

PASSIEVE EN ACTIEVE IMMUNITEIT EN VACCINATIE BIJ LAM EN OOI

H. Van Loo¹, S. Verberckmoes¹, E. Cox²

¹ Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

² Vakgroep Virologie, Parasitologie en Immunologie,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Hans.VanLoo@Ugent.be

SAMENVATTING

Dieren vaccineren heeft zijn nut zowel voor het moederdier als voor de neonatus. Door vaccinatie kan immers een actieve immuniteit opgewekt worden die het dier moet beschermen tegen tal van pathogenen. Bovendien zorgt een strategische vaccinatie voor een optimale antistoffenvoorziening in het colostrum. Het is immers van levensbelang dat een lam gedurende zijn eerste levensuren voldoende antistoffen binnenkrijgt om weerstand te kunnen bieden aan de verschillende bedreigingen. Antistoffen zorgen ervoor dat de neonatus, ondanks zijn nog zwakke immuunapparaat, toch beschermd is.

De concentratie van maternale antistoffen daalt echter in de loop van de weken na de colostrumopname, zodat ook de bescherming daalt. Hierop kan geanticipeerd worden door de vatbare dieren te vaccineren. Het grote probleem hierbij is echter dat de concentraties van antistoffen die onvoldoende bescherming bieden tegen bepaalde infecties toch nog te hoog zijn om het opwekken van een vaccinatiegeïnduceerde, humorale immuniteit toe te laten.

INLEIDING

Tijdens de dracht ondergaat de foetus een ontwikkeling in een omgeving die normaal gezien steriel hoort te zijn, namelijk de uterus. Als gevolg hiervan heeft een neonatus geen enkel voorafgaand contact met pathogenen die zich in de omgeving bevinden (Simpson-Morgan en Smeaton, 1972). Wanneer een dier geboren wordt, is het dus bijzonder gevoelig voor tal van infecties die verspreid kunnen worden door het moederdier, andere soortgenoten, andere dieren en de omgeving. De neonatus ontvangt zijn eerste immuniteit via passieve overdracht van de moeder voor en/of na de geboorte (Norcross, 1982). Deze passieve immuniteit bestaat vooral uit maternale antistoffen. Dit is van levensbelang aangezien alle zoogdierspecies immers reeds immunocompetent zijn bij de geboorte, maar het immuunsysteem moet nog een bijkomende rijping ondergaan gedurende de neonatale en de daaropvolgende periode (Chappuis, 1998). Deze rijping kan gestimuleerd worden door vaccinatie. Vaccinatie op vroege leeftijd is aan te raden, omdat infectieuze ziekten en hun gevolgen een groot risico vormen voor

jonge dieren. Het grote obstakel voor succesvolle vaccinatie op jonge leeftijd is de aanwezigheid van interfererende hoeveelheden passief verworven, maternale antistoffen. Een ideaal vaccin zou de opbouw van de actieve immuniteit moeten toelaten net vóór het tijdstip dat de maternale antistoffen onder het beschermend niveau zijn gedaald (Chappuis, 1998). Net hier ligt het probleem van de interferentie van de maternale immuniteit met vaccinatie. Wanneer de passieve of maternale immuniteit daalt, ontstaat een kritische periode waarin neonati nog 'te veel' maternale antistoffen bezitten om al een respons op vaccinatie te hebben, maar toch reeds 'te weinig' om nog voldoende weerstand te bieden aan een infectie (Chappuis, 1998).

MATERNALE IMMUNITEIT

De immunologische afweer van het moederdier wordt in de vorm van immunoglobulinen naar het jong overgedragen via twee wegen (Tabel 1): 1/ *in utero*, waarbij maternale immunoglobulinen doorheen de placenta tot in de circulatie van de zich ontwikkelende foetus passeren, 2/ via colostrum, waarbij de in het colo-

Tabel 1. Prenatale (via placenta) en postnatale (via colostrum) overdracht van antistoffen van ouder naar nakomeling (naar Goddeeris, 1999).

Species	Type van placenta	Aantal placentlagen		Overdracht via	
		Maternaal	Foetaal	Placenta	Colostrum
Schaap, geit	Syndesmochoriaal	2 of 3	3	-	+++
Rund, paard, varken	Epitheliochoriaal	3	3	-	+++
Hond, kat	Endotheliochoriaal	1	2 of 3	+	+++
Muis, rat	Hemo-endotheliaal	0	1	+	+++ (selectief)
Mens	Hemochoriaal	0	0	+++	-
Konijn, cavia	Hemochoriaal tot hemo-endotheliaal	0	0	+++	-

strum gesecreteerde immunoglobulinen door het zuigende jong worden opgenomen (Lilius en Marnila, 2001).

Mensen en konijnen bezitten een hemochoriale placenta, die een zeer dunne barrière vormt tussen moeder en foetus. Daardoor is een vlotte uitwisseling van antistoffen tussen moeder en foetus mogelijk via deze placenta, zodat bij deze species de serumconcentraties van immunoglobulinen bij het moederdier en neonati gelijke niveaus hebben (Chappuis, 1998; Lilius en Marnila, 2001).

Sommige dieren, zoals katten, honden en ratten, hebben een endotheliochoriale placenta, waarbij het chorion-epitheel in contact komt met het endotheel van de maternale capillairen (Chappuis, 1998). Deze species kunnen hun passieve immuniteit zowel *in utero* als via het colostrum verwerven (Lilius en Marnila, 2001).

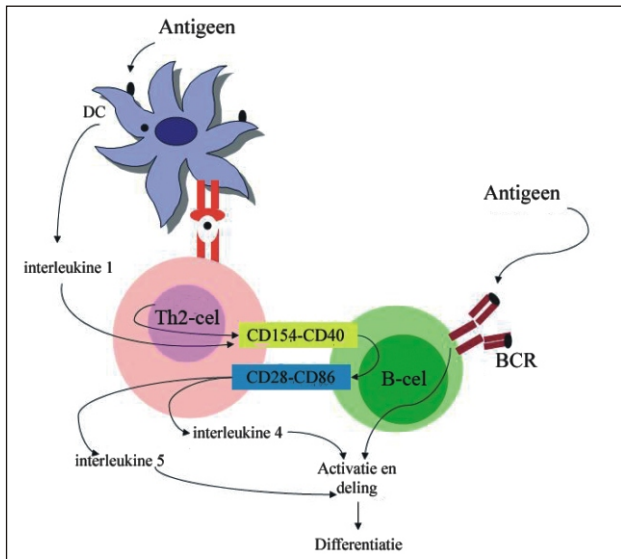
Bij herkauwers, paarden en varkens verwerven de neonati enkel antistoffen via het colostrum, de eerste melk die door het moederdier wordt geproduceerd (Simpson-Morgan en Smeaton, 1972; Chappuis, 1998). Runderen, paarden en varkens hebben een epitheliochoriale placenta (Goddeeris, 1999).

De placenta van schapen en geiten is van het syndesmochoriale type (Chappuis, 1998). Deze syndesmochoriale placenta vormt een syncytium tussen het maternale endometrium en het foetale trofocoderm onder de vorm

van 88 à 96 karunkels (gespecialiseerde, aglandulaire gebieden van het uteriene epitheel) (Pastoret *et al.*, 1998; Weaver *et al.*, 2000). Zo ontstaat een scheiding tussen de maternale en de foetale bloedsomloop en wordt de overdracht van immunoglobulinen *in utero* verhinderd (Weaver *et al.*, 2000). Lammeren worden dus zonder antistoffen geboren, zodat hun hele afweer afhangt van het opgenomen colostrum (Lilius en Marnila, 2001).

Colostrum: secretie en samenstelling

Colostrum is de eerste melk van zoogdieren en wordt alleen gedurende de eerste dagen post partum gesecreteerd (Lilius en Marnila, 2001). Er worden drie functies toegeschreven aan colostrum. Het werkt ten eerste als een laxatief dat helpt om het meconium uit de darmen te verwijderen. Daarnaast is het een sterk geconcentreerde voedingsnutriënt. De laatste en zeker niet de minst belangrijke functie is het lam voorzien van een passieve immuniteit tegen infecties (Treacher, 1973). Doordat het colostrum rijk is aan immunoglobulinen, groeifactoren, antimicrobiële eiwitten en peptiden is het de ideale bron om de neonatus van zowel vitale nutriënten als van immunologische bescherming te voorzien (Lilius en Marnila, 2001). Latere melksecreties vertonen kleinere hoeveelheden immunoglobulinen (Norcross, 1982).



Figuur 1. Immunoglobuline-concentraties in (a) het colostrum en (b) de melk van koeien, ooien, zeugen en merries (uit Snodgrass en Browning, 1993).

Gedurende de laatste 2 à 3 weken van de dracht maakt de ooi in de uier immunoglobulinerijk colostrum aan (Pastoret *et al.*, 1998). De passage van de immunoglobulinen vanuit het maternale plasma door de uierbarrière in het colostrum kent een hoge selectiviteit, zodat bij herkauwers alleen IgG1 in grote hoeveelheden wordt gesecreteerd in het colostrum. Dit selectief transport wordt toegeschreven aan de neonatale Fc-receptor (FcRn) die een hogere affiniteit zou vertonen met IgG1 (Mayer *et al.*, 2002a). Mayer *et al.* (2002b) toonden aan de hand van immunohistochemie aan dat het aantal neonatale Fc-receptoren in het uierweefsel, meer bepaald in het klierweefsel en de afvoergangen, afneemt naarmate de lactatie vordert zodat ook de selectiviteit van IgG1-transport afneemt gedurende de vorderende lactatie (Pastoret *et al.*, 1998; Mayer *et al.*, 2002a).

De verschillende immunoglobulintypes (Ig) worden in verschillende hoeveelheden aangetroffen in het colostrum en daarna in de melk (Fig. 1).

IgA

Immunoglobuline A is bij de niet-herkauwers het dominerende isotype in de verschillende externe secreties van het lichaam (Norcross, 1982). De hoge concentraties van IgA in de lichaamssecreties spelen een belangrijke rol in de bescherming van de verschillende mucosae (Fougereau en Bazin, 1993; Goddeeris en Cox, 2002). Bij herkauwers is het echter vooral IgG1 dat een grote rol speelt ter hoogte van de slijmvliezen (Fougereau en Bazin, 1993).

Herkauwers hebben lage hoeveelheden IgA in hun colostrum en in tegenstelling tot paarden, honden en varkens, blijven deze hoeveelheden laag gedurende de hele lactatie (Norcross, 1982). Circulerend, colostraal IgA heeft bij het lam een biologische halfwaardetijd van 2 dagen (Watson, 1992).

IgG

Immunoglobuline G is het belangrijkste isotype wat kwantiteit betreft. Ongeveer 80 procent van alle immunoglobulinen behoort tot deze klasse (Fougereau en Bazin, 1993). Het is de belangrijkste immunoglobulineklasse die gesynthetiseerd wordt bij een secundaire systemische immuunrespons. Dit betekent dat deze antistoffen meestal een hogere affiniteit hebben dan IgM-antistoffen, die vooral bij een primaire respons worden opgebouwd (Fougereau en Bazin, 1993).

Antistoffen van de IgG-klasse kunnen antigenen agglutineren, opsoniseren en precipiteren en bacteriën en virussen neutraliseren. Na de binding met een antigeen kan het complement gefixeerd worden en kan de complementcascade volgens de klassieke weg in werking treden. Hierdoor kan IgG onrechtstreeks lyse van vooral eukaryote cellen, maar soms ook van bacteriën veroorzaken (Fougereau en Bazin, 1993).

Daarnaast kan IgG na de binding met een antigeen samen met het Fc-domein binden met Fc γ -receptoren die aanwezig zijn op de celmembraan van verschillende cellen, zoals macrofagen, monocytten, polymorfonucleaire neutrofielen, polymorfonucleaire basofielen en bepaalde T-lymfocyten (Fougereau en Bazin, 1993).

Daarenboven komt IgG voor als membranaire receptor op geheugen B-cellen. Deze geheugen B-cellen kunnen na stimulatie differentiëren tot IgG-secreterende plasmacellen (Fougereau en Bazin, 1993).

IgG1 vertegenwoordigt het grootste aandeel van Ig in het colostrum bij herkauwers en dus ook in het bloed van hun neonati (Norcross, 1982). Het colostrale IgG1 van herkauwers heeft een aantal functionele overeenkomsten met sIgA van andere species. Zo is IgG1 van herkauwers resistent tegen proteolytische enzymen, is het het dominante isotype in de melk en stijgen zijn concentraties in de melk na de stimulatie van het darmgeassocieerd lymfoid weefsel door antigenen in de maagdarmintractus (Snodgrass en Browning, 1993).

IgG heeft van de drie immunoglobulineklassen in het schapencolostrum veruit de langste halfwaardetijd. Deze bedraagt 25 dagen in de circulatie bij het lam (Watson, 1992).

IgM

Immunoglobulinen die tot deze klasse behoren, zijn erg belangrijk aangezien ze als eerste worden geproduceerd bij een primaire immuunrespons. Bovendien komt IgM als enige klasse voor op immature B-lymfocyten, mature, naïeve B-cellen en lymfoblasten. Hier vervult het een primordiale rol als monomere en membranaire receptor voor tal van antigenen (Fougereau en Bazin, 1993).

IgM fixeert zeer goed complement, zodat één enkele IgM-molecule na de binding met een antigeen de complementcascade kan initiëren en zo bacteriën en cellen kan lyseren (Fougereau en Bazin, 1993).

IgM speelt echter een beperkte rol in antistofafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit. Alleen T-lymfocyten, NK-cellen en een kleine populatie immature myeloïde cellen blijken Fc μ -receptoren te bezitten die IgM kunnen herkennen. Ze hechten zich niet vast aan macrofagen (Fougereau en Bazin, 1993).

IgM wordt slechts in kleine hoeveelheden aangetroffen in het colostrum en/of de melk van zowel cavia's, konijnen, katten, honden, schapen, geiten, paarden en runderen (Norcross, 1982). De halfwaardetijd van circulerend IgM bedraagt bij het lam 6 dagen (Watson, 1992).

Lymfocyten

Naast immunoglobulinen worden via het colostrum ook nog immunocompetente lymfocyten overgedragen (Pastoret *et al.*, 1998). Colostrum van schapen lijkt zeer sterk op dat van de mens op het gebied van cellulaire samenstelling: 41% tot 84% polymorfonucleairen (PMN), 8% tot 49% macrofagen en 6% tot 11% lymfocyten. Ook is er een klein aantal plasmacellen aanwezig (Norcross, 1982). Mammaire leukocyten kunnen de darmbarrière van het pasgeboren lam passeren maar het aantal cellen dat wordt opgenomen is vrij klein, zodat dit proces weinig bijdraagt tot de passieve bescherming van het jong (Pastoret *et al.*, 1998).

Immunomodulerende proteïnen en peptiden

Van groter belang voor het lam dan de passieve overdracht van colostrale leukocyten, is de absorptie van immunomodulerende proteïnen of peptiden, die geen antistoffen zijn, uit het colostrum. Deze proteïnen/peptiden zorgen voor de stimulatie van de celgroei en/of immunomodulatie. Meer dan waarschijnlijk spelen deze eiwitten een belangrijke rol in de ontwikkeling van de actieve

immuuniteit, nadat ze door het pasgeboren lam uit het colostrum zijn opgenomen (Pastoret *et al.*, 1998).

Opname van colostrum en de impact ervan op het lam

Neonatale lammeren lopen normaal gezien reeds binnen de 2 uur na de geboorte rond op zoek naar de uier om te zuigen (Pastoret *et al.*, 1998). Hierbij neemt het lam colostrum op. Dit colostrum komt in de lebmaag terecht waar de gestremde caseïne achterblijft, zodat de Ig-rijke wei naar de dunne darm passeert (Simpson-Morgan en Smeaton, 1972). Hier worden de macromoleculen geabsorbeerd in de circulatie die ze over de weefsels verdeelt (Simpson-Morgan en Smeaton, 1972; Watson, 1992). Deze absorptie is niet-selectief en wordt gemedieerd door sterk gevacuoliseerde, immature, mucosale darm-epitheelcellen. Dit proces is slechts mogelijk gedurende de eerste 24 tot 36 uur post partum. Hierna sluit de darm en worden de immature darmepitheelcellen vervangen door mature epitheelcellen die niet meer in staat zijn macromoleculen door te laten (Brandon en Lascelles, 1971).

De geabsorbeerde, colostrale immunoglobulinen leveren het lam een ideale afweer tegen de eerste infectieuze agentia waarmee het in contact komt. De duur en graad van deze afweer zijn afhankelijk van het aantal specifieke antistoffen in het colostrum, de hoeveelheid opgenomen colostrum en de biologische halfwaardetijd van de immunoglobulinen in de circulatie bij het lam. Hierdoor is het onvermijdelijk dat de duur en graad van bescherming, verworven door de maternale immunoglobulinen, sterke variaties vertonen (Pastoret *et al.*, 1998). Ook hangt de graad van deze passieve immuniteit af van het soort infectie. Zo varieert de beschermingsduur tegen virale en bacteriële infecties geleverd door colostrale antistoffen bij het lam tussen de 6 weken en de 6 maanden (Halliday, 1965; Cunliffe en Graves, 1970; Sojka *et al.*, 1978; Pastoret *et al.*, 1998).

Uit onderzoek van McGuire *et al.* (1983) bleek dat van lammeren die gedurende de eerste 36 uur van hun leven geen maternale antistoffen hebben gekregen 45% sterft binnen de eerste 3 weken. Dit staat in schril contrast met slechts 5% mortaliteit bij lammeren die voldoende passieve immuniteit verwierven (McGuire *et al.*, 1983). Voldoende passieve immuniteit houdt in dat de lammeren gedurende de eerste 24 uur 3 à 4 maal 50 ml colostrum per kilogram lichaamsgewicht krijgen (Winter en Charnley, 1999). Lammeren met een gebrek aan passieve immuniteit zijn vooral gevoelig voor infecties met coliformen (Campbell *et al.*, 1977).

Hoewel de absorptie van immunoglobulinen bij het pasgeboren lam na 24 à 36 uur stopt, zijn de immunoglobulinen die verder in de melk worden gesecreteerd

toch nog belangrijk. Ze vormen een supplementaire hulp bij de afweer tegen pathogenen die zich in het spijsverteringsstelsel bevinden, zoals rotavirus en *Escherichia coli* (Halliday, 1978).

Zoals bij andere neonatale zoogdieren verhindert de colostrale, passieve immuniteit bij lammeren de ontwikkeling van de actieve immuniteit. De voordelen van maternale immuniteit zijn echter veel belangrijker dan het nadeel van de interferentie met de eigen, actieve immuniteit. Daarom is het wenselijk om de oöien te vaccineren naar het einde van de dracht toe om zo de concentratie van antistoffen in het colostrum te maximaliseren (Pastoret *et al.*, 1998).

ACTIEVE IMMUNITEIT

Immuunreacties hangen af van een hele reeks cellen die zich in het reticulo-endotheliaal systeem en de bloedbaan bevinden. Deze cellen zijn in staat te reageren op verschillende antigene stimuli. Deze reactie bestaat uit de productie van antistoffen, een immunologisch geheugen en verschillende vormen van cellulair immuniteit. Eén van de belangrijke cellen in al deze reacties is de lymfocyt (Cole en Morris, 1973).

Bij diersoorten met een korte drachtperiode is bij de geboorte de ontwikkeling van het immuunsysteem nog niet voldoende gevorderd. Bij species met een lange drachtperiode, zoals schapen, is het immuunsysteem wel volledig ontwikkeld bij de geboorte, maar het kan echter gedurende enkele weken nog niet op hetzelfde niveau als bij volwassen dieren functioneren (Tizard, 2004a). Foetale en neonatale dieren reageren daardoor veel minder effectief op een antigene challenge dan volwassen dieren. Daarenboven is het zo dat de ontwikkeling van een specifieke, immunologische respons niet voor alle antigenen tegelijk ontstaat. Het foetale lam is immers in staat om reeds tegen bepaalde antigenen, zoals *Brucella*, te reageren, maar tegen andere, zoals *Salmonella*, is het nog niet in staat te reageren (Cole en Morris, 1973). Cellulaire immunoresponsen kunnen voor het eerst vanaf 75 dagen na de conceptie ontstaan (Cole en Morris, 1973).

Hoewel de ontwikkeling van de immunocompetentie en de lymfogenese in een steriele omgeving, de uterus, plaatsvinden, ontstaan de finale eigenschappen van het lymfoïd apparaat door interacties met extrinsieke, antigene stimuli. Deze antigene stimuli bepalen uiteindelijk de grootte, anatomie en de functionele capaciteiten van het lymfoïde systeem (Cole en Morris, 1973).

Niet-specifieke immuniteit

De destructie en opruiming van lichaamsvreemd materiaal gebeuren via fagocytose door bepaalde cellen van het myeloïde systeem. Microfagen (polymorfonucleaire granulocyten (PMN), vooral neutrofielen) en macrofagen (geactiveerde monocyten) spelen hier de hoofdrol (Tizard, 2004b). Neutrofielen en macrofagen hebben verschillende maar complementaire functies.

Neutrofielen

Neutrofielen worden gevormd in het beenmerg en hebben een levensduur van slechts enkele dagen. De bloedleukocyten van herkauwers bestaan voor slechts 20 à 30% uit neutrofielen, dit in tegenstelling tot bij andere zoogdieren waar ze 60 à 75% van de bloedleukocyten vertegenwoordigen (Tizard, 2004b). Neutrofielen worden bij een ontsteking door chemokinen tot de plaats van inflammatie aangetrokken. Dankzij hun hoge mobiliteit zijn het de eerste afweercellen die ter plaatse komen bij een weefselbeschadiging en vormen ze de eerstelijnsdefensie. Ze ageren dus vlug maar kunnen hun fagocyterende functie niet lang onderhouden (Tizard, 2004b).

Nadat vreemde partikels geopsoniseerd zijn door complementcomponenten of specifieke antistoffen, hechten neutrofielen zich met hun respectievelijk CD35- of CD32-receptoren vast aan deze complexen, capteren ze en vernietigen ze via fagocytose. Antistoffen zijn de beste opsoninen, maar gedurende de eerste dagen van een infectie zijn er nog geen specifieke antistoffen aanwezig, zodat het lichaam beroep moet doen op aspecifieke opsoninen, zoals complement voor onmiddellijke bescherming (Tizard, 2004b). Deze opsonisatie is echter niet altijd noodzakelijk aangezien neutrofielen membraanreceptoren bezitten die zich onmiddellijk met bepaalde antigene epitopen kunnen binden. Na deze binding omvat de neutrofiel met pseudopoden het antigeen en wordt het antigeen opgenomen met de vorming van een fagosoom (Tizard, 2004b). De opgenomen kiemen worden daarna vernietigd door sterk oxiderende stoffen afkomstig van de "respiratory burst". Daarnaast kunnen ze ook verteerd worden door enzymen van de primaire granulen (Tizard, 2004b).

Macrofagen

Macrofagen worden net als neutrofielen in het beenmerg gevormd. Hun halfwaardetijd hangt af van hun activering, maar bedraagt ongeveer 50 dagen. Ongeveer vijf procent van de totale bloedleukocytenpopulatie bestaat uit monocyten (onrijpe macrofagen) (Tizard, 2004b).

In tegenstelling tot neutrofielen reageren macrofagen trager op een ontsteking. Ze kunnen echter herhaalde inspanningen leveren om een indringer aan te vallen. Bovendien zijn ze in staat de antigenen die ze opgenomen hebben aan T-lymfocyten te presenteren om zo een antigeenspecifieke immunrespons te induceren (Tizard, 2004b). Een bijkomende, belangrijke functie van macrofagen is het opruimen van dode en beschadigde cellen (Tizard, 2004b).

Rustende macrofagen worden bij een ontsteking aangetrokken door bacteriële producten en complementcomponenten, maar ook de moleculen van beschadigd weefsel en afgestorven neutrofielen die vrijkomen werken chemotactisch (Tizard, 2004b). Zo ontstaan ontstekingsmacrofagen met een verhoogde productie van lysosomale enzymen, een versterkte fagocytose, een verhoogde expressie van membraanreceptoren voor antistoffen (CD64, CD32 en CD16) en voor complement (CR1, CR3 en CR4) en een gestegen proteasesecretie. De cytokinen die deze ontstekingsmacrofagen produceren, voornamelijk TNF- α en interleukine-12, activeren de natural killer (NK)-cellen, een bepaalde populatie van lymfocyten die behoort tot de niet-specifieke afweercellen. Deze NK-cellen secreteren dan op hun beurt het cytokine-interferon- γ (IFN- γ) dat de macrofagen verder activeert. Deze geactiveerde macrofagen zijn groter en beweeglijker en vertonen een nog hogere productie van lysosomale enzymen, een versterkte fagocytose, een sterke bactericide activiteit en een verhoogde klasse II-histocompatibiliteitsmoleculenexpressie (MHC-klasse II) (Tizard, 2004b). Een vreemd antigeen wordt door macrofagen net als door neutrofielen vernietigd door fagocytose. Macrofagen maken hierbij gebruik van de "respiratory burst", die echter minder intens is dan bij neutrofielen. Macrofagen hebben ook een belangrijke NO-productie die, naast de niet-oxidatieve mechanismen, zoals de secretie van lysozym, lactoferrine, zure hydrolasen en kationische proteïnen, een grote impact heeft op de destructie van een lichaamsvreemd antigeen (Tizard, 2004b).

Bij chronische ontstekingsprocessen verzamelt een groot aantal macrofagen zich rond het persisterend materiaal. Ze vormen zich om tot epitheloïde cellen die kunnen fusioneren tot multinucleaire reuzencellen indien het vreemde partikel te groot zou zijn voor één cel (Tizard, 2004b).

Na fagocytose van een exogeen antigeen presenteert de macrofaag het verwerkte antigeen op zijn celmembraan in associatie met MHC-klasse II-moleculen aan antigeengevoelige cellen, namelijk de helper T-cellen. Dit is echter niet de belangrijkste taak van macrofagen.

Het zijn immers minder goede antigeenpresenterende cellen (Tizard, 2004b).

Specifieke immuniteit

De specifieke immuniteit bestaat uit een humorale component en een cellulaire component. Sommige indringers vermeerderen zich, nadat ze zijn binnengedrongen in het lichaam, in de extracellulaire ruimten. Deze extracellulaire antigenen worden met behulp van antistoffen uit het lichaam verwijderd. De antistoffen of immunoglobulinen die hiervoor instaan, worden gesynthetiseerd door plasmacellen. T-lymfocyten daarentegen beschermen het lichaam tegen intracellulaire pathogenen (Tizard, 2004c).

B-lymfocytenrespons

Elke B-lymfocyt heeft een groot aantal identieke receptoren, de B-celreceptoren (BCR), op zijn celmembraan. Deze BCR zijn membraangebonden immunoglobulinen. Elke B-lymfocyt kan daardoor op een specifieke manier met een antigeen binden en daartegen een antistoffenrespons ontwikkelen. Deze reactie bestaat uit een klonale expansie (proliferatie) en de secretie van specifieke antistoffen die helpen bij de verwijdering van het antigeen. Zo ontstaan plasmacellen die antistoffen produceren met dezelfde bindingspecificiteit als de BCR. Hierbij worden bovendien geheugen B-lymfocyten gevormd (Tizard, 2004c).

Doorgaans is voor de antistoffenrespons tegen complexe antigenen de ondersteuning van T-lymfocyten nodig (Fig. 2). De binding van een antigeen met de BCR is een essentiële stap om een B-lymfocytenrespons te krijgen, maar dit is meestal onvoldoende om een synthese van antistoffen te induceren. Daarom is een helper T-lymfocyt nodig die zelf het antigeen gepresenteerd heeft gekregen. Deze antigeenpresentatie gebeurt door antigeenpresenterende cellen, zoals dendritische cellen, macrofagen of zelfs B-lymfocyten. Sommige B-lymfocyten kunnen echter ook reageren op andere eenvoudige antigenen zonder de ondersteuning van T-lymfocyten. Deze responsen worden T-onafhankelijk genoemd. Kenmerkend voor deze T-onafhankelijke responsen is dat ze alleen IgM-secretie veroorzaken en er niet in slagen geheugen B-lymfocyten te creëren. De switch naar andere Ig-isotypen kan niet gemaakt worden aangezien de nodige cytokinen van helper T-lymfocyten ontbreken (Tizard, 2004c).

Primaire respons

Bij de blootstelling aan een vreemd antigeen wordt de antistoffenproductie voorafgegaan door een zogenaamde lagfase. Dit is de tijd die nodig is voor de activering van specifieke T- en B-lymfocyten. Bij een primaire respons duurt deze lagfase meerdere dagen. Er worden naast effectorcellen ook geheugen B-lymfocyten en geheugen T-lymfocyten gevormd (Tizard, 2004c).

Secundaire respons

Dieren die vroeger een primaire respons op een antigeen hebben doorgemaakt, zullen na nieuw contact met datzelfde antigeen een secundaire respons ontwikkelen. Deze respons heeft een veel kortere lagfase (ongeveer 2 à 3 dagen) en wordt gekenmerkt door hogere antistoffentiters, een langere duur van antistoffenproductie en een isotypeomschakeling naar niet-IgM-klassen. Geheugen B-lymfocyten reageren op veel kleinere doses antigenen (Tizard, 2004c).

T-lymfocytenrespons

CD8⁺ cytotoxische T-lymfocyten

Alle virussen en sommige bacteriën hebben een intracellulaire levenscyclus. In de cel zijn ze veilig voor antistoffen zodat andere beschermingsmechanismen nodig zijn om weerstand te bieden. Ofwel ontwikkelt de geïnfecteerde cel de mogelijkheid om het intracellulaire organisme te vernietigen, wat meestal het geval is bij bacteriën of parasieten, ofwel wordt de besmette cel snel gedood, zodat de indringer de tijd niet krijgt om te groeien. T-lymfocyten mediëren beide processen. De antigenen die deze processen opwekken, bevinden zich op intracellulaire plaatsen en worden endogene antigenen genoemd (Tizard, 2004d).

Wanneer een cel door een vreemd agens geïnfecteerd wordt, wordt dit agens verwerkt en door de aanmaak van MHC-klasse I-moleculen gepresenteerd. De CD8-receptor van een cytotoxische T-lymfocyt herkent het peptide-MHC-complex, zodat de T-cel zijn werking kan uitoefenen (Tizard, 2004d). Geactiveerde CD8⁺ T-lymfocyten kunnen de doelwitcellen via twee wegen liquideren. De eerste manier is via secretie van bepaalde proteïnen, namelijk perforinen en granzymen. Na de herkenning van zijn doelwitcel zal de cytotoxische T-lymfocyt perforinen loslaten uit zijn granulen. Dit heeft tot gevolg dat water en zouten de celmembraan vlug kunnen passeren, zodat de cel snel afsterft. Granzymen induceren apoptose bij de geïnfecteerde

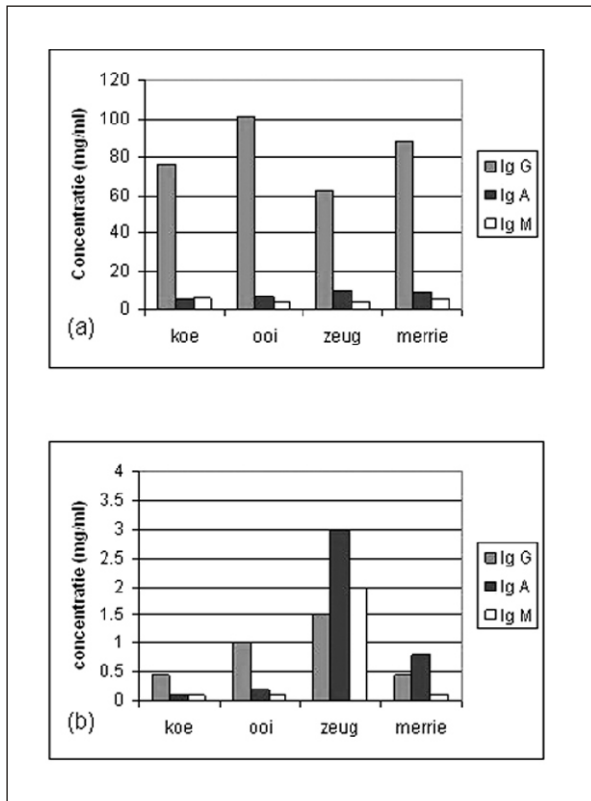
cel (Tizard, 2004d). De tweede weg om besmette cellen te liquideren is via de CD95(fas)-weg. CD95L van de cytotoxische T-lymfocyt bindt na de herkenning met het membranaire CD95 van de doelwitcel. Dit heeft een activering van CD95 tot gevolg waardoor de geïnfecteerde cel in apoptose gaat (Tizard, 2004d). Cytotoxische T-lymfocyten secreteren na activering bovendien nog IFN- γ , TNF- α en TNF- β . IFN- γ zorgt voor een directe inhibitie van de virusreproductie. Daarnaast induceert IFN- γ een verhoogde expressie van MHC-klasse I zodat een verhoogde kans op de herkenning door cytotoxische T-lymfocyten ontstaat. IFN- γ zal bovendien ook macrofagen activeren waardoor ze gerekruteerd worden naar de ontstekingsplaats waar ze als antigeenpresenterende cellen en als effectorcellen kunnen functioneren. TNF- α en TNF- β vormen een synergisme met IFN- γ voor het doden van sommige doelwitcellen, zowel via cytokinegedieerde weg als via macrofagenactivering (Tizard, 2004d).

CD4⁺-helper T-lymfocyten

Een exogeen antigeen wordt via fagocytose door een antigeenpresenterende cel (APC), zoals een B-lymfocyt, een macrofaag, een dendritische cel of een geactiveerde T-lymfocyt, opgenomen in een fagosoom. Dit fagosoom fusioneert met een lysosoom tot een fagolysosoom waarin het exogeen antigeen wordt afgebroken tot peptidefragmenten. MHC-klasse II-moleculen gaan sommige van deze fragmenten in hun antigeenbindende groeve presenteren aan de T-celreceptor van CD4⁺-T-lymfocyten. Wanneer de CD4⁺-T-lymfocyt nog een costimulatorisch signaal erbij ontvangt, volgt de activering (Tizard, 2004e).

Er zijn twee subpopulaties van de CD4⁺-helper T-lymfocyten. Helper 1-T-cellen (Th1) functioneren optimaal als reactie op een antigeen dat gepresenteerd wordt door myeloïde dendritische cellen (mDC) en B-lymfocyten. Hierbij maken ze gebruik van het CD80 als costimulatorisch signaal. mDC induceren een Th1-respons door de secretie van IL-12. Th1-cellen secreteren IL-2, IFN- γ en TNF- β in de uren na hun stimulatie. Zo bevorderen Th1-cellen de cellulaire immunresponsen, zoals een 'uitgestelde overgevoelighedsreactie' en macrofagenactivering. Th1-cellen reageren niet op IL-1, maar bij afwezigheid van IL-12 is er een automatische switch van een Th1- naar een Th2-cel (Tizard, 2004e).

Helper 2-T-cellen (Th2) reageren op een antigeen dat gepresenteerd wordt door lymfoïde of plasmacytoïde dendritische cellen (pDC) en macrofagen. Ze reageren minder goed op antigeenpresentatie door B-cellen.

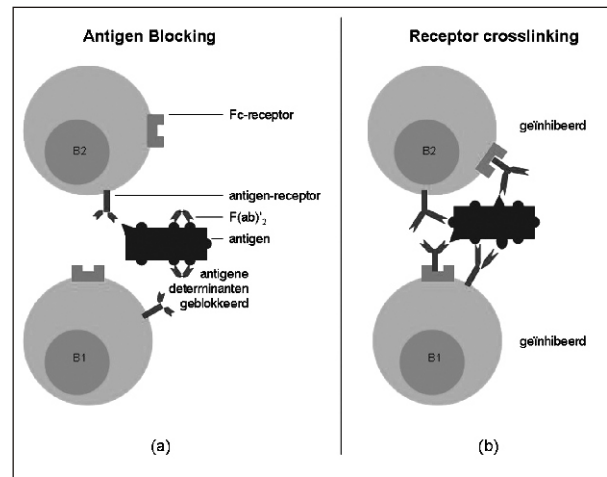


Figuur 2. De opeenvolging van de gebeurtenissen om een B-celrespons op te wekken (uit Tizard, 2004).

pDC induceren Th2-responsen door de secretie van IL-4 en door CD86 als costimulatorisch signaal. Ook IL-1 van macrofagen en dendritische cellen kan als costimulatorisch signaal fungeren. Na de activering volgt gedurende verschillende dagen de secretie van IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13. Deze cytokinen stimuleren de B-lymfocytoproliferatie en de immunoglobulinesecretie, maar hebben geen effect op celgemedieerde immunoreacties (Tizard, 2004e).

Antistofafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC)

T-celgemedieerde cytotoxiciteit is niet de enige manier waarop de cellen van het immuunsysteem abnormale cellen kunnen vernietigen. Monocyten, eosinofielen, neutrofielen, B-cellen en NK-cellen die de antistofreceptoren Fc γ RI of Fc γ RII bezitten, kunnen met vreemde doelwitcellen of bacteriën die bezet zijn met specifieke antistoffen, binden. Zo kunnen ze cytotoxisch worden. Het mechanisme van deze ADCC is nog niet opgehelderd. Neutrofielen en eosinofielen handelen waarschijnlijk door de vrijstelling van oxiderende stoffen. ADCC is trager en minder efficiënt dan T-celgemedieerde cytotoxiciteit (Tizard, 2004d).



Figuur 3. (a) Antigen blocking (uit Roitt *et al.*, 1987) en (b) Receptor crosslinking (uit Roitt *et al.*, 1987).

VACCINATIE

Vaccins worden onderverdeeld in twee groepen: geattenueerde (ook wel levende, verzwakte vaccins genoemd) en geïnactiveerde vaccins (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, BCFI, 2004; Minke *et al.*, 2004).

Geattenueerde vaccins

Omdat ze een subklinische infectie veroorzaken met een vermeerdering van antigenen, leiden geattenueerde vaccins tot een immunrespons die het best overeenkomt met de immunrespons die na een natuurlijke infectie ontstaat. De vermeerdering van het agens bij het dier leidt tot de expressie van het geheel van proteïnen dat door het infectieus genoom wordt gecodeerd. Er worden dus ook niet-structurele eiwitten gevormd (BCFI, 2004).

Geïnactiveerde vaccins

Het werkingsmechanisme van geïnactiveerde vaccins is verschillend, omdat door de inactivering van het betrokken agens de vermeerdering in het organisme onmogelijk wordt gemaakt. Daarom dient men het dier van voldoende antigenen te voorzien om van een beschermende immunrespons verzekerd te zijn. Het gebruik van een adjuvans of de toepassing van herhaalde toedieningen is vaak noodzakelijk voor een gepaste, kwantitatieve en kwalitatieve immunrespons (BCFI, 2004).

INTERFERENTIE VAN MATERNALE IMMUNITEIT MET VACCINATIE

Passief verworven antistoffen onderdrukken de eigen productie van nieuwe antistoffen en interfereren hierdoor met vaccinatie.

Soort vaccin	Voordelen	Nadelen
Geattenuerd	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Snellere inductie van bescherming ◆ Bescherming duurt langer ◆ Meestal is slechts 1 dosis vereist ◆ Geen adjuvans ◆ Betere stimulatie van de cellulaire immuniteit ◆ Inductie van de lokale afweer ◆ Stimulatie van niet-specifieke afweer is mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Genetische wijzigingen en recombinitie zijn mogelijk, met mogelijke reversie naar virulentie ◆ Residuele virulentie bij dieren met een onderdrukte immuniteit ◆ Mogelijkheid tot inductie van immunodpressie ◆ Minder veilig voor drachtige en immunodeficiënte dieren ◆ Eventuele contaminatie met ongewenste agentia ◆ Delicate manipulatie, voornamelijk na reconstitutie ◆ Verspreiding naar niet-doeldieren
Geïnactiveerd	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hogere veiligheid ◆ Betere stabiliteit tijdens het bewaren en op het moment van gebruik 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Lagere immunogeniteit ◆ Initiële vaccinatie dient te gebeuren met twee doses (rappelvaccinatie) ◆ Revaccinatie is noodzakelijk ◆ Aanwezigheid van een adjuvans ◆ Middelmatige stimulatie van cellulaire en lokale immuniteit ◆ Hypersensibiliteitsreacties zijn mogelijk

Er zijn twee oorzaken die tot interferentie aanleiding geven (Roitt *et al.*, 1987).

De eenvoudigste weg die tot interferentie leidt, is via binding van de colostrale antistoffen met het vaccin-antigeen, zodat dit antigeen niet meer kan binden met de antigeenreceptoren van de naïeve B-lymfocyten (Fig. 3a). Hoge concentraties colostrale antistoffen (of hun F(ab')₂-fragmenten) blokkeren de interactie tussen een antigene determinant (epitop) en de B-lymfocytreceptoren voor die determinant. Hierdoor kunnen deze B-lymfocyten (B1 op Fig. 3a) het antigeen niet meer herkennen zodat de priming van deze B-lymfocyten onmogelijk wordt gemaakt. Dit mecha-

nisme hangt dus volledig af van de concentratie van de antistoffen en van hun affiniteit met het antigeen. Het is onafhankelijk van het Fc-domein van de antistoffen (Roitt *et al.*, 1987). Het F(ab')₂-fragment van de colostrale antistoffen is door zijn blokkerende werking bij hoge concentraties in staat om zowel de priming als het productieve antwoord van T- en B-lymfocyten te inhiberen (Roitt *et al.*, 1987).

Het tweede mechanisme waarbij colostrale antistoffen een onderdrukkende werking uitoefenen op de *de novo*-synthese van antistoffen is wel Fc-afhankelijk. Deze Fc-afhankelijke interferentie heeft alleen een effect op het productieve antwoord van T-celaf-

hankelijke B-cellen maar niet op de priming van T- en B-lymfocyten. Er wordt aangenomen dat de volledige antistofmoleculen de B-lymfocytdifferentiatie inhibeert door cross-linking van de antigeenreceptor van de B-cel met de Fc-receptor (Fig. 3b). Dit proces is niet specifiek voor een bepaalde antigene determinant (Roitt *et al.*, 1987).

De eigen antistoffenrespons op vaccinatie in aanwezigheid van hoge concentraties maternale antistoffen wordt dus geremd, maar de inductie van een T-lymfocytenrespons wordt echter niet aangetast door deze passief verworven antistoffen (Siegrist *et al.*, 1998; Siegrist 2001; Endsley 2003). De immuuncomplexen die de maternale antistoffen vormen met de vaccinantigenen worden immers door antigeenpresenterende cellen verwerkt en aan de hand van MHC-klasse I- en/of II-moleculen gepresenteerd aan T-lymfocyten (Siegrist, 2001). Zowel CD4⁺- als CD8⁺ T-cellen worden in dit geval gestimuleerd. De helper T-cellen zullen dan op hun beurt een geheugen B-celrespons induceren (Endsley *et al.*, 2003). Hierdoor worden bij een eerste vaccinatie die wordt toegediend in aanwezigheid van hoge maternale antistoffentiters, geen nieuwe antistoffen gevormd, maar bij een tweede vaccinatie is de antistofrespons direct van een hoog niveau, zelfs bij hoge concentraties van maternale antistoffen (Siegrist *et al.*, 1998).

BESLUIT

Ondanks het feit dat de vaccinatie van dieren, en in dit geval van schapen, de efficiëntste en meest economische manier is om een bescherming op te bouwen

tegen tal van pathogenen (bacteriën, virussen en parasieten), zijn er toch nog steeds enkele obstakels die niet altijd het gewenste effect toelaten.

Het grootste probleem bij vaccinatie is dat bij het intenen van jonge dieren maternale antistoffen een storende factor zijn bij de opbouw van een eigen, actieve immuniteit. De interferentie van deze maternale antistoffen verhindert immers de vorming van de eigen antistoffen. Doch, vaccinatie in aanwezigheid van maternale antistoffen blokkeert de opbouw van een cellulaire immuniteit blijkbaar niet.

Levende vaccins houden het gevaar in dat ze in plaats van de ziekte te voorkomen, de ziekte kunnen opwekken door genetische modificaties en/of recombinitie die onder andere reversie naar 'wild type' kunnen veroorzaken. De contaminatie met andere pathogenen kan eveneens ernstige gevolgen veroorzaken. Geïnactiveerde vaccins dragen dan weer het risico op onvoldoende inactivering in zich, zodat een uitbraak van de ziekte die men wil bestrijden, toch kan ontstaan. Daarnaast is het moeilijker om met geïnactiveerde vaccins de maternale immuniteit te doorbreken omdat de dosis antigeen te laag zou kunnen zijn om voldoende actieve immuniteit op te wekken.

Colostrum van goede kwaliteit blijft echter de meest geschikte bron van immuniteit tegen allerlei infecties voor jonge lammeren en andere neonati. Kwaliteitsvolle colostrum betekent colostrum met een hoge antistoffentiter. Deze hoge concentraties van antistoffen kunnen bereikt worden door de moederdieren strategisch te vaccineren.

VACCINATIESCHEMA'S VOOR DE BELANGRIJKSTE AANDOENINGEN BIJ SCHAPEN WAARTEGEN KAN GEVACCINEERD WORDEN IN WEST-EUROPA

Aandoeningen met vaccinatieschema's die als doel hebben het lam een optimale passieve immuniteit te verzekeren

Vaccinatieschema

	Primovaccinatie	Revaccinatie
Ooien	1 st e Injectie 2 maanden vóór de partus 2 ^{de} Injectie 1 maand vóór de partus	1 injectie 1 maand vóór de partus
Lammeren	1 st e Injectie op 4 weken leeftijd 2 ^{de} Injectie 1 maand later	Jaarlijks
Soort vaccin	Geïnactiveerd	Geïnactiveerd

Aandoeningen en vaccins

Aandoening	Merksnaam	Opmerkingen
1. Rotkreupel	Footvax® (Schering-Plough)	Ram 4 à 6 weken vóór dekperiode zowel preventief als curatief
2. Clostridiose	1. Coglavax® (Galenka) 2. Covexin 8® (Schering-Plough) 3. Covexin 10® (Schering-Plough) 4. Heptavac® (Intervet) 5. Lambivac® (Intervet) 6. Miloxan® (Merial)	
3. Tetanus	Tetapur® (Merial)	Primovaccinatie wordt gevolgd door een re- vaccinatie 1 jaar later. Daarna is elke 3 jaar vaccineren voldoende zowel preventief als curatief
4. Pasteurellose	1. Heptavac-P Plus® (Intervet) 2. Ovipast-P Plus® (Intervet) 3. Ovivac-P Plus® (Intervet) 4. Pastobov® (Merial)	Vaccin voor kalveren
5. E. coli	1. Imocolibov® (Merial) 2. Bovilis Lactovac® (Intervet) 3. Trivacton® (Merial)	Vaccin voor runderen Vaccin voor runderen

Aandoeningen met vaccinatieschema's die als doel hebben de oaien te beschermen

Vaccinatieschema

	Primovaccinatie	Revaccinatie
Ooien	1 maand vóór dekking	Elke 2 jaar, 1 maand vóór dekking
Lammeren	Vanaf 5 maanden leeftijd	
Soort vaccin	Geattenuerd	Geattenuerd

Aandoeningen en vaccins

Aandoening	Merknaam	Opmerkingen
1. Chlamydia	Enzovax® (Intervet)	Niet bij drachtige ooiën Niet bij dieren onder antibiotica (tetracyclinen)
2. Toxoplasmose	Toxovax® (Intervet)	Niet bij drachtige ooiën Niet bij rammen Vlees veilig voor consumptie na vaccinatie

Aandoeningen met vaccinatieschema's die als doel hebben zowel de ooiën als de lammeren te beschermen*Ecthyma contagiosa*

	Primovaccinatie	Revaccinatie
Ooiën	1 Maand vóór ziekte wordt verwacht, meer dan 8 weken voor de partus	Jaarlijks of halfjaarlijks (gebieden met hoge prevalentie)
Lammeren	Vanaf de geboorte	
Soort vaccin	Geattenuëerd	Geattenuëerd

Merknaam
1. Ecthybel® (Merial)
2. Scabivax® (Schering-Plough)

Rabiës

	Primovaccinatie	Revaccinatie
Ooien		Om de 3 jaar
Lammeren	Ooi werd niet gevaccineerd: vanaf 2 maanden (1 injectie)	1 ^{ste} revaccinatie op 1 jaar
	Ooi werd gevaccineerd: vanaf 5 maanden (1 injectie)	1 ^{ste} revaccinatie op 3 jaar
Soort vaccin	Geïnactiveerd	Geïnactiveerd

Merknaam
1. Rabdomun® (Schering-Plough)
2. Rabisin® (Merial)

REFERENTIES

De referentielijst kan verkregen worden bij de eerste auteur.