



ایمنی ذاتی آموزش دیده در جوجه‌ها؛ رویکردی برای تقویت دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا

ندا صادق زاده^۱، حسین باقری^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه طیور دانشگاه تبریز (nedasadeghzadeh6@gmail.com)

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه طیور دانشگاه تبریز (hsynbaqry443@gmail.com)

خلاصه

سیستم ایمنی پرندگان نقش بسیار مهمی در صنعت طیور ایفا می‌کند و یکی از عوامل اساسی در دستیابی به تولید مطلوب و عرضه محصولات سالم و باکیفیت به شمار می‌رود. در گذشته، برنامه‌های واکسیناسیون عمدتاً بر تقویت ایمنی اکتسابی متمرکز بودند. با این حال، طی یک دهه اخیر شواهد متعددی نشان داده‌اند که ایمنی ذاتی نیز می‌تواند در گونه‌های مختلف جانوری، در اثر واکسیناسیون یا استفاده از برخی افزودنی‌های خوراکی، تقویت شود. این پدیده به وجود نوعی حافظه در سیستم ایمنی ذاتی نسبت داده می‌شود که با عنوان «ایمنی ذاتی آموزش‌دیده» (Trained Immunity) شناخته می‌شود. در شکل‌گیری این نوع پاسخ ایمنی، تغییرات پایدار اپی‌ژنتیکی و متابولیکی نقش مهمی ایفا می‌کنند. اگرچه مطالعات انجام‌شده درباره ایمنی ذاتی آموزش‌دیده در طیور هنوز محدود است، پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند که واکسن‌ها و برخی افزودنی‌های خوراکی می‌توانند عملکرد سیستم ایمنی ذاتی را تحت تأثیر قرار دهند.

در این مقاله مروری، نقش احتمالی واکسیناسیون و β -گلوکان در تحریک و تقویت ایمنی ذاتی بررسی شده و امکان بهره‌گیری از این عوامل در راهبردهای نوین ارتقای توان دفاعی طیور، با استناد به یافته‌های حاصل از مطالعات پستانداران، مورد بحث قرار می‌گیرد.

کلمات کلیدی: β -گلوکان، ایمنی ذاتی، بازبرنامه‌ریزی، ایمنی ذاتی آموزش‌دیده، واکسن

مقدمه

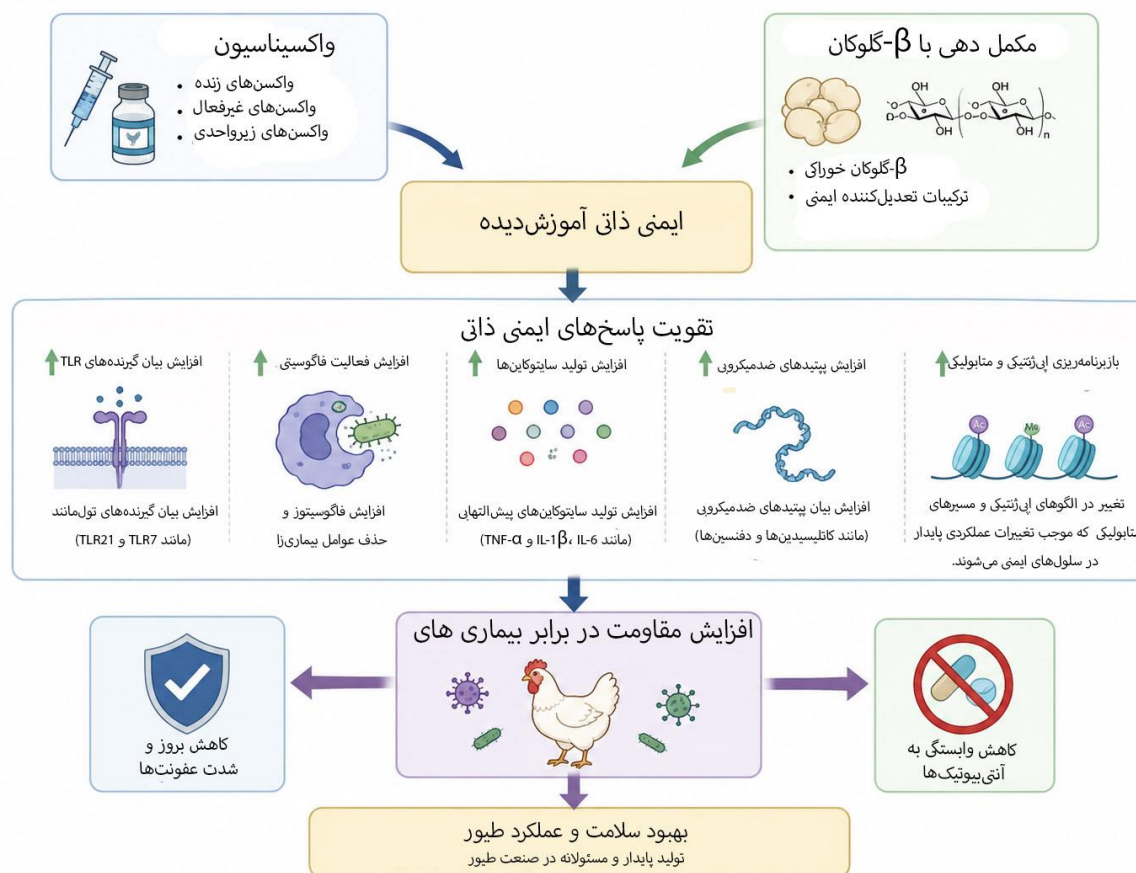
سلامت و رفاه جوجه‌ها از مهم‌ترین موضوعات در صنعت پرورش طیور است، زیرا ارتباط مستقیمی با بهره‌وری، سلامت محصولات و رعایت اصول رفاه حیوانات دارد. در این میان، سیستم ایمنی نقش اساسی در محافظت از پرندگان در برابر عوامل بیماری‌زا و پیشگیری از بروز عفونت‌ها ایفا می‌کند.



سیستم ایمنی از دو بخش اصلی تشکیل شده است: ایمنی ذاتی که نخستین سد دفاعی بدن در برابر عوامل بیماری‌زا محسوب می‌شود و ایمنی اکتسابی که از طریق فعالیت لنفوسیت‌ها و تولید آنتی‌بادی‌ها، پاسخ اختصاصی علیه عوامل بیماری‌زا را فراهم می‌کند. نقش واکسیناسیون در تقویت ایمنی اکتسابی و ایجاد حافظه ایمنی در لنفوسیت‌ها به خوبی شناخته شده است. [1]

تا سال‌ها تصور می‌شد که ایمنی ذاتی فاقد حافظه ایمنی است، اما مطالعات دهه اخیر نشان داده‌اند که واکسیناسیون و برخی ترکیبات زیستی از جمله β -گلوکان می‌توانند نوعی حافظه عملکردی در سیستم ایمنی ذاتی ایجاد کنند. این پدیده که «ایمنی ذاتی آموزش‌دیده» نامیده می‌شود، موجب افزایش آمادگی و توان پاسخ‌دهی سلول‌های ایمنی ذاتی در مواجهه‌های بعدی با عوامل بیماری‌زا می‌شود. [2-4]

بنابراین، توسعه روش‌هایی که بتوانند ایمنی ذاتی آموزش‌دیده را القا کنند، می‌تواند راهکاری مؤثر برای افزایش مقاومت بدن در برابر عفونت‌ها باشد. اگرچه اطلاعات موجود درباره این پدیده در طیور هنوز محدود است، نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که واکسیناسیون و افزودنی‌های خوراکی قادرند عملکرد ایمنی ذاتی را تحت تأثیر قرار دهند. از این‌رو، در این مقاله امکان القای ایمنی ذاتی آموزش‌دیده از طریق واکسیناسیون و مکمل‌یاری با β -گلوکان، با هدف تقویت توان دفاعی جوجه‌ها، مورد بررسی قرار می‌گیرد.





شکل ۱. نمای شماتیک نقش واکسیناسیون و مکمل یاری با β -گلوکان در القای ایمنی ذاتی آموزش دیده و پیامدهای آن بر سلامت و عملکرد طیور.

ایمنی اکتسابی در جوجه ها

در پاسخ ایمنی اکتسابی، مولکول های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) پپتیدهای آنتی ژنی را بر سطح سلول ها ارائه می کنند تا توسط سلول های ایمنی، به ویژه لنفوسیت های T، شناسایی شوند. این فرایند زمینه را برای شکل گیری پاسخ های ایمنی اختصاصی و مؤثر فراهم می کند. [5]

لنفوسیت های T به دو زیرمجموعه اصلی $CD4+$ و $CD8+$ تقسیم می شوند [۶]. سلول های T نوع $CD8+$ یا لنفوسیت های سیتوتوکسیک، سلول های آلوده را از بین می برند و از تکثیر ویروس ها جلوگیری می کنند. این سلول ها پپتیدهای آنتی ژنی حاصل از پروتئین های موجود در سیتوپلاسم یا هسته سلول را که توسط مولکول های MHC کلاس I ارائه شده اند، شناسایی می کنند.

در مقابل، سلول های T کمک کننده ($CD4+$) پپتیدهای آنتی ژنی متصل به مولکول های MHC کلاس II را تشخیص می دهند. این آنتی ژن ها توسط سلول های ارائه دهنده آنتی ژن، از جمله سلول های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول های B، پردازش و ارائه می شوند.

فعال شدن سلول های T کمک کننده موجب ارسال سیگنال هایی به سلول های B می شود که در نتیجه آن، تکثیر اختصاصی سلول های B و افزایش تمایل اتصال گیرنده های آن ها به آنتی ژن (Affinity Maturation) رخ می دهد. در نهایت، بخشی از این سلول ها به سلول های پلاسما تبدیل شده و آنتی بادی های اختصاصی تولید می کنند و بخشی دیگر به صورت سلول های B حافظه باقی می ماندند. [7]

پس از حذف عامل بیماری زا، بیشتر سلول های مؤثر از بین می روند یا وارد مرحله غیرفعال می شوند، اما بخشی از سلول های لنفوئیدی به صورت سلول های حافظه در بدن باقی می ماندند [۸]. این سلول ها اساس حافظه ایمنی را تشکیل می دهند و در صورت مواجهه مجدد با همان آنتی ژن، پاسخ ایمنی سریع تر و قوی تر ایجاد می کنند.

واکسیناسیون نیز با تحریک سلول های T و B در ایجاد حافظه ایمنی نقش مهمی دارد، هرچند میزان و مدت این اثر بسته به نوع واکسن متفاوت است. برای مثال، واکسن بیماری مارک (MD) می تواند به صورت نهفته در بدن باقی بماند و در نتیجه ایمنی طولانی مدت و حتی مادام العمر ایجاد کند [۸]. در مقابل، واکسن های رینوتراکتیت بوقلمون (TRT)، برونشیت عفونی (IB) و بیماری نیوکاسل (ND) معمولاً حداکثر تا دو هفته در دستگاه تنفسی تکثیر می شوند، اما می توانند ایمنی محافظتی را برای مدت ۱۲ تا ۵۰ هفته حفظ کنند. [9,10]

گوگ و الکساندر [۱۱] با مقایسه روش های مختلف تجویز واکسن زنده برونشیت عفونی شامل اسپری، چشمی و آب آشامیدنی، نشان دادند که مدت زمان ایمنی ایجاد شده به مسیر تجویز واکسن وابسته است. همچنین، شاینز و همکاران [۱۲] گزارش کردند که میزان تشکیل سلول های حافظه و پایداری ایمنی ناشی از واکسیناسیون تحت تأثیر عواملی نظیر نوع واکسن (زنده یا غیرفعال)، روش تجویز، سن پرنده و وضعیت سیستم ایمنی آن قرار دارد.

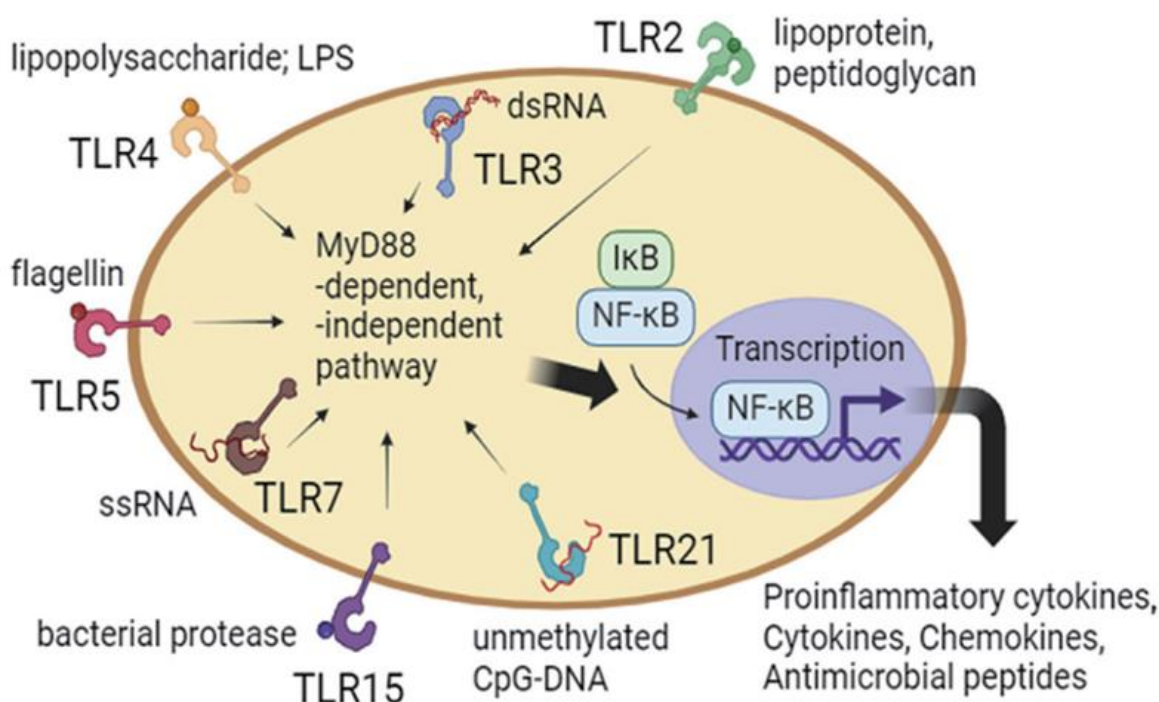


ایمنی ذاتی در جوجه‌ها

پس از ورود عوامل بیماری‌زا به بدن، مولکول‌هایی موسوم به «الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن‌ها» (Pathogen-Associated Molecular Patterns; PAMPs) توسط گیرنده‌های شناسایی الگو (Pattern Recognition Receptors; PRRs) در سیستم ایمنی ذاتی شناسایی می‌شوند. از مهم‌ترین این گیرنده‌ها می‌توان به گیرنده‌های شبه تول (TLRs)، گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) و دکتین (Dectin) اشاره کرد. فعال شدن این گیرنده‌ها موجب تحریک فاکتورهای رونویسی مختلف، از جمله فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF- κ B)، می‌شود و در نتیجه بیان مجموعه‌ای از مولکول‌های مؤثر در ایمنی ذاتی، شامل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی افزایش می‌یابد [۱۲، ۱۳] (شکل ۲).

در میان گیرنده‌های شبه تول، TLR3 و TLR7 به ترتیب RNA دو رشته‌ای (dsRNA) و RNA تک رشته‌ای (ssRNA) و ویروس‌ها را شناسایی می‌کنند. TLR21 نیز DNAهای حاوی توالی‌های CpG بدون متیلاسیون (CpG-DNA) موجود در میکروارگانیسم‌ها را تشخیص می‌دهد. از سوی دیگر، TLR2، TLR4، TLR5 و TLR15 به ترتیب پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی، لیپوپلی ساکاریدها (LPS)، فلاژلین و پروتئین‌های باکتریایی مرتبط با بیماری‌زایی را شناسایی می‌کنند [۱۲].

شناسایی PAMPها توسط گیرنده‌های TLR منجر به تولید سایتوکاین‌هایی نظیر اینترلوکین- 1β (IL- 1β) و اینترلوکین-6 (IL-6) می‌شود. این مولکول‌ها نقش مهمی در تنظیم فعالیت لکوسیت‌ها و همچنین تحریک تولید پپتیدهای ضد میکروبی و اینترفرون‌ها (IFNs) دارند که در حذف عوامل بیماری‌زا مؤثر هستند.





شکل ۲. گیرنده‌های شبه تول (TLRs)، لیگاند‌های شناسایی‌شونده توسط آن‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی منتهی به القای بیان عوامل مؤثر در ایمنی ذاتی. برهم‌کنش TLRها با لیگاند‌های اختصاصی، از طریق فعال‌سازی NF- κ B موجب افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی می‌شود. گیرنده‌های TLR2، TLR4، TLR5، TLR15 و در سطح غشای سلولی و گیرنده‌های TLR3، TLR7 و TLR21 در اندوزوم‌های سیتوپلاسمی قرار دارند.

پپتیدهای ضد میکروبی، از جمله β -دفنسین‌های پرندگان (Avian β -Defensins; AvBDs) و کاتلیسیدین‌ها (Cathelicidins)، با تخریب غشای سلولی عوامل مهاجم، نظیر ویروس‌های پوشش‌دار، باکتری‌ها و قارچ‌ها، آن‌ها را از بین می‌برد [14، 15]. β -دفنسین‌های پرندگان عمدتاً توسط سلول‌های اپی‌تلیالی و برخی لکوسیت‌ها، از جمله هتروفیل‌ها، تولید می‌شوند [۱۶-۱۹]. تولید این پپتیدها می‌تواند به‌طور مستقیم در اثر تحریک گیرنده‌های TLR یا به‌طور غیرمستقیم در پاسخ به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی حاصل از فعال شدن این گیرنده‌ها افزایش یابد. [20، 12] به‌طور مشابه، تولید کاتلیسیدین نیز در مخاط اویدوکت (لوله تخم‌بر) در پاسخ به عفونت‌های میکروبی و تحت تأثیر اینترلوکین-۱ و β اینترلوکین-۶ افزایش می‌یابد. [21] اجزای مختلف سیستم ایمنی ذاتی در جوجه‌ها، از جمله گیرنده‌های شناسایی الگو، سایتوکاین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی، از دوره جنینی شروع به ظهور می‌کنند و پس از خروج از تخم نیز در جوجه‌ها و پرندگان بالغ همچنان حضور دارند؛ هرچند تولید پپتیدهای ضد میکروبی در حدود چهار روز پس از تفریخ کاهش می‌یابد. [22، 23، 19] از سوی دیگر، ایمونوگلوبولین Y مادری (IgY) موجود در زرده تخم‌مرغ توسط جنین جذب شده و طی دو هفته نخست پس از تفریخ به تدریج در بدن جوجه تجزیه و مصرف می‌شود [۲۴، ۲۵]. اگرچه جوجه‌ها حدود پنج روز پس از خروج از تخم قادر به تولید مستقل IgY هستند [۲۴]، میزان بیان IgY و IgM در روده باریک طی روزهای چهارم تا دهم پس از تفریخ همچنان بسیار محدود است. [26] بنابراین، تقویت ایمنی ذاتی در مراحل اولیه پس از تفریخ می‌تواند نقش مهمی در افزایش مقاومت جوجه‌ها در برابر عوامل بیماری‌زا و کاهش خطر بروز عفونت‌ها داشته باشد.

ایمنی ذاتی آموزش‌دیده (Trained Immunity)

ایمنی اکتسابی از طریق حفظ لنفوسیت‌های حافظه، که قادرند در مواجهه مجدد با همان آنتی‌ژن پاسخ سریع و مؤثری ایجاد کنند، حافظه ایمنی را شکل می‌دهد. واکنش‌های آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های موجود در واکسن و همچنین ایجاد لنفوسیت‌های حافظه، موجب تقویت ایمنی اکتسابی می‌شود. تا مدت‌ها تصور می‌شد که سیستم ایمنی ذاتی فاقد حافظه ایمنی است. با این حال، مطالعات جدید نشان داده‌اند که سیستم ایمنی ذاتی پس از مواجهه با برخی محرک‌های خاص، در برخوردهای بعدی پاسخ قوی‌تر و مؤثرتری از خود نشان می‌دهد؛ موضوعی که بیانگر وجود نوعی حافظه عملکردی در این بخش از سیستم ایمنی است [۲۷]. این پدیده که «ایمنی ذاتی آموزش‌دیده» نامیده می‌شود [۲۸]، عمدتاً توسط سلول‌های اصلی ایمنی ذاتی مانند سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و مونوسیت‌ها/ماکروفاژها واسطه‌گری می‌شود. [4]



مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که واکسیناسیون با واکسن‌های زنده تضعیف‌شده، مانند واکسن ب‌ت‌ژ (BCG)، سرخک و فلج اطفال خوراکی، با افزایش بقای کلی کودکان همراه است [۲۹،۳۰]. از آنجا که این واکسن‌ها تنها از عفونت ناشی از پاتوژن هدف جلوگیری نمی‌کنند، بلکه مقاومت در برابر عوامل بیماری‌زای دیگر را نیز افزایش می‌دهند، پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که علاوه بر ایمنی اختصاصی، ایمنی ذاتی نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

به‌ویژه، واکسیناسیون با BCG موجب افزایش تولید اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) و ترشح سایتوکاین‌های مشتق از مونوسیت‌ها، از جمله فاکتور نکروز توموری (TNF) و اینترلوکین- $1(\text{IL-1}\beta)$ ، در پاسخ به عوامل باکتریایی و قارچی نامرتبط می‌شود [۳۱،۳۲]. این افزایش عملکرد مونوسیت‌های در گردش خون با افزایش بیان گیرنده TLR4 نیز همراه است [۳۱] که نشان می‌دهد واکسیناسیون می‌تواند پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن‌های غیرمرتبط را نیز افزایش دهد. امروزه پذیرفته شده است که واکسیناسیون قادر است ایمنی ذاتی را تقویت کند و ایمنی ذاتی آموزش‌دیده یکی از مکانیسم‌های اصلی این فرایند محسوب می‌شود. [33]

مفهوم ایمنی ذاتی آموزش‌دیده ابتدا در حوزه بیماری‌های عفونی مطرح شد. بر اساس این مفهوم، مواجهه سلول‌های ایمنی ذاتی نظیر مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های NK با عوامل عفونی یا واکسن‌ها، موجب می‌شود این سلول‌ها در مواجهه‌های بعدی با عوامل میکروبی پاسخ قوی‌تری نشان دهند [۳۴]. وجود این پدیده در گیاهان، بی‌مهرگان و پستانداران، از جمله انسان، به اثبات رسیده است [۴،۳۵،۳۶]، هرچند اطلاعات مربوط به آن در طیور هنوز محدود است. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی افزودنی‌های خوراکی، به‌ویژه β -گلوکان، نیز می‌توانند ایمنی ذاتی آموزش‌دیده را القا کنند.

سازوکارهای احتمالی ایجاد ایمنی ذاتی آموزش‌دیده در طیور

اگرچه سازوکارهای مولکولی ایمنی ذاتی آموزش‌دیده در طیور هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مواجهه با برخی واکسن‌ها و ترکیبات ایمنی‌تعدیل‌کننده مانند β -گلوکان می‌تواند موجب افزایش پایدار پاسخ سلول‌های ایمنی ذاتی شود. این پدیده احتمالاً از طریق تغییر در الگوی بیان ژن‌های مرتبط با ایمنی، افزایش فعالیت گیرنده‌های شناسایی الگو و تغییر در عملکرد سلول‌هایی نظیر مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و هتروفیل‌ها رخ می‌دهد. [۵۶]

مطالعات انجام‌شده در جوجه‌ها نشان داده‌اند که مصرف β -گلوکان قادر است فعالیت فاگوسیتی سلول‌های ایمنی، تولید واسطه‌های ضد میکروبی و بیان برخی ژن‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی ذاتی را افزایش دهد. همچنین شواهدی از افزایش پاسخ سلول‌ها به تحریکات ثانویه پس از مواجهه اولیه با β -گلوکان گزارش شده است که از ویژگی‌های اصلی ایمنی ذاتی آموزش‌دیده به شمار می‌رود [57].

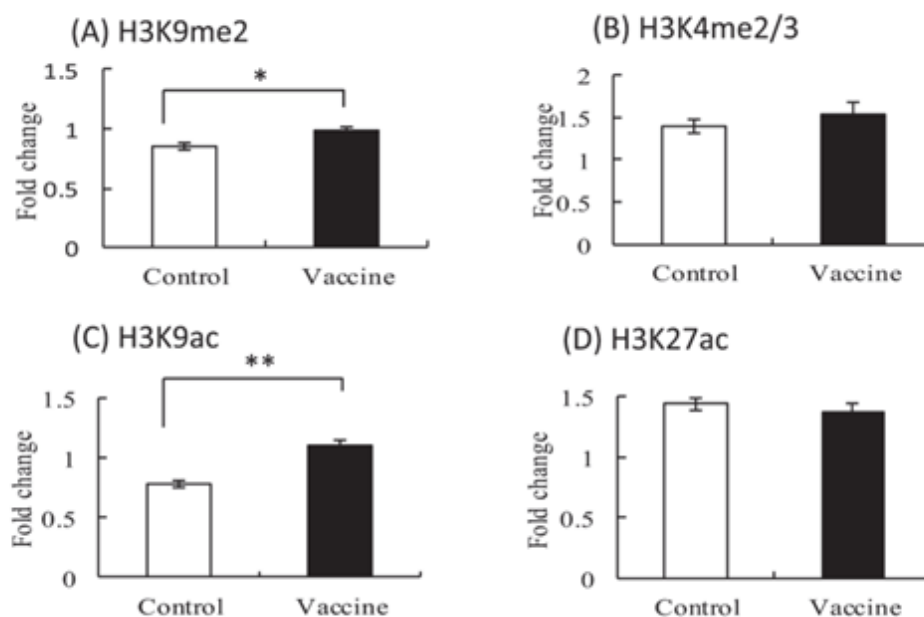
علاوه بر β -گلوکان، برخی واکسن‌ها نیز با افزایش بیان گیرنده‌های تول‌مانند و سایر مولکول‌های مؤثر در ایمنی ذاتی، ممکن است در ایجاد نوعی حافظه عملکردی در سیستم ایمنی ذاتی طیور نقش داشته باشند. با این حال، برای اثبات قطعی وقوع بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی و متابولیکی در پرندگان، مطالعات بیشتری مورد نیاز است. [۵۶]

آیا واکسیناسیون و مکمل دهی با- β گلوکان می‌توانند ایمنی ذاتی جوجه‌ها را تقویت کنند؟

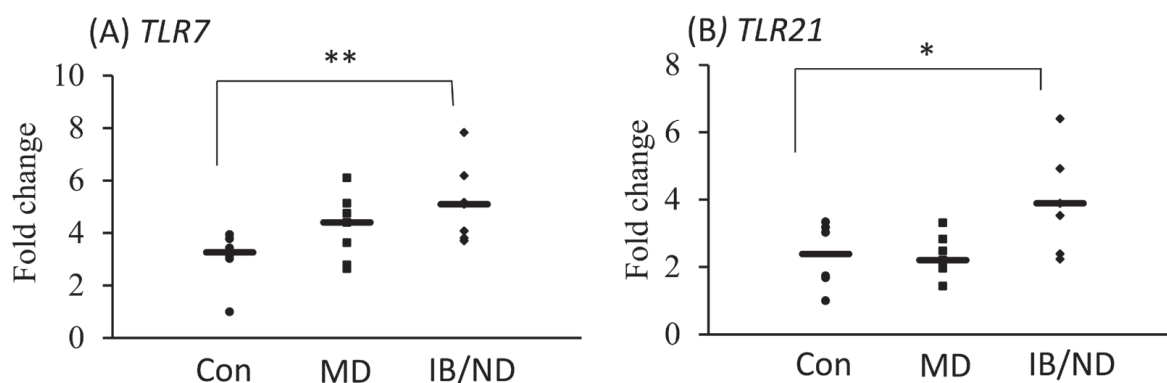


اثرات واکسیناسیون

افزایش بیان مولکول‌های مرتبط با ایمنی ذاتی، از جمله گیرنده‌های شناسایی الگو (TLRs، NLRs و دکتین)، ساپتوکاین‌ها و ترکیبات ضد میکروبی، می‌تواند مقاومت پرند در برابر بیماری‌های عفونی را افزایش دهد. کانگ و همکاران [۴۰] اثر واکسیناسیون‌های متداول دوره آغازین زندگی شامل واکسن‌های برونشیت عفونی (IB)، مارک (MD)، نیوکاسل (ND) و بورس عفونی را که طی ۱۴ روز نخست پس از تفریخ انجام می‌شوند، بر بیان مولکول‌های ایمنی ذاتی و تغییرات هیستونی در تخمدان جوجه‌های ۲۱ روزه بررسی کردند. نتایج نشان داد که در جوجه‌های واکسینه‌شده، بیان ژن‌های TLR2 و TLR21 در تخمدان افزایش یافت؛ در حالی که بیان TNFSF15 و برخی β -دفنسین‌های پرندگان شامل AvBD1، AvBD2، AvBD4 و AvBD7 کاهش پیدا کرد. همچنین، میزان دو تغییر اپی‌ژنتیکی H3K9me2 و H3K9ac در گروه واکسینه‌شده به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود، در حالی که تفاوت محسوسی در H3K4me2/3 و H3K27ac مشاهده نشد (شکل ۳). بر این اساس، پژوهشگران نتیجه گرفتند که واکسیناسیون می‌تواند به‌صورت مثبت یا منفی بر بیان مولکول‌های ایمنی ذاتی در تخمدان جوجه‌ها اثر بگذارد و این تغییرات احتمالاً با بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی ناشی از تغییرات هیستونی در ارتباط هستند. [40]



شکل ۳. تأثیر برنامه واکسیناسیون رایج دوره آغازین پرورش بر تغییرات اپی‌ژنتیکی (اصلاحات هیستونی) در تخمدان جوجه‌ها. تغییر در الگوی اصلاحات هیستونی پس از واکسیناسیون، می‌تواند نشانه‌ای از وقوع تغییرات پایدار در تنظیم ژن‌های مرتبط با ایمنی ذاتی باشد.



شکل ۴. تغییرات بیان گیرنده‌های تول مانند TLR21 و TLR7 در کلیه جوجه‌ها در پاسخ به واکسن‌های بیماری مارک و نیوکاسل/برونشیت عفونی.

اثر واکسن‌های نیوکاسل/برونشیت بر دستگاه گوارش جوجه‌ها

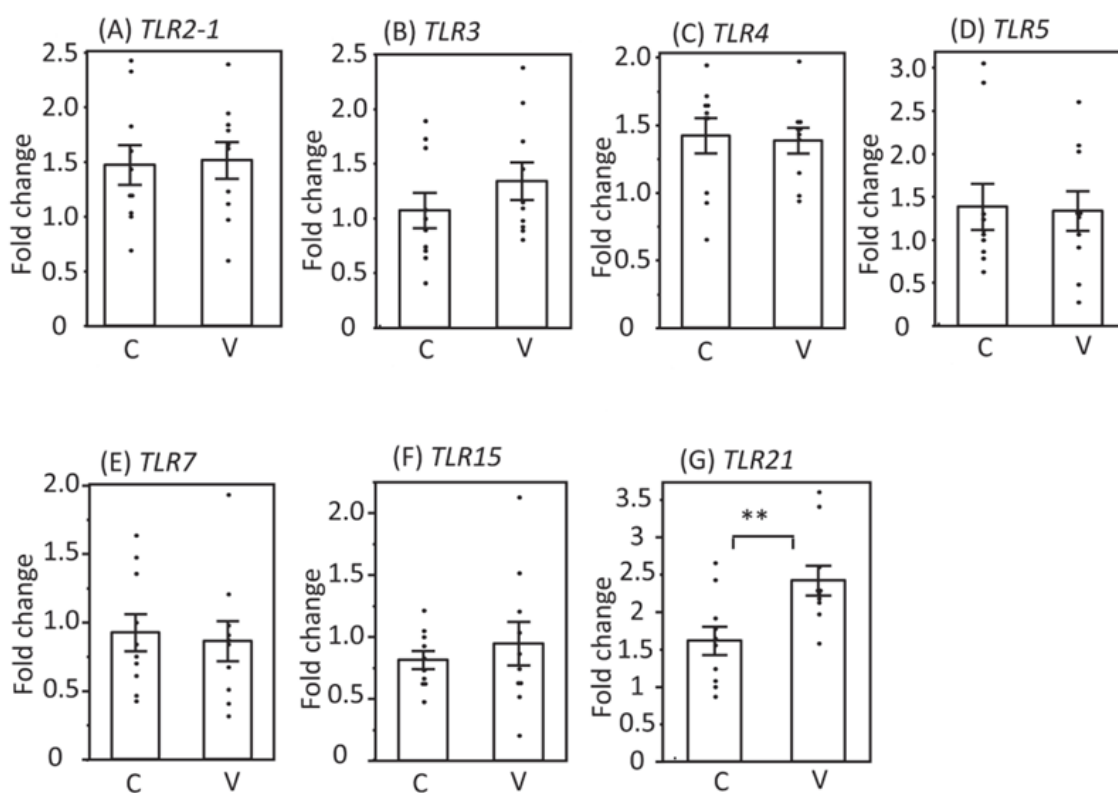
مطالعات جدید، اثر واکسن زنده ترکیبی نیوکاسل/برونشیت (ND/IB) را بر بیان مولکول‌های ایمنی ذاتی در بخش‌های مختلف دستگاه گوارش جوجه‌ها بررسی کرده‌اند. [17, 42]

نتایج نشان داد در جوجه‌هایی که در روز نخست پس از تفریح واکسن ND/IB دریافت کرده بودند، میزان بیان TLR7 و TLR21 در پیش‌معه غده‌ای (Proventriculus) در هفت روزگی بیشتر از جوجه‌های واکسینه‌نشده بود [17, 42]. همچنین در یازده روزگی، تنها بیان TLR21 همچنان در سطح بالاتری نسبت به گروه شاهد باقی مانده بود (شکل ۴). [17]

با این حال، واکسیناسیون تأثیر معنی‌داری بر بیان گیرنده‌های TLR در ایلئوم (بخش انتهایی روده باریک) نداشت [17, 42]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پاسخ ایمنی ناشی از واکسن ND/IB در قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش یکسان نیست و اثر آن بر بیان گیرنده‌های شناسایی الگو به نوع بافت بستگی دارد.

علاوه بر این، بررسی پروتئین‌های موجود در پیش‌معه غده‌ای با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی (LC-MS) نشان داد که در جوجه‌هایی که با لیپوپلی‌ساکارید (LPS) تحریک شده بودند، میزان پروتئین‌های AvBD6، AvBD7 و AvBD2 نسبت به جوجه‌های بدون تحریک افزایش یافته بود. با این حال، واکسیناسیون تأثیری بر سطح این- β دفنسین‌ها، چه در جوجه‌های تحریک‌شده با LPS و چه در جوجه‌های بدون تحریک، نداشت. [17]

بنابراین، به نظر می‌رسد واکسن ND/IB قادر است بیان TLR7 و TLR21 را در پیش‌معه غده‌ای جوجه‌ها افزایش دهد، اما احتمالاً حساسیت مسیر وابسته به TLR4 و در نتیجه تولید β -دفنسین‌ها در پاسخ به LPS را تغییر نمی‌دهد.



شکل ۴. تغییرات بیان گیرنده‌های تول مانند در پیش‌معدة غده‌ای جوجه‌ها در پاسخ به واکسیناسیون نیوکاسل و برونشیت عفونی.

جمع‌بندی اثر واکسیناسیون بر ایمنی ذاتی جوجه‌ها

مطالعات انجام‌شده در اندام‌های مختلف جوجه‌ها نشان داده‌اند که بیان TLR21 در تخمدان، کلیه و پیش‌معدة غده‌ای در پاسخ به واکسیناسیون‌های حاوی ND/IB یا واکسن ND/IB به‌طور مداوم افزایش می‌یابد. [17, 40-42]

همچنین، بیان TLR7 در کلیه و پیش‌معدة غده‌ای پس از واکسیناسیون ND/IB افزایش پیدا می‌کند [41, 42] و این افزایش حداقل تا ۷ تا ۱۱ روز پس از واکسیناسیون ادامه دارد.

افزایش بیان TLR7 می‌تواند توانایی پرند را در شناسایی ویروس‌های دارای RNA تک‌رشته‌ای، از جمله ویروس‌های نیوکاسل و برونشیت عفونی، تقویت کند. از سوی دیگر، افزایش بیان TLR21 پس از واکسیناسیون ND/IB ممکن است توانایی شناسایی DNA میکروبی حاوی توالی‌های CpG را افزایش دهد؛ مولکول‌هایی که از نظر ماهیت با آنتی‌ژن ویروسی موجود در واکسن (RNA تک‌رشته‌ای ژنومی) متفاوت هستند.

این موضوع از دیدگاه ایمنی ذاتی آموزش‌دیده اهمیت ویژه‌ای دارد؛ زیرا نشان می‌دهد تحریک ناشی از یک واکسن ویروسی می‌تواند ظرفیت شناسایی محرک‌های میکروبی نامرتبط را نیز افزایش دهد.



در مقابل، شواهد موجود نشان می‌دهد که واکسن ND/IB احتمالاً موجب افزایش پایدار بیان β -دفنسین‌ها نمی‌شود. حتی واکسیناسیون‌های معمول چندگانه در برخی موارد باعث کاهش بیان β -دفنسین‌ها در تخمدان جوجه‌ها شده‌اند [۴۰]. همچنین، اگرچه واکسن مارک افزایش بیان β -دفنسین‌ها را در روز سوم پس از تلقیح نشان داد، این اثر تا روز دهم از بین رفته بود. [41]

مدت زمان تداوم افزایش بیان گیرنده‌های TLR پس از واکسیناسیون ND/IB در جوجه‌ها هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده است. این در حالی است که در پستانداران، گزارش شده است که ایمنی ذاتی آموزش‌دیده می‌تواند بین سه ماه تا یک سال پس از واکسیناسیون پایدار باقی بماند [۲۸].

مقایسه واکسن‌های زنده و غیرفعال در القای ایمنی ذاتی آموزش‌دیده

بخش عمده مطالعات انجام‌شده در پستانداران درباره ایمنی ذاتی آموزش‌دیده، بر واکسن‌های زنده تضعیف‌شده نظیر BCG، سرخک و فلج اطفال متمرکز بوده‌اند [۲۹،۳۹]. در همین راستا، واکسن‌های ND/IB مورد استفاده در مطالعات انجام‌شده روی کلیه و پیش‌معدده غده‌ای جوجه‌ها نیز از نوع زنده بودند. با این حال، کانگ و همکاران [۴۳] با استفاده از واکسن غیرفعال *Salmonella enteritidis* (SE)، اثر واکسیناسیون را بر ایمنی ذاتی و تغییرات اپی‌ژنتیکی در فولیکول‌های تخمدانی مرغ‌های تخم‌گذار بررسی کردند. نتایج نشان داد که یک هفته پس از واکسیناسیون، بیان برخی گیرنده‌های تول‌مانند شامل TLR2-1، TLR4 و TLR15 و همچنین برخی β -دفنسین‌ها شامل AvBD1، AvBD2، AvBD4 و AvBD7 در لایه تکای فولیکول‌ها افزایش یافته بود. علاوه بر این، میزان نشانگر اپی‌ژنتیکی H3K9me2 نیز در پرندگان واکسینه‌شده بیشتر از گروه شاهد بود.

این یافته‌ها نشان می‌دهد که واکسن غیرفعال سالمونلا نیز می‌تواند همراه با تغییرات اپی‌ژنتیکی، بیان مولکول‌های مؤثر در ایمنی ذاتی را در تخمدان مرغ‌های تخم‌گذار افزایش دهد. در مطالعه‌ای دیگر، گو و همکاران [۴۴] گزارش کردند که ایمن‌سازی داخل بینی موش‌ها با سلول‌های کامل غیرفعال شده *Acinetobacter baumannii* موجب ایجاد حفاظت سریع، مؤثر و گسترده در برابر برخی پنومونی‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی شد. این اثر حفاظتی وابسته به ایمنی ذاتی آموزش‌دیده و با واسطه ماکروفاژهای آلوئولی بود. در مجموع، اگرچه بیشتر شواهد مربوط به تقویت ایمنی ذاتی آموزش‌دیده از واکسن‌های زنده تضعیف‌شده به دست آمده‌اند، نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد که برخی واکسن‌های غیرفعال نیز ممکن است توانایی القای چنین پاسخ‌هایی را داشته باشند. از این‌رو، پژوهش‌های آینده باید علاوه بر واکسن‌های زنده و کشته‌شده، ظرفیت واکسن‌های DNA و RNA را نیز در آموزش و تقویت ایمنی ذاتی مورد بررسی قرار دهند.

اثرات β -گلوکان

β -گلوکان‌ها پلیمرهای گلوکزی هستند که در دیواره سلولی قارچ‌ها، برخی گیاهان و تعدادی از باکتری‌ها یافت می‌شوند [۴۵]. این ترکیبات توسط گیرنده دکتین-۱ (Dectin-1)، که یکی از گیرنده‌های شناسایی الگو در سلول‌های ایمنی ذاتی است،



شناسایی می‌شوند. این گیرنده در سلول‌هایی نظیر ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) بیان می‌شود. [45،46]

β -گلوکان‌ها با «آماده‌سازی (Priming)» لکوسیت‌ها، توان پاسخ‌دهی آن‌ها را در مواجهه‌های بعدی با عوامل بیماری‌زا افزایش می‌دهند؛ این اثر به‌صورت غیر اختصاصی اعمال می‌شود و محدود به یک عامل بیماری‌زای خاص نیست [45،47،48]. برای مثال، مطالعه‌ای در موش‌ها نشان داد که تجویز β -گلوکان موجب افزایش مقاومت در برابر عفونت ناشی از *Staphylococcus aureus*، یکی از باکتری‌های بیماری‌زای گرم مثبت، می‌شود [49]. این یافته بیانگر آن است که β -گلوکان می‌تواند موجب تقویت عملکرد سیستم ایمنی شود.

علاوه بر این، مطالعات انجام‌شده در پستانداران نشان داده‌اند که β -گلوکان قادر است از طریق بازبرنامه‌ریزی متابولیکی، ایمنی ذاتی آموزش‌دیده را القا کند [3]. در این فرایند، تغییرات عمیقی در مسیرهای متابولیکی سلول‌های ایمنی ذاتی رخ می‌دهد؛ از جمله در گلیکولیز، فسفریلاسیون اکسیداتیو و متابولیسم اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه. این تغییرات موجب افزایش توان سلول‌ها برای پاسخ به تحریکات بعدی می‌شوند. [37]

همچنین گزارش شده است که ایمنی ذاتی آموزش‌دیده ناشی از β -گلوکان در مونوسیت‌های گوساله‌ها با افزایش فاگوسیتوز، تولید نیتریک اکسید (NO)، فعالیت آنزیم مایلوپراکسیداز و بیان ژن $\text{TNF-}\alpha$ همراه است. این اثرات از طریق افزایش بیان ژن‌های مسیر $\text{TLR2/NF-}\kappa\text{B}$ اعمال می‌شوند [38].

اثر مکمل دهی با- β گلوکان بر عملکرد و ایمنی جوجه‌های گوشتی

مطالعات متعددی تأثیر استفاده از β -گلوکان در جیره غذایی جوجه‌های گوشتی را بر عملکرد رشد و وضعیت ایمنی آن‌ها بررسی کرده‌اند.

با این حال، نتایج مربوط به اثر β -گلوکان بر وزن بدن و رشد، یکسان نبوده است. برخی پژوهش‌ها هیچ تأثیر معنی‌داری بر افزایش وزن در اثر مصرف β -گلوکان به‌تنهایی گزارش نکرده‌اند [50]، در حالی که برخی دیگر بهبود عملکرد رشد را در صورت استفاده همزمان از مانان-الیگوساکارید و β -گلوکان مشاهده کرده‌اند. [51]

در مقابل، شواهد بیشتری درباره تأثیر β -گلوکان بر تنظیم عملکرد سیستم ایمنی وجود دارد. برای نمونه، گزارش شده است که β -گلوکان موجب افزایش تکثیر و فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها شده و درصد سلول‌های T نوع CD4^+ و CD8^+ را در میان لکوسیت‌های داخل اپی‌تلیال روده افزایش می‌دهد. [52]

لاوری و همکاران [53] نیز نشان دادند که استفاده از β -گلوکان به‌عنوان افزودنی خوراکی، عملکرد هتروفیل‌های جوجه‌ها را تقویت کرده و به‌طور معنی‌داری میزان تهاجم *Salmonella enteritidis* به اندام‌ها را کاهش می‌دهد.

علاوه بر این، β -گلوکان می‌تواند تعادل سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های روده را تغییر دهد [50] و الگوی بیان ژن‌های مرتبط با ایمنی در روده را به سمت تقویت پاسخ‌های وابسته به سلول‌های Th1 در طی کوکسیدیوز سوق دهد [54].

شواهد مستقیم از القای ایمنی ذاتی آموزش‌دیده توسط β -گلوکان در جوجه‌ها

وروولده و همکاران [48،55] برای بررسی احتمال ایجاد ایمنی ذاتی آموزش‌دیده در طیور، مونوسیت‌های جوجه را ابتدا با β -گلوکان و IL-4 تیمار کردند و سپس آن‌ها را با لیپوپلی‌ساکارید (LPS) مجدداً تحریک نمودند.



نتایج نشان داد که این سلول‌ها پس از تحریک ثانویه، افزایش قابل توجهی در بیان گیرنده CSF-1R، نشانگرهای فعال‌سازی CD40 و MHC کلاس II و نیز تولید نیتریک اکسید (NO) نشان دادند. این یافته‌ها حاکی از آن بود که β -گلوکان می‌تواند در مونوسیت‌های اولیه جوجه، نوعی ایمنی ذاتی آموزش‌دیده ایجاد کند. [48]

در ادامه، همین پژوهشگران اثر β -گلوکان را در دو سویه متفاوت طیور، یعنی مرغ‌های تخم‌گذار و جوجه‌های گوشتی، مقایسه کردند [55]. نتایج نشان داد که بیان mRNA اینترلوکین β -1 (IL-1 β)، آنزیم iNOS و فاکتور القا شونده توسط هیپوکسی آلفا-1 (HIF-1 α) در هر دو سویه افزایش یافت.

با این حال، افزایش بیان CD40 و تولید نیتریک اکسید تنها در مرغ‌های تخم‌گذار مشاهده شد و در جوجه‌های گوشتی رخ نداد. این موضوع نشان می‌دهد که پاسخ به β -گلوکان ممکن است تحت تأثیر زمینه ژنتیکی و سویه پرند قرار گیرد [55].

در مجموع، نتایج مطالعات انجام‌شده درباره β -گلوکان بیانگر آن است که این ترکیب می‌تواند ایمنی ذاتی جوجه‌ها را تقویت کند. با توجه به یافته‌های حاصل از مطالعات پستانداران، به نظر می‌رسد بازبرنامه‌ریزی متابولیکی یکی از مکانیسم‌های احتمالی دخیل در این فرایند باشد.

آیا واکسیناسیون و مکمل دهی با- β گلوکان موجب ایجاد ایمنی ذاتی آموزش‌دیده می‌شوند؟

افزایش بیان گیرنده‌های TLR7 و TLR21 پس از واکسیناسیون ND/IB و همچنین تغییر الگوی بیان ژن‌های مرتبط با ایمنی ذاتی در روده به دنبال مصرف β -گلوکان، نشان می‌دهد که هر دو روش قادر به تقویت ایمنی ذاتی در جوجه‌ها هستند.

با توجه به شواهد موجود در پستانداران، این تغییرات می‌توانند در چارچوب مفهوم ایمنی ذاتی آموزش‌دیده تفسیر شوند. با این حال، برای تأیید قطعی این فرضیه در طیور، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

به‌طور خاص، لازم است موارد زیر مورد بررسی قرار گیرند:

- ارزیابی پاسخ سلول‌های ایمنی به تحریکات ثانویه؛
- اثبات وجود بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی و متابولیکی در سلول‌های ایمنی طیور؛
- بررسی تأثیر این تغییرات بر سنتز مولکول‌های ایمنی و عملکرد سلولی؛
- تعیین مدت زمان پایداری افزایش فعالیت ایمنی ذاتی پس از واکسیناسیون یا مصرف β -گلوکان.

درک بهتر این سازوکارها می‌تواند زمینه را برای طراحی راهکارهای مؤثر جهت القای ایمنی ذاتی آموزش‌دیده در جوجه‌ها فراهم کرده و در نهایت به افزایش مقاومت طیور در برابر عوامل بیماری‌زا کمک کند.

نتیجه‌گیری

ایمنی ذاتی آموزش‌دیده به‌عنوان یکی از مفاهیم نوین ایمنی‌شناسی، چشم‌انداز جدیدی را برای ارتقای سلامت و مقاومت طیور در برابر عوامل بیماری‌زا فراهم کرده است. برخلاف دیدگاه سنتی که حافظه ایمنی را صرفاً به ایمنی اکتسابی نسبت می‌داد، شواهد موجود نشان می‌دهند که سلول‌های ایمنی ذاتی نیز می‌توانند پس از مواجهه با برخی محرک‌ها، پاسخ مؤثرتر و پایدارتری به چالش‌های بعدی نشان دهند.



مطالعات انجام شده در طیور نشان داده‌اند که واکسیناسیون و استفاده از ترکیبات ایمنی تعدیل کننده‌ای نظیر β -گلوکان قادرند بیان گیرنده‌های شناسایی الگو، فعالیت سلول‌های ایمنی و تولید برخی مولکول‌های مؤثر در پاسخ‌های ایمنی ذاتی را افزایش دهند. همچنین نتایج پژوهش‌های اخیر حاکی از آن است که β -گلوکان می‌تواند با ایجاد تغییرات عملکردی در سلول‌های ایمنی ذاتی، ویژگی‌هایی مشابه ایمنی ذاتی آموزش دیده را در پرندگان القا کند. با وجود این، شواهد موجود هنوز برای اثبات قطعی سازوکارهای مولکولی این پدیده در طیور کافی نیست و بسیاری از اطلاعات موجود از مطالعات انجام شده در پستانداران حاصل شده‌اند. از این رو، انجام پژوهش‌های بیشتر در زمینه تغییرات اپی ژنتیکی، متابولیسمی و عملکردی سلول‌های ایمنی طیور ضروری است تا نقش واقعی ایمنی ذاتی آموزش دیده در افزایش مقاومت پرندگان در برابر بیماری‌ها روشن شود. در مجموع، به نظر می‌رسد بهره‌گیری هدفمند از واکسن‌ها و ترکیباتی نظیر β -گلوکان بتواند به عنوان راهکاری مکمل در تقویت سیستم ایمنی طیور مطرح شود و در آینده به کاهش بروز بیماری‌ها و بهبود پایداری تولید در صنعت مرغداری کمک کند.

کاربردهای بالقوه ایمنی ذاتی آموزش دیده در صنعت طیور

در سال‌های اخیر، افزایش نگرانی‌ها درباره مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌ها در صنعت طیور و گسترش مقاومت‌های ضد میکروبی، توجه پژوهشگران را به راهکارهای جایگزین برای ارتقای سلامت پرندگان معطوف کرده است. در این میان، ایمنی ذاتی آموزش دیده به عنوان یک رویکرد نوین می‌تواند نقش مهمی در افزایش مقاومت طیور در برابر عوامل بیماری‌زا ایفا کند. [۵۶-۵۸]

القای ایمنی ذاتی آموزش دیده از طریق واکسیناسیون یا استفاده از ترکیبات ایمنی تعدیل کننده‌ای مانند β -گلوکان، ممکن است موجب افزایش آمادگی سیستم ایمنی در دوره‌های حساس پرورش، به ویژه در روزهای ابتدایی پس از تفریخ شود. این موضوع از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا در این دوره سیستم ایمنی اکتسابی هنوز به طور کامل تکامل نیافته و جوجه‌ها نسبت به عوامل بیماری‌زا آسیب پذیرتر هستند. [۵۶-۵۷]

علاوه بر این، تقویت پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌تواند در کاهش شدت عفونت‌ها، محدود کردن انتشار عوامل بیماری‌زا در گله و بهبود اثربخشی برنامه‌های واکسیناسیون مؤثر باشد. همچنین استفاده از افزودنی‌های خوراکی محرک ایمنی، از جمله β -گلوکان، می‌تواند به عنوان بخشی از راهبردهای جایگزین آنتی‌بیوتیک در تولید پایدار طیور مورد توجه قرار گیرد. با وجود نتایج امیدوارکننده، بهره‌گیری عملی از مفهوم ایمنی ذاتی آموزش دیده در صنعت طیور نیازمند مطالعات بیشتری در زمینه تعیین دوز مناسب محرک‌ها، زمان بهینه مصرف، مدت پایداری پاسخ ایمنی و ارزیابی اثرات اقتصادی آن در شرایط تجاری است. [۵۶]

قردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از راهنمایی‌ها و دیدگاه‌های ارزشمند جناب آقای دکتر مجید علیایی که در تدوین و تکمیل این مقاله راهگشا بوده است، صمیمانه قردانی نمایند.



مراجع

1. Schijns V, Sharma J and Tarpey I. Practical aspects of poultry vaccination. In: Avian Immunology (Davison F, Kaspers B and Schat K eds.), Elsevier Ltd, London, pp. 373-394, 2008.
2. Dagenais A, Villalba-Guerrero C and Olivier M. Trained immunity: A “new” weapon in the fight against infectious diseases. Front Immunol, 14: 1147476. 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1147476>, PMID:36993966
3. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LA and Xavier RJ. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. Science, 352: aaf1098. 2016. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>, PMID:27102489
4. Netea MG. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. Eur J Clin Invest, 43: 881–884. 2013. <https://doi.org/10.1111/eci.12132>, PMID:23869409
- [5] Kaufman J. The avian major histocompatibility complex. In: Avian Immunology (Kaspers B, Schat K, Göbel T, Vervelde Leds), 3rd ed, Elsevier Ltd, London, pp. 135-161, 2022.
6. Smith A and Göbel T. Avian T cells: Antigen recognition and lineages. In: Avian Immunology (Kaspers B, Schat K, Göbel T, Vervelde L eds), 3rd ed, Elsevier Ltd, London, pp. 121-134, 2022.
- 7 Ratcliffe M and Härtle S. B cells, the bursa of Fabricius, and the generation of antibody repertoires. In: Avian Immunology (Kaspers B, Schat K, Göbel T, Vervelde L eds), 3rd ed, Elsevier Ltd, London, pp. 71-99, 2022.
8. Holland MS, Mackenzie CD, Bull RW and Silva RF. Latent turkey herpesvirus infection in lymphoid, nervous, and feather tissues of chickens. Avian Dis, 42: 292–299. 1998. <https://doi.org/10.2307/1592479>, PMID:9645320
9. Darbyshire JH and Peters RW. Sequential development of humoral immunity and assessment of protection in chickens following vaccination and challenge with avian infectious bronchitis virus. Res Vet Sci, 37: 77–86. 1984. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)31932-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)31932-5), PMID:6089286
- 10 Cook JK, Holmes HC, Finney PM, Dolby CA, Ellis MM and Huggins MB. A live attenuated turkey rhinotracheitis virus vaccine. 2. The use of the attenuated strain as an experimental vaccine. Avian Pathol, 18: 523–534. 1989. <https://doi.org/10.1080/03079458908418624>, PMID:18679882
- 11 Gough RE and Alexander DJ. Comparison of duration of immunity in chickens infected with a live infectious bronchitis vaccine by three different routes. Res Vet Sci, 26: 329–332. 1979. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)32889-3](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)32889-3), PMID:229532
12. Yoshimura Y. Avian β -defensins expression for the innate immune system in hen reproductive organs. Poult Sci, 94: 804–809. 2015. <https://doi.org/10.3382/ps/peu021>, PMID:25681610



13. Brownlie R and Allan B. Avian toll-like receptors. *Cell Tissue Res*, 343: 121–130. 2011. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1026-0>, PMID:20809414
14. Xiao Y, Hughes AL, Ando J, Matsuda Y, Cheng JF, Skinner Noble D and Zhang G. A genome-wide screen identifies a single β -defensin gene cluster in the chicken: implications for the origin and evolution of mammalian defensins. *BMC Genomics*, 5: 56. 2004. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-5-56>, PMID:15310403
15. Cuperus T, Coorens M, van Dijk A and Haagsman HP. Avian host defense peptides. *Dev Comp Immunol*, 41: 352–369. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2013.04.019>, PMID:23644014
16. Abdel Mageed AM, Isobe N and Yoshimura Y. Immunolocalization of avian β -defensins in the hen oviduct and their changes in the uterus during eggshell formation. *Reproduction*, 138: 971–978. 2009. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0181>, PMID:19692499
17. Yoshimura Y, Kondo H, Takamatsu K, Tsugami Y, Nii T and Isobe N. Modulation of the innate immune system by lipopolysaccharide in the proventriculus of chicks inoculated with or without Newcastle disease and infectious bronchitis vaccine. *Poult Sci*, 101: 101719. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.101719>, PMID:35247652
18. Subedi K, Isobe N and Yoshimura Y. Changes in the localization of immunoreactive avian β -defensin-12 in ovarian follicles during follicular growth and in response to lipopolysaccharide. *J Poult Sci*, 45: 210–214. 2008. <https://doi.org/10.2141/jpsa.45.210>
19. Terada T, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y. Changes in the expression of avian β -defensins (AvBDs) and proinflammatory cytokines and localization of AvBD2 in the intestine of broiler embryos and chicks during growth. *J Poult Sci*, 55: 280–287. 2018. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0180022>, PMID:32055187
20. Sonoda Y, Abdel Mageed AM, Isobe N and Yoshimura Y. Induction of avian β -defensins by CpG oligodeoxynucleotides and proinflammatory cytokines in hen vaginal cells in vitro. *Reproduction*, 145: 621–631. 2013. <https://doi.org/10.1530/REP-12-0518>, PMID:23625580
21. Abdel-Mageed AM, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y. Modulatory roles of proinflammatory cytokines on the expression of cathelicidins in the lower regions of the oviduct of laying hens. *Cytokine*, 99: 66–72. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.07.008>, PMID:28728035
22. Terada T, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y. Effects of probiotics *Lactobacillus reuteri* and *Clostridium butyricum* on the expression of toll-like receptors, pro- and anti-inflammatory cytokines, and antimicrobial peptides in broiler chick intestine. *J Poult Sci*, 57: 310–318. 2020. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0190098>, PMID:33132732
23. Crhanova M, Hradecka H, Faldynova M, Matulova M, Havlickova H, Sisak F and Rychlik I. Immune response of chicken gut to natural colonization by gut microflora and to *Salmonella enterica* serovar enteritidis infection. *Infect Immun*, 79: 2755–2763. 2011. <https://doi.org/10.1128/IAI.01375-10>, PMID:21555397
24. Grindstaff JL, Brodie ED III and Ketterson ED. Immune function across generations: integrating mechanism and evolutionary process in maternal antibody transmission. *Proc Biol Sci*, 270: 2309–2319. 2003. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2485>, PMID:14667346



25. Hamal KR, Burgess SC, Pevzner IY and Erf GF. Maternal antibody transfer from dams to their egg yolks, egg whites, and chicks in meat lines of chickens. *Poult Sci*, 85: 1364–1372. 2006. <https://doi.org/10.1093/ps/85.8.1364>, PMID:16903465
26. Lammers A, Wieland WH, Kruijt L, Jansma A, Straetemans T, Schots A, den Hartog G and Parmentier HK. Successive immunoglobulin and cytokine expression in the small intestine of juvenile chicken. *Dev Comp Immunol*, 34: 1254–1262. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2010.07.001>, PMID:20621117
27. Post NF, Ginski G, Peters R, Van Uden NOP, Bekkenk MW, Wolkerstorfer A, Netea MG and Luiten RM. Trained immunity in the pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 36: 348–354. 2023. <https://doi.org/10.1111/pcmr.13101>, PMID:37293969
28. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, Joosten LAB, van der Meer JWM, Mhlanga MM, Mulder WJM, Riksen NP, Schlitzer A, Schultze JL, Stabell Benn C, Sun JC, Xavier RJ and Latz E. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 20: 375–388. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>, PMID:32132681
29. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, Aaby P, Benn CS, van Crevel R and Netea MG. Non-specific effects of vaccines: current evidence and potential implications. *Semin Immunol*, 39: 35–43. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>, PMID:30007489
30. Lund N, Andersen A, Hansen AS, Jepsen FS, Barbosa A, Biering-Sørensen S, Rodrigues A, Ravn H, Aaby P and Benn CS. The effect of oral polio vaccine at birth on infant mortality: A randomized trial. *Clin Infect Dis*, 61: 1504–1511. 2015. <https://doi.org/10.1093/cid/civ617>, PMID:26219694
31. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, Saeed S, Jacobs C, van Loenhout J, de Jong D, Stunnenberg HG, Xavier RJ, van der Meer JW, van Crevel R and Netea MG. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109: 17537–17542. 2012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202870109>, PMID:22988082
32. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Jacobs C, Xavier RJ, van der Meer JW, van Crevel R and Netea MG. BCG-induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*, 155: 213–219. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.005>, PMID:25451159
33. Fanucchi S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Netea MG and Mhlanga MM. The intersection of epigenetics and metabolism in trained immunity. *Immunity*, 54: 32–43. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.011>, PMID:33220235
34. Ochando J, Mulder WJM, Madsen JC, Netea MG and Duivenvoorden R. Trained immunity - basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol*, 19: 23–37. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00633-5>, PMID:36253509
35. Pham LN, Dionne MS, Shirasu-Hiza M and Schneider DS. A specific primed immune response in *Drosophila* is dependent on phagocytes. *PLoS Pathog*, 3: e26. 2007. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030026>, PMID:17352533



36. Byrne KA, Loving CL and McGill JL. Innate immunomodulation in food animals: evidence for trained immunity? *Front Immunol*, 11: 1099. 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01099>, PMID:32582185
37. Domínguez-Andrés J, Joosten LA and Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*, 56: 10–16. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.09.001>, PMID:30240964
38. Angulo M and Angulo C. Immunometabolic changes of β -glucan-trained immunity induction and inhibition on neonatal calf immune innate cells. *Mol Immunol*, 159: 58–68. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2023.05.008>, PMID:37271010
39. Kalafati L, Hatzioannou A, Hajishengallis G and Chavakis T. The role of neutrophils in trained immunity. *Immunol Rev*, 314: 142–157. 2023. <https://doi.org/10.1111/imr.13142>, PMID:36190144
40. Kang Y, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y. Effects of the routine multiple vaccinations on the expression of innate immune molecules and induction of histone modification in ovarian cells of layer chicks. *Poult Sci*, 98: 5127–5136. 2019. <https://doi.org/10.3382/ps/pez214>, PMID:31002109
41. Shimizu M, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y. Effects of avian infectious bronchitis with Newcastle disease and Marek's disease vaccinations on the expression of toll-like receptors and avian β -defensins in the kidneys of broiler chicks. *Poult Sci*, 99:7092–7100. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.08.071>, PMID:33248626
42. Yoshimura Y, Nii T and Isobe N. Effects of Newcastle disease/infectious bronchitis vaccine and feeding yeast products on the innate immune system in the proventriculus and ileum of broiler chicks. *J Poult Sci*, 60: 2023005. 2023. <https://doi.org/10.2141/jpsa.2023005>, PMID:36756044
43. Kang Y, Nii T, Isobe N and Yoshimura Y. Effects of *Salmonella enteritidis* vaccination on the expression of innate immune molecules and histone modifications in the follicular theca of laying hens. *J Poult Sci*, 56: 298–307. 2019. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0190034>, PMID:32055228
44. Gu H, Zeng X, Peng L, Xiang C, Zhou Y, Zhang X, Zhang J, Wang N, Guo G, Li Y, Liu K, Gu J, Zeng H, Zhuang Y, Li H, Zhang J, Zhang W, Zou Q and Shi Y. Vaccination induces rapid protection against bacterial pneumonia via training alveolar macrophage in mice. *eLife*, 10: e69951. 2021. <https://doi.org/10.7554/eLife.69951>, PMID:34544549
45. Marakalala MJ, Williams DL, Hoving JC, Engstad R, Netea MG and Brown GD. Dectin-1 plays a redundant role in the immunomodulatory activities of β -glucan-rich ligands in vivo. *Microbes Infect*, 15: 511–515. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2013.03.002>, PMID:23518266
46. Williams DL. Overview of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan immunobiology. *Mediators Inflamm*, 6: 247–250. 1997. <https://doi.org/10.1080/09629359791550>, PMID:18472852
47. Brown GD and Gordon S. Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19: 311–315. 2003. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(03\)00233-4](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00233-4), PMID:14499107



48. Verwoolde M, van den Biggelaar R, van Baal J, Jansen C, Lammers A. Training of primary chicken monocytes results in enhanced pro-inflammatory responses. *Vet Sci*, 7, 2020. <https://doi.org/10.3390/vetsci7030115>
49. Kokoshis PL, Williams DL, Cook JA and Di Luzio NR. Increased resistance to *Staphylococcus aureus* infection and enhancement in serum lysozyme activity by glucan. *Science*, 199: 1340–1342. 1978. <https://doi.org/10.1126/science.628841>, PMID:628841
50. Cox CM, Stuard LH, Kim S, McElroy AP, Bedford MR and Dalloul RA. Performance and immune responses to dietary β -glucan in broiler chicks. *Poult Sci*, 89: 1924–1933. 2010. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00865>, PMID:20709977
51. Teng PY, Adhikari R, Llamas-Moya S and Kim WK. Effects of combination of mannan-oligosaccharides and β -glucan on growth performance, intestinal morphology, and immune gene expression in broiler chickens. *Poult Sci*, 100: 101483. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101483>, PMID:34700101
52. Guo Y, Ali RA and Qureshi MA. The influence of β -glucan on immune responses in broiler chicks. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 25: 461–472. 2003. <https://doi.org/10.1081/iph-120024513>, PMID:19180808
53. Lowry VK, Farnell MB, Ferro PJ, Swaggerty CL, Bahl A and Kogut MH. Purified β -glucan as an abiotic feed additive upregulates the innate immune response in immature chickens against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Int J Food Microbiol*, 98: 309–318. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.06.008>, PMID:15698692
54. Cox CM, Summers LH, Kim S, McElroy AP, Bedford MR and Dalloul RA. Immune responses to dietary β -glucan in broiler chicks during an *Eimeria* challenge. *Poult Sci*, 89:2597–2607. 2010. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00987>, PMID:21076097
55. Verwoolde MB, van den Biggelaar RHGA, de Vries Reilingh G, Arts JAJ, van Baal J, Lammers A and Jansen CA. Innate immune training and metabolic reprogramming in primary monocytes of broiler and laying hens. *Dev Comp Immunol*, 114: 103811. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2020.103811>, PMID:32750399
۵۶. Yoshimura, Y., Nii, T., & Isobe, N. (2024). Innate immune training in chickens for improved defense against pathogens: a review. *The Journal of Poultry Science*, 61, 2024008.
۵۷. Bar-Dagan, H., Gover, O., Cohen, N. A., Vetvicka, V., Rozenboim, I., & Schwartz, B. (2023). Beta-glucans induce cellular immune training and changes in intestinal morphology in poultry. *Frontiers in veterinary science*, 9, 1092812.
۵۸. Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., ... & Latz, E. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375-388.