146. / 757–768.

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA | 2024. DECEMBER

https://doi.org/10.56385/magyallorv.2024.12.757-768

Immune response to West Nile virus infection – literature review – Part II.: Humoral immune response, diagnostics and vaccination

Cs. H. Tolnai[1*]
O. Kutasi[2]
M. Lőrincz[1]
P. Forgách[1]

1. Állatorvostudományi Egyetem, Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék, H–1143 Budapest, Hungária krt. 23–25.

2. Állatorvostudományi Egyetem, Takarmányozástani és Klinikai Dietetikai Tanszék, Budapest

**e-mail: tolnai.csenge@univet.hu*

Nyugat-nílusi vírus fertőzésre adott immunválasz – irodalmi áttekintés – II. rész: Humorális immunválasz, diagnosztika és vakcinázás

Tolnai Csenge Hanna[1*], Kutasi Orsolya[2], Lőrincz Márta[1], Forgách Petra[1]

ÖSSZEFOGLALÁS

Az előző összefoglalóban a szerzők részletekbe menően ismertették a nyugat-nílusi vírus fertőzésre adott veleszületett immunválasz, valamint az adaptív immunreakció celluláris komponensének folyamatát, ill. ezek szerepét a kórokozó elleni védelemben, adott esetben az immunpatológiás folyamatok kialakulásában. A második rész, a szerezett immunválasz másik ágáról, a humorális immunreakció részleteiről, valamint ennek diagnosztikai és vakcinázási vonatkozásairól nyújt részletes áttekintést, amelyek ismerete a diagnózis felállítása mellett a kórokozó elleni hatékony védekezésben is elengedhetetlen.

SUMMARY

West Nile virus (WNV) belongs to the *Orthoflavivirus* genus within the *Flaviviridae* family. WNV causes significant number of equine and human neurological cases worldwide. As we discussed in our latest summary, the innate and cellular immune response play substantial role in the protection against the pathogen, however, an exacerbated immune response can lead to immunpathological processses. It is considered that lifelong, or at least long-term immune protection develops in survivors against reinfection. The level of neutralising antibodies is considered the best indicator of the protection against orthoflaviviruses. The envelop protein (E-protein) is the major target of virus neutralising antibodies (nAbs). There is a different magnitude of antigenic similarity between the E-proteins of orthoflaviviruses. Therefore, during an immune response against an orthoflavivirus, not just virus-specific but other orthoflavivirus-specific antibodies are produced, as well. On the one hand, these antibodies can provide protection or enhance the severity of the infection with a heterologous Orthoflavivirus. On the other hand, this phenomenon can make the diagnosis of West Nile virus infection quite difficult in countries with other co-circulating Orthoflaviviruses. Due to the short-term and low titer viraemia in humans and horses, the diagnosis of WNV infection relies on serological methods, however, as stated earlier the interpretation of these results can be difficult due to the cross-reactivity among Orthoflaviviruses.

Currently, there are 3 available WNV vaccines for horses in the European Union. All these vaccines guarantee protection against the severe neurological form of the infection for 6–12 months. However, the vaccination protocol for foals and older horses might need to be reconsidered. The second part of our review provides a deep summary of the humoral immune response against WNV with a special focus on the diagnosis and the preventive countermeasures against the infection.

VIROLÓGIA

HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ NYUGAT-NÍLUSI FERTŐZÉS SORÁN

HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ A PERIFÉRIÁN

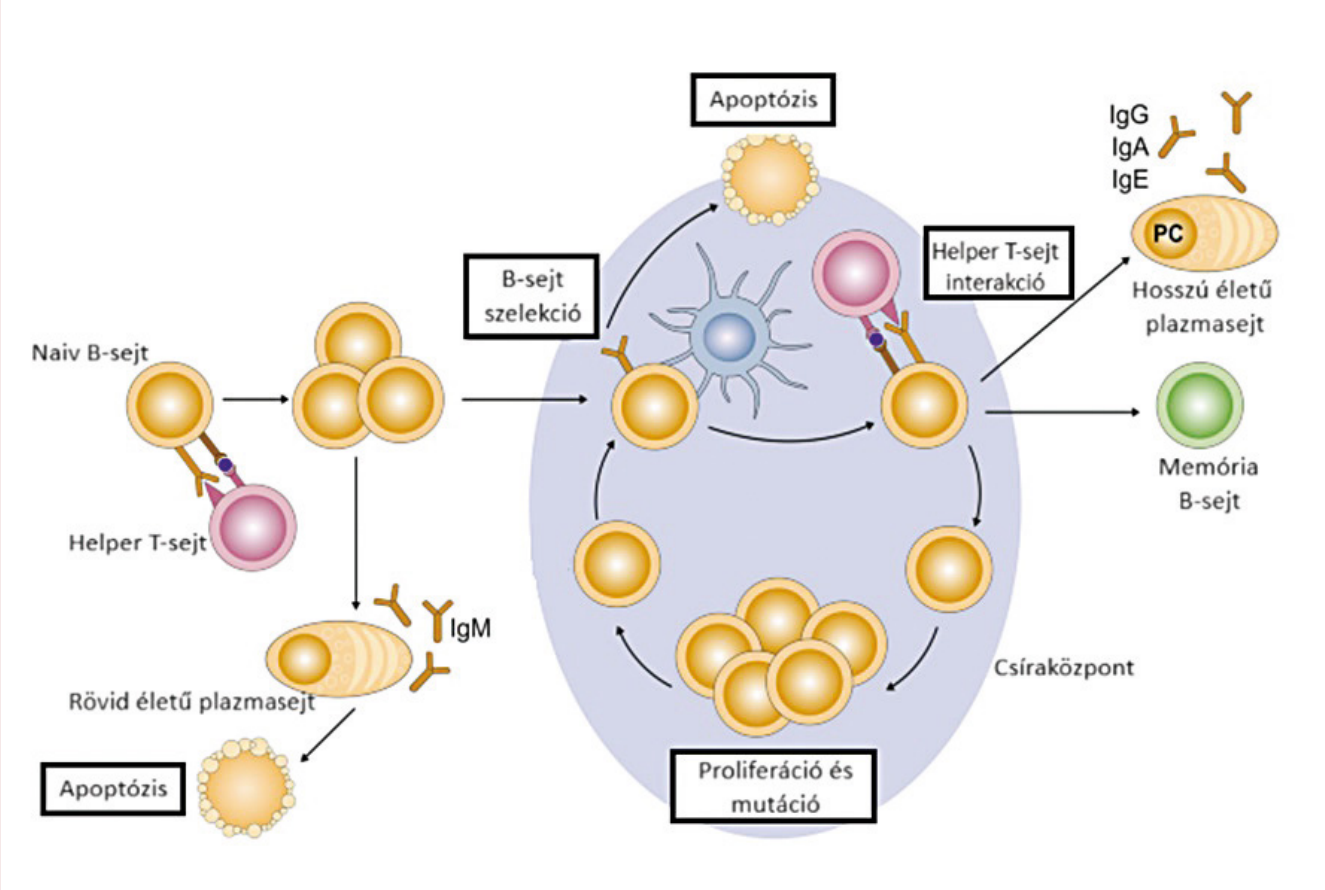
A nyirokcsomóban a vírusantigént a follicularis dendritikus sejtek, a dendritikus sejtek vagy a macrophagok prezentálják a naív B-lymphocyták számára a nyiroktüszőkben. Ugyanakkor, a B-sejtek antigénprezentáló sejtek hiányában is képesek az antigének felismerésére. A BCR (B cell receptor) stimulálása az antigén internalizációját, majd B-lymphocyta felületén MHCII receptorokon történő prezentációját idézi elő. Az aktivált B-lymphocyta a nyiroktüsző határára vándorol, ahol a paracortexből érkező helper T-sejtekkel történő interakció zajlik. A CD4+ T-sejtek által termelt citokinek (IL-4, IL-5, IL-21, IFNγ), valamint a T-sejt és B-sejt ko-receptorok kapcsolódása révén a B-sejtek aktiválódnak, majd osztódásnak indulnak [1–4]. A B-sejtek aktivációjában az I-es típusú interferonok is fontos szerepet töltenek be, ezek hiányában a sejtproliferáció csökkent mértékű volt [5].

Többek között ez a válasz az idős populációban a fokozott oxidatív károsodás miatti csökkent IFNα- és IFNß-expresszió következtében a vakcinázásra adott kisebb mértékű ellenanyagválaszra [6]. A sejtek egy része rövid életű plazmasejtté alakul, amelyek a nyiroktüszőt elhagyva IgM típusú ellenanyagot termelnek. Ezek az antitestek a csíraközponton kívül nem esnek át szomatikus hipermutáción, tehát az IgG-hez képest kisebb affinitással kötik az antigéneket, mégis, nyugat-nílusi vírus fertőzés esetén nagy jelentőségük van a viraemia kontrollálásában, ill. diagnosztizálásában [5, 7, 8]. Diamond kutatásában IgM-szekrécióra képtelen, valamint kontroll egereket fertőzött nyugat-nílusi vírussal. A tanulmányban a fertőzés korai szakaszában az IgM szintje korrelált a fertőzés kimenetelével, a vírusspecifikus IgM nélküli állatok központi idegrendszerében ötszázszor nagyobb víruskoncentrációt mértek a kontrollcsoporthoz képest, 100%-os halálozási arány mellett. A kutatás konklúziója, hogy a kórokozó specifikus korai IgM-válasz limitálja a viraemiat, ezáltal a vírus központi idegrendszerbe történő szóródását [7, 9].

Az IgM ellenanyagoknak fontos szerepe van a fertőzés kontrollálásában és a diagnosztikában

A nyiroktüszőben a B-sejtek másik része a helper T-sejtekkel együtt a csíraközpontokat (*centrum germinativum*) alakítja ki, amelyben a B-lymphocyták mint centroblastok osztódnak. A csíraközpont sötét zónájában az osztódás során a BCR receptorok variabilis génjének pontmutációja (szomatikus hipermutáció) zajlik, amely a BCR receptorok antigénhez való kötődésének javulását szolgálja. A tovább már nem osztódó B-sejt a csíraközpont világos zónájában a follicularis dendritikus sejtek antigénprezentációja és helper T-sejtek ko-stimulációja mellett folyamatosan szelektálódnak [40, 90]. Az antigént nagy affinitással kötő sejtek elhagyják a csíraközpontot és hosszú életű plazmasejtekké vagy memória B-sejtekké differenciálódnak. Az előbbi a kórokozóra specifikus ellenanyagokat termeli kis mennyiségben, hosszú időn keresztül *(1. ábra)* [2, 3, 10, 11]. A termelt antitestek megakadályozzák a virionok sejtbejutását, tehát neutralizálják azokat, vagy opszonizálják a fagocitáknak, vagy a komplementrendszer, ill. a természetes ölősejtek biztosította ellenanyagfüggő citotoxikus reakciók révén járulnak hozzá a hatékony immunválasz kialakulásához. Az ellenanyagok neutralizációs képességét legfőként az antigénhez való affinitásuk, valamint mennyiségük határozza meg. Mivel a WNV esetében az E fehérje felel a vírus sejtfelszíni receptorokhoz való kapcsolódásáért, és ezáltal a sejtbe való bejutásáért, a kórokozót leghatékonyabban semlegesíteni az E fehérje epitópjai ellen termelt ellenanyagokkal lehet. Azonban az *Orthoflavivirus* nemzetség valamennyi kórokozójának különböző mértékű antigénrokonsága miatt az E protein nem csak a nyugat-nílusi vírusra specifikus, hanem a genus egyéb vírusaira is jellemző epitópokat is hordoz. Emiatt nem csak az állatot fertőző

Az ellenanyagok neutralizációs képességét legfőként az antigénhez való affinitásuk, valamint mennyiségük határozza meg



1. ÁBRA. *B-sejt érés, Ward és mtsai nyomán [84]*

FIGURE 1. *B-cell maturation, based on the work of Ward and collegues [84]*

Az ellenanyagoknak fontos szerepe van a vírus központi idegrendszebe való szóródásának mérséklésében

vírust neutralizáló ellenanyag, hanem más orthoflavivírusokkal is keresztreagálni képes antitestek is termelődnek. Ezek egyrészt a diagnosztikában fellépő nehézségekhez vezetnek, másrészt egy másodlagos vírusfertőzés alkalmával az adott kórokozóval szemben védelmet vagy éppen a fertőzés súlyosbodását (ellenanyagfüggő fertőzésfokozódás, antibody dependent enhancement, ADE) eredményezhetik [9, 12–18]. Mindenesetre, primer WNV-fertőzés esetén a neutralizáló ellenanyagok szerepét számos kutatás igazolja [19–22]. Ben-Nathan kutatásában WNV-fertőzött egerek egy csoportjának a fertőzésen korábban már átesett emberekből származó rekonvaleszcens vérplazmát adtak. A transzfúzióban részesülő állatokban fordított arányosság volt megfigyelhető a vírus és az ellenanyag koncentrációja között [23]. Hasonlóan, emberekben is több járványkitörésben alkalmaztak vírusspecifikus intravénás immunglobulin-terápiát sikeresen a nyugat-nílusi vírus fertőzés következtében kialakuló betegség tüneteinek kezelésére [24–26]. Az ellenanyagok tehát a periférián nélkülözhetetlenek a vírus kontrollálásában, ezáltal a központi idegrendszerbe történő szóródásának mérséklésében, adott esetben megakadályozásában. Ugyanakkor, a kórokozó KIR-be jutását követően az antitestek szerepe nyugat-nílusi vírus fertőzés esetén tisztázatlan.

HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ A KÖZPONTI IDEGRENDSZERBEN

A periférián (cervicalis nyirokcsomók) aktivált B-sejtek kemokinreceptor-expressziója fokozódik, amely a központi idegrendszerben (KIR) megnövekedett

kemokinszekréció következtében segíti a KIR parenchymájába való bejutásukat. A KIR-be érkező B-sejtek proliferációját és ellenanyag-termelését a helper T-sejtek, ill. a lokális citokinek (pl. I-es típusú IFN-ok) segítik [1]. Az intrathecalisan termelt ellenanyagok mellett a vér-agy gát áteresztőképességének növekedése miatt a perifériáról is érkeznek vírusspecifikus antitestek [27, 28]. Ahogy korábban említésre került, a WNV főként a neuronokat, a microglia-sejteket és az astrocytákat fertőzi. A neuronok MHCI receptor expressziója azonban még a fertőzés hatására is limitált, ezért feltételezhető, hogy a celluláris immunválasznak a receptorokat nagy mértékben kifejező microglia sejtek és astrocyták esetén van nagyobb jelentősége. A neuronok esetében valószínűleg a humorális immunválasznak van nagyobb szerepe [29–31]. A központi idegrendszert támadó más RNS-vírusfertőzések esetén a kórokozóra specifikus antitestek a fertőzött sejthez kötődve a sejt felületi fehérjéinek transzlokációját előidézve gátolja a vírus replikációját, ill. sejtből történő kiszabadulását [32–34]. Ugyan, WNV-fertőzés esetén az intrathecalis antitestek szerepe tisztázatlan, a szintén *Orthoflavivirus* genusba sorolt kullancsencephalitis-vírus által okozott fertőzés során a KIR-ben mért antitestek szintje fordított korrelációt mutatott a klinikai tünetek súlyosságával emberekben [35, 36]. Szintén a B-sejtek, ill. az ellenanyagok nélkülözhetetlenségét emeli ki egy rituximabbal (B-sejt anti-CD20 monoklonális ellenanyagát tartalmazó szer) kezelt beteg fatális WNV-fertőzése: a terápiát követően fél éven belül WNV-fertőzés miatt súlyos idegrendszeri tünetek alakultak ki, amelyet az intenzív terápia és WNV-specifikus ellenanyagterápiát követő átmeneti javulás ellenére sem sikerült megfékezni [37]. Az intrathecalis antitesteknek feltételezett vírusellenes hatása mellett a fertőzés diagnosztizálásában is nagy szerepe van.

A KIR-ben mért antitestek szintje fordított korrelációt mutatott a klinikai tünetek súlyosságával emberekben

A fertőzés lezajlást követően memória B-sejtek a keringésbe, majd a nyirokcsomók subcapsularis terébe vándorolnak. Ezek a sejtek nem termelnek ellenanyagot, újrafertőződés során azonban gyorsabban és hatékonyabban képesek aktiválódni, majd vírusspecifikus antitestet termelni. Ezzel szemben, a hosszú életű plazmasejtek patogénspecifikus ellenanyagokat termelnek másodlagos fertőzés kialakulása nélkül is a csontvelőben, és további osztódás hiányában is akár egy életen át fennmaradhatnak [38, 39]. Ezek az antitestek azonban kizárólag a homológ, vagy a korábban fertőzött vírussal nagy genetikai rokonságban álló kórokozó esetén nyújtanak védelmet. Egerekben WNV-fertőzés, ill. vakcinázást követően a hosszú életű plazmasejtek által termelt antitestek csak a WNV-vel nagy genetikai rokonságban álló vírus epitópjaihoz voltak képesek kötődni. A memória B-sejtek ezzel szemben a nyugat-nílusi vírussal kisebb mértékű antigénrokonságban álló vírusepitópokat is képesek voltak megfelelő affinitással kötni. A jelenséget humán WNV-fertőzést követően is igazolták [40, 41]. A heterológ vírusfertőzés során azonban a vírusantigéneket kisebb affinitással kötő ellenanyagok az FcγR révén a kórokozó sejtbejutását is segíthetik az ellenanyagfüggő fertőzésfokozódás (ADE) révén, következményesen súlyosabb klinikai tünetek kialakulását előidézve [16, 42]. Az ADE-jelenség a szintén *Orthoflavivirus* nemzettségbe sorolt Dengue-vírus szerotípusainál jól ismert [116, 117]. Nyugat-nílusi vírus esetében a jelenséget több kutatásban is leírták *in vitro* [43–45], *in vivo* azonban mindössze egy 1985-ös tanulmányban említik a kullancsencephalitis vírussal történő másodlagos fertőződést követően [46]. Az ADE kialakulásának megakadályozásában a komplementrendszernek lehet szerepe: azokban az egerekben, amelyek nem rendelkeztek komplement fehérjékkel, WNV-fertőzést követően más orthoflavivírussal történő újrafertőződés során súlyosabb klinikai tünetek alakultak ki, a kontroll csoporthoz képest.

A memória B-sejtek újrafertőződés esetén gyors és hatékony ellenanyag-termelésbe kezdenek

A keresztreagáló ellenanyagok ugyanakkor védelmet is nyújthatnak a genusba sorolt más vírusok ellen, amelyet később ismertetünk. Mindemellett, azokban az országokban, ahol a nyugat-nílusi vírus mellett egyéb

orthoflavivírusok is jelen vannak, mint pl. Magyarországon az Usutu-vírus és a kullancsencephalitis-vírus, jelentős nehézségek adódhatnak a WNV-fertőzések diagnosztikájában.

DIAGNOSZTIKA

A nyugat-nílusi vírus okozta fertőzés diagnosztikája komoly kihívásokat hordoz magában

A nyugat-nílusi vírus okozta fertőzés igazolása komoly kihívásokat hordoz magában. Lovak kísérleti fertőzése során szerzett információk alapján az inokulációt követő 1–6. napon alakul ki a rövid ideig tartó (körülbelül 1–3 nap), kis titerű (10^1–10^3 PFU/ml) viraemia. Az inkubációs idő 7–10 nap, tehát a klinikai tünetek megjelenésekor a legtöbb esetben a vírus már nincs jelen a véráramban [29]. Emiatt a direkt víruskimutatás módszerei, mint a molekuláris diagnosztikai eszközök, pl. a reverz transzkripciós polimeráz láncreakció (RT-PCR), a fertőzött lovak véréből történő vírus, pontosabban annak örökítőanyagának kimutatására csak rendkívül ritkán vezet eredményre [47, 48]. Emberek esetében nyugat-nílusi vírus fertőzéskor a lappangási idő 2–14 nap, a viraemia átlagosan 9,5 napig tart (8–11 nap), amely a nyugat-nílusi vírus fertőzés idegrendszeri manifesztációja esetén méginkább kitolódhat [49]. A klinikai tünetek megjelenését követően humán mintákból a betegek 20–30%-ában mutatható ki a vírus, lovakban a pozitív PCR-vizsgálatok aránya ennél, a korábban említettek értelmében, lényegesen kisebb [9, 48, 49]. További érdekesség, hogy viraemiás véradók vizsgálata során arra a felfedezésre jutottak a kutatók, hogy az ellenanyagok megjelenése előtt a WNV RNS nagyobb mennyiségben mutatható ki vérplazmából, mint teljes vérből, majd az antitestek megjelenésével ez megfordul [49, 50]. Viszonylag új felfedezés, hogy egerekben, tengerimalacokban és emberekben a vírus a vizeletben is megjelenik, onnan izolálható, valamint a vérhez, ill. az agy-gerincvelői folyadékhoz képest onnan hosszabb ideig kimutatható [51, 52]. Lovak WNV-fertőzése esetén sem a teljes vér, sem a vizelet vizsgálata nem vezetett eddig PCR-pozitív eredményhez [saját publikálatlan adatok].

Klinikai tüneteket mutató lovak vérének RT-PCR-vizsgálata ritkán vezet pozitív eredményre

Az említettek következtében a WNV-fertőzések igazolására az egyéb orthoflavivírusokkal történő keresztreakciók ellenére is legtöbb esetben a vírus E fehérjéje ellen termelt ellenanyagok kimutatására irányuló módszerek alkalmazandóak. A frissen lezajlott WNV-fertőzés diagnosztizálása IgM kimutatása, vagy az IgG szerokonverzió igazolásával történhet [48, 53]. A WNV-specifikus IgM koncentrációja a fertőzést követő 5–7. napon kezd el emelkedni a vérben és nagyjából 4–6 hétig detektálható [29, 48, 54]. A vírusspecifikus IgM antitest kimutatása az agy-gerincvelői folyadékból is lehetséges, és diagnosztikai értékű [48, 55]. Ugyanakkor, mindenképpen érdemes figyelembe venni a heveny tüneteket mutató állatok esetén a korábbi fertőződést vagy a nem megfelelően véghez vitt vakcinázást: ebben az esetben, a fertőzésre adott másodlagos immunválasz során, feltételezhető, hogy kisebb mértékű IgM-válasz alakul ki, a kórokozóval történő elsődleges fertőzéshez képest rövidebb idő alatt nagy koncentrációt elérő IgG mellett [saját publikálatlan adatok]. A vírusspecifikus IgG a fertőzést követő 8–11. napon jelenik meg, és éveken át kimutatható [29, 48, 54]. A vírusspecifikus ellenanyagok kimutatásának egyszerű, gyors és viszonylag olcsó módszere az ELISA-vizsgálat. A WNV specifikus IgM detektálása leggyakrabban az IgM ellenanyagelkapó ELISA (IgM antibody capture ELISA – MAC-ELISA) használatával történik szérum, vagy a korábban említetteknek megfelelően, agy-gerincvelői folyadékból. Ez a módszer specifikusabb és érzékenyebb az WNV IgG ELISA-hoz képest [48, 53, 56, 57]. Azonban fontos figyelembe venni a vakcinázási adatokat, ugyanis inaktivált vakcinával történő immunizálást követően az IgM ellenanyagok akár 52 napig is kimutathatóak a vakcinázott lovak véréből [54]. A WNV IgG ELISA gyenge specificitása miatt azokon a területeken, ahol a nyugat-nílusi vírus mellett egyéb orthoflavivírusok

WNV-specifikus IgM ellenanyagok a fertőzést követő 5–7. napon, IgG ellenanyagok a 8–11. napon jelennek meg

is cirkulálnak, a specifikusabb vírusneutralizációs teszt (VNT) elvégzése javasolt [48, 53]. A neutralizációs próba a vérsavóban lévő ellenanyagok vírust neutralizáló képességét határozza meg. A 2–3 hét különbséggel vett savópár neutralizációs titere közötti négyszeres emelkedés diagnosztikai értékű. A VNT hátránya, hogy időigényes, legalább BSL3 szintű laboratóriumban lehet elvégezni, és drágább [48, 53, 58]. Ugyanakkor, a VNT esetében is figyelembe kell venni, hogy a lovak vakcinázása a WNV E fehérje elleni neutralizáló ellenanyagok termelését váltja ki, amelyek nehezítik az eredmények értékelését [53]. A vakcinázott és a természetesen fertőződött állatok elkülönítésére az NS1 protein ellen termelt antitestekkel lehetséges: vakcinázás során nem képződnek ellenanyagok az említett fehérje ellen, ezzel szemben a fertőzésen átesett állatokban igen [59].

MEGELŐZÉS, VAKCINÁZÁS

Humán kutatások szerint az akár tünetmentesen is lezajló orthoflavivírus-fertőzésen átesett emberekben életre szóló immunvédelem alakul ki. A hosszútávú védettségben a neutralizáló ellenanyagoknak kritikus szerepe van: több tanulmányban is leírták a szérumneutralizációs titer és az *in vivo* védettség közötti összefüggést [14, 15]. Tehát, a szakirodalom jelen álláspontja szerint a neutralizáló antitestek koncentrációja a legjobb indikátora az orthoflavivírusok elleni védettség mértékének [60]. Ugyanakkor, egy egészen friss tanulmány a kullancsencephalitis vírus (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) szeroprevalenciáját és a betegségek incidenciáját figyelembe véve ezt erősen megkérdőjelezi [61]. A WNV-fertőzés esetén is némileg ellentétesek az eddig elvégzett vizsgálatok. Papa és mtsai idegrendszeri tünetekben megnyilvánuló fertőzésen átesett humán páciensek ellenanyagszintjét vizsgálták a betegséget követő 3 évben, a kutatás mindhárom vizsgált évében valamennyi résztvevőnél magas WNV-specifikus IgG-szinteket mértek [62]. Carson tanulmányában a tünetmentes fertőzésen átesett emberek vérében 5 évvel később is kimutathatóak voltak a WNV-specifikus IgG ellenanyagok [63]. Ezzel szemben, Pierro és mtsai a tünetmentes fertőzésen átesett emberek ellenanyagszintjét vizsgálták, a résztvevők 40%-ában nem tudtak kimutatni vírusspecifikus ellenanyagot, 33%-ban pedig progresszív csökkenést figyeltek meg [64]. Az eltérő ellenanyag szintekre több magyarázat is lehet. Pierro, valamint Papa szerint a tünetmentes és tünetekben lezajlott fertőzésekre adott eltérő immunreakcióban keresendő a válasz [62, 64]. Lovak esetében csupán Ostlund és mtsainak tanulmánya áll rendelkezésre a témában, amelyben az 1999-ben tünetmentes fertőzésen átesett lovak mindegyikéből kimutatható volt a vírusspecifikus IgG a következő évben is [65]. További kutatásokat egyelőre nem végeztek a hosszútávú humorális immunvédelem vizsgálatára. Magyarországon a 2018-as WNV-járványkitörést követően 2 eltérő vizsgálatban közel 70%-os szeropozitivitást mértek lovakban. Ezt követően az esetszámok jelentős visszaesése volt tapasztalható. Azonban 2023-ban ismét nagyobb volt a neurológiai tünetekkel járó megbetegedések incidenciája a korábbi évekhez képest [66]. Tehát, bizonyos, hogy a neutralizáló ellenanyagok szintje meghatározó az fertőzés klinikai manifesztációjában. Éppen ezért, endémiás országunkban a vakcinázatlan lovakból érdemes a szezon kezdete előtt WNV-ellenanyagszint meghatározást végezni, a vírus elleni védelem mértékének megítélése céljából.

Endémiás országunkban a vakcinázatlan lovakból érdemes a szezon kezdete előtt WNV-ellenanyagszint meghatározást végezni

A neutralizáló ellenanyagok hosszútávú védettségben betöltött szerepe mellett megemlítendő az *Orthoflavivirus* nemzetség tagjai közti keresztvédelem jelensége az endémiás országokban. A keresztreagáló ellenanyagok miatt az egyik vírussal történt korábbi fertőzés védelmet nyújthat egy másik azonos genusba tartozó vírussal szemben. Egereken és kacsákban végzett kutatásokban, az állatokat WNV-fertőzést megelőzően Usutu-vírussal (USUV), vagy japán

encephalitis vírussal (JEV) fertőzve kisebb volt a központi idegrendszerben a WNV koncentrációja, következményesen a klinikai tünetek súlyossága és a halálozási arány [67–69]. Ahogy már említettük, a hatékony keresztvédelem hátterében a hatékony memória B-sejt vagy hosszú életű plazmasejtválasz állhat [70]. Emberekben és lovakban az egyes Magyarországon endémiás orthoflavivírusok által nyújtott keresztvédelem mértéke egyelőre nem tisztázott.

Három nyugat-nílusi vírus elleni vakcina érhető el Magyarországon

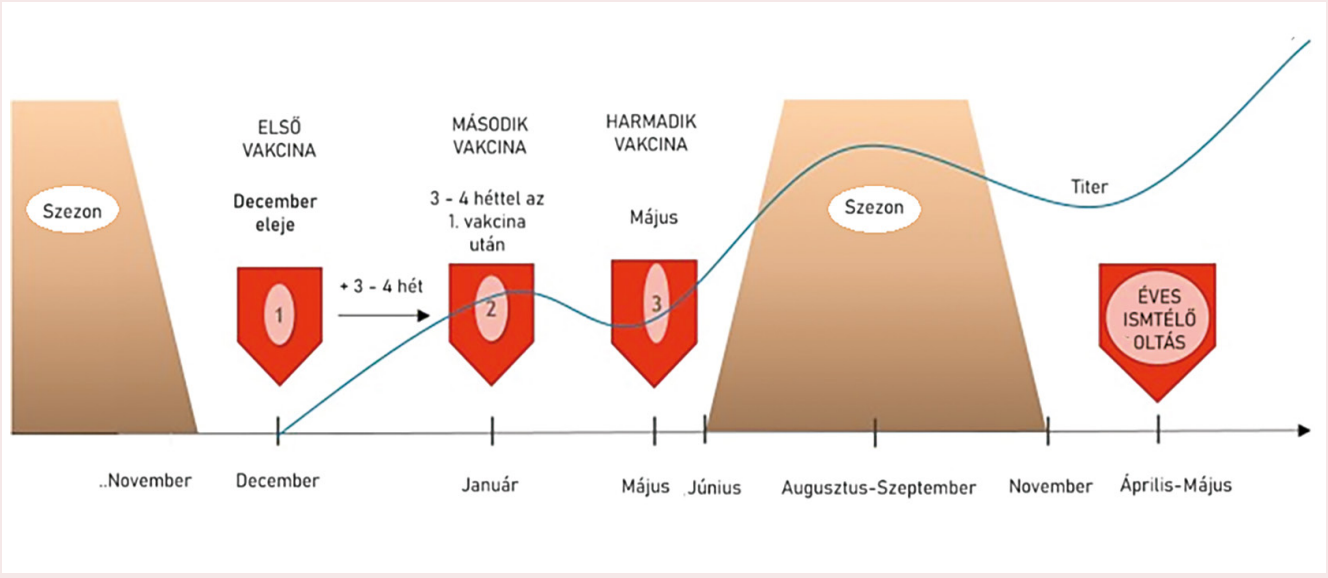
Jelenleg három nyugat-nílusi vírus elleni vakcina érhető el Magyarországon: egy lineage 1 törzset tartalmazó inaktivált vakcina (Equip® WNV, Zoetis, Parsippany, NJ, USA), egy inaktivált sárgalázvírus kiméra vakcina (Equilis® WEST NILE, MSD, Rahway, NJ, USA), valamint egy élő attenuált rekombináns vakcina (ProteQ West Nile, Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Németország). Mindhárom vakcina protektív ellenanyagszintet biztosít az alapimmunizálást követő 6–12 hónapig, a fertőzött állatokban csökkentik a viraemia mértékét, valamint a klinikai tünetek súlyosságát [71]. Monaco kutatásában az élő-attenuált vakcina használatát követően magasabb és hosszabb ideig tartó szérumneutralizációs titereket mértek, az inaktivált vakcinában részesülő állatokhoz képest [72]. Ezzel szemben, Khatibzadeh tanulmányában az előbbivel ellentétes eredményről számol be [73]. Chaintoutis kutatásában az inaktivált vakcinával történő alapimmunizálás után a természetes WNV-fertőzést követően idegrendszeri tünetek alakultak ki néhány állatban [74]. Seino tanulmányában az inaktivált és élő vakcinák hatékonyságát hasonlította össze intracerebralis fertőzést követően. A vakcina típusától függetlenül, mindkét csoportban jelentkeztek enyhe-közepes idegrendszeri tünetek az állatokban [75]. Davidson kutatásában a nem megfelelően alapimmunizált lovakban a vakcinázatlan lovakban tapasztalt tünetekkel megegyező súlyosságú kórkép alakult ki [76]. Hazánkban is több esetben tapasztaltunk nem megfelelően vakcinázott lovak esetében nyugat-nílusi vírus fertőzést követően idegrendszeri tünetek kialakulását [saját publikálatlan adatok].

A tenyészkancákat ajánlott a tenyészszezon kezdete előtt immunizálni, az ellést megelőző pár héttel booster vakcinával kiegészítve

A tenyészkancákat ajánlott a tenyészszezon kezdete előtt immunizálni, az ellést megelőző pár héttel booster vakcinával kiegészítve, a kolosztrum minél nagyobb ellenanyagszintjének biztosítása érdekében. A fiatal állatok vakcinázást 5-6 hónapos korban, a maternális ellenanyagok szintjének csökkenését követően javasolt elkezdeni, azok lehetséges interferációjának elkerülése érdekében [71]. Azonban, a colostrumban lévő, ill. a csikó által felvett antitestek mennyisége egyedenként változhatnak. Ennek következtében nem törvényszerű a 6 hónapos korig tartó védelem, Turner tanulmányában a megfelelően vakcinázott kancák csikóinak WNV ellenanyagszintje 3 hónapos kort követően jelentősen lecsökkent [77]. Előfordulhat, hogy hazánkban a tavasszal, ill. kora nyáron született csikók maternalis ellenanyagszintje a nyugat-nílusi vírus szezonban esik le. Emellett azt is érdemes figyelembe venni, hogy a protektív ellenanyagszint a booster vakcinázást követően legalább 3 héttel alakul ki, adott esetben még inkább kitolva a fertőzésre fogékony ablakot. Egy újabb tanulmányban az 1 éves kor alatti csikók WNV-fertőzése esetén 66,7%-os elhullást írtak le. Ugyan a fiatal állatok száma a kifejlett állatokéhoz képest lényegesen alulmaradt ebben a tanulmányban [78], mégis, ennek ismeretében érdemes lehet az előbb említett feltételezést figyelembe venni. A fertőzésre fogékony ablak kiküszöbölésére, Davis tanulmányában 3 hónapos és 6 hónapos csikók inaktivált WNV vakcinára adott immunválaszát vizsgálta, a fiatalabb korosztály válaszkészségének felderítése céljából. Sem a sejtes, sem a humorális komponensben nem volt különbség a két korcsoport között, tehát a 3 hónapos csikókban jelenlévő maternális ellenanyagok nem gátolták a vakcinára adott immunválaszt. Ennek következtében a szerzők az endémiás területeken javasolják a csikók korai, akár már 3 hónapos korban történő alapimmunizálását [79].

Az alapimmunizálás megkezdését novemberre vagy decemberre javasolják

A kifejlett állatok alapimmunizálása során az első vakcinát követően 3–5 hét elteltével javasolt az ismétlő oltás beadása. A protektív ellenanyag szint ezt követően 3 héttel alakul ki [71]. Fehér és mtsainak kutatásában az inaktivált vakcinával történő alapimmunizálást követően, az első boostervakcina után 6 hónappal alacsony WNV-specifikus IgG-ellenanyagszinteket mértek a vakcinázott lovak szérummintáiban. A javasolt vakcinázási protokollokat, ill. a WNV szezonalitását tekintve, ez az alacsony ellenanyagszint akár a fokozott vírusaktivitás idejére is eshet. Emiatt a kutatók az alapimmunizálás megkezdését novemberre vagy decemberre javasolják, amelyet 4 héttel később egy emlékeztető oltásnak kell követnie, majd 6 hónap múlva egy 2. boostervakcina beadása ajánlott. Az alapimmunizálás után elegendő évenként emlékeztető oltást adni az állatoknak *(2. ábra)* [80].



2. ÁBRA. *Lovak javasolt alapimmunizálási protokollja WNV ellen [79]*

FIGURE 2. *Recommended vaccination protocol against WNV in horses [79]*

A fiatal állatok mellett, a geriátriai páciensek vakcinázása is kihívást jelenthet az endémiás országokban. Emberekben az idősebb populációban jelentősen megnő az idegrendszeri tünetekben megnyilvánuló fertőzések előfordulása, és nő a halálozási arány is. Lovakban ezt egyelőre nem sikerült igazolni, feltételezhetően a geriátriai betegek széles körű epidemiológiai vizsgálatokban való kis számú részvétele miatt. Mindenesetre mára már jól ismert tény, hogy az immunrendszer komponensei a korra jellemző változásokon esnek át, amely egyfelől csökkent (immunosenescence), másfelől viszont fokozott funkciókhoz (inflammaging) vezet. A sejtes immunválasz tekintetében a geriátriai páciensek össz-lymphocytaszámának csökkenése mellett a T-sejtek proliferációs képessége is gyengébb a fiatalabb állatokhoz képest. Ez utóbbi a celluláris komponens kevésbé hatékony funkcióihoz vezethet, többek között a csökkent B-sejtaktiváláshoz, amely a vakcinázásokra adott csökkent válaszkészségben nyilvánulhat meg [81, 82]. Murihead tanulmányában, inaktivált influenzavakcinával oltotta a fertőzésen már korábban átesett, vagy vakcinázott fiatal és idősebb állatok csoportját. A vakcinázást követően az idősebb lovakban kisebb mértékű ellenanyagválasz alakult ki, ill. a vizsgálat ideje alatt (4 hónap) végig alacsonyabb antitestszinteket mértek a fiatalabb lovakhoz képest [83]. Humán inaktivált kullancsencephalitis-vakcinával végzett vizsgálatok során a 60 év

feletti páciensekben a vakcinázást követően a memória B-sejtek mennyisége az 1/3-a volt a fiatalabb csoporthoz képest [84, 85]. WNV-vakcinázást követően az ellenanyagszintek alakulásáról nem rendelkezünk információval idős állatokban. Feltételezhető azonban, hogy a nem megfelelően időzített vakcinázás a csökkent B-sejt válasz következtében alacsonyabb ellenanyagszintet eredményez, amely nem feltétlen nyújt megfelelő védelmet a szezon végéig. Amennyiben az előbb említett jelenség beigazolódik, a megoldást az ismétlő oltások gyakoribb adása jelentheti, akárcsak a humán kullancsencephalitis-vakcinák esetén [61].

A nyugat-nílusi vírus az elmúlt 20 év alatt komoly fenyegetéssé vált a humán- és állatgyógyászat terén Magyarországon. Az állatorvosok és a lótartók ismereteinek szélesedésével mára jelentősen javult a fertőzések diagnosztizálásának, ill. a kialakuló betegség kezelésének hatékonysága, amely hozzájárul az évről évre csökkenő mortalitáshoz. A kórokozóra adott immunválasz részletekbe menő megismerésével nemcsak a fertőzés következtében kialakuló betegségek kezelése lehet eredményesebb, de megelőzésben is előrelépés érhető el a vírusspecifikus ellenanyagszintek nyújtotta védelem ismereteinek, valamint a vakcinázási protokollok kialakításához, adott esetben átalakításához szükséges adatok bővülésével.

IRODALOM

1. Tolnai CsH, Forgách P, Lőrincz M, Kutasi O (2024) Nyugat-nílusi vírus fertőzésre adott immunválasz I. rész: Veleszületett és sejthez kötött immunválasz: Irodalmi áttekintés. Magy Állatorvosok Lapja 146:625–636. https://doi.org/10.56385/magyallorv.2024.10.625-636

2. Valkó A, Lőrincz M (2020). Immunológiai illusztrációk könyve. A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft.

3. Tizard RI (2016) Veterinary Immunology. Elsevier Health Sciences

4. Phares T, Stohlman S, Bergmann C (2013) Intrathecal Humoral Immunity to Encephalitic RNA Viruses. Viruses 5:732–752. https://doi.org/10.3390/v5020732

5. Purtha WE, Chachu KA, Virgin HW, Diamond MS (2008) Early B-Cell Activation after West Nile Virus Infection Requires Alpha/Beta Interferon but Not Antigen Receptor Signaling. J Virol 82:10964–10974. https://doi.org/10.1128/JVI.01646-08

6. Qian F, Wang X, Zhang L, Lin A, Zhao H, Fikrig E, Montgomery RR (2011) Impaired Interferon Signaling in Dendritic Cells From Older Donors Infected In Vitro With West Nile Virus. J Infect Dis 203:1415–1424. https://doi.org/10.1093/infdis/jir048

7. Diamond MS, Sitati EM, Friend LD, Higgs S, Shrestha B, Engle M (2003) A Critical Role for Induced IgM in the Protection against West Nile Virus Infection. J Exp Med 198:1853–1862. https://doi.org/10.1084/jem.20031223

8. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM (2015) The generation of antibody-secreting plasma cells. Nat Rev Immunol 15:160–171. https://doi.org/10.1038/nri3795

9. Wong R, Bhattacharya D (2019) Basics of memory B-cell responses: lessons from and for the real world. Immunology 156:120–129. https://doi.org/10.1111/imm.13019

10. Austin S, Dowd K (2014) B Cell Response and Mechanisms of Antibody Protection to West Nile Virus. Viruses 6:1015–1036. https://doi.org/10.3390/v6031015

11. Cyster JG, Allen CDC (2019) B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions. Cell 177:524–540. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.016

12. Kaaijk P, Luytjes W (2018) Are we prepared for emerging flaviviruses in Europe? Challenges for vaccination. Hum Vaccin Immunother 14:337–344. https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1389363

13. Saron WAA, Rathore APS, Ting L, Ooi EE, Low J, Abraham SN, John ALS (2018) Flavivirus serocomplex cross-reactive immunity is protective by activating heterologous memory CD4 T cells. Sci Adv 4:eaar4297. https://doi.org/10.1126/sciadv.aar4297

14. Oliphant T, Nybakken GE, Engle M, Xu Q, Nelson CA, Sukupolvi-Petty S, Marri A, Lachmi B-E, Olshevsky U, Fremont DH, Pierson TC, Diamond MS (2006) Antibody Recognition and Neutralization Determinants on Domains I and II of West Nile Virus Envelope Protein. J Virol 80:12149–12159. https://doi.org/10.1128/JVI.01732-06

15. Hurtado-Monzón AM, Cordero-Rivera CD, Farfan-Morales CN, Osuna-Ramos JF, De Jesús-González LA, Reyes-Ruiz JM, Del Ángel RM (2020) The role of anti-flavivirus humoral immune response in protection and pathogenesis. Rev Med Virol 30:e2100. https://doi.org/10.1002/rmv.2100

16. Pierson TC, Xu Q, Nelson S, Oliphant T, Nybakken GE, Fremont DH, Diamond MS (2007) The Stoichiometry of Antibody-Mediated Neutralization and Enhancement of West Nile Virus Infection. Cell Host Microbe 1:135–145. https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.03.002

17. Mansfield KL, Horton DL, Johnson N, Li L, Barrett ADT, Smith DJ, Galbraith SE, Solomon T, Fooks AR (2011) Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. J Gen Virol 92:2821–2829. https://doi.org/10.1099/vir.0.031641-0

18. Lee PD, Mukherjee S, Edeling MA, Dowd KA, Austin SK, Manhart CJ, Diamond MS, Fremont DH, Pierson TC (2013) The Fc Region of an Antibody Impacts the Neutralization of West Nile Viruses in Different Maturation States. J Virol 87:13729–13740. https://doi.org/10.1128/JVI.02340-13

19. Nybakken GE, Oliphant T, Johnson S, Burke S, Diamond MS, Fremont DH (2005) Structural basis of West Nile virus neutralization by a therapeutic antibody. Nature 437:764–769. https://doi.org/10.1038/nature03956

20. Julander JG, Winger QA, Olsen AL, Day CW, Sidwell RW, Morrey JD (2005) Treatment of West Nile virus-infected mice with reactive immunoglobulin reduces fetal titers and increases dam survival. Antiviral Res 65:79–85. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.10.005

21. Engle MJ, Diamond MS (2003) Antibody Prophylaxis and Therapy against West NileVirus Infection in Wild-Type and Immunodeficient Mice. J Virol 77:12941–12949. https://doi.org/10.1128%2FJVI.77.24.12941-12949.2003

22. Giordano D, Draves KE, Young LB, Roe K, Bryan MA, Dresch C, Richner JM, Diamond MS, Gale M, Clark EA (2017) Protection of mice deficient in mature B cells from West Nile virus infection by passive and active immunization. PLoS Pathog 13:e1006743. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006743

23. Ben-Nathan D, Lustig S, Tam G, Robinzon S, Segal S, Rager-Zisman B (2003) Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Human Intravenous Immunoglobulin in Treating West Nile Virus Infection in Mice. J Infect Dis 188:5–12. https://doi.org/10.1086/376870

24. Makhoul B, Braun E, Herskovitz M, Ramadan R, Hadad S, Fcp NK (2009) Hyperimmune Gammaglobulin for the Treatment of West Nile Virus Encephalitis. Isr Med Assoc J 11:151–153

25. Saquib R, Randall H, Chandrakantan A, Spak CW, Barri YM (2008) West Nile Virus Encephalitis in a Renal Transplant Recipient: The Role of Intravenous Immunoglobulin. Am J Kidney Dis 52:e19–21. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.042

26. Shimoni Z, Bin H, Bulvik S, Niven M, Hazzan R, Mendelson E, Froom P (2012) The clinical response of West Nile virus neuroinvasive disease to intravenous immunoglobulin therapy. Clin Pract 2:e18. https://doi.org/10.4081/cp.2012.e18

27. Marchetti L, Engelhardt B (2020) Immune cell trafficking across the blood-brain barrier in the absence and presence of neuroinflammation. Vasc Biol 2:H1–H18. https://doi.org/10.1530/VB-19-0033

28. Cardani-Boulton A, Boylan BT, Stetsenko V, Bergmann CC (2022) B cells going viral in the CNS : Dynamics, complexities, and functions of B cells responding to viral encephalitis. Immunol Rev 311:75–89. https://doi.org/10.1111/imr.13124

29. Schwarz ER, Long MT (2023) Comparison of West Nile Virus Disease in Humans and Horses: Exploiting Similarities for Enhancing Syndromic Surveillance. Viruses 15:1230. https://doi.org/10.3390/v15061230

30. Gray JI, Westerhof LM, MacLeod MKL (2018) The roles of resident, central and effector memory CD 4 T-cells in protective immunity following infection or vaccination. Immunology 154:574–581. https://doi.org/10.1111/imm.12929

31. Griffin DE (2003) Immune responses to RNA-virus infections of the CNS. Nat Rev Immunol 3:493–502. https://doi.org/10.1038%2Fnri1105

32. Enose-Akahata Y, Azodi S, Smith BR, Billioux BJ, Vellucci A, Ngouth N, Tanaka Y, Ohayon J, Cortese I, Nath A, Jacobson S (2018) Immunophenotypic characterization of CSF B cells in virus-associated neuroinflammatory diseases. PLoS Pathog 14:e1007042. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007042

33. Chunder R, Schropp V, Kuerten S (2020) B Cells in Multiple Sclerosis and Virus-Induced Neuroinflammation. Front Neurol 11:591894. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591894

34. Griffin DE, Metcalf T (2011) Clearance of virus infection from the CNS. Curr Opin Virol 1:216–221. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.05.021

35. Ramakrishna C, Bergmann CC, Atkinson R, Stohlman SA (2003) Control of Central Nervous System Viral Persistence by Neutralizing Antibody. J Virol 77:4670–4678. https://doi.org/10.1128/JVI.77.8.4670-4678.2003

36. Palus M, Vojtíšková J, Salát J, Kopecký J, Grubhoffer L, Lipoldová M, Demant P, Růžek D (2013) Mice with different susceptibility to tick-borne encephalitis virus infection show selective neutralizing antibody response and inflammatory reaction in the central nervous system. J Neuroinflammation 10:847. https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-77

37. Levi ME, Quan D, Ho JT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL, Grazia TJ (2010) Impact of rituximab-associated B-cell defects on West Nile virus meningoencephalitis in solid organ transplant recipients. Clin Transplant 24:223–228. https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01044.x

38. Weisel F, Shlomchik M (2017) Memory B Cells of Mice and Humans. Annu Rev Immunol 35:255–284. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055531

39. Takemori T (2015) B Cell Memory and Plasma Cell Development. In: Alt FW, Honjo T, Radbruch A, Reth M (eds) Molecular Biology of B Cells. Elsevier, pp 227–249. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397933-9.00014-X

40. Bai F, Thompson EA, Vig PJS, Leis AA (2019) Current Understanding of West Nile Virus Clinical Manifestations, Immune Responses, Neuroinvasion, and Immunotherapeutic Implications. Pathogens 8:193. https://doi.org/10.3390%2Fpathogens8040193

41. Purtha WE, Tedder TF, Johnson S, Bhattacharya D, Diamond MS (2011) Memory B cells, but not long-lived plasma cells, possess antigen specificities for viral escape mutants. J Exp Med 208:2599–2606. https://doi.org/10.1084/jem.20110740

42. Kulkarni R (2020) Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections. In: Bramhachari PV (ed) Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases. Springer Singapore, Singapore, pp 9–41

43. Slon Campos JL, Poggianella M, Marchese S, Mossenta M, Rana J, Arnoldi F, Bestagno M, Burrone OR (2017) DNA-immunisation with dengue virus E protein domains I/II, but not domain III, enhances Zika, West Nile and Yellow Fever virus infection. PLoS ONE 12:e0181734. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181734

44. Sun H, Acharya D, Paul AM, Lai H, He J, Bai F, Chen Q (2023) Antibody-Dependent Enhancement Activity of a Plant-Made Vaccine against West Nile Virus. Vaccines 11:197. https://doi.org/10.3390/vaccines11020197

45. Ulbert S (2019) West Nile virus vaccines – current situation and future directions. Hum Vaccine Immunother 15:2337–2342. https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1621149

46. Phillipotts JR, Stephenson RJ, Porterfield SJ (1985) Antibody-dependent enhancement of Tick-borne encephalitis virus infectivity. J gen Virol 66:1831–1837. https://doi.org/10.1099/0022-1317-66-8-1831

47. Kleiboeker SB, Loiacono CM, Rottinghaus A, Pue HL, Johnson GC (2004) Diagnosis of West Nile Virus Infection in Horses. J Vet Diagn Invest 16:2–10. https://doi.org/10.1177/104063870401600102

48. Cavalleri JV, Korbacska-Kutasi O, Leblond A, Paillot R, Pusterla N, Steinmann E, Tomlinson J (2022) European College of Equine Internal Medicine consensus statement on equine flaviviridae infections in Europe. Vet Intern Med 36:1858–1871. https://doi.org/10.1111/jvim.16581

49. Barzon L, Pacenti M, Ulbert S, Palù G (2015) Latest developments and challenges in the diagnosis of human West Nile virus infection. Expert Rev Anti Infect Ther 13:327–342. https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1007044

50. Rios M, Daniel S, Chancey C, Hewlett IK, Stramer SL (2007) West Nile Virus Adheres to Human Red Blood Cells in Whole Blood. Clin Infect Dis 45:181–186. https://doi.org/10.1086/518850

51. Tesh RB, Siirin M, Guzman H, Travassos da Rosa APA, Wu X, Duan T, Lei H, Nunes MR, Xiao S (2005) Persistent West Nile Virus Infection in the Golden Hamster: Studies on Its Mechanism and Possible Implications for Other Flavivirus Infections. J Infect Dis 192:287–295. https://doi.org/10.1086/431153

52. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Pagni S, Martello T, Cattai M, Cusinato R, Palù G (2013) Excretion of West Nile Virus in Urine During Acute Infection. J Infect Dis 208:1086–1092. https://doi.org/10.1093/infdis/jit290

53. Beck C, Lowenski S, Durand B, Bahuon C, Zientara S, Lecollinet S (2017) Improved reliability of serological tools for the diagnosis of West Nile fever in horses within Europe. PLoS Negl Trop Dis 11:e0005936. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005936

54. Joó K, Bakonyi T, Szenci O, Sárdi S, Ferenczi E, Barna M, Malik P, Hubalek Z, Fehér O, Kutasi O (2017) Comparison of assays for the detection of West Nile virus antibodies in equine serum after natural infection or vaccination. Vet Immunol Immunopathol 183:1–6. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.10.015

55. Kapoor H, Signs K, Somsel P, Downes FP, Clark PA, Massey JP (2004) Persistence of West Nile Virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease. J Clin Virol 31:289–291. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.05.017

56. Yeh J-Y, Lee J-H, Park J-Y, Seo H-J, Moon J-S, Cho I-S, Kim H-P, Yang Y-J, Ahn K-M, Kyung S-G, Choi I-S, Lee J-B (2012) A Diagnostic Algorithm to Serologically Differentiate West Nile Virus from Japanese Encephalitis Virus Infections and Its Validation in Field Surveillance of Poultry and Horses. Vector-Borne Zoonotic Dis 12:372–379. https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0709

57. Martin DA, Biggerstaff BJ, Allen B, Johnson AJ, Lanciotti RS, Roehrig JT (2002) Use of Immunoglobulin M Cross-Reactions in Differential Diagnosis of Human Flaviviral Encephalitis Infections in the United States. Clin Vaccine Immunol 9:544–549. https://doi.org/10.1128/CDLI.9.3.544-549.2002

58. MacLachlan NJ, Dubovi JE (2017) Flaviviridae. In: MacLachlan NJ, Dubovi JE (eds) Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition) (2017). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800946-8.00029-5

59. Rebollo B, Sarraseca J, Lecollinet S, Abouchoaib N, Alonso J, García-Bocanegra I, Sanz AJ, Venteo Á, Jiménez-Clavero MA (2018) Monitoring Anti-NS1 Antibodies in West Nile Virus-Infected and Vaccinated Horses. BioMed Res Int 2018:1–8. https://doi.org/10.1155/2018/8309816

60. Mukherjee S, Dowd KA, Manhart CJ, Ledgerwood JE, Durbin AP, Whitehead SS, Pierson TC (2014) Mechanism and Significance of Cell Type-Dependent Neutralization of Flaviviruses. J Virol 88:7210–7220. https://doi.org/10.1128/JVI.03690-13

61. Ackermann-Gäumann R, Lang P, Zens KD (2024) Defining the "Correlate(s) of Protection" to tick-borne encephalitis vaccination and infection – key points and outstanding questions. Front Immunol 15:1352720. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352720

62. Papa A, Anastasiadou A, Delianidou M (2015) West Nile virus IgM and IgG antibodies three years post-infection. Hippokratia 19:34–36.

63. Carson PJ, Prince HE, Biggerstaff BJ, Lanciotti R, Tobler LH, Busch M (2014) Characteristics of Antibody Responses in West Nile Virus-Seropositive Blood Donors. J Clin Microbiol 52:57–60. https://doi.org/10.1128/JCM.01932-13

64. Pierro A, Gaibani P, Spadafora C, Ruggeri D, Randi V, Parenti S, Finarelli AC, Rossini G, Landini MP, Sambri V (2013) Detection of specific antibodies against West Nile and Usutu viruses in healthy blood donors in northern Italy, 2010–2011. Clin Microbiol Infect 19:E451–E453. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12241

65. Ostlund EN, Crom RL, Pedersen DD, Johnson DJ, Williams WO, Schmitt BJ (2001) Equine West Nile Encephalitis, United States. Emerg Infect Dis 7:665–669. https://doi.org/10.3201%2Feid0704.010412

66. https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection

67. Petrovsky N, Larena M, Siddharthan V, Prow NA, Hall RA, Lobigs M, Morrey J (2013) An Inactivated Cell Culture Japanese Encephalitis Vaccine (JE-ADVAX) Formulated with Delta Inulin Adjuvant Provides Robust Heterologous Protection against West Nile Encephalitis via Cross-Protective Memory B Cells and Neutralizing Antibody. J Virol 87:10324–10333. https://doi.org/10.1128/JVI.00480-13

68. Reemtsma H, Holicki CM, Fast C, Bergmann F, Groschup MH, Ziegler U (2023) A Prior Usutu Virus Infection Can Protect Geese from Severe West Nile Disease. Pathogens 12:959. https://doi.org/10.3390/pathogens12070959

69. Jurisic L, Malatesta D, Zaccaria G, Di Teodoro G, Bonfini B, Valleriani F, Teodori L, Bencivenga F, Leone A, Ripà P, D'Innocenzo V, Rossi E, Lorusso A (2023) Immunization with Usutu virus and with a chimeric West Nile virus (WNV) harboring Usutu-E protein protects immunocompetent adult mice against lethal challenges with different WNV lineage 1 and 2 strains. Vet Microbiol 277:109636. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2022.109636

70. Adam A, Cuellar S, Wang T (2021) Memory B cell and antibody responses to flavivirus infection and vaccination. Fac Rev 10:5. https://doi.org/10.12703/r/10-5

71. https://www.ema.europa.eu/en/

72. Monaco F, Purpari G, Di Gennaro A, Mira F, Di Marco P, Guercio A, Savini G (2019) Immunological response in horses following West Nile virus vaccination with inactivated or recombinant vaccine. Vet Ital 55:73–79. https://doi.org/10.12834/VetIt.1820.9611.1

73. Khatibzadeh SM, Gold CB, Keggan AE, Perkins GA, Glaser AL, Dubovi EJ, Wagner B (2015) West Nile virus–specific immunoglobulin isotype responses in vaccinated and infected horses. ajvr 76:92–100. https://doi.org/10.2460/ajvr.76.1.92

74. Chaintoutis SC, Diakakis N, Papanastassopoulou M, Banos G, Dovas CI (2015) Evaluation of Cross-Protection of a Lineage 1 West Nile Virus Inactivated Vaccine against Natural Infections from a Virulent Lineage 2 Strain in Horses, under Field Conditions. Clin Vaccine Immunol 22:1040–1049. https://doi.org/10.1128/CVI.00302-15

75. Seino KK, Long MT, Gibbs EPJ, Bowen RA, Beachboard SE, Humphrey PP, Dixon MA, Bourgeois MA (2007) Comparative Efficacies of Three Commercially Available Vaccines against West Nile Virus (WNV) in a Short-Duration Challenge Trial Involving an Equine WNV Encephalitis Model. Clin Vaccine Immunol 14:1465–1471. https://doi.org/10.1128/CVI.00249-07

76. Davidson AH, Traub-Dargatz JL, Rodeheaver RM, Ostlund EN, Pedersen DD, Moorhead RG, Stricklin JB, Dewell RD, Roach SD, Long RE, Albers SJ, Callan RJ, Salman MD (2005) Immunologic responses to West Nile virus in vaccinated and clinically affected horses. javma 226:240–245. https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.240

77. Turner JL, Waggoner JW, Rose SS, Arns MJ, Hankins KG, Tuttle J (2008) West Nile Virus Antibody Titers and Total Immunoglobulin G Concentrations in Foals from Mares Vaccinated in Late Gestation. J Equine Vet Sci 28:17–21. https://doi.org/10.1016/j.jevs.2007.11.009

78. Fehér OE, Fehérvári P, Tolnai CH, Forgách P, Malik P, Jerzsele Á, Wagenhoffer Z, Szenci O, Korbacska-Kutasi O (2022) Epidemiology and Clinical Manifestation of West Nile Virus Infections of Equines in Hungary, 2007–2020. Viruses 14:2551. https://doi.org/10.3390/v14112551

79. Davis EG, Bello NM, Bryan AJ, Hankins K, Wilkerson M (2015) Characterisation of immune responses in healthy foals when a multivalent vaccine protocol was initiated at age 90 or 180 days. Equine Vet J 47:667–674. https://doi.org/10.1111/evj.12350

80. Fehér O, Bakonyi T, Barna M, Nagy A, Takács M, Szenci O, Joó K, Sárdi S, Korbacska-Kutasi O (2020) Serum neutralising antibody titres against a lineage 2 neuroinvasive West Nile Virus strain in response to vaccination with an inactivated lineage 1 vaccine in a European endemic area. Vet Immunol Immunopathol 227:110087. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110087

81. Adams AA, Horohov DW (2019) T Cell Responses in Horses: Immunosenescence. In: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G (eds) Handbook of Immunosenescence. Springer International Publishing, Cham, pp 359–374

82. Adams, AA, Horohov DW (2015) The Immune System of the Older Horses. In: Phelippe MJ (ed) Equine Clinical Immunology. John Wiley & Sons, Inc. https://10.1002/9781119086512

83. Muirhead TL, McClure JT, Wichtel JJ, Stryhn H, Frederick Markham RJ, McFarlane D, Lunn DP (2008) The Effect of Age on Serum Antibody Titers after Rabies and Influenza Vaccination in Healthy Horses. Vet Intern Med 22:654–661. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0091.x

84. Loew-Baselli A, Poellabauer E-M, Pavlova BG, Fritsch S, Koska M, Bobrovsky R, Konior R, Ehrlich HJ (2009) Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN ® 0.5 ml in adults aged 18-67 years. Hum Vaccin 5:551–556. https://doi.org/10.4161/hv.5.8.8571

85. Ward S, Sözener ZC, Akdis M (2022). B Cells and Plasma Cells. In: Zhang L, Bachert C (eds) Chronic Rhinosinusitis. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0784-4_7

Közlésre érk.: 2024. júl. 29.