

Maria Levy, Pauline Yvernault, Catherine Ollagnier (Agroscope) und **Artur Summerfield**, Institut für Virologie und Immunologie (IVI)

Weniger Antibiotika dank Stärkung des angeborenen Immunsystems

Antibiotikaresistenzen sind ein immer grösseres Problem, weshalb dringend nach Lösungen gesucht werden muss, mit denen sich der Einsatz von Antibiotika reduzieren lässt. Durch die Stärkung des angeborenen Immunsystems werden Tiere robuster, und die Sterblichkeit und die Kosten für tierärztliche Behandlungen können gesenkt werden.

Das Immunsystem gezielt trainieren

Die angeborene Immunantwort ist die erste Verteidigungslinie des Ferkels im Kampf gegen Krankheitserreger. So wie Impfstoffe die spezifische adaptive Immunantwort stimulieren, kann das angeborene Immunsystem durch Immunstimulanzien «trainiert» werden. Dadurch wird eine stärkere und schnellere Immunantwort erzielt.

Während der COVID-19-Pandemie wurden auf breiter Front Impfstoffe zum Schutz der Bevölkerung vor dem Virus eingesetzt. Dieser Impfschutz ist jedoch sehr spezifisch, und die Wirksamkeit der Impfstoffe nimmt mit dem Auftreten neuer Varianten ab. Das Prinzip der Impfung beruht auf dem Gedächtnis des adaptiven Immunsystems: Bei einer späteren Infektion mit demselben Krankheitserreger wird dieser erkannt und kann schnell und wirksam bekämpft werden. Ein guter Impfschutz kann jedoch nicht induziert werden, ohne dass zuvor eine erste unspezifische Antwort des angeborenen Immunsystems eingeleitet wird.

Suche nach Molekülen, die das angeborene Immunsystem stärken

Die angeborene Immunantwort ist die erste Verteidigungslinie des Organismus im Kampf gegen Krankheitserreger. In einem ersten Schritt muss der Erreger, der die natürlichen Barrieren auf der Körperoberfläche (z.B. die Haut) durchbrochen hat, als Eindringling erkannt werden. Mithilfe von Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen werden Muster identifiziert, die vielen Klassen von Mikroorganismen gemeinsam sind. Diese Mustererkennung der angeborenen Immunantwort ist wenig spezifisch. Sie führt zur Aktivierung der Immunzelle, die dann Signale aussendet, mit

denen andere Immunzellen angelockt und aktiviert werden (Freisetzung von Zytokinen). Die rekrutierten Immunzellen wandern nun an den Infektionsort, beteiligen sich an der Entzündungsreaktion und tragen so einerseits zur Zerstörung des Krankheitserregers bei, lösen aber andererseits auch die adaptive Immunantwort aus.

Lange Zeit glaubte man, dass nur die adaptive Immunantwort eine Gedächtnisfunktion hat, und dass eine Impfung daher nur vor dem Krankheitserreger schützt, gegen den der Impfstoff entwickelt wurde. Es wurde jedoch festgestellt, dass einige Impfstoffe auch eine unspezifische Schutzwirkung haben können. So wurde beobachtet, dass die Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen in Afrika (Guinea-Bissau) nach der

BCG-Impfung gegen Tuberkulose (Lebendimpfstoff mit *Bacillus Calmette-Guérin*) um 43% sank, da es weniger oft zu Atemwegserkrankungen und Sepsis kam, obwohl diese nicht mit Tuberkulose in Zusammenhang stehen. Es gibt zahlreiche Beobachtungen bei Menschen und Mäusen, welche die schützende Wirkung des BCG-Impfstoffs gegen Krankheitserreger belegen, die nichts mit Tuberkulose zu tun haben. Studien haben gezeigt, dass der BCG-Impfstoff als Immunstimulans wirkt: Die unspezifische Immunantwort wird gestärkt und bietet Schutz vor späteren, nicht verwandten Infektionen.

Immunstimulanzien bei Schweinen testen

Ein Immunstimulans ist ein Wirkstoff, der die angeborene Immunantwort stimuliert. Immunstimulanzien haben sozusagen einen «Trainingseffekt» auf das angeborene Immunsystem und führen zu einer stärkeren und schnelleren Immunantwort. So wie Impfstoffe die spezifische adaptive Immunantwort auslösen, kann das angeborene



Ein Immunstimulans stärkt das unspezifische angeborene Immunsystem.

Un immunostimulant stimule l'immunité innée peu spécifique.

Quelle / Source: Agroscope

Immunsystem durch Immunstimulanzien gestärkt werden.

Das Institut für Virologie und Immunologie (IVI) und die Forschungsgruppe «Schweine» von Agroscope untersuchen gemeinsam die Wirksamkeit von Immunstimulanzien zur Verringerung von Absetzdurchfall. Mit finanzieller Unterstützung durch das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) wurden Labortests an Zellen des angeborenen Im-

munsystems durchgeführt, um die vielversprechendsten Immunstimulanzien zu ermitteln, die dann an Schweinen untersucht werden.

Solche vielversprechenden Immunstimulanzien werden derzeit in einer Studie bei Agroscope an Schweinen getestet. In dieser Studie wurden die Ferkel am 14. Lebenstag mit Immunstimulanzien behandelt. Anschliessend wird die Immunreaktion gegen einen Impfstoff 17 Tage nach der Immun-

stimulation untersucht. Dabei werden regelmässig Kot, Körpertemperatur, Injektionsstelle und Körpergewicht überwacht. Ausserdem werden Blutproben entnommen, um die angeborene und adaptive Immunantwort zu untersuchen. ■



Blick in eine Ferkelaufzucht. / *Vue sur un élevage de porcelets*

Quelle / Source: Suisseporcs

Moins d'antibiotique grâce à l'immunité innée

Avec l'augmentation de l'antibiorésistance, il est urgent de trouver des solutions pour réduire l'utilisation des antibiotiques. L'entraînement de l'immunité innée rend les animaux plus robustes, permettant de réduire la mortalité et les coûts liés aux interventions vétérinaires.

Entraîner le système immunitaire de manière ciblée

L'immunité innée est la première ligne de défense du porcelet pour se protéger des pathogènes. Comme le vaccin stimule l'immunité adaptative spécifique, les immunostimulants induisent une «immunité entraînée», un processus où l'immunité innée est renforcée et plus réactive.

Avec la pandémie du COVID-19, les vaccins ont été massivement utilisés pour protéger la population contre le virus. Cependant, la protection vaccinale est très spécifique et l'efficacité des vaccins diminue avec l'apparition de nouveaux variants. Le principe de la vaccination est basé sur la mémoire du système immunitaire adaptatif, qui permettra une réaction rapide et efficace en cas

d'infection ultérieure par le même pathogène. Mais une bonne protection vaccinale ne peut être induite sans qu'une première phase aspécifique (innée) ne soit initiée.

Rechercher des molécules stimulent la réponse immunitaire innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme pour se protéger des pathogènes. La première étape est la reconnaissance de l'intrus qui a traversé les barrières naturelles à la surface du corps

(par exemple, la peau). Des récepteurs à la surface de la cellule immunitaire permettent d'identifier des motifs communs à de nombreuses classes de microbes. Ainsi, l'immunité innée est peu spécifique. L'identification de ces motifs entraîne l'activation de la cellule immunitaire, qui émet alors des signaux pour recruter et activer d'autres cellules immunitaires (sécrétion de cytokines). Les cellules immunitaires recrutées migreront ensuite sur le site d'infection, pour participer à la réaction inflammatoire, et ainsi contribuer à la destruction du pathogène, mais aussi à l'induction de la réponse immunitaire adaptative.

Pendant longtemps on a cru que seule la réponse immunitaire adaptative avait une fonction de mémoire, et donc que la vaccination ne protégeait que contre le pathogène spécifiquement ciblé par le vaccin. Cependant, il a été constaté que certains vaccins peuvent avoir un effet protecteur non spécifique. En effet, le vaccin BCG (vaccin bilié de Calmette Guérin), un vaccin contre la tuberculose, a permis de réduire de 43% le taux de mortalité des nouveaux nés en Afrique

(Guinée-Bissau), en limitant le nombre de maladies respiratoires et de sepsis, des maladies qui ne sont pourtant pas liées à la tuberculose. Il existe de nombreux rapports chez l'homme et la souris, qui démontrent l'effet protecteur du vaccin BCG contre des pathogènes n'ayant pourtant aucun lien avec la tuberculose. Des études ont démontré que le vaccin BCG agit comme un immunostimulant: la réponse immunitaire non spécifique est augmentée et procure une protection contre des infections ultérieures non liées.

Les immunostimulants testés chez les porcs

Un immunostimulant est un agent qui stimule la réponse immunitaire innée. Les immunostimulants sont responsables d'une «immunité entraînée», un processus où l'immunité innée est renforcée et plus réactive suite à une stimulation. Ainsi, comme le vaccin stimule l'immunité adaptative spécifique, l'immunostimulant stimule l'immunité innée peu spécifique.

L'institut de virologie et d'immunologie (IVI) et le groupe de recherche «porc» d'Agro-

scope se sont associés pour étudier l'efficacité d'immunostimulants pour réduire les diarrhées de post sevrage. Grâce à un financement de l'office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV), des tests en laboratoire sur des cellules du système immunitaire inné ont été réalisés pour identifier les meilleurs immunostimulants, qui seront ensuite évalués sur des cochons.

Les meilleurs immunostimulants sont actuellement testés sur les porcs dans une étude réalisée à Agroscope. Dans cette étude, les porcelets sont traités avec des immunostimulants à 14 jour de vie. On étudie ensuite la réponse immunitaire contre un vaccin, 17 jours après immunostimulation. Le score fécal, la température corporelle, le site d'injection, le poids corporel sont surveillés régulièrement. Des prises de sang sont réalisées afin d'étudier la réponse immunitaire innée et adaptative. ■