

## HAEMORRHAGIAS ENTERITIS VÍRUS FERTŐZÉS PULYKÁKBAN KÓRFEJLŐDÉS ÉS IMMUNSZUPRESSZIÓ

*A baromfi immunszuppresszív betegségeinek megértéséhez elengedhetetlen az immunrendszer működésének ismerete. Az emlősök és madarak immunrendszerét úgy is szemléltethetnénk, mint egy zenekart, melyet specifikus és nem specifikus immun- és nem immunsejtek alkotnak. Ha ebben a sejtek között kommunikáló, egymásra ható hálózatban egy vagy több szinten zavar támad, az egész zenekar összhangzása válik hamissá. Az immunszuppresszív betegségek éppen a működés összhangjának elvesztésével jellemezhetők.*

A II. típusú adenovírusokhoz sorolt haemorrhagias enteritis vírussal (HEV) történő fertőződés pulykákban súlyos gazdasági károkat okozó immunszuppresszív betegséget eredményez. A HEV legfontosabb célsejtjei a B-sejtek, de a makrofágok is fertőződhetnek. A T-sejtek működése átmenetileg szünetel, de a fertőzés későbbi szakaszában újra aktiválódhat. A sejt-közvetítette immunitás aktiválódása nagy mennyiségű citokin felszabadulással jár, ezt a jelenséget „citokin vihar” hívják. A HEV a különböző immunsejt-populációk és egyes immunsejt-tevékenységek károsítása révén, a vérzéses bélgyulladás (haemorrhagias enteritis; HE) kialakulásával párhuzamosan a fertőzött madarakban, változó gyakorisággal immunszuppresszióhoz vezet. Gyakorlati körülmények között ezt az immunszuppressziót az állomány teljesítményének romlása, a vakcinázásokra adott gyenge immunválasz és a másodlagos fertőzések iránti megnövekedett fogékonyság alapján lehet felismerni. Okkal feltételezhető, hogy a citokinekhez sorolható tumor necrosis faktor (TNF), a

gamma-interferon, szerepet játszik a HEV-fertőzött madarak sokkos állapotának kiváltásában, amely végső soron vérzéses bélgyulladásban és elhullásban manifesztálódik.

E közlemény rövid áttekintést ad az immunrendszer működéséről, az immunszuppresszió lehetséges módjairól és a pulykák HEV fertőzéséről.

### Az immunrendszer és az immunszuppresszió

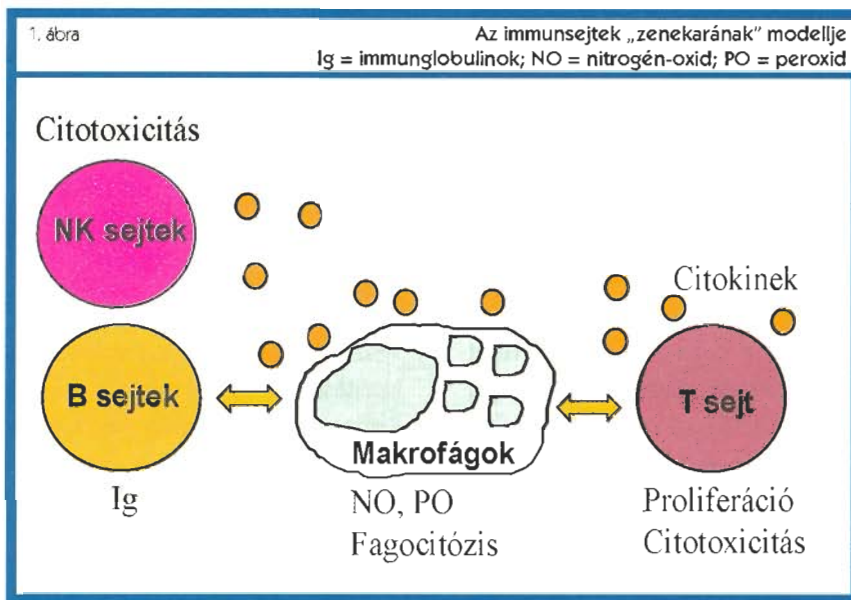
A madárfajok közül a házityúk immunrendszerét tanulmányozták a legszélesebb körben. E közleménynek nem célja a madár immunrendszer összehasonlító ismertetése, csak rövid áttekintése. Minderről kiváló összefoglalást közölt Vainio és Imhof (1996), Sharma (1997), Pastoret et al. (1997), Swayne et al. (1997), és Staeheli et al. (2001), de lapunk hasábjain is kellő ismereteket szerezhetek az olvasók (Tuboly S. 2002/1.).

Általában véve az immunrendszer működése specifikus és nem-specifikus mechanizmusokra osztható. A

specifikus immunsejt-mechanizmusokat az antigénekre, a heterogenitásra, a memóriára, a specializációra, az önkontrollra irányuló képesség jellemzi, beleértve azt a tulajdonságot is, hogy képes elkülöníteni a sajátot a nem-sajáttól.

A nem-specifikus immunmechanizmus fejlődéstani szempontból lényegesen idősebb, mint a specifikus. Ez tükröződik a madarak immunrendszerének egyedfejlődésében. A nem-specifikus mechanizmusok már az embrionálódás korai szakaszában is jelen vannak, míg a specifikusak később fejlődnek ki, és teljes érettségüket csak kelés után érik el. A specifikus immunsejtek az elsődleges immunszervekben, a csecsemőmirigyben (thymus) és a Fabricius-féle bursában fejlődnek ki. Az immunreakciók szempontjából fontos fejlődési folyamatok a másodlagos lymphoid szervekben, a lépben, a Harder-féle mirigyben, a csontvelőben, a kötőhártyához kapcsolódó lymphoid szövetben (CALT), a hörgőkhöz kapcsolódó lymphoid szövetben (BALT), a bélhez kapcsolódó lymphoid szövetben (GALT) történnek, melyek közül a vakbél-tonsillák a legjelentősebbek. A házityúk védekezőrendszerének anatómiáját, szövetét, működését mutatta be és szemléltette a legújabb kutatások tükrében Payne (1971), Hodges (1974), Rose (1981), Riddell (1987) és mások.

A specifikus immunrendszer sejtjeire kell hangsúlyos figyelmet fordítanunk ahhoz, hogy értékelni tudjuk a megelőző módszerek - például az állományok vakcinázása - által hozott ered-



ményeket, az esetleges problémákat. A specifikus immunrendszer sejtjei a humorális immunitásban szerepet játszó B-sejtek és a sejtközvetítette immunitásban résztvevő T-sejtek. A madarakban, de az emlősökben is, helper T- és citotoxikus T-sejteket találunk. Amíg a B-sejteknek a natív, sejten kívüli antigéneket kell felismerni, és az immunglobulinok felszabadulását kell serkenteni, az antigén-bemutató sejteknek is nevezett T-sejteknek kell feldolgozni az antigént, és „bemutatni” a nagyobb hisztokompatibilitási komplex (MHC) génjei által kódolt felszíni molekuláknak. Ezt a komplexet csirkékben B-komplekként is ismerik (Briles et al., 1950, Kaufman et al., 1999). Attól függően, hogy helper vagy citotoxikus T-sejtek aktiválódnak, az antigént MHC II, vagy MHC I osztályú molekuláknak kell bemutatni. A T-sejtek peptid mediátorok, az úgynevezett citokinek felszabadulását serkentik, s a továbbiakban ezek aktiválják a többi immunsejtet, főleg a B sejteket és a makrofágokat. A citotoxikus T-sejtek közvetlenül feloldják a fertőzött, antigént bemutató sejteket.

A specifikus és a nem specifikus, más néven belső immunrendszer sejtjei, melyek természetes killer sejteket, makrofágokat és thrombocytá-

kat is magukba foglalnak, folyamatosan kommunikálnak egymással. Ezt a kommunikációt közvetíthetik oldható tényezők, például citokinek, vagy pedig sejtről sejtre terjedhet. (1. ábra) Immunszuppresszió jöhet létre számos esemény, főleg management problémák, fertőző kórokozók következtében. Ilyen immunszuppresszív kórokozó a fertőző bursitis vírusa (Lukert and Saif, 1997; Sharma et al., 2000), a HEV (Pierson and Domermuth, 1997; Rautenschlein and Sharma, 2000), a Marek betegség vírusa (Cainek and Witter, 1997; Schat and Markowski-Grimsrud, 2001), a reovírus (Sharma et al., 1994), a pneumovírus (Chary et al., 2002), a fertőző anémia vírusa (von Bülow and Schat, 1997), de baktériumok, mycotoxinok is rendelkezhetnek ilyen tulajdonságokkal (Corrier, 1991). A következőkben a HEV következtében létrejött kórkép körfejlődésével és az általa okozott immunszuppresszióval foglalkozunk részletesen.

## A HEV

### A HEV okozta megbetegedés általános jellemzői pulykáknál

A HEV okozta fertőzéseket pulyka állományokban először 1937-ben Po-

meroy és Fenstermacher (Minnesota, USA) észlelte. Azóta az is kiderült, hogy ez egy gazdasági szempontból fontos betegség nemcsak a vérzékes bélgulladás, valamint az elhullások, hanem főleg a HEV immun-suppresszív tulajdonságai miatt (Pierson and Domermuth, 1997). A HEV szerológiai szempontból hasonló a fácánok márványlöp betegségének vírusához (MSDV) és a házityúk splenomegalia vírusához (Pierson and Domermuth, 1997). A vírus horizontálisan terjed, a madarak szájon át fertőződnek. A pulykák a betegség iránt a 4-14 hetes életkor között a legfogékonyabbak. A kelés után 4 hétig a klinikai tünetekben megnyilvánuló betegség nem alakul ki. (Fadly and Nazerian, 1989). A lappangási idő a fertőzés után (PI) 3-6 nap (Domermuth et al., 1972; Pierson and Domermuth, 1997). A HEV fertőzés 1-15% közötti elhullási százalékkal járhat, de leírtak már korábban 60%-os mortalitást is (Pierson and Domermuth, 1997).

Csökkent takarmányfogyasztás, piszkos, töredezett tollazat a legjellemzőbb klinikai tünet a fertőzött állományokban. A megbetegedett egyedeknél vöröses-feketés színű hasmenés, báyadtság figyelhető meg. Az ilyen súlyos klinikai eseteknél az elhullás a tünetek megjelenése után 10-24 óra múlva bekövetkezik. Főleg a bél felsőbb szakaszában látható vérzések, a lekerekedett, megnagyobbodott lép a HEV-re specifikus kórbonctani elváltozások. A legkifejezettebb kórszövet-tani elváltozások a lépben és a bélben láthatók. A lépben a fehér pulpa hyperplasiája, a lymphoid sejtek necrosis, apoptosisa, a lymphoreticularis sejtekben zárványok kialakulása figyelhető meg (Saunders et al., 1993; Rautenschlein et al., 2000a). A bélben a nyálkahártya súlyos elhalása, a bélbolyhok csúcsát fedő epithelialis sejtek degenerálódása, az epithelialis sejtek leszakadása észlelhető (Saunders et al., 1993).

## A HEV kórfejlődése

Szájon át történő fertőzés után egy nappal a HEV a bélben, a Fabricius-féle bursában és a vakbél beszájadásánál helyeződő tonsillákban mutatható ki (Suresh and Sharma, 1996). A HEV ezekben a szervekben replikálódhat, mielőtt a vérkeringésbe kerül és eléri a lépet. A vírus a lépben a legnagyobb mennyiségben a fertőzés utáni 4. napon szaporodik fel, egyidejűleg a bélelváltozások is megjelennek.

Ahogy korábban említettük, a HEV legfontosabb célsejtjei az IgM+ B sejtek, de makrofágok is fertőződhetnek (Suresh and Sharma, 1996). A HEV fertőzés a lépben főleg annak B-sejtjeit károsítja súlyosan, eihaláshoz, de akár apoptosisos folyamatokhoz is vezet (Rautenschlein et al., 2000a). Ezek a sejtkárosító hatások a lép IgM+ sejtjeinek kiürülését eredményezik, amely az immunszuppresszióval áll összefüggésben (Suresh and Sharma, 1995, 1996; Rautenschlein et al., 1998). Egyidejűleg T-sejtek rohamozzák meg a lépet (Suresh and Sharma, 1995, 1996), ez eredményezi valószínűleg a fehér pulpa hyperplasiáját. A fertőzés utáni 6-7. napon plasmasejtek tűnnek fel a vörös pulpában, a 10. napra a lép szerkezete visszaalakul a szokásos állapotába (Saunders et al., 1993).

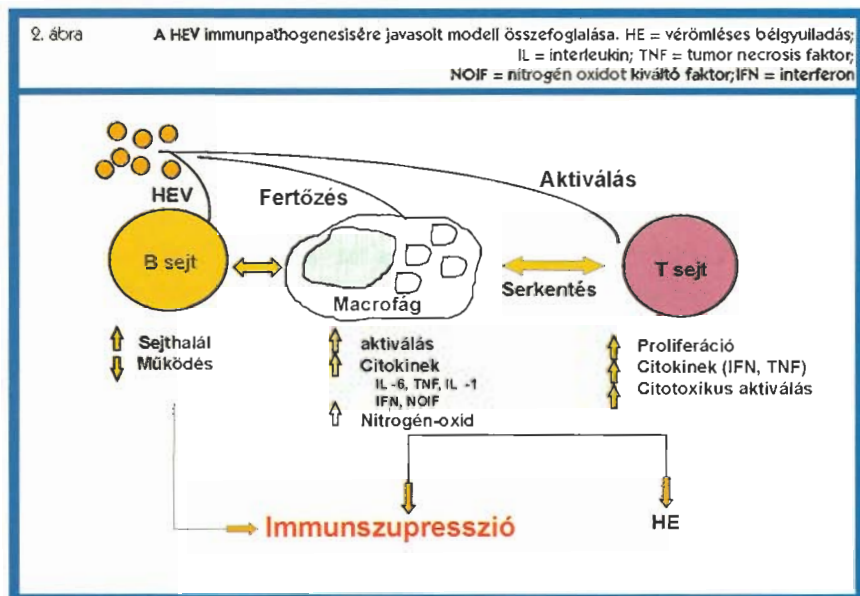
A vérzéses elváltozások folyamatának kialakulása még nem tisztázott. Feltételezzük, hogy T-sejtek és az aktiválódott immunsejtekből felszabadult immunmediátorok, elsősorban citokinek játszhatalnak fontos szerepet a vérömléses bélygyulladás és a schok kialakulásában a HEV-fertőzött pulykákban (Rautenschlein and Sharma, 2000; Saunders et al., 1993). Csak nagyon kis mennyiségű vírusspecifikus anyag (vírusfehérjék és vírus genom) mutatható ki az epésbélben a fertőzés után 3-4 nappal, s ez nincs összefüggésben a

bélelváltozások hiányával vagy előfordulásával (Rautenschlein et al., 1998; Suresh and Sharma, 1996). Erre a megfigyelésre alapozva úgy hisszük, hogy a HEV okozta vérzés inkább az endothelium szakadásának, mint károsodásának eredménye (Rautenschlein and Sharma, 2000; Saunders et al., 1993). Hisztamin és eikozanoid vegyületek vesznek részt a bélelváltozások kialakulásában, míg a citokinek, főleg a tumor necrosis factor (TNF), a vérzéses schok kiváltásában játszanak szerepet (Opengart, 1991; Rautenschlein and Sharma, 2000). Roppant fontos volt az aktivált T-sejtek szerepének bizonyítása a vérömléses bélygyulladás kiváltásában. Suresh és Sharma (1995) összehasonlította a vérzéses bélelváltozások kiváltását T-sejttel rendelkező és T-sejt hiányos pulykákban. (Ilyen T-sejt hiányos pulykák a funkcionális T-sejtek cyclosporin-A kezelésével hozhatók létre.) A T-sejt működésben blokkolt pulykákban nem alakult ki vérömléses bélygyulladás, míg a sértetlen T-sejtekkel rendelkező pulykák 50%-ában észlelték ezt a tünetet, annak ellenére, hogy azonos mértékű HEV-antigént mutattak ki a lépben (Suresh and Sharma, 1995). Ezek a megfigyelések bizonyították, hogy a T-sejtek fontos szerepet ját-

szanak a bélelváltozások kiváltásában. Nem tudjuk, hogyan befolyásolják a HEV kórfejlődését, feltételezzük, hogy a T-sejtek citokinek bocsátanak ki és ezek felelősek a vérömléses bélygyulladás kiváltásáért. Az emlíőskben végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a citokinek, mint a TNF vagy az interferonok (IFN), részt vesznek a vérömléses bélygyulladás kiváltásában (Tracey et al., 1987; Sampaio et al., 1991). Valóban, a HEV fertőzött pulykákból vett lépsejtjeiben is észlelhető citokinek felszabadulása, például IFN, TNF és interleukin-6 mutatható ki (Rautenschlein et al., 2000). Ha a madarakat egy TNF csökkenést szabályozó gyógyszerrel, talidomiddal kezeljük, a HEV okozta vérömléses bélygyulladás megelőzhető. Amíg a talidomiddal nem kezelt pulykákban a vérömléses bélygyulladás 80%-os arányban fordult elő, a kezelt pulykákban nem találtak vérömléses bélygyuladást. Ezek az előzetes adatok bizonyítják a TNF jelentőségét a HEV fertőzést követő vérömléses bélygyulladás kiváltásában (Rautenschlein and Sharma, 2000).

## Következmények az immunrendszerben

Számos tényező játszik szerepet a HEV okozta immunszuppresszióban. A



specifikus immunrendszer humorális része is érintett, mivel a B-sejtek is fontos célsejtjei a HEV-nek. A B-sejt károsodás a fertőzött pulykákban csökkenti a madárnak azt a képességét, hogy ellenanyag-képzéssel válaszoljon akár az "utcai", akár a vakcina vírussal történt fertőzésre. Emiatt a vakcinázások hatástalanná válnak a HEV fertőzött madarakban. A szövődményes fertőzések, például az E. coli, gyakrabban fordulnak elő, az állomány teljesítménye romlik (Larsen et al., 1985; Pierson and Domermuth, 1997; Sponenberg et al., 1985).

De nemcsak a B-sejtek fertőződnek és károsodnak, a makrofágok is fertőződhetnek, sőt el is pusztulhatnak. A HEV fertőzött pulykák általános fagocitáló képessége csökken, és ez is fokozza a szövődményes fertőzések kockázatát, illetve rontja a teljesítményt. Másrészt bizonyos makrofágok a T-sejtekből felszabaduló citokinektől aktiválódnak, és ezáltal serkentenek további makrofágokat nagyobb mennyiségű citokin termelésére és egyéb gyulladásos tényező felszabadítására. Ezáltal vehetnek részt a HEV fertőzött pulykákban a "citokin viharban" és végső soron a klinikai vérömléses bélgyulladásban és shockban (Rautenschlein and Sharma, 2000).

A HEV fertőzés korai szakaszában a T-sejt válaszkészség felfüggesztődik (Nagaraja et al., 1985). Ez a felfüggesztett állapot befolyásolja a madár szövődményes fertőzésekre adható válaszkészségét (Nagaraja et al., 1985). De vizsgálataink azt is mutatják, hogy a T-sejtek aktiválódnak és valószínűleg mediátorokat, főleg citokineket szabadítanak fel. Ezek a T-sejthez köthető faktorok vehetnek részt HEV fertőzött pulykákban a makrofágok aktiválásában. A T-sejt által termelt citokinek szintén növelik a sejtpusztulás mértékét (Rautenschlein et al., 2000) és vérömléses bélgyulladást és shockot idéznek elő. A HEV immunpathogenezisének modelljét a 2. ábrán foglaltuk össze, szem-

léltetve, hogy az immunsejtek zenekara hogyan károsodik, miként szünteti meg a HEV fertőzés az együttműködés összhangját.

### **Az állatorvosi beavatkozás lehetőségei**

A végső cél a HEV fertőzés okozta gazdasági károk megelőzése. Ez főleg a megfontoltan kiválasztott vakcinázási stratégiák segítségével érhető el. A kereskedelemben számos vakcina kapható. Már új generációs vakcinák, mint például rekombináns baromfihimlő-HEV-hexon fehérje konstrukció, vagy alegység vakcinák kísérleti eredményeiről is olvashatók beszámolók (Cardona et al., 1999; van den Hurk and van Drunen Littel-van den Hurk, 1993). Ezen túlmenően, a megfelelő állomány-management módszerek is lényegesen csökkenthetik a fertőzés, illetve a későbbi szövődmény kockaza-

tát. A kísérletek szerint az immunmoduláns termékek is csökkenthetik a HEV okozta károsodásokat.

Gyakorlati körülmények között a HEV vakcinázás bizonyos gondokkal járhat. Mindenekelőtt a vakcinázás időzítése függhet az anyai eredetű ellenanyag szintjétől, ez utóbbi befolyásolhatja a vakcinázás hatékonyságát. Ezen kívül figyelembe kell venni más betegségek elleni vakcinázások időzítését (Rautenschlein et al., 1998), valamint azt, hogy egyes HEV elleni vakcina törzsekben megmaradhatott bizonyos reziduális immunszuppresszív tulajdonság. Figyelembe véve ezeket a tényezőket, a HEV elleni immunizálás időpontját csak alapos elemzés után érdemes kiválasztani, és a vakcinázás utáni immunválaszt ellenőrizni kell.

SILKE RAUTENSCHLEIN  
FORDÍTOTTA: DR. KÖRÖSI LÁSZLÓ