

VETERINÆRT IMMUNOLOGISK KOMPENDIUM

Bent Aasted

Forord

For ca. 10 år siden opstod ideen om et dansksproget veterinær immunologisk kompendium. Det skete samtidig med, at der kom en ny udgave af vores dansk-sprogede immunologi lærebog. Denne kom nu til at hedde IMMUNOLOGI i stedet for IMMUNOLOGI FOR VETERINÆRSTUDERENDE, som tidligere udgaver havde heddet. Grunden var, at der på det tidspunkt på Landbohøjskolen var indført et human-orienteret immunologikursus til brug for humanorienterede studieretninger (blandt andet levnedsmiddelingenørerne). Vores dansksprogede immunologibog blev derfor ved den lejlighed "humaniseret" i forhold til de tidligere udgaver, hvilket igen betød, at der opstod et behov for et mere specialiseret veterinær immunologi kompendium.

Det har taget lang tid at få kompendiet produceret, specielt fordi litteraturindsamlingen og gennemlæsningen har været meget omfattende, og igennem lang tid var projektet gået i stå. Det fik dog fornyet lys i 1998, da den meget omfattende Handbook of Vertebrate Immunology (Editors Pastoret, Griebel, Bazin, Govaerts), Academic Press udkom. Denne har sammen med Ian Tizard's femte udgave fra 1996 af Veterinary Immunology. An introduction. (Saunders) og det indsamlede original litteratur dannet grundlag for nærværende kompendium.

Af pladsårsager har jeg besluttet, at kompendiet ikke kommer til at indeholde litteratur-referencer, på nær nogle få meget vigtige. Hvad angår original litteratur kan der refereres til Handbook of Vertebrate Immunology fra 1998, der indholder mere end 5000 referencer og Ian Tizard's femte udgave fra 1996, der også giver mange referencer. For nemheds skyld refereres der i kompendiet til disse to bøger med korte betegnelser, Handbook og Tizard. Ligeledes refereres der til vores dansksprogede immunologibog fra 1999 (Agger, Leslie og Aasted, Immunologi, Jordbrugsforlaget) som "immunologibogen".

Det danske veterinær immunologi kompendium er skrevet for veterinærstuderende, såvel som dyrlæger og naturligvis for andre med interesse for emnet. Det skal dog understreges, at der kun er fokuseret på veterinærrelevante dyrearter i Danmark.

Jeg ønsker at takke laboranterne Anne Friis Petersen og Lene Arndrup Poulsen, som brugte ca. 3 måneder hver på indsamling af litteratur af mere end 10000 referencer.

En stor tak til afdelingsleder Rikke Hoff-Jørgensen, Dansk Veterinær Inst., lektor Vibeke Dantzer, KVL, lektor Preben Fogd Jørgensen, KVL, forskningslektor Birte Kristensen samt Lektor Graham Leslie, Syddansk Universitet for kommentarer og rettelser til kompendiet.

Bent Aasted, Phd, Dr. Vet. Med. et Scient.

Professor i Veterinær immunologi

Afd. for Virologi og Immunologi, Inst. for Vet. Mikrobiologi,

Den Kgl. Veterinær og Landbohøjskole

Stigbøjlen 7, 1870 Frederiksberg C, Danmark

Telf: 35282727, email: bas@kvl.dk

Januar 2000

Indholdsfortegnelse

Forord	side 1
Introduktion	side 3
Svin	side 4 - 6
Kvæg	side 7 - 9
Andre ruminanter (specielt får),	side 10 - 13
Hest	side 14 - 15
Hund	side 16 - 18
Kat	side 19 - 20
Kanin	side 21 - 24
Fugle	side 25 - 26
Fisk	side 27 - 29
Veterinære vacciner	side 30 - 31
Immunglobulin-koncentrationer,	side 32 – 33

Introduktion

Næsten alle almene immunologibøger i dag baserer deres viden på immunologiske forhold, der relateres til musen og mennesket. Forklaringen er den simple, at mus og menneske er de species, der vides mest om indenfor immunologien. Det er imidlertid i de senere år blevet mere og mere klart, at immunsystemerne i de andre pattedyr, inklusive de veterinær-relevante, på nogle punkter adskiller sig markant fra forholdene hos mus og mennesket, **og det er primært disse forhold, der gøres rede for i nærværende kompendium**. Kompendiet kan derfor ikke læses uden reference til en almen immunologibog, som f.eks. vores egen immunologibog (for ref. se forordet).

Bernard Charley og Bruce N. Wilkie, to forhenværende formænd for den internationale veterinære immunologiske komite (VIC) under den internationale Immunologiske Union (IUIS) har i tidsskriftet *The Immunologist* 2/3, 103-105 (1994) givet deres forklaringer på, hvorfor det er relevant at studere veterinær immunologi (titel "Why study the immunology of domestic animals"). Denne artikel kan varmt anbefales. Andre interessante artikler der indirekte handler om det samme er Jan Kleins artikel: Ehrlich and Darwin: Homochauvinism in immunology (i tidsskriftet: *Immunology and Cell Biology* (1995), 73, 103-108), Wayne R. Heins artikel i "The Immunologist" 3, 12-18, 1995: Sheep as experimental animals in immunological research, og endelig Morten Simonsens artikel i tidsskriftet *Current Topics in Microbiol Immunol.* 1996;212:1-6: Why I think the chicken should survive in immunology and developmental biology.

Den indirekte meddelelse i disse artikler er, at nutidens almene immunologibøger giver en biologisk set skævt indgangsvinkel til fagområdet immunologi, fordi de er så human/muse orienterede. Specielt Kleins artikel nævner, at dette er decideret skadeligt for udvikling af fagområdet immunologi. Klein mener, at de mest oplagte basale nyopdagelser indenfor immunologien i de kommende år meget sandsynligt vil ligge uden for mus/menneske regi.

Den danske immunolog og nobelpristager Niels Jerne skal også have et ord med på vejen, idet han altid begyndte sine foredrag med en vigtig immunologisk "købmandsregning", der kunne være som følger: Generelt er det udregnet at immunsystemets celler udgør ca. 3 procent af et dyrs totale legemes-vægt. Dvs det vejer ca. 2 kg for et menneske, der vejer 60 kg eller 1 kg for et 30 kg får. Det vides endvidere, at 1 kg lymfoidt væv indeholder ca. 10^{12} celler. Det er ligeledes udregnet, at dyrs og menneskers blodvolumen i gennemsnit udgør ca. 15 % af total massen, og at der i gennemsnit er ca. 5 millioner lymfocytter pr ml blod. Ved at kombinere disse tal kan man komme frem til, at kun ca. 1% af lymfocytterne befinder sig i blodbanen til enhver tid under normale tilstande. Her bliver der givet nogle interessante oplysninger undervejs, bl.a. at menneskets immunsystem vejer 2 kg og altså er et forholdsvis stort organ. Ingen er vel i tvivl om, at der er tale om 2 vigtige kg.

Evolutionært set har det taget i størrelsesordenen 400- 500 millioner år for immunsystemet at blive udviklet. Det er nemlig det tidspunkt hvor de primitive bruskfisk udskilte sig fra de højerestående dyrearter. Bruskfisk har et velfungerende immunsystem, der på mange måder minder om det vi ser hos højerestående dyrearter, og selv om fisk fylogenetisk set udgør en enorm blandet forsamling af arter, så er immunoglobuliner, T celle receptor og MHC fundet hos fisk. Fugle, der må antages at have udskilt sig fra de højerestående dyrearter for omkring 200 millioner år siden, har et lidt mere sofistikeret immunsystem, end det vi ser hos fisk. Det minder ligeledes meget om det, vi genfinder hos pattedyrene, af hvilke prototypen for de veterinær relevante arter menes at have udviklet sig for 60-70 millioner år siden.

SVIN

Introduktion

Grise produceres først og fremmest til føde, men da grisens anatomi, fysiologi og biokemi på mange måder minder om menneskets, er grise en oplagt dyremodel for studier af humane sygdomme. Griseorganer (trangene) er meget på tale til brug som reserveorganer for mennesker (xenotransplantation), og de første prototyper af sådanne "humaniserede", dvs human-transgene grise er blevet fremstillet. Der findes indavlede minigrise, der tillader transplantation uden komplikationer grise imellem. Der findes også udavlede minigrise (Göttingen minigrise), så grise er i dag et yndet og meget relevant forsøgsdyr.

1. Lymfoide organer

Grise har sammen med en række andre dyrearter (elefanter, næsehorn, flodheste, delfiner) såkaldte inverteerede lymfeknuder, hvilket refererer til, at den konventionelle lymfeknudebark findes inderst i grisens lymfeknude og marven yderst. Den mest slående forskel fra almindelige (konventionelle) lymfeknuder (som f.eks. menneskets) en sådan anatomi medfører er, at der næsten ingen lymfocytter findes i grisens efferent lymfe. Lymfocytterne går direkte over i de efferente lymfeknude-venuler, og dermed over i venesystemet.

Grise har ca. 20 individuelle Peyer Pletter i Jejunum og en lang Peyer-plet i den terminale ileum. I videnskabelige kredse diskuteres det meget, om grisens terminale ileum Peyer-plet skulle have en mere overordnet rolle i udviklingen af det humorale immunsystem, som det er beskrevet hos får, altså at den skulle fungere som et primært lymfoidt organ med henblik på generering af B celle diversitet. John Butler omtaler i sin review artikel i *Scand. J. Immunol.* 45, 455-462, 1997 "Immunoglobulin gene organization and the mechanism of repertoire development" at svin med hensyn til generering af B-celle diversitet tilhører C-L-A gruppen ("Chicken-Lagomorph-Artiodactyl (par-tåede klovdyr)"), dvs dyr der i tilknytning til den bagerste del af tarmen har et primært lymfoidt organ (Bursa, Appendix og Ileal Peyer plet respektivt). For svins tilfælde regner man med, at den både benytter sig af somatisk hypermutation og "gene conversion" til generering af B celle diversitet. Forskellen på de to nævnte måder er, at somatisk hypermutation ikke kræver nogen "template", hvilket "gene conversion" gør. Det kan dog i praksis være vanskeligt at adskille de to mekanismer rent eksperimentelt. Det er dog vigtigt at holde sig klart, at der i begge tilfælde er tale om antigen-uafhængige mekanismer. Derfor tales der om et primært immunologisk organ.

2. Leukocytter og deres markører

Den mest slående forskel fra musens/menneskets immunsystem er, at antallet af svine gamma/delta T celler i visse væv er betydeligt større, og så at der findes en betydelig procentdel af CD4/CD8 dobbelt positive perifere blod T lymfocytter (op til 25%). Der er ikke nogen oplagt fysiologisk forklaring på dette endnu, men det menes at de CD4/8 dobbelt positive celler har memory funktion. Det ser ud til, at CD8 molekylet på de 4/8 dobbelt positive lymfocytter består af to CD8 alpha kæder og at disse CD8 molekyler ikke er udtrykt i samme kvantitet (CD8^{lav}) som de "rigtige" CD8 positive lymfocytter (CD8^{høj}, dvs CTLs=cytotoksiske T lymfocytter), der er CD4 negative. Sidstnævnte benytter en enkelt alpha og en enkelt beta kæde i CD8 molekylet.

Oprindeligt blev der beskrevet mange såkaldte "null" celler hos svin, dvs celler der hverken var T eller B celler, men i dag vides det, at null-cellerne (der ikke indeholder CD2 molekylet) har gamma/delta TCR på overfladen, og at de er thymus modnede. Gamma/delta positive T cellerne kan inddeles i 3 kategorier: CD2⁻ CD4⁻ CD8⁻, CD2⁺ CD4⁻ CD8⁻, CD2⁺ CD4⁻ CD8^{lav}.

Svin har forholdsvis mange pulmonære intravaskulære makrofager, der givetvis har til funktion af holde lungen ren for invaderende mikroorganismer. NK celler er også defineret hos svin, og de angives at have følgende fænotype: CD5⁻, CD6⁻, CD8^{lav}.

Der har pt. været afholdt 3 internationale svine "cluster defined"-CD workshops til inddeling af monoklonale antistoffers reaktivitet imod cellulære overflademolekyler (nogle bøger betegner CD med "cluster of differentiation", en betegnelse man imidlertid er ved at gå bort fra, da den er misledende). Den anden workshop er afrapporteret kortfattet i *Immunology Today* vol. 17, 352-354, 1996 og omfattende i *Vet. Immunol. Immunopathol.* 60, 205-446 (1998). Den mest slående observation fra disse workshops er, at der ud af 24 clusters er 9, der ikke kunne indplaceres i den humane CD klassifikation. Disse har fået betegnelsen SWC 1-9 (Swine Workshop Clusters). Tabellen nedenfor angiver hvilke CD grupper, der primært er til stede på definerede leukocyt-subpopulationer. Et lille w før CD nummeret angiver, at genet, der koder for receptorproteinet, ikke er klonet og sekvensanalyseret endnu.

<i>T celler:</i>	CD2, CD3, CD4, CD5*, wCD6, wCD8, SWC1, SWC2
<i>Aktiverede lymfocytter:</i>	CD25
<i>B celler:</i>	wCD1, wCD21, SWC7
<i>Makrofager:</i>	SWC3, CD14, SWC9
<i>Null celler:</i>	(CD2 negative, gamma/delta TCR positive T lymfocytter): SWC 4-6.
<i>Lymfoide celler:</i>	CD16, CD18, wCD29, SWC8, wCD44, CD45.

*CD5 markøren deler cellerne i tre kategorier efter kvantitet. NK celler er CD5 negative.

Gamma/delta positive T celler er CD5 middel positive, medens resten af T lymfocytter har høj ekspresion af CD5.

Nedenstående tabel viser kort hvilke CD numre, der er identificeret i svin.

CD1	CD4	CD8	CD18	CD29	WC1	WC4	WC7
CD2	CD5	CD14	CD21	CD44	WC2	WC5	WC8
CD3	CD6	CD16	CD25	CD45	WC3	WC6	WC9

Der findes iøvrigt en række krydsreagerende monoklonale antistoffer, der giver positive reaktioner til grise leukocytter, men hvis specificitet ikke har været underlagt en international CD bedømmelse endnu. Af disse kan nævnes CD1, CD11b, CD21, CD47, CD49e, CD49f, CD79b, CD80 (B7), CD86, CD90 (thy-1). Med reference til CD tabellen i immunologibogen (se forordet), ses det, at der primært er tale om receptor-molekyler der tilhører integrin familien.

3. Leukocyt trafik

Den mest markante forskel til mus/menneske er trafikken igennem lymfeknuderne, som ovenfor beskrevet. En del af de kendte adhæsionsmolekyler er beskrevet i svin. Det gælder LFA1 (CD11/CD18), CD44, E-selektin (CD62E) og VCAM-1 (CD106).

4. Cytokiner

De fleste cytokiner er beskrevet i svin, og der skal her kun refereres til Handbook, der har udførlige tabeller over cytokinerne.

5. Immunglobuliner

Svin producerer ialt 4 forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgE), heraf 5 forskellige IgG molekyler (IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgG4). IgD er ikke fundet hos svin. Serum IgA findes som en dimer (MW 350 Kd), men strukturer af højere molekylvægt findes også. Forholdet mellem kappa og lambda lette kæder angives at være ca. 50/50 procent. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

6. T-celle receptorer

Tabellen giver antallet af konstante (C) TCR gen-segmenter (ref: Handbook)

TCR alpha kæde	TCR beta kæde	TCR gamma kæder	TCR delta kæde
1	1	3 (måske 4)	1

Det er endnu for tidligt at gøre antallet af V-gen segmenter op.

7. MHC (SLA systemet)

Der er 3 udtrykte klasse I loci (SLA-A, SLA-B og SLA-C) og 2 udtrykte klasse II loci (SLA-DR og SLA-DQ). Derudover er der flere pseudo-gener i MHC området. For tiden er mere end 40 klasse I allotyper identificerede, og et ubestemt antal klasse II allotyper. En del klasse III gener (og produkter) er endvidere identificeret hos svin.

SLA -systemet

	MHC-I	MHC-I	MHC-I	MHC-II	MHC-II	MHC-II	MHC-II
Navn	A	B	C	DQ-A	DQ-B	DR-A	DR-B
Antal Loci	1	1	1	1	2	1	1 (+1*)

DP, DO og DZ pseudogener er beskrevet

8. Passiv overførsel af immunitet

Svinet har med sin 6 lagede (epitheliochoriale) placenta ingen overførsel af immunglobuliner under drægtigheden. Det er derfor livsnødvendigt for den nyfødte gris at drikke råmælk med den høje immunglobulin koncentration. Råmælksens immunglobuliner overføres ufordøjede til den nyfødte grises cirkulation. Råmælken indeholder mest IgG. Allerede efter få timer begynder tarmen at lukke sig for denne transport, og det er målt at den nyfødte grises tarm er totalt lukket fra 1 til 2 døgn efter fødslen. Mælksens indhold af immunglobuliner afstemmes således tilsvarende til nu at indholde størst mængde af IgA immunglobuliner, der er beregnet til at blive i tarmen for at beskytte lokalt. De biokemiske forhold omkring tarmens lukkemekanisme er ikke afklarede endnu, men det vides at råmælksens laktose og proteinase inhibitorer spiller en rolle i dette fænomen. FcRn (n for neonatal), der er den immunglobulin receptor, der antages at stå for immunglobulin transporten over tarmen i nyfødte dyr og mennesker, er ikke beskrevet hos svin endnu. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

KVÆG

9. Introduktion

Kvæg bruges først og fremmest som produktionsdyr for mælk og kød. De er for kostbare til at udføre større eksperimentelle studier i. De seneste års avanceret forskning har dog benyttet kvæg til to formål. 1): Kvæg er sammen med får blevet benyttet til lymfeknude drænage eksperimenter, hvor man ved kannulering af en enkelt lymfeknude kan føre den efferente lymfe ud af dyret i en opsamlingsbeholder, hvorefter man let kan analysere på celler og lymfe-plasma. Herved kan man direkte studere normale lymfeknuders funktioner samt deres reaktioner på lokal stimulation. Ved operativ fjernelse af en lymfeknude kan man efter en måneds tids helingsfase ved drænage af de stadig tilstedeværende efferente lymfekar få dræneret lymfe ud af dyret, der svarer til indholdet af den afferente lymfe. Dette kaldes undertiden for pseudo-afferent lymfe. I næste kapitel under andre ruminanter (primært får) gøres der rede for disse eksperimenter. 2): Der er også i den seneste tid blevet fremstillet transgene køer, der producerer rekombinante proteiner i mælken. Iagttagelser fra slutningen af 1940'erne omkring dizygotiske tvillinge-kalve med fælles placenta cirkulation førte til basalvidenskabelige afklaringer og teorier omkring den immunologiske tolerans-udvikling, idet tvillinge-kalvene var kimærer med hensyn til både hvide-som røde blod celler. Der kunne derfor transplanteres væv og organer dyrene imellem som mellem enæggede tvillinger. Denne iagttagelse førte til mange klassiske tolerans-induktions forsøg i mindre forsøgsdyr såsom muse modeller.

10. Lymfoide organer

Kvæggets lymfeknuder følger den konventionelle opbygning som den kendes fra mus/menneske. Lymfeknude drænage studier har vist, at 200 – 600 millioner efferente lymfocytter forlader en normal ("standard størrelse") lymfeknude hver time. Pseudo-afferent lymfe flyder med en strøm af i størrelsesordenen 10 til 30 millioner celler pr time, og består primært af slørceller. En nyfødt kalv har i størrelsesordenen 70 – 80 peyer pletter i jejunum samt enkelte i duodenum og en enkelt stor Peyer plet i ileum. Sidstnævnte store Peyer-plet hentæres, således at kalven ved 18 måneders alderen i stedet har et antal (ca 40) Peyer pletter af mindre størrelse, en situation der fortsætter livet igennem. Forholdet omkring hentæringen af den store ileum Peyer-plet har ført til teorier om, at Peyer Pletten skulle have en mere overordnet rollen i uddannelsen af det humorale immunsystem, som det er beskrevet hos får, altså at den skulle fungere som et primært lymfoidt organ med henblik på generering af B celle diversitet (omtalt i detaljer under svin og får). For kvægs tilfælde regner man med, at der både benyttes somatisk hypermutation og "gene conversion" til generering af diversitet.

11. Leukocytter og deres markører

Der har været afholdt 4 internationale kvæg "cluster defined"=CD workshops. Den tredje er opsummeret i Vet. Immunol. Immunopathol. 52, 213-235 (1996). Den mest slående observation har været, at der ud af 35 clusters er 13, der ikke kunne indplaceres i den humane CD klassifikation. Disse har fået betegnelsen BoWC 1-15 (Bovine Workshop Clusters, WC2 og WC3 bruges ikke mere). Tabellen nedenfor angiver hvilke CD grupper, der primært er til stede på definerede leukocyt-subpopulationer.

CD NR	POS. CELLER	CD NR	POS. CELLER	CD NR	POS. CELLER
CD1	CT, IDC,ASC	CD21	B, ASC, Makro(luftv)	WC1	T-del ($\gamma\delta$)
CD2	T, Thy	CD25	Akt T	WC4	B
CD3	T	CD41/CD61	Plader	WC5	B, Akt T
CD4	T-del	CD44	Leu. RBC, plader	WC6	B, T-del, Thy
CD5	T-del, B, Thy	CD45	Leu	WC7	B, T, Thy
CD6	T-del	CD45R	T-del, B, Thy	WC8	Akt T
CD8	T-del	CD45O	T-del, Mono, Makro	WC9	B, T-del, Mono
CD11a	Leu	CD49d	T, B, Thy, Mono	WC10	T-del, Akt T, B
CD11b	Mono/Makro/Gran, B	CD62L	T-del, B-del, Gran	WC11	Leu, Plader, RBC
CD11c	Mono/Makro/Gran	do	Mono/Makro	WC14	Mono, Makro
CD14	Mono/Makro	CD71	Akt T, Akt B, Makro	WC14	T-del, B-del
CD18	Leu			WC15	RBC

Akt = Aktiverede, ASC=Afferent Slør Celler, B= B celler, CT=Cortikale Thymocytter, DDC=Dermale Dendritiske Celler, FDC=Folikulære Dendritiske Celler, Gran=Granulocytter, IDC=InterDigiterende Celler, Lang.=Langerhanske Celler, Leu= Leukocytter, Makro=Makrofager, Mega=Megakaryocytter, Mono=Monocytter, Plader=Blodplader, RBC=Røde Blod Celler, T=T celler, Thy= Thymocytter. Del. står for delpopulation. Luftv. Står for luftvej. Tabellen citeres delvis fra Handbook.

Der findes iøvrigt en række krydsreagerende monoklonale antistoffer, der giver positive reaktioner til kvæg leukocytter, men hvis specificitet ikke har været underlagt en international CD bedømmelse endnu. Af disse kan nævnes CD27, CD29, CD49a, CD49b, CD49e, CD51, CD61, CD62P, CD63, CD78, CD98, og CD100. Med reference til CD tabellen i immunologibogen (se forordet) ses det, at der primært er tale om receptor-molekyler, der tilhører integrin familien.

Gamma/delta positive T celler er fundet i stor mængde i epitheler (hud og tarm-systemet).

Gamma/delta T lymfocytter er primært tilstede i paracortex i lymfeknuderne, men er også via deres WC1 marker (se ovenfor) vist i det subkapsulære område af cortex. Gamma/delta T lymfocytter ses i stort antal i miltens røde pulpa.

Kvæg har forholdsvis mange pulmonære intravaskulære makrofager, der givetvis har til funktion af holde lungen ren for invaderende mikroorganismer.

Kvæg har flere lymfocytter i blodet end neutrofile granulocytter, hvilket er særegent i forhold til de andre veterinær relevante dyrearter. Antallet af neutrofile granulocytter er derfor relativt lavt.

NK celler er blevet beskrevet i kvæg. De er negative for CD3, CD4, CD5, CD6 og WC1 markørerne.

12. Cytokiner

De fleste cytokiner er beskrevet i kvæg, og der skal her kun refereres til Handbook, der har udførlige tabeller over cytokinerne.

13. Immunglobuliner

Kvæg producerer ialt 4 forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgE), heraf 3 forskellige IgG molekyler (IgG1, IgG2, IgG3), hvoraf IgG2 er synonym med tidligere IgG2a, og IgG3 er synonym med tidligere IgG2b. IgD er ikke fundet hos kvæg. Serum IgA findes som en dimer, og multimerer former for sekretorisk IgA er fundet. Immunglobulinerne er i et 30 års gammelt

studie målt til næsten udelukkende at bestå af lambda lette kæder. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

14. T-celle receptorer

Tabellen giver antallet af konstante (C) TCR gen-segmenter (ref: Handbook)

TCR alpha kæde	TCR beta kæder	TCR gamma kæder	TCR delta kæde
1	2	4	1

Det er endnu for tidligt at gøre antallet af V-gen segmenter op.

15. MHC (BoLA systemet)

Der er 3 udtrykte klasse I loci (BoLA -A, BoLA -B og BoLA -C) og 2 udtrykte klasse II loci (BoLA -DR og BoLA -DQ). Derudover er der flere pseudo-gener beskrevet i MHC området. For tiden er mere end 40 klasse I allotyper identificerede, og et ubestemt antal klasse II allotyper. En del klasse III gener (og produkter) er endvidere identificeret hos kvæg.

BoLA-systemet

	MHC-I	MHC-I	MHC-I	MHC-II	MHC-II	MHC-II	MHC-II
Navn	A	B	C	DQ-A	DQ-B	DR-A	DR-B
Antal Loci	1	1	1	1	2	1	1 (+1*)

DP, DO og DZ pseudogener er beskrevet

16. Passiv overførsel af immunitet

Kvæg har med sin 6 lagede (epitheliochoriale) placenta ingen overførsel af immunglobuliner under drægtigheden. Det er derfor livsnødvendigt for den nyfødte kalv at drikke råmælk med den høje immunglobulin koncentration, som overføres ufordøjet til den nyfødte kalvs cirkulation. Råmælken indeholder IgG1 i meget store mængder (75mg/ml). Allerede efter få timer begynder tarmen at lukke sig for denne transport, og det er målt at tarmen er lukket fra 1 til 2 døgn efter fødslen. Mælkens indhold af immunglobuliner er betydelig mindre end råmælkens (med mere end en faktor 100), og kvæg udskiller sig fra de fleste andre veterinær relevante dyrearter i, at mælk stadig indeholder mere IgG and IgA, idet der er mere end 10 gange højere koncentration af IgG end IgA. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

17. Uspecifik immunitet

Kvæg har givet et specielt bidrag til den immunologiske litteratur, idet konglutinin-molekylet først blev beskrevet i denne dyreart. Det er kollagen- (og C1q) lignende og har lektin karakter, idet det kan binde til N-acetyl glucosamin, mannose og fucose. Bindingen kræver tilstedeværelse af Ca^{2+} ioner. Konglutinin kan således binde direkte til mikroorganismer eller via obsoniseret iC3b. Derved adhærer de fremmede bakterier (eller andre mikroorganismer) til C1q receptoren på fagocytter, hvilket bevirker fagocytose af mikroorganismen.

Kvæg er også specielt ved at have betydelig færre neutrofiler i blod end hvad der ses i de fleste dyrearter. Der er flere lymfocytter end neutrofiler i kvæg-blod. Neutrofilerne har granula, der indeholder specielle kationiske antibakterielle peptider, der ikke er beskrevet for andre dyrearter.

RUMINANTER IØVRIGT (PRIMÆRT FÅR)

18. Introduktion

Får produceres på verdensplan i større mængder end kvæg (1.7 milliarder i forhold til 1.2 milliarder kvæg). Får er desuden det mest brugte større forsøgsdyr af veterinær art til basal immunologisk forskning. Det har en størrelse, der nemt relativt tillader kirurgiske indgreb. Får har en behagelig psyke, og de er ikke ret bekostelige. Nogle af de mest originale iagttagelser indenfor veterinær immunologien er gjort i får. Det drejer sig f.eks. om den overordnede (primære immunologiske) organ funktion af den ileale Peyer plet og om lymfocyt migrations-studier.

Udenfor den immunologiske verden har fåreforskning også gjort sig bemærket, idet får var det første pattedyr, der blev klonet (Megan, Morag og Dolly). Ligesom det blev omtalt for kvægs vedkommende, så bliver transgene får i dag brugt til produktion af rekombinante proteiner i store mængder, idet disse proteiner bliver udskilt med mælken. Således var Dolly både et klonet og transgent får. Geder og får er fylogenetisk nært relaterede arter, og begge er nært relateret til kvæg, så hvad der hidtil er blevet beskrevet for kvæg vil for en stor dels vedkommende også gælde for får og ged.

19. Lymfoide organer

Immunologisk set har der i får været fokuseret meget på den store Peyer plet i ileum, der allerede i forstertilstanden (omkring dag 120) fungerer som det mest betydningsfulde organ til generering af B lymfocytter. Indenfor det første halve år af et fårs liv vil denne ileale Peyer-plet hentære. Der vil dog fortværende være et antal Peyer pletter af mindre størrelse i ileum. Der er nu bragt endelig evidens for, at der i den store ileale Peyer-plet foregår en antigen uafhængig proliferation af B lymfocytter, hvorved der ved somatisk hypermutation genereres forskellige B celle receptor molekyler (immunglobuliner). John Butler omtaler i sin review artikel i *Scand. J. Immunol.* 45, 455-462, 1997 "Immunoglobulin gene organization and the mechanism of repertoire development" at får med hensyn til generering af diversitet tilhører C-L-A gruppen ("Chicken-Lagomorph-Artiodactyl (klovdyr)"), dvs dyr der i den bagerste del af tarmen har udviklet et primært lymfoidt organ (Bursa, Appendix og Ileal Peyer plet respektivt). Det er interessant at notere sig, at benmarven hos får kun i mindre grad deltager i lymfopoiesen.

20. Studier over leukocytmigration i lymfeknuder fra får

I får kan man relativt nemt kannulere en enkelt lymfeknude og føre den efferente lymfe ud af dyret i en opsamlingsbeholder, hvorefter man let kan analysere på celler og lymfe-plasma. Herved kan man studere celle migrationen igennem er lymfeknude både under ustimulerede og efter lokal stimulation af lymfeknuden. Ved operativ fjernelse af en lymfeknude kan man efter en måneds tids helingsfase ved drænage af de stadig tilstedeværende efferente lymfekar få dræneret lymfe ud af dyret, der svarer til indholdet af den afferente lymfe. Dette kaldes undertiden for pseudo-afferent lymfe. Da får netop er den mest brugte dyremodel til lymfeknude kannulerings studier skal der her kort redegøres for opnåede resultater. De fleste af de klassiske studier er blevet gjort for ca. 25 år siden, så der er ikke tale om nye opdagelser.

Generelt er det udregnet at immunsystemets celler udgør ca. 3 procent af et dyrs totale legemesvægt. Dvs det vejer 2 kg for et menneske, der vejer 60 kg eller 1 kg for et 30 kg får. 1 kg lymfoidt væv indeholder 10^{12} celler. Det er ligeledes udregnet, at dyrs blodvolumen udgør ca. 15 % af dyrets masse, og at der i gennemsnit er 5 millioner lymfocytter pr ml blod. Ved at kombinere disse tal kan man komme frem til, at kun ca. 1% af lymfocytterne befinder sig i blodbanen til en given tid, altså en forsvindende lille del af de hvide blodceller. Resten er at finde i lymfen samt som fastsiddende celler i væv. Det er eksperimentelt blevet vist at kun 10 til 20 % af samtlige lymfocytter cirkulerer til en given tid, så langt hovedparten af lymfocytterne er fastsiddende.

Ved lymfeknude drænage i får er det vist, at ca. 30 millioner lymfocytter forlader 1 gram knude pr time (efferent lymfe). I et perifert lymfekar er der tale om et langt mindre celletal (ca. 1 million celler pr time). Der er ydermere den forskel, at et perifert lymfekar indeholder samtlige leukocytter, medens efferent lymfe kun indeholder lymfocytter. Det skyldes den selektive transport af lymfocytter igennem lymfeknude endotel-cellerne. Kvantitative celle målinger på en ustimuleret lymfeknude har vist, at kun 5-10 procent af de efferent lymfocytter stammer fra celledelinger i knuden, resten kommer via migration fra blodet. Ved en lymfeknude stimulation gennemgår lymfeknuden 3 stadier: Umiddelbart efter introduktion af antigen i knuden lukker knuden for efferent output af celler. Lymfeplasmaet kan være totalt acellulært i denne fase. Det beskrives at stadiet 1 rent tidsmæssigt er afhængig af antigenets (infektionens) art. Eksperimentelt kan den tage i størrelsesordenen 1 til 2 dage, hvorefter fase 2 indtræder. Denne fase er kendetegnet ved et forøget flow og dermed output af celler i størrelsesordenen 10 gange normal mængde. Hovedparten af disse celler kommer fra blodet, og det antages at formålet med denne fase er at forøge chancen for, at de rette celler (antigen specifikke B og T lymfocytter) kan mødes i lymfeknuden. Fase 2 efterfølges af fase 3, der er kendetegnet ved output af blastoide celler. Disse stammer fra celledeling i knuden. Efter få dage går knuden tilbage til normale forhold.

Det har vist sig muligt for specialister indenfor fåre-lymfeknude-drænage at drænere lymfeknuder i fåre fostre, og dermed at kunne isolere lymfocytter fra et totalt naivt og ustimuleret immunsystem. Disse forstre lymfocytter er derefter blevet brugt i mærket tilstand til indgift i moder fåret, og det har vist sig, at de umodne lymfocytter ingen vævs-specificitet har. Det er derimod ikke tilfældet med lymfocytter fra moder-fåret som er indgivet i forstrene. Her har de vist sig at have vævsspecificitet. Dette er et udtryk for, at lymfocytter under modning udstyres med vævs-specifikke receptor-molekyler. Nogle af de molekyler der er af stor betydning opsummeres i det følgende, samt også med figur under afsnittet om kanin:

L-selektin findes i stor mængde på gamma/delta T lymfocytter. Molekylet spiller en stor rolle i cellernes vandring igennem kar-endothel cellerne. MadCAM (Mucosal Cell Adhesion Molecule) findes på endothelceller i mesenterial lymfeknude samt Peyer Pletter. Molekylet er ansvarlig for cellernes homing til mucøse overlader. Beta-7 integriner findes på tarm migrerende T lymfocytter. Beta-1 integriner findes på T celler i subcutan perifer lymfe. VCAM-1 er udtrykt på endothelceller i stimulerede subkutane lymfeknuder. CD44 er udtryk på modne lymfocytter. CD11a findes udtrykt på recirkulerende lymfocytter. Molekylet er involveret i cellernes vandring igennem kar-endothelet.

Gamma/delta T lymfocytter er beskrevet i stor mængde i får. Nedenfor vises den procentlige fordeling i forskellige væv. Tallene refererer til procent af totale mononukleære leukocytter (ref: handbook):

Væv	% $\alpha\beta$ T celler	% $\gamma\delta$ T celler
Thymus	96-98	2-4
Perifer lymfeknude	47-58	4-14
Milt	55-75	5-8
Ileal Peyer Plet	<1	-
Jejunal Peyer plet	10-15	1-2
Perifert blod	20-45	15-60
Efferent lymfe	60-70	5-15
Afferent lymfe	65-80	12-25

21. Leukocytter og deres markører

Selv om der har været afholdt 2 internationale fåre ”cluster defined”=CD workshops, den sidste afrapporteret i Vet. Immunol. Immunopathol. 39, 49-59 (1993), så har de senere kvæg CD workshops taget de andre ruminanter ind, idet der er tale immunologisk set meget nærstående dyrearter. Kvæg CD tabellen ligner da også til forveksling den tilsvarende for får, så det er unødigt at bringe en tilsvarende tabel igen.

Der er imidlertid en interessant forskel på får og andre dyrearter inklusive de andre ruminanter, idet CD2 ekspressionen hos fåre T lymfocytter generelt er lav og den mangler helt på gamma/delta positive T lymfocytter. Forholdet er det, at fårets røde blodlegemer indeholder CD2 liganden CD58 i stor mængde. Dette har været kendt og brugt igennem mange år indenfor T celle diagnostik i andre dyrearter (og mennesket). Når man sammenblander T lymfocytter fra dyr og menneske med fåreerythrocytterne dannes der såkaldte rosetter mellem lymfocytterne og de røde fåre blodlegemer, idet en T cellen via sit CD2 molekyle binder fåreerythrocytter med ligand molekylet CD58 til overfladen. Man kan således måle antallet af T lymfocytter ved under mikroskop at iagttage antallet af rosetter. Da fåret jo ikke selv (in vivo) konstant kan klumpe sine T lymfocytter til de røde blodlegemer undgås dette simpelthen ved at CD2 molekylet hos får er blevet nedreguleret nævneværdigt på T lymfocytterne i forhold til den ekspression, der kendes fra andre relaterede dyrearter.

22. Cytokiner

De fleste cytokiner er beskrevet i får, og der skal her kun refereres til Handbook, der har udførlige tabeller over cytokinerne.

23. Immunglobuliner

Hos får er ialt 4 forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgE) demonstreret, heraf 2 forskellige IgG molekyler (IgG1, IgG2). IgD er ikke fundet hos får.

Hos dromedarer er det vist at 90 % af IgG immunglobulinerne udelukkende består af tunge polypeptid kæder. Dette har vist sig at være tilfældet for andre beslægtede dyrearter såsom kameler og lamaer. Dette forhold indikerer at de lette immunglobuliner for disse dyrearter vedkommende har en minimal funktion, hvad angår antigen bindings-kapasitet. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

24. T-celle receptorer

Tabellen giver antallet af konstante (C) TCR gen-segmenter (ref: Handbook)

TCR alpha kæde	TCR beta kæder	TCR gamma kæder	TCR delta kæde
1	2	5	1

Der er hos får beskrevet multiple V gener i forbindelse med alpha og beta kæderne, samt i størrelsesordenen 15 og 40 i forbindelse med gamma og delta tung kæde.

25. MHC (OLA systemet)

For tiden er der lokaliseret 3 udtrykte klasse I loci (OLA -A, OLA -B og OLA -C) og 2 udtrykte klasse II loci (OLA -DR og OLA -DQ). Derudover er der flere pseudo-gener i MHC området. Der er mere end 40 klasse I allotyper identificerede, og et ubestemt antal klasse II allotyper. En del klasse III gener (og produkter) er endvidere identificeret hos får.

OLA-systemets klasse II MHC gener

Navn	DQ-A	DQ-B	DR-A	DR-B1
Antal Loci	1	2	1	1
Antal allotyper	7	14	få	74

DO, DN, DM, DY gener/pseudogener er beskrevet

26. Passiv overførsel af immunitet

Tilsvarende forhold som omtalt under kvæg gælder for får. Det vigtigste forhold er således, at IgG1 molekyler meget selektivt overføres til colostrum og mælk. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

HEST

Introduktion

I Danmark bruges heste næsten udelukkende kun til fornøjelse. Det betyder, at de i forhold til produktionsdyr bliver gamle, hvilket afspejler sig i nogle af de sygdomme, som vi finder hos heste. Kun få forskere har beskæftiget sig med hestes immunsystem, så der er en begrænset litteratur.

27. Leukocytter og deres markører

Der har været afholdt 2 internationale heste "cluster defined"-CD workshops. Den sidste er afrapporteret i Vet. Immunol. Immunopathol. (1998). Det er dog relativt få Clusters, der har kunnet identificeres.

Markør	Lymfocytter	T-celler	B-celler	Granulocytter	Thymocytter
CD2	65-80	90-95	<10	<10	53-72
CD3	65-90	>95	<10	<5	60-95
CD4	55-70	80-90	<10	<5	55-80
CD5	60-60	90-95	<10	<10	>90
CD8	10-20	15-25	<10	<5	70-90
CD11a/18	>60	>70	40-80	>90	>95
CD13	<10	0	0	75-95	0-35
CD28*	5-15	5-15	<3	0	
CD44	>80	>80	55-80	>95	>95
EqWC1	45-70	65-75	10-35	35-75	40-55
EqWC2	60-90	>95	0-20	>75	>75

*Førhen benævnt EqWC4. Tabellens data er simplificeret ud fra Handbook.

Udover de i tabellen nævnte definerede specificiteter, så er der i litteraturen beskrevet enkelte monoklonale antistoffer med reaktivitet til heste leukocytter. Der er tale om følgende specificiteter: CD18, CD41/61, CD79a.

Heste NK celler er blevet beskrevet positive for CD8 markøren.

28. Cytokiner

Kun enkelte cytokiner er blevet beskrevet i heste. Disse er IL-1 α , IL1- β , IL2, IL4, IL6, IL10, Interferon (IFN) α , IFN- β , IFN- ω , IFN- γ .

29. Immunglobuliner

Heste producerer ialt 4 forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgE), heraf er der identificeret 4 forskellige IgG molekyler (IgGa, IgGb, IgGc og IgG(T)). IgD er ikke fundet hos hest. Serum IgA findes som en dimer (MW ca. 350kDa), samt i stukturerer af højere molekylvægt. Monomer IgA er også identificeret. Heste anti-toxiner (antistoffer) er traditionelt blevet brugt til behandling af mennesker, og i denne forbindelse er der iagttaget en meget markant og snæver præcipitations-reaktion, den såkaldte flokkulations reaktion. I denne indgår antistoffer af IgG(T). Hesten har næsten udelukkende (>90%) lambda lette kæder på deres immunglobuliner. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

30. T-celle receptorer

Både alpha/beta-TCR og gamma/delta-TCR gener er blevet identificeret. Antallet af gener er ikke fastslået endnu.

31. MHC (ELA systemet)

Der er identificeret 2 MHC klasse I loci (ELA-A og ELA-B), der koder for produkter af stor polymorfi. Klasse II MHC loci er også beskrevet i heste.

32. Passiv overførsel af immunitet

Hest har med sin 6 lagede (epitheliochoriale) placenta ingen overførsel af immunglobuliner under drægtigheden. Det er derfor livsnødvendigt for det nyfødte føl at drikke råmælk med den høje immunglobulin koncentration, som overføres ufordøjet til føllets cirkulation. Råmælken indeholder mest IgG. Allerede efter få timer begynder tarmen at lukke sig for denne transport.

Mælkens indhold af immunglobuliner afstemmes således tilsvarende til nu at indholde størst mængde af IgA immunglobuliner, der er beregnet til at blive i tarmen for at beskytte lokalt.

Hæmolytisk anæmi optræder til tider hos nyfødte føl. Dette skyldes inkompatibilitet i hoppens og hingstens blodtypesystemer, nøjagtig som det er kendt ved menneskets rhesus sygdom. Der er to vigtige forskelle imellem menneskets og hestens sygdom. 1): Hestens har ikke et rhesus system, så inkompatibiliteten skyldes andre blodtype-systemer. 2): IgG antistoffer kan overføres til et menneskebarn allerede inden fødslen med in utero sygdom til følge, hvilket ikke er muligt hos hesten. Her optræder sygdommen først efter fødslen, når føllet modtager råmælken. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

33. Sygdomme

Arabiske heste er kendt for at have en høj gen-frekvens (i størrelsesordenen 25%), der koder for kombineret immundeficiens ("SCID"=Severe Combined ImmunoDeficiency"). De biokemiske forhold omkring deficiensen kendes ikke. Selektiv IgM deficiens er også beskrevet i arabiske heste. Tumorer, også af immunologisk art, se hyppigt i gamle heste.

HUND

34. Introduktion

Hunde er blandt de mest populære selskabsdyr, hvilket betyder at de får lov til at blive gamle. Hunde får derfor allersbetingede sygdomme, som ikke kendes i større stil fra produktionsdyrene. Det drejer sig om overfølsomheder, tumorer samt autoimmune sygdomme. En del primære immundeficiente sygdomme er også kendt fra hunde. Indenfor toksikologisk forskning bruges hunde til afprøvning af kemiske præparater.

35. Lymfoide organer

Hunde adskiller sig ikke nævneværdig fra de andre veterinær relevante pattedyr hvad angår lymfoide organer. Dvs at der også hos hund er fundet en enkelt stor ileal Peyer plet, som antages at have en overordnet immunologisk funktion, dvs at agere som et primært immunologisk organ til generering af B celle diversitet. Der foreligger dog ikke nogen litteratur om der skulle være tale om brug af somatisk hypermutation eller gen konversion til generering af diversiteten. Der er beskrevet 4-5 duodenale Peyer pletter (PP) af en længde på 10-15 mm, 20-23 Jejunale PP af længder 10-36 mm og endelig den ene ileale PP af en længde på op til 30 cm. Sidstnævnte er totalt hentæret ved hundens seksuelle modningstid.

36. Leukocytter og deres markører

Der har været afholdt to internationale CD møder, hvoraf kun det første er afrapporteret: Cobbold & Metcalfe. Monoclonal antibodies that define canine homologues of human CD antigens. Summary of the first International Canine Leukocyte Antigen Workshop (CLAW). Tissue Antigens 43, 137-154, 1994. Tabellen nedenfor angiver hvilke CD grupper, der primært er til stede på definerede leukocyt-subpopulationer.

CD1a	Thy, Lang, DC	CD21	B, FDC
CD1c	Thy, Lang, DC	CDw29	Akt-T
CD4	T-del, Gran	CDw41	Plader, Mega
CD5	T, B-del	CD44	Leu, Akt-T
CD8alpha	T-del	CD45	Leu,
CD11a	Leu	CD45RA	Leu, Akt-T
CD11b	Gran, Mono	CD49d	Thy, T, Mono, Makro. Gran
CD11c	Gran, Mono	CD54	Mange celler
CD11d?	Makro-del	CD62	Plader, Mega, Endo
CD18	Leu	CD90	Thy, T

Akt = Aktiverede, B= B celler, DC= Dendritiske Celler, FDC=Follikulære Dendritiske Celler, Endo=Endothel celler, Gran=Granulocytter, Lang.=Langerhanske Celler, Leu= Leukocytter, Makro=Makrofager, Mega=Megakaryocytter, Mono=Monocytter, Plader=Blodplade, T=T celler, Thy= Thymocytter. Del. står for delpopulation. Tabellen citeres delvis fra Handbook.

Det er usædvanligt at hunde på deres neutrofile granulocytter udtrykker CD4 receptor proteiner. Den fysiologiske årsag til dette er ikke kendt.

37. Cytokiner

Kun få af hundens cytokiner er klonet. Det drejer sig om IL-2, IL-8, IFN-gamma, GM-CSF, TNF-alpha, SCF (stem cell factor). Adskillige andre kan måles på basis af serologiske krydsreaktioner. Nedenfor i tabellen redegøres for hvilke, idet der refereres til Handbook.

Cytokin	Kloning	Målemetode	Krydsreaktion
IL-1 β		Biologisk, immunhistokemisk	Homo
IL-2	+	Biologisk, RT-PCR	Homo, Mus
IL-4		RT-PCR	
IL-6		Biologisk, immunhistokemisk, RT-PCR	Homo, Mus
IL-8	+	RT-PCR, ELISA	
IL-10		RT-PCR	Homo
IL-12		RT-PCR	
IFN- γ	+	Biologisk, RT-PCR, ELISA	
GM-CSF	+	Biologisk, RT-PCR	Homo
TNF- α	+	Biologisk, immunhistokemisk, RT-PCR	
TGF- β		Immunhistokemisk	
SCF	+	Immunhistokemisk RT-PCR	

RT-PCR = "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"

38. Immunglobuliner

Samtlige 5 forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE) er fundet hos hund. Hund er således den eneste veterinære dyreart, hvor IgD molekylet er fundet. Hos hund er der fundet 4 forskellige IgG molekyler (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Der i størrelsesordenen 3 gange så mange lambda lette kæder end kappa hos hund. Serum IgA og sekretorisk IgA findes primært som et dimert molekyle. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

39. T-celle receptorer

TCR alpha og TCR beta kæde er klonet hos hund. Antallet af konstante og variable TCR gener kendes dog ikke. Der findes monoklonale antistoffer mod både TCR $\alpha\beta$ som $\gamma\delta$ -TCR

40. MHC

Der er 3 udtrykte klasse I loci (DLA-A, DLA-B og DLA-C) og 2 udtrykte klasse II loci (DLA-DR og DLA-DQ). Derudover er der flere pseudo-gener i MHC området.

DLA -systemet

	MHC-I	MHC-I	MHC-I	MHC-II	MHC-II	MHC-II	MHC-II
Navn	DLA-88	DLA-79	DLA-12	DQ-A	DQ-B	DR-A	DR-B
Antal Loci	1	1	1	1	1	1	1
Antal allotyper	22	3	5	9	7	1	18

DLA, DP og DQ pseudogener er beskrevet

41. Passiv overførsel af immunitet

Hunde har en 4-laget endotheliochorial placenta, der tillader lidt IgG at gå fra tæve til foster. Det er derfor ikke fatalt for nyfødte hundehvalpe, hvis de ikke får den første mælk, hvilket kan hænde, idet der ikke altid er digevorter nok til hele kullet. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

42. Immundeficiente sygdomme

En hel række immundeficiente sygdomme er beskrevet hos hund, bla den X kromosom koblede alvorlige kombinerede immundeficiens syndrom (XSCID=X linked severe combined immunodeficiency and deficiens i CD18 molekylet (LAD syndromet).

43. Autoimmune sygdomme

Mange af de samme autoimmune sygdomme som er beskrevet hos mennesket er beskrevet hos hunde. Det gælder sygdomme som SLE, RA, Sjøgrens syndrom, Pemphigus vulgaris, Autoimmun hæmolytisk anæmi og thrombocytopenia, Addisons sygdom, IDDM, throiditis, Myastenia gravis.

KAT

44. Introduktion

Katte er ligesom hunde blandt de mest populære selskabsdyr, hvilket betyder at de får lov til at blive gamle. De får allersbetingede sygdomme. For kattes vedkommende drejer det sig om overfølsomheder og tumorer. Hos kat er der ikke beskrevet så mange autoimmune sygdomme som hos hund, med der kendes en del primære immundeficiente sygdomme. I modsætning til hunde er der hos katte fundet 2 vigtige retrovirus: Katte leukæmi virus og felin AIDS virus (FIV=felin immun deficiens virus), og ikke mindst fundet af sidstnævnte har bevirket en stor interesse for katteimmunologi. Felin AIDS er en meget brugt eksperimentel dyremodel for AIDS hos mennesket.

45. Lymfoide organer

Katte adskiller sig ikke nævneværdig fra de andre veterinær relevante pattedyr hvad angår lymfoide organer. Dvs at der også hos kat er en enkelt stor ileal Peyer plet, men litteraturen har indtil nu tilsyneladende ikke været fokuseret på dennes eventuelle overordnede rolle som et primært immunologisk organ.

46. Leukocytter og deres markører

Der har ikke været afholdt noget internationalt CD møde blandt katte immunologer, men en af de stærke katte-forskergrupper (i Glaskow) har udgivet en bog over felin immunologi og immundeficiens (eds: Willett and Jarrett) Oxford Science publications, 1995, som indeholder en oversigtsartikel over katte CD reaktive antistoffer. Tabellen nedenfor giver sammen med handbook en liste over katte leukocyt reaktive antistoffer. Uheldigvis angives for hovedparten af antistoffernes vedkommende ikke deres celle specificitet (CIA=cellespecificitet Ikke Angivet).

CD1a	Thy, IEDC, IDDC, Lang	CD35	CIA
CD3	T	CD40	CIA
CD4	T-del	CD45R	B
CD5	T	CD49b=VLA-2	B
CD8	T-del	CD49d=VLA-4	CIA
CD9	Akt-T + CIA	CD49f=VLA-6	CIA
CD10	CIA	CD51	CIA
CD13	CIA	CD54	CIA
CD14	CIA	CD57	NK celler
CD18	CIA	CD62E	CIA
CD21	B	CD62L	CIA
CD22	B	CD62P	CIA
CD25	Akt- T	CD69	CIA
CD29	CIA		

Akt = Aktiverede, B= B celler, IDDC=Inter Digitale Dendritiske Celler i lymfeknude, IEDC=Intra-Epitheliale Dendritiske Celler i thymus, Lang.=Langerhanske Celler, T=T celler, Thy=Thymocytter. Del. står for delpopulation. CIA=cellespecificitet Ikke Angivet.

Hos kat er der ikke som hos hund fundet CD4 molekyler på neutrofile granulocytter. Der er ligeledes ikke fundet CD5 reaktivitet på feline B celler. Til gengæld er der fundet MHC klasse II molekyler på overfladen af de fleste B som T lymfocytter, hvilket for T lymfocytternes vedkommende er usædvanligt.

47. Cytokiner

En hel del af kattens cytokiner er beskrevet (klonet). Det drejer sig om IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 (p35), IL-12 (p40), IL-16, IL-18, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α og SCF (stem cell factor).

48. Immunglobuliner

Fire forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgE) er fundet hos kat. Der er også fundet der tyder på, at der kan være et IgD molekyle. Der er fundet 3 forskellige IgG molekyler (IgG1, IgG2, IgG3). Der er fundet der tyder på, at der muligvis kan være en fjerde IgG subklasse. Der i størrelsesordenen 3 gange så mange lambda lette kæder end kappa hos kat. Serum IgA og sekretorisk IgA findes primært som et dimert molekyle. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

49. T-celle receptorer

TCR alpha, gamma og delta kæder er klonet hos kat. TCR beta genet er ligeledes lokaliseret, men ikke klonet endnu. Antallet af konstante og variable TCR gener kendes ikke.

50. MHC

Studier af kattens MHC (FLA systemet) har givet indtryk af et begrænset udtryk af MHC produkter. Således er kun et enkelt klasse I locus fundet udtrykt (2 alleler naturligvis). Der blev iagttaget en stor klasse I polymorfi. For klasse IIs vedkommende er der fundet to DR A loci og 2 DR B loci udtrykt, igen med en beskrevet stor polymorfi.

FLA -systemet

	MHC-I	MHC-II	MHC-II
Navn	FLA-I	DR-A	DR-B
Antal Loci	1	2	2

Trods forsøg er andre klasse I MHC loci eller Klasse II loci (f.eks. DQ gener) ikke blevet identificeret

51. Passiv overførsel af immunitet

Katte har en 4-laget endotheliochorial placenta, der tillader lidt IgG at gå fra moderdyr til foster. Det er derfor ikke fatalt for nyfødte killinger, hvis de ikke får den første mælk. Det er dog bestemt ikke hensigtsmæssigt for killingerne. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

52. Immundeficiente sygdomme

Hos katte er der beskrevet en del arvelige immundeficiente sygdomme, men den langt overvejende studerede er sekundær immundeficiens i forbindelse med FIV infektion, der fører til katte AIDS.

KANIN

53. Introduktion

I Danmark bruges kaniner primært til kæledyr, og ikke meget til føde. Det er dog tilfældet i mange andre lande. Kaniner har indenfor den basale immunologiske forskning haft en fremtrædende position, idet man inden de murine monoklonale antistoffer kom frem eksperimentelt kunne frembringe monoklonale kanin antistoffer mod forskellige bakterielle kulhydrat antigener. Det betød, at immunglobulin allo- og idiotyper kunne studeres i kaniner. I produktionsmæssig henseende har kaniner været det foretrukne dyr til produktion af polyklonale antistoffer, idet kanin antistoffer har vist udmærkede præcipiterende egenskaber. De fleste kommercielle polyklonale antistoffer vil være fra kaniner. Der eksisterer megen molekylær biologisk basal viden indenfor kaniners immunsystem.

54. Lymfoide organer

Kaniner har en meget stor blindtarm som ender i det ormeformede vedhæng (appendix). Sidstnævnte har vist sig at fungere som et primært lymfoidt organ. Ved overgangen fra den terminale del af ileum til blindtarmen (caecum) og colon findes et specialiseret lymfoidt organ Sacculus rotundus, der ligeledes menes at fungere som primært immunologisk organ. John Butler omtaler i sin review artikel i Scand. J. Immunol. 45, 455-462, 1997 "Immunoglobulin gene organization and the mechanism of repertoire development" at kaniner med hensyn til generering af diversitet tilhører C-L-A gruppen ("Chicken-Lagomorph-Artiodactyl (klovdyr)"), dvs dyr der i tilknytning til den bagerste del af tarmen har udviklet et primært lymfoidt organ (Bursa, Appendix og Ileal Peyer plet respektivt). For kaniners vedkommende er det vist, at appendix kan generere B celle diversitet på en antigen uafhængig måde både ved hjælp af "gene conversion" og somatisk hypermutation. Forskellen på de to nævnte måder er, at somatisk hypermutation ikke kræver nogen "template", hvilket "gene conversion" gør. Udover disse specialiserede væv, så er kaniners lymfoide væv iøvrigt tilsvarende som dem vi finder hos mus/menneske. Nedenfor angives den procentvise vævsfordeling af B og T lymfocytter fra to forskellige studier (Fujiware et al (1974), og Rudzik et al. (1975)):

Celle kilde	T celler		B celler	
	Fujiware et al (1974)	Rudzik et al. (1975)	Fujiware et al (1974)	Rudzik et al. (1975)
Appendix	23	ib	53	ib
BALT	ib	18	ib	42
Benmarv	16	ib	37	ib
Lamina propria	ib	11	ib	ib
Lymfeknuder	57	ib	37	ib
Perifert Blod	40	44	42	ib
Peyer Pletter	ib	17	ib	79
Milt	38	20	47	ib
Thymus	95	94	5	ib

ib=Ikke bestemt, BALT broncus associeret lymfoidt væv.

55. Leukocytter og deres markører

Der har ikke været afholdt nogen international CD workshop, men tabellen nedenfor angiver specificiteten af publicerede anerkendte monoklonale antistoffer.

CD1	Thy, DC	CD43	T, Thy
CD3	T	CD44	Leu
CD4	T-del	CD45	Leu
CD5	T, B	CD49d	T, B, Mono
CD8	T-del	CD54=ICAM1	Endo, mono, T, B, andre
CD9	Leu, Plader	CD58	Leu, Plader, RBC
CD11a=LFA-1	Leu	CD62E	Endo
CD11b=Mac-1	Makro, Gran, NK	CD62L	Leu
CD11c	Makro, Gran, NK	CD80=B7-1	Akt B, Makro, DC
CD18	Leu	CD86=B7-2	Akt B, Makro, DC
CD25	Akt T	CD106=VCAM 1,	Endo
CD28	T (fleest CD4 ⁺)	CD152=CTLA 4	Akt T
CD31=PECAM	Endo ,Leu, Plader		

Akt = Aktiverede, DC=Dendritiske Celler, Endo= Endothel celler, Gran=Granulocytter, Leu= Leukocytter, Makro=Makrofager, Mono=Monocytter, NK="Natural Killer" celler, Plader=Blodplader, RBC=Røde Blod Celler, T=T celler, Thy= Thymocytter. Del. står for delpopulation. Tabellen citeres delvis fra Handbook.

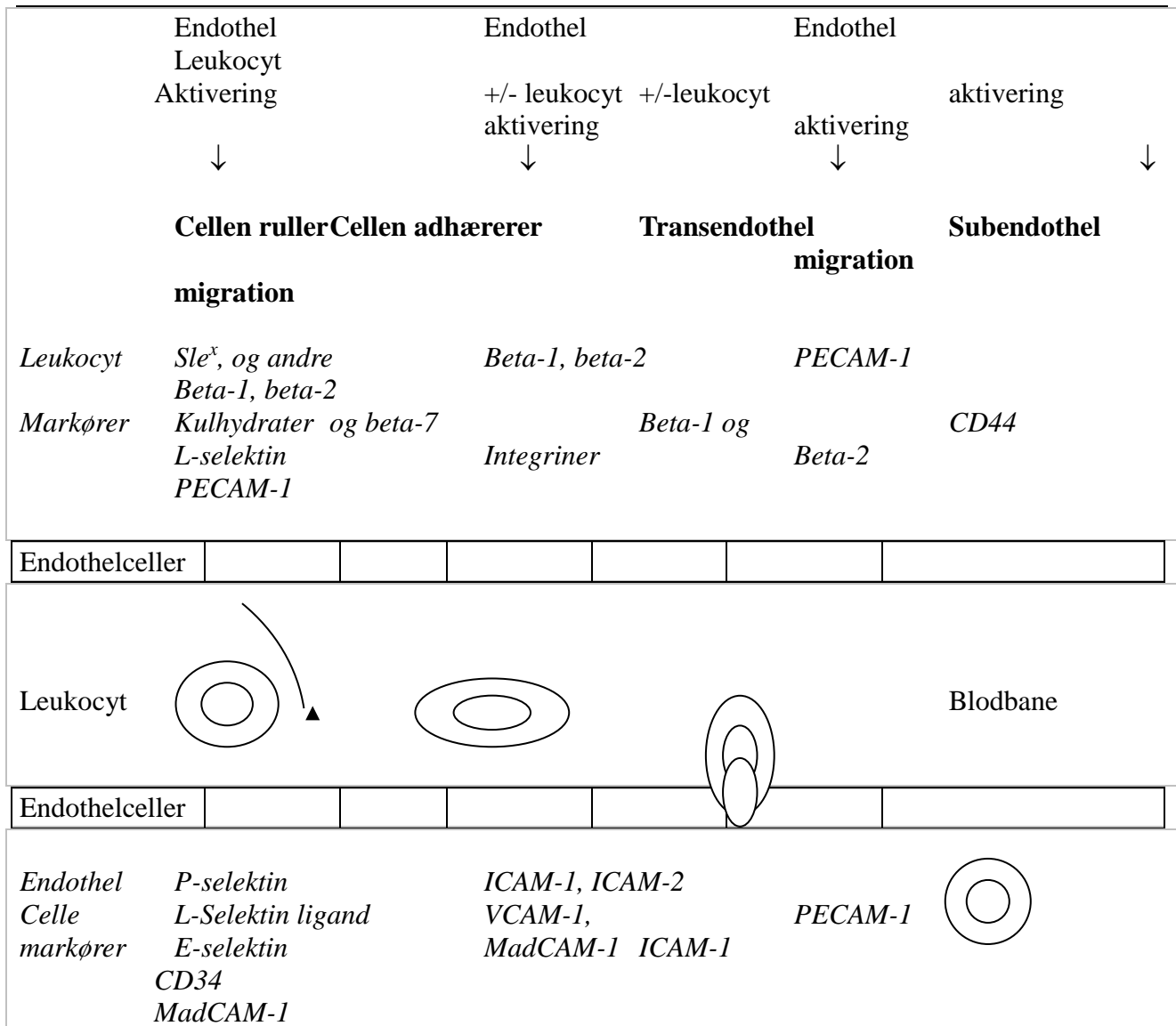
Det skal specielt bemærkes, at CD5 er en pan B celle markør hos kanin (dvs tilstede på alle B celler), hvilket ikke er tilfældet hos de andre veterinær relevante dyrearter.

Kaniner er blevet brugt til leukocyt migrations studier, idet mange af de vigtige "migrations"-molekyler netop er blevet karakteriseret i kanin. Nedenfor gives en oversigtstabel samt en simpel illustration over vigtige molekyler i forbindelse med migration af leukocytter igennem et karendothel.

Molekyle	Familie	Fordeling	Ligand	Reg. af expression
CD62L	Selektin	Leu	Sle ^x , MadCAM-1, CD34, GlyCAM-1	KU ↓
CD62E	Selektin	Endo	Sle ^x , andre	↑
CD62P	Selektin	Plader, Endo	Sle ^x , andre	↑
CD49d/CD29=VLA-4	β-1 integrin	Leu, mono,	VCAM-1, andre	KU ikke inducerbart
CD11a/CD18=LFA-1	β-2 integrin	Leu	ICAM-1, andre	KU, ↑
CD11b/CD18=Mac-1	β-2 integrin	Gran, mono, T, B	ICAM-1, andre	KU, ↑
CD54=ICAM-1	Ig superfam.	Endo, T, B, mono	LFA-1, Mac-1	KU, ↑
CD106=VCAM-1	Ig superfam.	Endo	VLA-4	↑
CD31=PECAM-1	Ig superfam.	Endo, T, B, Plader	PECAM-1, andre	KU ikke inducerbart

KU = Konstitutivt udtrykt, ↓ Nedreguleres efter inflammation, ↑ Opreguleres efter inflammation
LFA=Leukocyt funktions antigen, PECAM=Platelet dvs blodplader-EndothelCelle Adhæsions Molekyle, ICAM=Intercellulær Celle Adhæsions Molekyle, VCAM=Vaskulær Celle Adhæsions Molekyle.

Nedenstående figur viser molekulære forhold ved cellens vandring igennem et endothel:



56. Cytokiner

Kun få cytokiner er beskrevet i kanin, og nogle af dem kun partielt. Ialt er der data omkring: IL-1 α , IL-1 β , IL-2 og IFN- γ .

57. Immunglobuliner

Kaniner adskiller sig fra de andre dyrearter af veterinær relevans ved at der er fundet ialt 13 IgA gener, heraf er mindst 10 udtrykte. Ellers ligner kaniner de andre dyrearter ved, at de kan producere ialt 4 forskellige immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA, IgE). IgD er ikke fundet hos kanin. Kanin immunglobuliner er for mere end 30 år siden målt til at have ca. 90% kappa kæder. Der er identificeret to kappa let kæde gener og et lambda let kæde gen. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

58. T-celle receptorer

Tabellen giver antallet af konstante (C) og variable (V) TCR gen-segmenter (ref: Handbook)

	TCR alpha kæde	TCR beta kæder	TCR gamma kæde	TCR delta kæde
Konstante gener (C)	1	2	1	1
Variable gener (V)	1	11	2	5

59. MHC (RLA systemet)

Der er 4 klasse I loci (RLA- A-D) og 3 klasse II loci (RLA-DP, RLA-DQ og RLA-DR). Det er usikkert hvor mange af disse, der er udtrykt af disse. For tiden er 17 RLA-A og RLA-D haplotyper identificeret. En del klasse III gener (og produkter) er endvidere identificeret hos kanin.

RLA -systemet

	MHC-I	MHC-I	MHC-II	MHC-II	MHC-II	MHC-II
Navn	DP-A	DP-B	DQ-A	DQ-B	DR-A	DR-B
Antal Loci	2	1	1	2	1	5

60. Passiv immunitet overførsel

Det har været svært at finde litteratur omkring overførsel af passiv immunitet i fostertilstanden hos kanin, men bedømt ud fra kanin-placentas struktur, der minder om menneskets (hæmochorial) men med et ekstra lag (hæmodichorial i modsætning til menneskets hæmomonochoriale), så må det antages, at der sker overførsel af immunglobuliner allerede i fostertilstanden. Dette støttes af indirekte observationer omkring nyfødte kaniner, der hverken har fået colostrum eller mælk fra deres mor, men som alligevel ikke ser ud til at lide skade heraf. Sidste afsnit i dette kompendium angiver immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk.

FUGLE

61. Introduktion

Fjerkræ udgjorde i 1985 22% af verdens kød produktion, og der er udsigt til at dette tal vil stige fremover. Det er naturligvis først og fremmest høns produktion (*Gallus domesticus*) der er tale om, men i de senere år er kalkuner og eksempelvis strudsefugle blevet brugt mere og mere i kødproduktion. Ud fra en immunologisk synsvinkel er høns blevet studeret i stort omfang, idet der hos høns findes et primært immunologisk organ til dannelse af B celler, nemlig Bursa fabricii. Et sådant findes ikke hos pattedyrene selv om man i nyere tid mener, at den ileale Peyerplet hos de veterinær-relevante dyr har en bursa lignende funktion. Ontogenien i immunsystemet hos fugle er også nemmere at udforske, idet fugle nu engang lægger æg, hvilket gør det nemmere at få adgang til fostrene.

62. Lymfoide organer

Høns har en thymus og bursa som fungerer som primære immunologiske organer, samt sekundært lymfoidt væv i form af milt, tonsil i tarmen (lokaliseret hvor cæcum og ileum mødes), samt en såkaldt hardersk kirtel, der er placeret nær øjet (HALT="head associated lymphoid tissue"). Derudover findes der diffust lymfoidt væv i tarmen (GALT) og nær andre epitheler, eksempelvis lungen (BALT). Der findes en knoglemarv, men den indgår sandsynligvis ikke i lymfopoiesen men ved dannelsen af myeloide celler (granulocytter, monocytter samt trombocytter) samt i erythropoiesen. De røde blodlegemer er iøvrigt kerneholdige hos fugle.

63. Leukocytter og deres markører

Der har været afholdt tre internationale CD møder, hvoraf de første to er afrapporteret i: Ratcliffe et al., Vet. Immunol. Immunopathol. 38, 375, 1993. Nomenklatur-arbejdet bærer præg af generelle besværligheder i at indordne så fjern en dyregruppe i menneskets CD nummer system. Tabellen nedenunder viser dette, idet der er mange "Clusters", der ikke har CD numre. Disse har fået interne Ch-numre (Ch=chicken, L=leukocyt, T=T celler, B=B celler)

Leukocyt antigener		T lymfocyt antigener		B lymfocyt antigener	
Nummer	Fordeling	Nummer	Fordeling	Nummer	Fordeling
ChL2	Leu	ChT1	Thy, T-del	ChB1	Bursa, B
ChL3	Leu	CD3	T	ChB2	Bursa
ChL4	Thy, T, B, makro	CD4	$\alpha\beta$ T-del, Thy	ChB3	Bursa, B
ChLw5	BM-leu, T, B, plasma	CD5	T, B	ChB4	Bursa, B
ChL6	Bursa, B, T	CDw6	Milt $\gamma\delta$ T, $\alpha\beta$ T-del Thy-del	ChB5	Bursa, B
ChL7	Leu	ChT6	Akt-T	ChB6	Bursa, B
ChL9	Leu, ery	ChT7			
ChL10	Leu	CD8 α	$\alpha\beta$ T-del, $\gamma\delta$ T-del, NK, thy		
ChL12	Udbredt	CD8 β	$\alpha\beta$ T-del	ChB7	Bursa
ChL13	Thy, akt-T, myelo	ChT11	T celler i milt og tarm	ChB8	Bursa, B-del
CDw45	Leu	CD28	$\alpha\beta$ T	ChB9	Bursa, B-del
CD45R1	Thy, T, bursa, makro	$\gamma\delta$ -TCR	$\gamma\delta$ -T celler	ChB10	Bursa, B-del
CD57	B-del, T	$\alpha\beta$ 1TCR	$\alpha\beta$ T-del	ChB11	Bursa-del, B
HENCAM	udbredt	$\alpha\beta$ 2 TCR	$\alpha\beta$ T-del	ChB12	Bursa, B

Leu=leukocytter, Thy=Thymocytter, T=T celler, B=B celler, Makro=Makrofager, BM-leu=leukocytter i benmarv, Plasma=Plasmaceller, Bursa=Bursacytter, dvs lymfocytter i bursa, Ery=Erythrocytter., Akt=Aktiverede, Myelo=Myeloide celler, $\gamma\delta$ T=T celler med $\gamma\delta$ TCR, $\alpha\beta$ T=T celler med $\alpha\beta$ TCR, NK=NK-celler. Del. står for delpopulation. Tabellen citeres delvis fra Handbook.

64. Cytokiner

En del fugle cytokiner er klonet. Disse omfatter IL-1b, IL-2, IL-15, Type I IFN, Type II IFN (IFN- γ), TGF β 1-4, MGF=myelomonocytisk vækst faktor og MIF=Migrations inhibitions faktor. Der er generelt meget lidt sekvens homologi til de tilsvarende mammale. En del andre cytokiner er beskrevet udfra aktivitetsmålinger. Disse er IL-6, IL-8 TNF- α , G-CSF, ATH=Aviært thymus hormon, Bursin= bursapoietin.

65. Immunglobuliner

Kun tre immunglobulin hovedklasser (IgM, IgG, IgA) er fundet hos fjerkræ. I tidligere litteratur var IgG molekylet kendt som IgY. Der er ingen underklasser af IgG beskrevet. Der er kun beskrevet en enkelt let immunglobulin kæde. Molekylvægte for immunglobulinerne er tilsvarende som for de mammale. IgA findes som et monomert molekyle i serum (MW 170kDa), som dimer i galde (MW: 350 KDa og endelig som højere MW strukturer (MW:600-700 KDa) på mukøse epitheler (tårer, spyt).

John Butler omtaler i sin review artikel i Scand. J. Immunol. 45, 455-462, 1997 "Immunoglobulin gene organization and the mechanism of repertoire development" at høns med hensyn til generering af diversitet tilhører C-L-A gruppen ("Chicken-Lagomorph-Artiodactyl (klovdyr)"), dvs dyr der i tilknytning til den bagerste del af tarmen har udviklet et primært lymfoidt organ (Bursa, Appendix og Ileal Peyer plet respektivt). For høns vedkommende er der udført omfattende studier, der helt klart viser, at der i bursa foregår en antigen uafhængig "gene conversion" til generering af B celle diversitet. Bursa er derfor et primært immunologisk organ.

66. T-celle receptorer

$\alpha\beta$ TCR og $\gamma\delta$ TCR er klonet fra høns, og antallet af V segmenter kendes (se nedenstående tabel). Der findes monoklonale antistoffer mod både $\alpha\beta$ -TCR som $\gamma\delta$ -TCR. I thymus fra kyllingefostre er der beskrevet 3 bølger af T celle udvikling (med 3 forskellige TCRs kaldet TCR1-3). Kylling TCR1 positive celler har $\gamma\delta$ TCR på overfladen. De kan ses allerede fra dag 11 i fostertilstanden, men topper på dag 15 (kyllinger klægges på dag 21). De $\gamma\delta$ positive T celler synes ikke at undergå intrathymisk selektion og migrerer hurtigt igennem thymus uden tilsyneladende klonal ekspansion. De vil primært migrere til milt (røde pulpa) og intestinalt epithel og kan udgøre fra 30-50% af perifere T lymfocytter. Der er således tale om en større population af $\gamma\delta$ T celler i høns end for de fleste pattedyrs vedkommende. $\gamma\delta$ T cellerne i thymus og blod er normalt CD4 og CD8 negative, men kan i milt og tarm udtrykke CD8 både i form af $\alpha\beta$ kæder og $\alpha\alpha$ kæder.

En anden type T lymfocytter med $\alpha\beta$ receptorer og V β -1 genet udtrykt (TCR2) ses på dag 15 i kyllingefostre og de topper på dag 17-18. De emigrerer i 3 bølger. Den første går til milten, den anden til milt og tarm og den tredje til milt igen. En tredje og sidste type T celler (TCR3), benytter V β - 2 genet og starter med at kunne ses på dag 18 i kyllinge fostre. Disse synes ikke at migrere til tarmen.

	TCR alpha kæde	TCR beta kæder	TCR gamma kæder	TCR delta kæde
C gener	1	1	1	1
V familier (gener)	2 (25 V1, 10 V2)	2 (6-8 V1, 3-5 V2)	3 (antal ukendt)	2 (antal ukendt)

67. MHC

Udover klassiske klasse I og klasse II MHC gener er der hos høns og visse andre fugle beskrevet polymorfe klasse IV MHC gener, der koder for proteiner af ukendt funktion. Klasse I generne er benævnt B-F og klasse II generne for B-L. Klasse IV generne, der kaldes B-G, er tilstede på samme kromosom som klasse I og II generne, men kun klasse I og klasse II generne er tæt koblete. Der er desuden fundet klasse I og II lignende gener, kaldet Rfp-Y, der er ukoblede til de klassiske MHC I og II gener. Der er ikke fundet særlig megen polymorfi hos Rfp-Y generne. Klasse IV generne findes udtrykt i stor mængde på leukocytter, erythrocytter og thrombocytter.

Fugle med B-21 haplotypen udviser relativ stor resistens mod infektion med Marek's virus, en normal ret fatal herpes virus infektion. Dette er den mest markante korrelation mellem MHC og resistens mod infektion, der kendes. Det er interessant at notere sig, at den røde jungle-fugl (*Gallus gallus*) har en høj frekvens af B-21 haplotypen.

68. Komplementsystemet

Der er et fuldt fungerende komplementsystem i fjerkræ. Selvom faktor C1q er blevet identificeret tyder meget på, at det primært er det alternative system der fungerer. Den klassiske aktiveringsvej har været vanskelig at identificere. Faktor 2 er ikke beskrevet hos fjerkræ, så det antages, at hvis den klassiske kaskade virker så er den faktor B baseret.

69. Passiv overførsel af immunitet

Æggets blommehinde indeholder en stor koncentration af IgG (ca. 10mg/ml), som kyllingefostrene vil optage og som vil beskytte dem passivt. Æggehvide har en lav koncentration af immunglobulin.

70. Sygdomme

Der er en lang række virusinfektioner hos fjerkræ der giver anledning til immunsuppression. Nogle virus virker dæmpende på B celle udvikling og andre på T celle udvikling. Derudover er der hos fjerkræ fundet en lang række tumorvirus, der har givet anledning til store mængder af videnskabelig litteratur. Nogle enkelte autoimmune sygdomme er kendt hos høns, bla autoimmun thyroiditis.

FISK

71. Introduktion

Fisk udgør en broget forsamling af i størrelsesordenen 20000 forskellige arter, og er således den største orden indenfor vertebraterne. Fisk udgør halvdelen af samtlige hvirveldyr. Set ud fra en videnskabelig synsvinkel er fiske immunologisk forskningen naturligvis heterogen, selvom der indenfor udforskningen af det immunologiske system overvejende har været fokuseret på enkelte arter. Fisk som familie betragtet er iøvrigt ikke entydig, idet den består af bruskfisk (hajer, rokker og lignende) og benfisk. De såkaldte rundmunde (lampretter og andre) er en separat familie (latin: Agnatha), men omtales ofte sammen med fiskene, idet de lever i vand og ligner fisk. De er iøvrigt interessante set ud fra en immunologisk synsvinkel, idet de hverken synes at have thymus eller milt, og de kan tilsyneladende ikke lave immunglobuliner. De har dog et udbygget uspecifikt immunsystem, inklusive et komplement system og fagocyterende celler. Evolutionært set har det fået biologerne til at anslå at immunsystemets grundprincipper synes at være dannet for omkring 400-500 millioner år siden. Opfindelsen af PCR ("polymerase chain reaction") reaktionen har betydet en revolution indenfor fiskeimmunologi forskningen, idet det er muligt at designe "primere", der koder for evolutionært set meget konserverede områder i gener af interesse. Dette har betydet at immunglobulin M, TCR α og β -kæde, MHC klasse I som II er blevet klonet og dermed identificeret hos forskellige fisk.

Der er netop udkommet et dansksproget fiskeimmunologisk kompendium (K. Buchmann, Fiskens immunsystem, DSR-tryk 1999) som varmt kan anbefales.

72. Lymfoide organer

Benfisk har en thymus og en såkaldt hovednyre. De menes at stå for den overordnede udviklingen af immunsystemets celler. Derudover er der en milt, og spredt lymfoidt væv. Benfisk har et separat lymfekar system, hvilket bruskfisk ikke har. Bruskfisk har ikke en hovednyre, men andre tilsvarende organer. Egentlige germinalcentre er ikke iagttaget i lymfoide organer fra fisk, men ansamlinger af nogle specialiserede makrofager (melanomakrofager, se nedenfor) er blevet sammenlignet med germinal centre.

73. Leukocytter og deres markører

Der findes T og B lymfocytter, NK-celler, granulocytter, makrofager, og nogle melanin-producerende makrofager (melanomakrofager). Der er blevet fremstillet en hel del monoklonale antistoffer mod overfladereceptorer på fiske leukocytter, men det har ikke været muligt at indordne deres reaktiviteter i nogen CD tabel som ved de andre nævnte dyrearter. De eneste med kendt aktivitet er mod lette og tunge immunglobulin kæder, og som naturligvis kan bruges som markører for måling af B celler. Det har bevirket, at man med sikkerhed har et panel af monoklonale antistoffer, der ikke reagerer med B celler, men med celler der må kategoriseres som T lymfocytter, neutrofile granulocytter.

74. Cytokiner

IL-1 β og TNF- β fra ørred og et IL-2 lignende cytokin fra en japansk fladfisk er blevet klonet. Andre cytokin-funktioner såsom IFN $\alpha/\beta/\gamma$ -lignende, CSF-lignende og TNF- α -lignende er blevet målt på biologiske præparationer fra fisk. De tilsvarende gener er ikke blevet identificeret endnu.

75. Immunglobuliner

Det er den generelle opfattelse, at fisk (bruskfisk som benfisk) kun kan danne IgM immunglobuliner, med en enkelt form for let kæde. Til gengæld kan der dannes forskellige

multimere former ligefra monomerer til tetramerer. Serumkoncentrationen i hajserum er målt til 11-14mg/ml, en koncentration der tilsvarede fugle og pattedyrene. Ved hjælp af PCR metoden har det dog vist sig, at nogle fisk tilsyneladende har immunglobulin gener af anden type end IgM. Disse er benævnt IgNAR, IgW og IgD. Et andet let kæde immunglobulin-gen er også blevet identificeret. Den genetiske orientering af V, D J og C immunglobulin gen-segmenterne i bruskfisk har bragt viden om, at de tilsyneladende har en lang række af komplet omrangerede immunglobulin gener (i størrelsesordenen 100 stk), som hver især kan danne et enkelt immunglobulin. De højerestående benfisk kan have immunglobulin-gen-orienteringer, der minder mere om situationen i pattedyrene. Der refereres til diskussion og illustration ang. dette i immunologibogens kapitel 4.

76. T-celle receptorer

TCR α og β -kæde er med sikkerhed blevet identificeret i forskellige fisk. Der er desuden en enkelt artikel, der beskriver TCR δ -kæde, men γ -kæden er ikke blevet identificeret endnu. I ørred er ialt 6 $V\alpha$ familier blevet identificeret, og der er ialt fundet 32 forskellige $J\alpha$ segmenter.

77. MHC

Både MHC klasse I og II gener er blevet klonet og identificeret hos forskellige fiske arter. Eksistensen af generne var ventet, idet MLR reaktionen har været studeret i årtier indenfor fisk.

78. Passiv overførsel af immunitet

Ligesom for fugles vedkommende optager fiskefostre immunglobulin fra æggets blommemasse, og får på den måde passiv beskyttelse. Der er målt fra 2.6-11.2 mg/ml af immunglobulin pr gram fiskeæg.

79. Uspecifik immunitet

Uspecifik immunitet i fisk har været studeret i stort omfang, og mange af de kendte humorale og cellulære principper er beskrevet. Således er C-reaktivt protein og andre lektiner, interferoner, lytiske enzymer, enzyminhibitorer, komplement osv beskrevet. De anerkendte funktioner af granulocytter og makrofager er beskrevet hos fisk, dvs kemotaksi, fagocytose samt diverse drabsmekanismer.

80. Komplement

Der er hos rundmundene fundet komplementaktivitet, og flere komplementproteiner, tilhørende den alternative kaskade, er blevet identificeret. Dette er af basalvidenskabelig interesse, idet rundmundene tilsyneladende ikke har nogen immunglobulin gener. Dvs at det alternative komplement kaskade sandsynligvis er af ældre dato end den klassiske. Den omvendte situation findes i brusk fisk, hvor C1q molekylet, samt andre komplementlignende proteiner er blevet identificeret. Her diskuteres det om disse fisk har noget velfungerende alternativt komplement system. Benfisk antages at benytte både et alternativt og klassisk komplementsystem.

Veterinære vacciner

Veterinære vacciner godkendes i Danmark af lægemiddelstyrelsen, og de distribueres igennem apoteker og Statens Veterinære Serumlaboratorium (SVS). Sidstnævnte institut producerer sammen med Statens Veterinære Institut for Virusforskning (SVIV) også selv nogle enkelte vacciner. De fleste vacciner fremstilles dog i udlandet, og en godkendelse til brug i Danmark beror på lægemiddelstyrelsens og de veterinære myndigheders accept af firmaets vaccine-protokoller. Disse indeholder afrapporteringer vedrørende ofte årelange eksperimentelle vaccinations eksperimenter samt vaccine afprøvninger i ”marken”. Protokollerne skal for at vaccinen godkendes naturligvis indeholde tilstrækkelig overbevisende dokumentation for vaccinsens brugbarhed. Det drejer sig ikke kun om vaccinsens effektivitet og evt. bivirkninger, men også om sikkerhed ved brug af vaccinen.. Det er op til de veterinære myndigheder at lægge begrænsninger på brugen af en vaccine.

Vaccination, specielt mod bakterielt inducerede sygdomme, har i de senere år fået fornyet interesse, idet antibiotika resistens har vist sig at være et meget stort problem. En måde at begrænse brugen af antibiotika på er blandt andet igennem brug af vaccination. Nedenfor er angivet de infektioner (sygdomme, agens) imod hvilke der kan vaccineres i Danmark. Der er ofte flere konkurrerende vacciner på markedet, og der kan være monovalente samt kombinations præparater. En omfattende bog indenfor området er Veterinary Vaccinology (Eds. Pastoret, Blancou, Vannier og Verschuereen,) Elsevier 1997. Den kan varmt anbefales. Optegnelsen nedenunder tager ikke hensyn til om vaccinen fås som enkelt vaccine eller i kombination med andre.

Dyreart	Sygdom (agens, evt. dansk navn)
Svin	Actinobacillus Pleuropneumonia (ondartet lungesyge) Clostridium perfringens type C (tarmbrand) Coliinfektion (coli-diarré) Hæmophilus parasuis infektion (Glässers syndrom. Transportsyge) Mykoplasma hyopneumoniae infektion (almindelig lungesyge) Porcin parvovirus infektion (smitsom fosterdød) Pasturella multocida (nysesyge, atrofisk rhinitis) PRRS-infektion (”porcine reproductive and respiratory syndrome virus”) Rødsyge (Erysipelothrix) Staphylococcus hyicus (Impetigo, sodeksem)
Kvæg	Bovin Respiratorisk Synsyttial virus (BRSV) Colisepsis, kalve Coronavirus infektion Neonatal Colienteritis, kalve Papillomatose Rotavirus infektion Salmonella dublin infektion Trichophyton verrucosum (ringorm)
Får	Clostridium tetani (Stivkrampe) Clostridium Perfringens type C (struck) Clostridium Perfringens type D (Pulpy Kidney)

Hest		Clostridium tetani (Stivkrampe) Equin Viral Arteritisvirus infektion Herpesvirus infektion (Virusabort) Herpesvirus infektion EHV 1+4 (rhinopneumonitis) Influenzavirus infektion
Hund		Hepatitis (adenovirus) Hundesyge (distemper dvs paramyxovirus) Leptospirose Parainfluenza Parvovirus infektion Rabiesvirusinfektion Staphylococcus aureus infektion (Furunkulose)
Kat		Calicivirus Chlamydia Herpes Katteleukæmi Katteinfluenza Parvovirus (panleukopeni, kattesyge) Rhinotracheitisvirus
Pelsdyr		Hvalpesyge (distemper) Pseudomonas aeruginosa Virusenteritis
Fisk		Aeromonas salmonicida (Furunkulose) Vibrio anguillarum infektion (Vibriose) Yersinia ruckeri infektion (Rødmundsyge)
Fjerkræ	Duer Gæs Ænder Høns	Paramyxovirus infektion Gåsehepatitis Andevirushepatitis Aviær encephalomyelitis Chicken Anemia Agent CAA (blåvingesyge) Coccidiose Coliinfektion Infektiøs Bronchitis virus infektion (IB-virus) Infektiøs Bursal Disease Virus (Gumboro , IBD) Marek's sygdom (smitsom hønselammelse)

Immunglobulin-koncentrationer

Generelt er det udregnet at immunsystemets celler udgør ca. 3 procent af et dyrs totale legemesvægt. Dvs det vejer 2 kg for et menneske, der vejer 60 kg eller 1 kg for et 30 kg får. 1 kg lymfoidt væv indeholder 10^{12} celler. Det er ligeledes udregnet, at et gennemsnitligt dyrs blodvolumen udgør ca. 15 % af dyrets masse, og at der i gennemsnit er 5 millioner lymfocytter pr ml blod.

Informationerne i tabellerne nedenfor stammer fra mange kilder, men især fra Tizard og Handbook. De er kun vejledende, alene af den grund, at immunglobulin niveauet afhænger af dyrets alder, og ofte angives alderen på dyrene ikke i referencerne. Tabel-oplysningerne belastes endvidere af, at forskellige forskergrupper publicerer forskellige kvantiteter indenfor samme dyreart.

Immunglobulin-koncentrationer i serum, på epitheler og i mælk

Serumkoncentrationer af immunglobuliner i mg/ml (ref: primært fra Tizard og Handbook)

Species	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Svin	17-29	1,0-5,0	0,5-5,0	***	
Kvæg	17-27	2,5-4,0	0,1-0,5	***	
Får	17-20	1,5-2,5	0,1-0,5	***	
Hest	10-15	1,0-2,0	0,6-3,5	***	
Hund	7-20	0,7-2,7	0,2-1,5	0,023-0,42	***
Kat	6-38	0,7-3,6	0,4-6,0	***	
Kanin	5-20	1	3-4	***	
Fugle*	5-10	1-2	Ca. 3		
Fisk**		1-17			
Mennesket	8-16	0,5-2,0	1,5-4,0	2×10^{-5} - 5×10^{-4}	0,1

*Fugle udgør en stor familie, men tallene her er fra kylling (ref:Ratcliffe et al, i Poultry Immunology (eds Davison et al.) side 11-30,1996)

** Fisk udgør en enorm familie. Her er nogle individuelle tal: Haj 11-14 mg/ml., hvilket udgør 17-21 procent af det totale serum protein indhold. Serum fra laksefisk indeholder kun omkring 1 mg/ml, hvilket udgør 2-6% af totalt serum protein indhold og endelig har spadestør 14-17 mg/ml serumimmunglobulin, hvilket udgør op til 50 procent af alt serum protein.

*** Fundet men ikke kvantiteret.

IgA-koncentrationer af immunglobuliner i mg/ml (ref: primært fra Tizard og Handbook)

Species	Serum	Colostrum	Mælk	Nasalsekret	Spyt	Tårevæske
Svin	2,0	10	5,0	-	-	-
Kvæg	0,3	4,0	0,1	2,0	0,6	2,6
Får	0,3	4,0	0,1	0,5	0,9	1,6
Hest	1,7	10	1,3	1,6	1,4	1,5
Hund	0,5	15	4,0	-	0,2-1,3	-
Kat	0,4-6,0	0,5-5,9	0,02-0,09			
Fugle	1-2				0,2	0,2
Mennesket	3,0	12	1,5	1,3	0,1	0,2

Immunglobulinkoncentrationer i mælk (i mg/ml)

Species	IgA	IgM	IgG
Svin	3,0-7,0	0,3-0,9	1,0-3,0
Kvæg	0,05-0,1	0,1-0,2	0,3-1,2
Får	0,05-0,12	0,0-0,07	0,6-1,0
Hest	0,5-1,0	0,05-0,10	0,2-0,5
Hund	1,1-6,2	0,1-0,54	0,01-0,03
Kat	2,4-6,2	0,1-0,4	0,1-0,44
Menneske	1,5	0,4	0,1

Immunglobulinkoncentrationer i råmælk (i mg/ml)

Species	IgA	IgM	IgG
Svin	9,5-10,5	2,5-3,2	30-70
Kvæg	1,0-7,0	3,0-13,0	34-80
Får	1,0-7,0	4,0-12,0	40-60
Hest	5,0-15,0	1,0-3,5	15-50
Hund	5-22	0,14-0,57	1,2-3,0
Kat	1,5-3,4	0,47-0,58	28-47
Menneske	12,2	0,6	0,1