechobotwórczy dla człowieka.

Szczepionki weterynaryjne stanowią według Meeusena i wsp. (7) około 23% światowego rynku farmaceutyków *ad usum veterinarium*. Wzrost ich udziału w ostatnim 20-leciu jest związany z wprowadzaniem do masowego wytwarzania nowych technologii, które przyczyniły się do zwiększenia ich skuteczności i potaniaenia procesu produkcji. Wymieniona zmiana łączy się też z narastaniem wśród drobnoustrojów oporności na substancje antybakteryjne, zwłaszcza antybiotyki, którymi chciano zbyt powszechnie zastąpić immunoprofilaktykę chorób bakteryjnych. Okazało się, że w konsekwencji pojawiły się trudności w leczeniu odzwierzęcych chorób bakteryjnych człowieka, co skłoniło ponownie do szerszego stosowania szczepionek w profilaktyce zoonotycznych zakażeń zwierząt, przy racjonalnym korzystaniu z antybiotyków (8, 9).

Rola szczepionek weterynaryjnych w uwalnianiu kraju od określonej choroby zakaźnej, czyli w jej eradykacji, jest ograniczona. W odniesieniu do większości chorób zwierząt przeciwdziałają one przede wszystkim występowaniu po zakażeniu objawów chorobowych i zejść śmiertelnych. Zmniejszają też bezobjawowe nosicielstwo i siewstwo do środowiska chorobotwórczego drobnoustroju. Jednakże nie likwidują u wszystkich zaszczepionych zwierząt danego stada nosicielstwa i siewstwa czynnika etiologicznego, co stwarza pozory likwidacji choroby zakaźnej, a faktycznie sprzyja utrzymywaniu się rezerwuaru zakażeń dla

wrażliwych zwierząt. W konsekwencji zaprzestano w Europie w drugiej połowie XX wieku ich stosowania w masowych szczepieniach profilaktycznych przeciw pryszczycy przeżuwaczy i klasycznemu pomorowi świń. Zrezygnowano nawet ze szczepień zwierząt niezakażonych wokół ognisk choroby. Postępowanie takie zastąpiono wybijaniem wszystkich zwierząt wrażliwych na dane zakażenie w ognisku choroby i wokół ewentualnie zwierząt zakażonych i podejrzanych o zakażenie (stamping out). Z czasem jednak, ze względu na olbrzymie koszty łącznie z takim postępowaniem oraz protesty społeczne przeciw makabrycznym zabiegom zabijania i palenia setek tysięcy, a nawet milionów zwierząt, wraca się obecnie do szczepień zwierząt wokół ognisk takich chorób zakaźnych, jak wymienione uprzednio, przy zachowaniu wybijania zwierząt w ognisku choroby.

Przeciwwskazane, w aspekcie międzynarodowego obrotu zwierzętami, jest szczepienie zwierząt przeciw chorobom zgłaszanym do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt – OIE (Lista OIE), o czym pisano szerzej w odrębnych publikacjach (10, 11). Nie wyklucza to szczepienia przeciw tym chorobom w celu zwiększania zysków z produkcji zwierzęcej w obrębie kraju, przy rezygnacji z eksportu.

Uzasadniona ze względów gospodarczych oraz w aspekcie zdrowia publicznego jest immunoprofilaktyka chorób zakaźnych wywołanych przez drobnoustroje warunkowo chorobotwórcze, takie jak serowary *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus* spp. i enteropatogenne serotypy *Escherichia coli*, mimo że również w tym przypadku utrzymać się może u szczepionych zwierząt nosicielstwo i siewstwo wchodzących w grę patogenów. Dodatkowo tego rodzaju szczepionki nie zawsze cechują się zadowalającą skutecznością, co zmusza do ich kilkakrotnego podawania w cyklu produkcyjnym zwierząt rzeźnych oraz do zwiększania ich skuteczności adiuwantami (7).

W związku z dokonywaną oceną znaczenia szczepionek w zwalczaniu chorób zakaźnych, w tym zwłaszcza wywołanych przez wirusy RNA, cechujące się dużą

zmiennością, należy mieć na uwadze, że często odporność ochronna, wytwarzana przez znajdujący się w szczepionce jeden serotyp nie wystarcza do przeciwdziałania zakażeniu innym serotypem tego samego gatunku, co jest przyczyną zachorowań, mimo uprzednich szczepień. Dotyczy to m.in. pryszczycy, choroby niebieskiego języka, zespołu rozrodczo-oddechowego świń i grypy ptaków, świń oraz koni. Stwarza to trudności w dysponowaniu szczepionką, która odpowiada aktualnej sytuacji epizootologicznej na danym obszarze.

Tradycyjnie stosowane od lat szczepionki konwencjonalne żywe, zawierające atenuowane szczepy wirusów lub bakterii, czyli pozbawione w znacznym stopniu właściwości chorobotwórczych lub szczepionki inaktywowane zawierające zabite drobnoustroje chorobotwórcze, są coraz częściej wypierane przez preparaty uzyskane przy zastosowaniu do ich produkcji nowoczesnych technologii z zastosowaniem osiągnięć biologii molekularnej i genetyki (1, 7).

Istotnym osiągnięciem jest opracowanie technologii wytwarzania szczepionek znakowanych (marker vaccines), które stanowią postęp w zwalczaniu niektórych chorób zakaźnych zwierząt w porównaniu do preparatów nieznakowanych. Te ostatnie – konwencjonalne i nowej generacji – uniemożliwiają odróżnianie metodami serologicznymi zwierząt, które przeżyły zakażenie i wytworzyły przeciwciała swoiste dla danego patogenu od zwierząt szczepionych przeciw temu zakażeniu. Umożliwia to strategia DIVA (differentiation of infected from vaccinated animals), w której w celu uodporniania zwierząt stosuje się szczepionki znakowane. Podstawą uzyskiwania tego rodzaju szczepionek jest możliwość identyfikowania i selektywnej selekcji genów z genomu drobnoustrojów użytych do produkcji szczepionki. Wyraża się to utratą ekspresji kodowanych przez dany gen (geny) immunogennych białek, a w rezultacie niewystępowaniem w surowicy zwierząt szczepionych swoistych dla tych antygenów przeciwciał. Zatem u zwierząt szczepionych takimi szczepionkami, w przeciwieństwie do zakażonych zwierząt, przeciwciała takie nie występują, co umożliwia odróżnianie jednych od drugich. Obecnie dysponujemy znakowanymi szczepionkami w przypadku zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy bydła (IBR), choroby Aujeszkiego, klasycznego pomoru świń, pryszczycy i grypy ptaków. Szczepionki znakowane przeciw IBR i chorobie Aujeszkiego znalazły zastosowanie w programach zwalczających do uwolnienia krajów od tych chorób (7).

W szczepionce znakowanej przeciw IBR posłużono się szczepem, w którym

w wyniku delecji usunięto z jego genomu geny kodujące ekspresję glikoproteiny E – gE (12). Opracowano równocześnie swoiste testy diagnostyczne uwzględniające delecję gE, przy zastosowaniu testów ELISA lub PCR, które umożliwiają odróżnienie zwierząt zakażonych od szczepionych niezakażonych (13, 14). Analogicznie postąpiono w przypadku choroby Aujeszkiego świń (15). Dzięki stosowaniu wymienionych szczepionek uzyskano pozytywne wyniki w zwalczaniu, a nawet eradykacji IBR i choroby Aujeszkiego w USA i wielu krajach europejskich (13, 16). Znaczenie praktyczne znakowanych szczepionek delecyjnych potwierdzono też w zwalczaniu klasycznego pomoru świń (6) i grypy ptaków (17).

Opracowanie innego rodzaju szczepionek nowej generacji, określanych jako podjednostkowe, związane było z identyfikacją: antygenów ochronnych (protective antigens) chorobotwórczych bakterii i wirusów, czyli białek wyzwalających odporność przeciwzakaźną, jak również genów kodujących ich wytwarzanie. Dzięki temu udało się tego rodzaju antygeny ekstrahować i oczyszczać oraz w tej postaci stosować jako szczepionki zabite. W wyniku identyfikacji genów, które kodują antygeny uodporniające i ich włączaniu do genomu innych mikroorganizmów, czyli do wektorów, również otrzymuje się szczepionki podjednostkowe, ale żywe. Ze względu jednak na uzyskiwanie, przy ich stosowaniu jednorazowym, dość często niskich efektów ochronnych, niezbędne jest kilkakrotne powtarzanie szczepień. Mimo to wytworzono skuteczne szczepionki podjednostkowe przy rekombinacji w genomie bakulowirusa genów odpowiedzialnych za wytwarzanie antygeny uodporniającego cirkowirusa świń (PCV2) przeciw poodsadzeniowemu wielonarządowemu zespołowi wyniszczającemu świń – PMWS (18).

Wśród podjednostkowych szczepionek przeciw chorobom bakteryjnym zwierząt dostępne są szczepionki przeciw pleuropneumonii świń, wywołanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Jedna, o nazwie Porcilis APP zawiera wyekstrahowane z tych bakterii uodporniające białka, a druga wektorowa – PleuroStar APP – 5 białek, które uodporniają na różnym poziomie przeciw wszystkim 15 serotypom.

Jako wektory dla genów kodujących antygeny uodporniające przeciw innym chorobom wymienia się, oprócz bakulowirusa, wirusy ospy, w tym krowianki (vaccinia virus), ospy ptasiej (fowlpox) i ospy kanarków. Wirusy ospy mogą być wektorami dla wielu genów innych patogenów. Po rekombinacji pożądaných genów i po zakażeniu komórek szczepionego zwierzęcia determinują wydzielanie znacznej ilości kodowanych białek,

immunogennych w stosunku do określonej choroby. Praktycznie ważnym biopreparatem jest tego typu podjednostkowa szczepionka doustna dla dzikich zwierząt mięsożernych – przeciw wściekliźnie, która została użyta w USA (19, 20) i w Europie (21). Wektorem genów kodujących antygeny uodporniające przeciw wściekliźnie jest wirus krowianki (22, 23). Stosując ten preparat, udało się zlikwidować rezerwuuar wirusa wścieklizny u zwierząt dzikich, zwłaszcza lisów, w Belgii i we Francji (21, 23, 24).

Szczepionki DNA stanowią kolejny rodzaj szczepionek nowej generacji. Ich istotą jest dostarczenie plazmidowego DNA kodującego antygeny ochronne do komórek szczepionego zwierzęcia, gdzie odpowiednio ukierunkowuje on transkrypcję i translację, w wyniku której zwierzę staje się swego rodzaju producentem „na własne potrzeby” określonych antygenów uodporniających. Szczepionki DNA znalazły zastosowanie w uodpornianiu przeciw zakaźnej martwicy hemopoetycznej łosiosa atlantyckiego (25) i w ograniczonym stopniu przeciw wirusowi wywołanej u koni przez wirus gorączki Zachodniego Nilu – West Nile fever (7).

Tradycyjna atenuacja bakterii do produkcji szczepionek przeciw chorobom bakteryjnym zwierząt, jak na przykład przeciw różycy świń, odbywa się w drodze licznych pasażów danego szczepu w różnych podłożach w związku ze spodziewaną możliwością uzyskania przypadkowej mutacji i w efekcie niezjadliwego, ale immunogennego wariantu w danej populacji hodowanych bakterii. Wśród tej grupy biopreparatów pojawiają się od kilku lat żywe szczepionki nowej generacji, określane jako szczepionki delecyjnej. Otrzymuje się je w wyniku delekcji z genomu genów wcześniej określonych jako determinujące właściwości chorobotwórcze. Tego rodzaju szczepionki otrzymano np. przeciw żółzom koni, wywołanym przez *Streptococcus equi* subsp. *equi*. Do szczepionek tego typu zalicza się żywe szczepionki przeciw salmonelozom świń: Salmopor SCS przeciw zakażeniu *S. choleraesuis* i Salmopor STM, przeciw zakażeniu *S. Typhimurium*. W przypadku salmonelozy wielu gatunków zwierząt, wywołanej przez *S. Typhimurium*, opracowana została żywa szczepionka delecyjna z bakteriami, z których usunięto geny warunkujące chorobotwórczość serowaru *S. Typhimurium*, o nazwie Megan Vac 1. Dodatkowo istnieje kilkanaście innych żywych szczepionek delecyjnych przeznaczonych dla drobiu, przeciw zakażeniom wywołanym przez *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* i *S. Gallinarum*. Celem jest nie tylko zmniejszenie strat gospodarczych, ale również profilaktyka zakażeń wywołanych przez salmonelle

u ludzi. Dostępna jest też delecyjna żywa szczepionka z antygenami *Chlamydophila abortus*, która wywołuje ronienie endoptyczne owiec (26).

Inaktywowane szczepionki zawierające *Campylobacter jejuni* wywołujący, podobnie jak salmonelle, toksykoinfekcje pokarmowe człowieka nie okazały się skuteczne w szczepieniu drobiu w celu zapobiegania kamylobakteriozie człowieka. Prace nad szczepionkami nowej generacji są w toku.

W podsumowaniu warto zwrócić uwagę, że z wielu względów, związanych przede wszystkim z właściwościami biologicznymi bakterii i wirusów, odpowiedzialnymi za ich chorobotwórcze działanie i immunogenność, efektywność dostępnych szczepionek jest znacznie zróżnicowana. Istnieją zatem szczepionki, które cechują się bardzo wysoką skutecznością, jak np. szczepionki lapinizowane przeciwko pomorowi klasycznemu świń czy też szczepionki przeciwko zakażeniu cirkowirusowym świń (PCV2) oraz przeciw księgosuszowi bydła. Są również szczepionki, których wartość ochronna jest niższa i nie zawsze zadowalająca, np. szczepionki przeciwko PRRS, zakażeniu paciorkowcowym i dyzenterii świń. Znane są oprócz tego choroby, przeciwko którym, mimo wieloletnich badań, nie udało się opracować szczepionek, przykładem czego jest afrykański pomór świń.

Piśmiennictwo

- Truszczyński M., Pejsak Z.: Szczepionki nowej generacji. *Medycyna Wet.* 2006, **62**, 855-859.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Strategia stosowania szczepionek zależna od charakteru choroby zakaźnej. *Medycyna Wet.* 2008, **64**, 619-622.
- Truszczyński M.: Weterynaryjna profilaktyka zoonoz. *Medycyna Wet.* 2008, **64**, 1363-1367.
- Smreczak M., Trębas P., Żmudziński J.E.: Wścieklizna w Polsce w 2006 r. *Medycyna Wet.* 2007, **64**, 68-71.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Zwalczanie klasycznego pomoru świń w dzików. *Życie Wet.* 2007, **82**, 571-575.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Postęp w zwalczaniu klasycznego pomoru świń. *Medycyna Wet.* 2008, **64**, 127-131.
- Meeusen Els N.T., Walker J., Peters A., Pastoret P.-P., Jungersen G.: Current status of veterinary vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, **20**, 489-510.
- Pejsak Z., Truszczyński M.: Racjonalne stosowanie chemioterapeutyków w terapii i profilaktyce. *Życie Wet.* 2005, **80**, 642-645.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Wpływ stosowania u zwierząt antybiotyków na lekooporność bakterii chorobotwórczych dla człowieka. *Medycyna Wet.* 2006, **62**, 1339-1343.
- Truszczyński M., Wijaszka T.: Zastąpienie listy A i B jedną listą chorób zgłaszanych do OIE. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 234-235.
- Wijaszka T., Truszczyński M.: Nowa lista chorób zgłaszanych do OIE. *Medycyna Wet.* 2006, **62**, 1455.
- van Oirschot J.T., Kaashoek M.J., Rijsewijk F.A.: Advances in the development and evaluation of bovine herpesvirus 1 vaccines. *Vet. Microbiol.* 1996, **53**, 43-54.
- Perrin B., Perrin M., Moussa A., Coudert M.: Evaluation of a commercial gE blocking ELISA test for detection of antibodies to infectious bovine rhinotracheitis virus. *Vet. Rec.* 1996, **138**, 520.
- Schynts F., Baranowski E., Lemaire M., Thiry E.: A specific PCR to differentiate between gE negative vaccine and wildtype bovine herpesvirus type 1 strains. *Vet. Microbiol.* 1999, **66**, 187-195.
- Pensaert M., Labarque G., Favoreel H., Nauwynck H.: Aujeszky's disease vaccination and differentiation of vaccinated from infected pigs. *Dev. Biol. (Basel)* 2004, **119**, 243-254.
- Bouma A.: Determination of the effectiveness of Pseudorabies marker vaccines in experiments and field trials. *Biological* 2005, **33**, 241-245.
- Capua I., Marangon S.: Vaccination for avian influenza in Asia. *Vaccine* 2004, **22**, 4137-4138.
- Blanchard P., Mahe D., Cariolet R., Keranfle'h A., Baudouard M.A., Cordioli P., Albina E., Jestin A.: Protection of swine against post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) by porcine circovirus type 2 (PCV2) proteins. *Vaccine* 2003, **21**, 4565-4575.
- Rupprecht C.E., Hanlon C.A., Slate D.: Oral vaccination of wildlife against rabies: opportunities and challenges in prevention and control. *Dev. Biol. (Basel)* 2004, **119**, 173-184.
- Slate D., Rupprecht C.E., Rooney J.A., Donovan D., Lein D.H., Chipman R.B.: Status of oral rabies vaccination in wild carnivores in the United States. *Virus Res.* 2005, **111**, 68-76.
- Brochier B., Kieny M.P., Costy F., Coppens P., Bauduin B., Lecocq J.P., Languet B., Chappuis G., Desmettre P., Afidemanyo K., Libois R., Pastoret P.-P.: Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature* 1991, **354**, 520-522.
- Mackowiak M., Maki J., Motes-Kreimeyer L., Harbin T., Van Kampen K.: Vaccination of wildlife against rabies: successful use of a vectored vaccine obtained by recombinant technology. *Adv. Vet. Med.* 1999, **41**, 571-583.
- Pastoret P.-P., Brochier B.: Epidemiology and control of fox rabies in Europe. *Vaccine* 1999, **17**, 1750-1754.
- Pastoret P.-P., Jones P.: Veterinary vaccines for animal and public health. *Dev. Biol. (Basel)* 2004, **119**, 15-29.
- Simard N., Lynogoy C., Funk V., Traxler G., La Patra S., Salenius K.: Research to market: meeting safety and efficacy requirements for a DNA vaccine used in Atlantic salmon. W: Olsen I., Gjoen (edit.): *Proceedings of the International Veterinary Vaccine and Diagnostics Conference*, Oslo, Norway, Representralen, University of Oslo, Norway, 2006, 46.
- Chalmers W.S., Simpson J., Lee S.J., Baxendale W.: Use of a live chlamydial vaccine to prevent ovine enzootic abortion. *Vet. Rec.* 1997, **141**, 63-67.

Prof. dr hab. Marian Truszczyński, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: mtruszc@piwet.pulawy.pl