

## Immune response during swine influenza

Czyżewska-Dors E., Dors A., Pomorska-Mól M.,  
Department of Swine Diseases, National Veterinary  
Research Institute, Puławy

The aim of this article was to characterize the immune response during swine influenza (SI), in natural host. Swine influenza, the highly contagious upper respiratory disease, is caused by influenza type A virus belonging to the *Orthomyxoviridae* family. Influenza viruses are enveloped, spherical, single-stranded RNA viruses of 80–120 nm in diameter. They have been divided into subtypes basing on the structural antigens: haemagglutinin (H) and neuraminidase (N). There are 18 subtypes HA (H1-H18) and 11 subtypes NA (N1-N11), that may form over 140 combinations. Currently, main subtypes of swine influenza virus (SIV), circulating in swine population worldwide are: H1N1, H1N2, H3N2 and pandemic H1N1 (pdmH1N1). Clinical signs include fever, stiffness, recumbency, labored breathing, sneezing, paroxysmal cough and nasal and ocular discharge. The onset of the disease is rapid, usually associated with anorexia and weight loss. Pigs are susceptible not only to SIV strains but also to human and avian adapted strains. That is why pigs are considered as a "mixing vessel" for new reassortants of influenza A viruses. These newly generated strains have the potential to cause pandemics in humans. During SIV infection the innate immunity is activated, followed by the adaptive immune response development. Understanding the mechanisms of anti-SIV immunity helps to monitor and control the disease that is important not only for the natural host but also the public health.

**Keywords:** SIV, innate immunity, adaptive immunity, cytokines, swine.

Czynnikiem etiologicznym grypy świń (swine influenza – SI) jest RNA wirusa należącego do rodziny *Orthomyxoviridae*, rodzaju *Influenzavirus*. Spośród 3 typów wirusa grypy: A, B i C, za zakażenia układu oddechowego świń, manifestujące się objawami klinicznymi, odpowiedzialne są wirusy grypy należące do typu A (1, 2).

Wirus grypy jest wirusem sferycznego kształtu o średnicy 80–120 nm, w którego wnętrzu znajduje się 8 lub 9 nukleokapsydów. Każdy z nukleokapsydów zawiera segment pojedynczego RNA otoczonego nukleoproteiną (NP). Wirus grypy posiada składającą się z 8 części lipidową osłonkę, której dwie warstwy powierzchniowe posiadają wypustki glikoproteinowe: molekuly hemagglutyniny (H) oraz enzymu neuraminidazy (N). Wymienione białka mają właściwości enzymatyczne i antygenowe (antygeny HA i NA). Właściwości antygenowe białek powierzchniowych HA i NA warunkują podział, wśród wirusów grypy typu A, na podtypy. Do chwili obecnej potwierdzono występowanie

## Odpowiedź immunologiczna w przebiegu grypy świń

Ewelina Czyżewska-Dors, Arkadiusz Dors, Małgorzata Pomorska-Mól

z Zakładu Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

18 podtypów HA (H1–H18) i 11 podtypów NA (N1–N11), tworzących różne kombinacje i dających w konsekwencji ponad 140 podtypów wirusa grypy (1, 2, 3). U świń, z racji posiadania przez nie specjalnych receptorów wiążących liczne podtypy wirusów grypy ptaków i ssaków, może dochodzić do wzajemnej wymiany genów (antigenic shift), co w konsekwencji prowadzi do generowania nowych reassortantów genetycznych (3, 4, 5).

Obecnie w populacji świń na świecie, w tym w Polsce, dominują trzy podtypy wirusa grypy świń typu A (SIV – swine influenza virus): H1N1, H1N2, H3N2 (6, 7, 8). W kwietniu 2009 r. w Meksyku odnotowano pojawienie się wśród ludzi nowego reassortanta wirusa grypy – (pdmH1N1/2009) o charakterze pandemicznym. Badania wykazały, że nowy podtyp wirusa grypy powstał jako efekt rekombinacji genów pochodzących ze szczepów wirusa grypy ludzi, świń i ptaków. Dotychczas nie udało się znaleźć dowodu potwierdzającego, że źródłem zakażenia ludzi były świnię. Pierwszy przypadek zakażenia świń wirusem pdmH1N1/2009 odnotowano w maju tego samego roku, w Kanadzie (9). Obecnie podtyp pdmH1N1/2009 stwierdza się w wielu krajach świata, w tym także w Polsce (9).

Transmisja wirusa grypy zachodzi drogą aerogenną lub przez kontakt bezpośredni. Siewstwo wirusa oraz objawy kliniczne u zakażonych osobników pojawiają się w ciągu 18–72 godzin od zakażenia (10). Do najczęstszych objawów klinicznych grypy u świń należą: podwyższona temperatura ciała, apatia, kaszel, duszność oraz wyciek z oczu i nosa. U ciężarnych loch może dochodzić do ronień. Ustąpienie objawów klinicznych przy braku powikłań bakteryjnych następuje najczęściej w przeciągu 7 dni od zakażenia (3, 10).

Wirus grypy świń wykazuje predylekcję głównie do układu oddechowego. Obecność wirusa poza układem oddechowym odnotowywana była niezmiernie rzadko (11). Replikacja wirusa ma miejsce w komórkach błony śluzowej nosa, w komórkach sitowych, tchawicy oraz w płucach. W obrazie histologicznym obserwuje się zwyrodnienie oraz martwicę komórek nabłonka w oskrzelach i oskrzelikach oraz

obecność w świetle oskrzeli, oskrzelików i pęcherzyków płucnych komórek nabłonka, neutrofilów, monocytów oraz śluzu. Zmiany anatomopatologiczne (rozsiane, stwardniałe ogniska zapalne koloru ciemnoczerwonego) zlokalizowane są najczęściej w szczytowych i sercowych płatach płuc. Ponadto dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych śródpiersiowych i oskrzelowych (6).

Chociaż replikacja wirusa zachodzi tylko w drogach oddechowych, choroba ma charakter ogólnoustrojowy. Dzieje się to za sprawą wielokierunkowych interakcji pomiędzy komórkami układu immunologicznego (makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne, komórki NK) z udziałem cytokin i chemokin. Komórki układu immunologicznego pełnią funkcję obronną, ale mogą też przyczyniać się do rozwoju zjawisk immunopatologicznych i nadmiernej reakcji zapalnej, co było obserwowane m.in. podczas pandemii „hiszpanki” u ludzi w 1918 r. (12).

Dogłębne poznanie i zrozumienie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej uruchamianych podczas zakażenia świń wirusem grypy jest niezwykle istotne z punktu widzenia naukowego, jak i aplikacyjnego (wdrożenie właściwej i skutecznej profilaktyki i terapii).

### Odpowiedź immunologiczna w przebiegu grypy świń

U świń, tak jak i u innych gatunków zwierząt, odporność wrodzona (nieswoista) odgrywa kluczową rolę w walce z wirusami wykazującymi predylekcję do komórek układu oddechowego. Kontroluje ona ekspansję wirusa do komórek gospodarza oraz jego replikację, a także bierze udział w rozwoju mechanizmów odporności swoistej.

Pierwszą linią obrony w walce z wirusem grypy są komórki nabłonka dróg oddechowych, makrofagi pęcherzyków płucnych (aMø) oraz komórki dendrytyczne (13). Wymienione komórki, dzięki receptorom rozpoznającym wzorce molekularne (pattern recognition receptors – PRR), tj. receptory Toll-podobne (Toll like receptors – TLRs), receptory RIG-I-podobne (retinoic acid-inducible gene I – RIG-I),

receptory MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5 – MDA5), receptory NOD-podobne (nucleotide-binding domain- NLRs, leucine-rich repeat containing family [NOD]-like receptors), mają zdolność bardzo szybkiej identyfikacji wirusa. Pobudzenie tych receptorów prowadzi do transkrypcji cytokin prozapalnych, chemokin oraz interferonów aktywujących odporność przeciwwirusową, nasilających infiltrację neutrofilów, stymulujących dojrzewanie komórek dendrytycznych oraz pobudzenie makrofagów (14).

Za kluczowy element odporności wrodzonej biorący udział we wczesnej kontroli zakażenia wirusem grypy w płucach świń uważa się makrofagi pęcherzyków płucnych (15). Zakażenie wirusem grypy prowadzi do aktywacji aMø oraz nasilenia wydzielania przez nie cytokin prozapalnych m.in.: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  oraz tlenku azotu (NO). Głównym zadaniem makrofagów pęcherzyków płucnych jest ograniczanie rozprzestrzeniania się wirusa poprzez fagocytozę zakażonych wirusem komórek gospodarza. Potwierdzeniem tego są m.in. wyniki doświadczenia Kim i wsp. (16). W doświadczeniu tym u świń z chemicznie indukowaną zmniejszoną liczbą makrofagów pęcherzyków płucnych obserwowano ostrzejszy przebieg kliniczny choroby oraz zmniejszenie poziomu TNF- $\alpha$  i wzrost stężenia IL-10 w płucach po zakażeniu H1N1 (A/NewCaledonia/20/99) wirusa grypy w porównaniu do grupy kontrolnej z fizjologiczną liczbą aMø. Ponadto obniżenie liczby aMø skutkowało wystąpieniem niższych mian zahamowania hemaglutynacji (HI) oraz antygenowo swoitych limfocytów CD8+.

Wytwarzane przez makrofagi cytokiny wpływają m.in. na pobudzenie komórek NK, przez co warunkują hamowanie replikacji wirusa i degradację komórek zakażonych wirusem (17). Oprócz dobroczynnego działania cytokin prozapalnych może dojść do ich nasilonego, niekontrolowanego wydzielania (tzw. sztorm cytokinowy), co może prowadzić do znacznego uszkodzenia tkanki płuc.

Kolejną grupą komórek odgrywających istotną rolę w odporności nieswoistej są komórki dendrytyczne, a szczególnie profesjonalne komórki prezentujące antygen (antigen presenting cells – APC). Stanowią one swego rodzaju łącznik pomiędzy odpornością wrodzoną a nabytą. Podczas zakażenia wirusem grypy komórki dendrytyczne biorą udział w rozpoznawaniu, przetwarzaniu i prezentacji antygenów wirusa limfocytom T (aktywacja odpowiedzi swoistej) za pośrednictwem białek głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Ponadto komórki dendrytyczne charakteryzują się aktywnością cytolityczną oraz współuczestniczą

w tworzeniu tkanki limfatycznej błon szluzowych układu oddechowego (BALT; 14).

Spośród rodziny komórek dendrytycznych, subpopulacja plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (pDC) jest wysoce wyspecjalizowana w rozpoznawaniu m.in. wirusa grypy i wydzielaniu IFN- $\alpha$  po kontakcie z wirusami grypy (18). Dowiedziono, że pDC izolowane od świń wydzielają IFN- $\alpha$  w odpowiedzi na zakażenie różnymi podtypami wirusa grypy (izolowanymi od świń, ptaków i ludzi) w ilości zależnej od użytego izolatu i jego dawki (4). Wykazano, że ptasie izolaty, m.in. podtyp H5N1 A/turkey/Turkey/05 oraz podtyp H7N1 A/turkey/Italy/3675/99, użyte w niskich dawkach prowadziły do istotnego wzrostu wydzielania IFN- $\alpha$  przez pDC w porównaniu do izolatów świńskich i ludzkich (19). Rezultaty tych badań mogą stanowić podłoże do badań nad biopreparatami wykorzystującymi np. ptasie izolaty do intensywnej produkcji przez pDC IFN- $\alpha$ , który jak wiadomo hamuje rozprzestrzenianie się wirusa grypy oraz stymuluje odpowiedź swoistą (20).

Ważnymi komórkami odpowiedzi wrodzonej biorącymi udział w walce z zakażeniem wirusem grypy są komórki NK. Komórki te należą do dużych komórek limfoidalnych rozpoznających szerokie spektrum konfiguracji molekularnych występujących na różnych komórkach, w tym własnych, zakażonych wirusem oraz komórkach nowotworowych (21). Ponadto wykazują naturalną cytotoksyczność związaną z perforynami i granzymami oraz posiadają zdolność rozpoznawania i lizy kompleksów wirus-swoiste przeciwciała. Proces ten został określony jako cytotoksyczność komórek zależna od przeciwciała (ADCC; 22).

Rozpoznawanie zakażonych komórek gospodarza przez komórki NK jest możliwe dzięki receptorom cytotoksyczności NKp44 oraz NKp46, które łącząc się z hemaglutyniną, pobudzają komórkę NK do lizy zakażonych komórek (22). Wyniki badań dowodzą, że zakażenie świń wirusem grypy A(H1N1)pdm/2009 skutkowało wzrostem liczby komórek NK oraz nasileniem ekspresji receptora NKp46 na komórkach NK w obrębie płuc w pierwszych 3 dniach po zakażeniu (23). Wzrost liczby komórek NK z receptorem NKp46 miał miejsce w tych obszarach płuc, w których zidentyfikowano nukleoproteiny wirusa. Natomiast liczba komórek NK we krwi po zakażeniu wirusem grypy nie uległa zmianie. Uzyskane wyniki są potwierdzeniem udziału komórek NK w miejscowej odpowiedzi immunologicznej indukowanej zakażeniem wirusem grypy.

W płucach świń zidentyfikowano także komórki NKT, znane również jako iNKT (inwariant NKT; 24). Komórki te stanowią

niejednorodną subpopulację limfocytów T, wykazującą ekspresję markerów charakterystycznych zarówno dla limfocytów T, jak i komórek NK. Z badań Paget i wsp. (25) wynika, że deficyt iNKT w płucach we wczesnej fazie zakażenia podtypem H3N2 IV powodował spadek ilości komórek dendrytycznych w węzłach chłonnych śródpiersiowych. Z kolei migracja komórek dendrytycznych z płuc do węzłów chłonnych śródpiersiowych stanowi kluczowy krok w inicjowaniu swoistej odpowiedzi komórkowej w postaci limfocytów CD8+ po zakażeniu. Ponadto dowiedziono, że podczas wczesnej fazy zakażenia podtypem H3N2 wirusa grypy, komórki iNKT wydzielają interleukinę 22 (IL-22), która kontroluje utrzymanie integralności komórek nabłonka, przez co zapobiega rozwojowi rozległych zmian patologicznych w obrębie płuc (26).

Białko D surfaktantu (SP-D) należące do rodziny lektyn typu C (kolektyny) jest kolejnym ważnym elementem odporności wrodzonej. Białko to, wiążąc się selektywnie z lipidami i cukrami występującymi na powierzchni drobnoustrojów, pośredniczy w aglutynacji, neutralizacji i opsonizacji lub w bezpośrednio lizie patogenów (27). Badania prowadzone przez zespół Hillaire (28) wykazały, że u świń SP-D charakteryzowało się aktywnością przeciwwirusową przeciwko co najmniej 30 izolatom IV typu A pochodzącym od świń, ludzi oraz ptaków, w tym także przeciwko pdmH1N1 z 2009 r. Zaprezentowane wyniki dają nadzieję na stworzenie nowych, skutecznych rozwiązań dla terapii zakażeń wirusami grypy.

W aspekcie charakterystyki odpowiedzi immunologicznej w przebiegu zakażenia wirusem grypy warte uwagi są białka ostrej fazy (BOF). Białka te, stanowiąc nieswoistą, wczesną odpowiedź organizmu na zaburzenie homeostazy wywołane czynnikiem uszkadzającym struktury tkankowe (wirusy, bakterie, nowotwory).

U świń do głównych BOF zalicza się m.in.: białko C-reaktywne (CRP), haptoglobinę (Hp), amyloid surowiczy A (SAA), główne białko ostrej fazy świń (pig major acute phase protein – Pig-MAP).

Prezentowane przez Brookes i wsp. (29) wyniki badań wskazują, że donosowe zakażenie świń wolnych od wirusa i przeciwciał szczepem pdmH1N1/2009 prowadziło do wzrostu stężenia CRP i Hp w surowicy. Poziom CRP u świń zakażonych był najwyższy w 4. dniu po zakażeniu, a u świń kontaktowych najwyższe stężenie CRP stwierdzono w 4. dniu po kontakcie. Stężenia Hp osiągnęły najwyższy poziom nieco później, bo w 9.–11. dniu po zakażeniu/dniu po kontakcie. Zakażenie dotchawicze świń H1N1 (A/Swine/Belgium/1/98) także indukowało wzrost stężenia CRP oraz Hp

w wypłuczynach z oskrzeli (BALF) i surowicy. Najwyższe stężenie CRP i Hp odnotowano w 2. dniu po zakażeniu. Stężenia BOF w surowicy były wyższe niż w BALF, co jednak nie było skorelowane z ilością wirusa w obu kompartmentach. Natomiast wyniki badań opublikowane przez Pomorską-Mól i wsp. (30) wykazały, że po zakażeniu świń podtypem H1N1 w pierwszej kolejności dochodziło do wzrostu stężeń Hp i SAA (od 1 do 2 dpz), natomiast stężenie CRP i Pig-MAP nie uległo zmianie do końca doświadczenia. W omawianym doświadczeniu świniom były zakażane donosowo, a przebieg grypy był podkliniczny. W kolejnym doświadczeniu wykonywanym przez ten sam zespół (31) wykazano, że zakażenie świń podtypem H1N2 SIV prowadziło do wzrostu stężeń Hp, SAA oraz CRP między 1. a 3. dniem po zakażeniu, co pokrywało się z czasem najwyższego siewstwa wirusa. W omawianym doświadczeniu stężenie Pig-MAP również nie uległo zmianie przez cały okres eksperymentu. Autorzy doświadczenia wykazali korelację pomiędzy najwyższym poziomem SAA w surowicy a zmianami patologicznymi w płucach. Ukazuje to możliwość wykorzystania SAA jako biomarkera stopnia nasilenia zmian chorobowych w płucach. Podobne wyniki otrzymano również przy zakażeniu świń podtypem H3N2 SIV (32). Uzyskane dotychczas wyniki badań wskazują, że monitoring stężeń BOF może być pomocny we wczesnej diagnostyce zakażenia, określeniu okresu siewstwa wirusa oraz w ocenie zmian patologicznych w płucach.

Drugą linię obrony w walce z zakażeniem wirusem grypy stanowi swoista odporność humoralna (przeciwciała) oraz odporność komórkowa (32, 33, 34).

Odporność swoista humoralna reprezentowana jest przez produkowane przez limfocyty B swoiste przeciwciała skierowane głównie przeciwko hemaglutyninie (HA), neuraminidazie (NA), białku matrycowemu (M) oraz nukleoproteinie wirusa (NP; 6). Jednak tylko przeciwciała przeciwko HA wirusa posiadają zdolność jego neutralizacji. Łącząc się z miejscem wiązania receptora na HA, blokują możliwość przyłączenia wirusa do komórki gospodarza. Natomiast przeciwciała przeciwko NA, pomimo że nie posiadają zdolności neutralizujących wirusa grypy przyczyniają się do kontroli zakażenia, gdyż poprzez hamowanie aktywności enzymatycznej NA ograniczają rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie (14).

Swoiste przeciwciała przeciwko HA w surowicy świń zakażonych wirusem grypy można wykryć testem zahamowania hemaglutynacji (HI) już 5–7 dni po zakażeniu (32, 34), jednak najwyższe ich miana występują w 2.–3. tygodniu po zakażeniu (6). Omawiane przeciwciała utrzymują się

w surowicy stosunkowo długo (8–10 tygodni), jednak ich aktywność neutralizacyjna jest skierowana głównie w kierunku podtypu IV, który odpowiedzialny był za ich generowanie (brak lub ograniczona protekcja krzyżowa).

Ważną rolę w prewencji zakażenia wirusem grypy u prosiąt i warchlaków odgrywają przeciwciała matczyne (MDA). Przeciwciała te zapewniają ochronę młodym osobnikom przed zakażeniem homologicznym szczepem wirusa. Z drugiej jednak strony, obecność przeciwciał matczynych wpływa negatywnie na rozwój odporności poszczepiennej (35, 36, 37). Utrzymywanie się przeciwciał matczynych w surowicy prosiąt na poziomie uznawanym za dodatni obserwuje się do 4–14 tygodni po urodzeniu (37, 38). Grupa Loeffen i wsp. (36) wykazała, że przeciwciała matczyne występujące u prosiąt zakażanych homologicznym szczepem wirusa grypy chronią je przed rozwojem objawów klinicznych choroby, jednak nie zapobiegają siewstwu wirusa z dróg oddechowych.

Swoista odpowiedź komórkowa reprezentowana jest przez niektóre subpopulacje limfocytów T (limfocyty T CD4+ i CD8+). Limfocyty CD4+ biorą udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Natomiast limfocyty CD8+ odpowiadają za usuwanie wirusa z organizmu. Swoista odpowiedź komórkowa rozwija się wolniej niż odpowiedź wrodzona. Antygenowo swoiste limfocyty T u świń zakażonych dożylnie obserwowano od 4 do 7 dni po zakażeniu, przy czym największa ich liczba pojawia się około 14. dnia po zakażeniu (34, 39).

Aktywacja dziewiczych limfocytów T CD4+ zachodzi dzięki prezentacji swoistego antygeny wirusa przez cząsteczki MHC II i sygnałom kostymulującym z APC. Po aktywacji limfocyty T CD4+ ulegają różnicowaniu na limfocyty pomocnicze Th1 i Th2. Komórki Th2 produkują wiele cytokin, m.in. IL-4, IL-5, IL-13, oraz wspierają aktywację limfocytów B. Aktywowane limfocyty B przekształcają się w komórki plazmatyczne i rozpoczynają produkcję swoistych przeciwciał. Natomiast limfocyty Th1 produkują IFN- $\gamma$  i IL-2 oraz wspomagają odpowiedź komórkową w postaci limfocytów cytotoksycznych (CTL). Odgrywają także rolę w generowaniu limfocytów pamięci immunologicznej (14).

Dziewicze limfocyty CD8+ ulegają pobudzeniu po rozpoznaniu epitopów wirusa związanych z cząsteczkami MHC I na APC w węzłach chłonnych. W wyniku różnicowania limfocytów CD8+ pojawiają się CTL. Limfocyty cytotoksyczne wędrują do miejsca zakażenia, gdzie rozpoznają i niszczą komórki zakażone wirusem, zapobiegając powstawaniu wirionów potomnych i rozwojowi zakażenia. Ponadto CTL zapewniają ochronę przeciwko różnym

podtypom IV (odporność krzyżowa). Po kontakcie z wirusem wydzielają cytokiny, m.in. TNF- $\alpha$ , który hamuje replikację wirusa oraz nasila lizę komórek zakażonych wirusem. Po zakażeniu wirusem, w organizmie świni powstaje grupa długo żyjących limfocytów CD4+/CD8+ pamięci, która przy ponownym zakażeniu wirusem prowadzi do szybkiej i silniej wyrażonej przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej (14).

Reasumując zaprezentowane dane z zakresu odpowiedzi immunologicznej generowanej u świń po zakażeniu wirusem grypy, można stwierdzić, że patogenesa, rozwój objawów klinicznych oraz zmian patologicznych w płucach świń jest wynikiem dwukierunkowego charakteru zjawisk immunologicznych (double-edge sword). Z jednej strony odpowiedź immunologiczna pełni kluczową rolę w kontroli zakażenia, z drugiej jest odpowiedzialna za nasilenie objawów klinicznych i zmian patologicznych w układzie oddechowym. Zachwianie równowagi odpowiedzi układu odpornościowego w przebiegu zakażenia wirusem grypy może prowadzić do przewagi procesów destrukcyjnych nad naprawczymi. Konsekwencją powyższego zjawiska jest zaostrzenie objawów klinicznych i zmian patologicznych, występowanie współzakażeń innymi patogenami, a nawet śmierć zakażonych zwierząt.

Poznanie i zrozumienie procesów immunologicznych zachodzących w organizmie świń zakażonych wirusem grypy może przyczynić się do głębszego wyjaśnienia patogenesy zakażeń i w konsekwencji prowadzić do opracowania nowych zadań dla diagnostyki, prewencji i terapii grypy. Ponadto z racji dużego podobieństwa tego gatunku do człowieka, zarówno w budowie i fizjologii układu oddechowego, jak i profilu cytokin wydzielanych po zakażeniu wirusem grypy, gatunek ten stanowi doskonały model do badań doświadczalnych nad opracowaniem nowych i bardziej skutecznych strategii profilaktycznych i terapeutycznych oraz szczepionek przeciwko grypie, w tym także tej wywoływanej przez pandemiczne szczepy wirusa grypy, nie tylko dla świń, ale i dla człowieka.

## Piśmiennictwo

1. Trusczyński M., Samorek-Salamonowicz E.: Ocena zoonotycznego potencjału grypy ptaków i świń jako źródła wirusów chorobotwórczych dla człowieka. *Nauka* 2010, 1, 37–47.
2. Wierzbička-Woś A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Układ odpornościowy a wirus grypy. *Postęp. Hig. Med. Dośw.* 2015, 69, 214–220.
3. Gołębiowska M.: Grypa, epidemiologia, klinika, szczepienia ochronne. *Nowa Pediatrya* 2001, 1, 45–49.
4. Khatri M., Dwivedi V., Krakowska S., Manickam C., Ali A., Wang L., Qin Z., Renukaradhya G.J., Lee C.W.: Swine influenza H1N1 virus induces acute inflammatory immune responses in pig lungs: a potential animal model for human H1N1 influenza virus. *J. Virol.* 2010, 84, 11210–11218.

5. Brown I.H.: The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet. Microbiol.* 2000, **74**, 29–46.
6. Reeth K. Van, Brown I.H., Olsen C.W.: Influenza virus. W: Disease of Swine. (wyd: Zimmerman J.J., Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K.J., Stevenson G.W.) *Wiley-Blackwell Publishing*. Iowa, 2012, s. 557–571.
7. Markowska-Daniel I., Kwit K., Urbaniak K., Kowalczyk A.: Serological evidence of co-circulation of different subtypes of swine influenza virus in Polish pig herds. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2012, **56**, 425–429.
8. Simon G., Larsen L.E., Dürrwald R., Foni E., Harder T., Reeth K. Van., Markowska-Daniel I., Reid S.M., Dan A., Maldonado J., Huovilainen A., Billinis C., Davidson I., Agüero M., Vila T., Hervé S., Breum S.O., Chiapponi C., Urbaniak K., Kyriakis C.S., ESNIp3 consortium, Brown I.H., Loeffen W.: European surveillance network for influenza in pigs: surveillance programs, diagnostic tools and swine influenza subtypes identified in 14 European countries from 2010 to 2013. *PLoS One* 2014, **9**: e115815.
9. Markowska-Daniel I., Urbaniak K., Porowski M., Karboviak P., Kowalczyk A., Kozak E., Pejsak Z.: Emergence of the pandemic H1N1 2009 influenza A virus in swine herds in Poland. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2013, **57**, 293–300.
10. Reeth K. Van: Cytokines in the pathogenesis of influenza. *Vet. Microbiol.* 2000, **74**, 109–116.
11. Riel D van., Leijten L.M., Verdijk R.M., Geurtsvan Kessel C., van der Vries E., van Rossum A.M.C., Osterhaus A.D.M.E., Kuiken T.: Evidence for influenza virus CNS invasion along the olfactory route in an immunocompromised infant. *J. Infect. Dis.* 2014, doi: 10.1093/infdis/jiu097
12. Watanabe T., Kawaoka Y., Pathogenesis of the 1918 pandemic influenza virus. *PLoS Pathog.* 2011, **7**: e1001218. doi:10.1371/journal.ppat.1001218
13. Delgado-Ortega M., Melo S., Punyadarsaniya D., Rame C., Olivier M., Soubieux D., Marc D., Simon G., Herrler G., Berri M., Dupont J., Meurens F.: Innate immune response to a H3N2 subtype swine influenza virus in newborn porcine trachea cells, alveolar macrophages, and precision-cut lung slices. *Vet. Res.* 2014, **45**: doi: 10.1186/1297-9716-45-42.
14. Sand C.E. van de, Kreijtz J.H.C.M., Rimmelzwaan G.F.: Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses. *Viruses* 2012, **4**, 1438–1476.
15. McGill J., Hensel J.W., Legge K.L.: Innate immune control and regulation of influenza virus infections. *J. Leukot. Biol.* 2009, **86**, 803–812.
16. Kim H.M., Lee Y.W., Lee K.J., Kim H.S., Cho S.W., van Rooijen N., Guan Y., Seo S.H.: Alveolar macrophages are indispensable for controlling influenza viruses in lungs of pigs. *J. Virol.* 2008, **82**, 4265–4274.
17. Sochacka M., Blach-Olszewska Z.: Mechanizmy wrodzonej odporności. *Postęp. Hig. Med. Dośw.* 2005, **59**, 250–258.
18. Calzada-Nova G., Schnitzlein W., Husmann R., Zuckermann F.A.: Characterization of the cytokine and maturation responses of pure populations of porcine plasmacytoid dendritic cells to porcine viruses and Toll-like receptor agonists. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010, **135**, 20–23.
19. Bel M., Ocaña-Macchi M., Liniger M., McCullough K.C., Matrosovich M., Summerfield A.: Efficient sensing of avian influenza viruses by porcine plasmacytoid dendritic cells. *Viruses* 2011, **3**, 312–330.
20. Hsu A.C., Parson K., Barr I., Lowther S., Middleton D., Hansbro P.M., Wark P.A.: Critical role of constitutive type I interferon response in bronchial epithelial cell to influenza infection. *PLoS One* 2012, **7**: e32947
21. Biedroń M., Mazur G., Wróbel T., Kuliczowski K.: Receptory komórek NK. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003, **12**, 529–535.
22. Crisci E., Mussà T., Fraile L., Montoya M.: Review. Influenza virus in pigs. *Mol. Immunol.* 2013, **55**, 200–211.
23. Forberg H., Hauge A.G., Valheim M., Garcon F., Nunez A., Gemer W., Mair K. H., Graham S.P., Brookes S.M., Storslet A.K.: Early responses of Natural Killer cells in pigs experimentally infected with 2009 pandemic H1N1 Influenza A Virus. *PLoS One* 2014, **9**: e100619. doi:10.1371/journal.pone.0100619.
24. Renukaradhya G.J., Manickam C., Khatri M., Rauf A., Li X., Tsuiji M., Rajashekara G., Dwivedi V.: Functional invariant NKT cells in pig lungs regulate the airway hyperreactivity: a potential animal model. *J. Clin. Immunol.* 2011, **31**, 228–239.
25. Paget C., Ivanov S., Fontaine J., Blanc F., Pichavant M., Renneson J., Bialecki E., Pothlichet J., Vendeville C., Barba-Spaeth G., Barba-Spaeth G., Huerre M.R., Faveeuw C., Si-Tahar M., Trottein F.: Potential role of invariant NKT cells in the control of pulmonary inflammation and CD8+ T cell response during acute influenza A virus H3N2 pneumonia. *J. Immunol.* 2011, **186**, 5590–5602.
26. Paget C., Ivanov S., Fontaine J., Renneson J., Blanc F., Pichavant M., Dumoutier L., Ryffel B., Renaud J.C., Gosset P., Gosset P., Si-Tahar M., Faveeuw C., Trottein F.: Interleukin – 22 is produced by invariant natural killer T lymphocytes during influenza A virus infection: Potential role in protection against lung epithelial damages. *J. Biol. Chem.* 2012, **287**, 8816–8829.
27. Soerensen C.M., Holmskov U., Aalbaek B., Boye M., Heegaard P.M., Nielsen O.L.: Pulmonary infections in swine induce altered porcine surfactant protein D Pulmonary infections in swine induce altered porcine surfactant protein D expression and localization to dendritic cells in bronchial-associated lymphoid tissue. *Immunology* 2005, **115**, 526–535.
28. Hillaire M.L., van Eijk M., van Trierum, S.E., van Riel D., Saelens, X., Romijn, R.A., Hemrika, W., Fouchier, R.A., Kuiken, T., Osterhaus, A.D., Haagsman, H.P., Rimmelzwaan, G.F.: Assessment of the antiviral properties of recombinant porcine SP-D against various influenza A viruses in vitro. *PLoS One* 2011, **6**: e25005.
29. Brookes S.M., Nunez A., Choudhury B., Matrosovich M., Essen S.C., Clifford D., Slomka M.J., Kuntz-Simon G., Garson F., Nash B., Hanna A., Heegaard P.M., Queginer S., Chiapponi C., Bublom M., Garcia J.M., Gardner R., Foni E., Loeffen W., Larsen L., Van Reeth K., Banks J., Irvine R.M., Brown I.H.: Replication, pathogenesis and transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus in non-immune pigs. 2010, *PLoS One* 5:e9068.
30. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Pejsak Z.: Acute phase protein response during subclinical infection of pigs with H1N1 swine influenza virus. *Vet. Microbiol.* 2012, **159**, 499–503.
31. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Rachubik J.: Development of early humoral and cell-mediated immunity in piglets with experimentally induced subclinical swine influenza. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2012, **56**, 133–137.
32. Pomorska-Mól M., Kwit K., Pejsak Z., Markowska-Daniel I.: Analysis of the acute-phase protein response in pigs to clinical and subclinical infection with H3N2 swine influenza virus. *Influenza Other Respir. Viruses* 2014, **8**, 228–234.
33. Jo S.K., Kim H.S., Cho S.W., Seo S.H.: Pathogenesis and inflammatory responses of swine H1N2 influenza viruses in pigs. *Virus Res.* 2007, **129**, 64–70.
34. Pomorska-Mól M., Kwit K., Markowska-Daniel I., Kowalski C., Pejsak Z.: Local and systemic immune response in pigs during subclinical and clinical swine influenza infection. *Res. Vet. Sci.* 2014; doi: 10.1016/j.rvsc.2014.06.007.
35. Kitikoon P., Nilubol D., Ericsson B.J., Janke B.H., Hoover T.C., Sornsen S.A., Thacker E.L.: The immune response and maternal antibody interference to the heterologous H1N1 swine influenza virus infection following vaccination. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2006, **112**, 117–128.
36. Loeffen W.L.A., Heinen P.P., Bianchi A.T.J., Hunneman W.A., Verheijden J.H.M.: Effect of maternally derived antibodies on the clinical signs and immune response in pigs after primary and secondary infection with an influenza H1N1 virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003, **92**, 23–35.
37. Markowska-Daniel I., Pomorska-Mól M., Pejsak Z.: The influence of age and maternal antibodies on the postvaccinal response against swine influenza viruses in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2011, **142**, 81–86.
38. Liu H.T., Chang H.C., Chang H.L., Tsai C.P., Lin E.C., Yang P.C., Chung W.B.: Decay of maternally derived antibodies and seroconversion to respiratory viral infection in pig herds. *Taiwan Vet J.* 2008, **34**, 127–141.
39. Larsen D.L., Karasin A., Zuckermann F., Olsen C.W.: Systemic and mucosal immune response to H1N1 influenza virus infection in pigs. *Vet. Microbiol.* 2000, **74**, 117–131.