

Hoofdstuk 1: natuurlijke weerstand

1. Niet specifieke factoren

- a. De huid: kolonisatie resistentie, zweet en talgkliersecretie, lysozyme, droge huid, gekeratiniseerde dode cellen
- b. Het spijsverteringsstelsel: speeksel, residentiële streptokokken, lage pH, braken en diarree, lysozyme en proteolytische enzymen, lactobacillen → kolonisatie resistentie (competitie), steriele fysiologische oplossingen
- c. Het ademhalingsstelsel: turbulentiëfilter, mucus en lysozyme, trilhaarepitheel, alveolaire macrofagen
- d. Het urogenitaal stelsel: continue excretie, lage pH, melkzuur (vagina)
- e. De uier: melksecretie, lysozyme, lactoferrine, andere bacteriostatische stoffen
- f. Lysozyme: ongeveer alle lichaamsvochten (niet: zweet, urine, cerebrospinaal vocht), optimale pH: bacteriedodend voor vele gram+ bacteriën, in combinatie met het complementsysteem ook tegen gram-
- g. Lactoferrine en transferrine: melk, traanvocht, zweet, speeksel, neusssecretie, bronchiaal slijm, gal, cervixvocht, semen, bloed, extreem hoge affiniteit voor ijzer, lactobacillen kunnen zonder ijzer groeien, bacteriële infectie onder invloed van interleukine 1: meer ijzer opgenomen in de lever, sideroforen, overaanbod = gevoeligheid stijgt
- h. Zink en spermine: in semen

2. Niet specifieke reacties

1. Fagocytose en chemotaxis: vreemd materiaal gebonden aan celmembraan, fagocytose, vreemd materiaal vernietigd door lysozomale enzymen
 - a. Polymorfonucleairen: neutrofielen, eosinofielen, basofielen, chemotaxis verhoogt statische kans op contact, overkill, fagocytose wordt sterk bevorderd wanneer het partikel omgeven wordt door een divalent kation of een positief geladen proteïne: opsonisatie, opsoninen, na fagocytose van een vreemd partikel grijpen er in de neutrofiel ingrijpende veranderingen plaats die erop gericht zijn het partikel te vernietigen: optimaal milieu, lage pH, enzymen, sterke stimulatie van de hexosemonofosfaat shunt voor een verhoging van de zuurstofdruk, voor penetratie in gekwetste weefsels en de fagocytose van vreemde partikels hebben de neutrofielen geen extra zuurstof nodig
 - b. Macrofagen (mononucleairen): verplaatsen zich minder gemakkelijk, komen meer voor, aangetrokken door andere mediators, leven veel langer, mogelijk heropladen met lysosomale enzymen, macrofagen worden door cytokinen in verschillende fasen geactiveerd, andere enzymen, kunnen minder efficiënt bacteriën doden in niet-geactiveerde toestand, migreren naar lokale lymfeklieren, mogelijk fusioneren tot reuzencellen, trekken ook fibroblasten aan, macrofagen breken de antigenen niet volledig af: ze presenteren enkele fragmenten van het antigenisch materiaal op hun celmembraan
 - c. Natural killer lymfocyten (NK): bindt eerst aan de doelwitcel door middel van een specifieke receptor, vervolgens wordt een cytolytisch proteïne aangebracht, het cytolytische werkt in op de celmembraan van de doelwitcel, gestimuleerd door interferon en interleukine 2, stress heeft meestal een nadelige invloed op de immuuniteitsopbouw, antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) reacties uitvoeren
2. Het complementsysteem: zeer complex systeem dat bestaat uit een twintigtal verschillende eiwitten die voorkomen in serum.
 - Cellyse: celmembranen vernietigen
 - Chemotaxis: fagocyten aantrekken
 - Fagocytose: micro-organismen opsoniseren
 - Pro-inflammatoir: bloedvloeit en permeabiliteit van bloedvaten beïnvloeden
 - Bloedstollingsproces: aggregatie van bloedplaatjes en tromboseHet gaat om een cascade systeem: minimale hoeveelheden product, korte halfwaardetijd en gemakkelijk te inhiberen.
Klassieke weg: door tussenkomst van antistoffen die met antigenen een complex vormen.
Alternatieve weg: inactieve complement factoren worden geactiveerd door bepaalde vreemde antigenen zoals de celwand van bacteriën en fungi.
3. De ontstekingsreactie: leidt tot een lokale accumulatie van vloeistof en leukocyten en is bedoeld om de indringer te neutraliseren en te verwijderen.
De specifieke symptomen die ontstaan zijn roodheid, warmte, zwelling (oedeem) en pijn.
De factoren die aan de basis liggen van de ontstekingsreactie zijn complex.
Endogene mediators:

- In het plasma: complement systeem, het stollingssysteem, kininesysteem.
- In weefsels worden fosfolipasen geactiveerd: arachidonzuur vrijgemaakt en omgezet in prostaglandinen, prostacyclinen, tromboxanen en leukotriënen
- Vrijgezet door cellen van het immuunsysteem: mestcellen → vrijzetten vasoactieve aminen, polymorfonucleairen, lymfocyten → lymfokinen.

Leukocyten proberen de vreemde indringers te fagocyteren. Vrijkomende lysozomale enzymen kunnen de omringende weefsels aantasten. Etter is een lokale vochtophoping van necrotische neutrofielen, afgestorven cellen, levende en dode bacteriën, autolytische en inflammatoire mediators.

Tenslotte komen de macrofagen ter plaatse. Ze kunnen zowel bacteriën als met virus besmette cellen aanvallen, maar vervullen ook een grote rol als opruimers van beschadigde cellen en leukocyten. De aard van het door de macrofaag gefagocyteerd materiaal kan zijn verdere levensloop beïnvloeden.

Naast de lokale symptomen van een ontstekingsreactie ontstaan er dikwijls ook algemene symptomen zoals koorts, anorexie, slaperigheid en spierpijn.

4. De cytokinen: proteïne hormonen die geproduceerd worden tijdens de niet specifieke afweer reacties (monocyten → monokinen) en tijdens de specifieke immuunrespons (geactiveerde T-lymfocyten → lymfokinen). Zowel monocyten als lymfocyten produceren de colonie-stimulerende factoren (CSF) die onrijpe leukocyten in het beenmerg aanzetten tot groei en differentiatie.

Cytokinen hebben de volgende algemene eigenschappen:

- Geproduceerd tijdens de specifieke en de niet specifieke afweerreacties. Ze regelen de immunologische reacties, ontstekingsreacties en kunnen groei en differentiatie inhiberen of stimuleren.
- Specifieke cytokinen worden meestal geproduceerd door verschillende celsoorten.
- Vele cytokinen hebben een pleiotroop effect
- Specifieke cytokinen hebben dikwijls verschillende effecten op verschillende cellen.
- Een bepaald effect kan tot stand gebracht worden door verschillende cytokinen.
- Sommige cytokinen induceren de synthese van andere cytokinen
- Cytokine effecten zijn concentratie afhankelijk
- De cytokine productie is een zelf-limiterend fenomeen
- Dezelfde cytokinen hebben bij verschillende diersoorten niet altijd hetzelfde effect
- Cytokinen beïnvloeden de werking van bepaalde cellen door te binden op receptoren van die cellen
- Autocriene, paracriene en endocriene werking komen voor

Men moet de cytokinen zien als een netwerk van interactieve regulatoire proteïnen, die cellen opdracht geven hun gedrag te veranderen.

Cytokinen in de niet specifieke afweer reacties:

- a) interleukine 1 (IL-1): er bestaan twee soorten IL-1 (a en b), maar ze bezitten dezelfde biologische eigenschappen.

IL-1 eiwitten worden vnl. door mononucleaire fagocyten geproduceerd, o.a. na contact van macrofagen met geactiveerde T-lymfocyten, cytokinen, micro-organismen en microbiële producten, inflammatoire stoffen, vreemde antigenen in het algemeen, plant lecithinen.

Lage concentraties IL-1 werken alleen lokaal en zijn vooral een mediator van de ontstekingsreacties.

Indien hogere concentraties in de algemene circulatie terecht komen oefenen ze de volgende effecten uit:

- ze stimuleren de prostaglandine synthese in het thermoregulatiecentrum van de hypothalamus en veroorzaken daardoor koorts
- Ze stimuleren de prostaglandine synthese in spiercellen, waardoor lysozomale enzymen vrijkomen
- Ze induceren een verhoogde synthese van sommige proteïnen in de lever: de acute fase proteïnen.
- In het labo kan een verhoogde erytrocyt sedimentatie snelheid vastgesteld worden.
- Ze mobiliseren onrijpe leukocyten uit de beenmerg reserve
- Ze veroorzaken slaperigheid, depressie en anorexie

De macrofaag kan beschouwd worden als de orkestleider van de niet specifieke afweerreacties.

- b) tumor necrosis factor (TNF): TNF_{α} is de belangrijkste mediator bij de aspecifieke afweer reacties tov bacteriën, vooral geproduceerd door macrofagen die in contact kwamen met vreemde antigenen of cytokinen of door geactiveerde T-lymfocyten tijdens de specifieke immuunrespons. Ook NK cellen produceren TNF_{α} . TNF_{α} speelt een rol bij de aspecifieke en de specifieke immuunrespons.

Bij lage concentraties: TNF_{α} = een autocriene en paracriene regulator voor leukocyten en endotheelcellen.

- Vasculaire endotheelcellen worden meer ontvankelijk voor adhesie door leukocyten
- Leukocyten en macrofagen worden door TNF_{α} geactiveerd zodat ze beter microorganismen kunnen doden
- Macrofagen worden aangezet tot productie van IL-1 en TNF_{α} .
- NK cellen worden door TNF_{α} in combinatie met microbiële producten aangezet tot secretie van IFN_{γ}
- Weefselcellen worden tegen virale infecties beschermd door een interferonachtig effect.

TNF_{α} is een pro-inflammatoir cytokine en bevordert het opruimen van tumoren tesamen met lymfotoxine.

Bij hogere concentraties is TNF_{α} een endocrien hormoon.

- TNF_{α} stimuleert de prostaglandine synthese (koorts)
- TNF_{α} induceert de synthese van de zogenaamde acute fase proteïnen
- TNF_{α} remt de eetlust en lipoproteïne lipase
- TNF_{α} inhibeert de deling van beenmergcellen
- TNF_{α} activeert het coagulatie systeem

Bij zeer hoge systematische concentraties kan TNF_{α} letale effecten uitoefenen

- Gladde spiercellen relaxeren
- De contracties van de hartspiercellen worden onderdrukt
- Er ontstaat intravasculaire trombose en een verminderde weefselperfusie
- Er ontstaat een hypoglycemie

c) interferonen

1. de verschillende typen interferonen

interferon is een verzamelnaam voor verschillende reeksen, niet aan elkaar verwante proteïnen en glycoproteïnen die alle een antiviraal effect uitoefenen.

Bij de mens maakt men onderscheid tussen IFN_{α} of leukocyt IFN, IFN_{β} of fibroblast IFN en IFN_{γ} of immuun interferon. Van IFN_{α} bestaan een twintigtal subtypen.

Van IFN_{β} bestaat er één subtype, net als van IFN_{γ}

IN principe kan iedere cel één of meerdere IFN typen produceren. De hoeveelheid IFN en het belangrijkste type worden vooral bepaald door de stimulus en het celtype.

2. Het antiviraal effect van interferonen

Eén van de belangrijkste niet specifieke verdedigingsproducten door mens en dier gevormd bij een virale infectie.

Het antiviraal effect van interferon berust op inhibitie van de virale replicatie, verhoogde expressie van weefsel antigenen en een stimulatie van cellen die virus-besmette cellen kunnen opruimen.

Interferon induceerders zorgen voor aanmaak van IFN door transcriptie en translatie van het IFN gen en vrijzetting door de besmette cellen. IFN wordt door niet geïnfecteerde cellen opgenomen en zal deze aanzetten tot de vorming van antivirale eiwitten.

De door IFN bereikte cellen zullen weinig of geen virus reproducere maar zijn soms niet beschermd tegen cellyse.

Interferonen bezitten een brede antivirale werking tegen virussen van de meeste groepen. Ze zijn dus niet virusspecifiek.

Interferonen zijn wel diersoortspecifiek.

De rol van IFN in een virale infectie bestaat hierin dat het een eerste aantoonbaar afweermechanisme vormt na het ontstaan van een primaire infectie van een weefsel of orgaan op de plaats waar het virus terecht komt.

IFN kan de virale infectie in een weefsel of orgaan beperken.

IFN kan een verschil uitmaken tussen erge en milde ziekte.

De rol van interferon varieert van de ene infectie tot de andere.

3. de invloed van interferonen op de afweerreacties

Zowel immunosuppressieve als immunopotentiërende effecten worden beschreven.

- Macrofagen worden geactiveerd
- Natural Killer cellen worden sterk geactiveerd
- De vorming van antistoffen door B-lymfocyten kan geremd worden of gestimuleerd
- Van de cellulaire immuniteit worden sommige reacties gestimuleerd, sommige geremd.

In het algemeen kan men zeggen dat IFN de aspecifieke afweerreacties stimuleert, terwijl het de specifieke reacties remt.

Ongeveer een week na het begin van een virale infectie wordt de rol van deze niet specifieke afweer reacties overgenomen door de specifieke afweerreacties.

4. De antitumorale werking van interferonen

De antitumorale werking berust op de volgende mechanismen

- Interferon remt de celdeling door intracellulaire afbraak van RNA en inhibitie van proteïnesynthese
 - Interferon verhoogt de expressie van weefseltransplantatie antigenen op celmembranen
 - Interferon stimuleert de cellen die tumorcellen kunnen opruimen
- d) interleukine 6 (IL-6): gesynthetiseerd door oa mononucleaire fagocyten na stimulatie door IL-1 of TNF (secundaire mediator). Dit cytokine zet levercellen aan tot de synthese van acute fase proteïnen en is een groeifactor voor geactiveerde B-lymfocyten. Wordt gebruikt om antistof vorming te bevorderen door hybridioma's.
- e) Interleukine 8 (IL-8): gesynthetiseerd door oa mononucleaire fagocyten na stimulatie door IL-1 of TNF. Dit cytokine veroorzaakt ontstekingsreacties door stimulatie van neutrofielen.

Hoofdstuk 2: verworven weerstand

Men noemt verworven, niet specifieke weerstand ook wel eens 'para-immuniteit'.

Bij chronische infecties, veroorzaakt door bepaalde intracellulair vermenigvuldigende bacteriën, verhoogt de niet specifieke weerstand tegen alle andere intracellulaire bacteriën uit dezelfde familie. Een gelijkaardig resultaat kan bekomen worden met sommige adjuvantia.

Hoofdstuk 3: natuurlijke immuniteit

Natuurlijke immuniteit is de weerstand, gericht tegenover specifieke infectieuze agentia, die aanwezig is zonder voorafgaand contact met deze agentia. Deze immuniteit varieert van diersoort tot diersoort, van ras tot ras en van individu. Ook leeftijd speelt een rol.

De gevoeligheid van individuen voor een bepaalde infectie en hun vermogen om antistoffen te vormen, kunnen weergegeven worden door een curve van Gauss.

Jonge en oude individuen zijn dikwijls meer vatbaar voor allerlei infecties.

Naast niet specifieke factoren en reacties spelen ook hormonale, metabole en genetische invloeden een rol. Zowel endogene als exogene hormonen kunnen de gevoeligheid voor infecties verhogen.

De metabole invloed is duidelijk bij diabetici, die vatbaarder zijn voor allerlei infecties.

Bepaalde factoren van de natuurlijke en verworven weerstand en immuniteit staan onder genetische invloed.

Theoretisch is het mogelijk een genetische selectie uit te voeren bij het fokken om tot meer ziekte resistente huisdieren te komen. In de praktijk blijkt deze selectie tot nog toe moeilijk te realiseren.

Hoofdstuk 4: verworven immuniteit

1. Definities

1. Actieve immuniteit

Bij humorale immuniteit worden er antistoffen opgebouwd, die specifiek zijn tegen het vreemde antigen. Antistoffen kunnen neutraliseren, zorgen voor agglutinatie en opsonisatie. De cellulaire immuniteit berust op de activatie van cellen die cellen met vreemde antigenen gaan opsporen en proberen te vernietigen.

2. Passieve immuniteit

Passieve immuniteit wordt niet door het individu zelf opgebouwd, maar wordt verkregen van andere immune individuen.

Maternale immuniteit is passieve immuniteit verkregen van het moederdier.

Passieve immuniteit kan tenslotte eveneens verkregen worden door het parenteraal toedienen van een serumpreparaat waarin zich antistoffen bevinden (serotherapie).

3. Algemene en lokale immuniteit

Onder lokale immuniteit verstaat men de immuniteit die zich manifesteert ter hoogte van de mucosae. Onder algemene immuniteit verstaat men de immuniteit die zich manifesteert ter hoogte van de lichaamsvochten.

2. Antigenen en antistoffen

1. Antigenen

Een antigen (Ag) is een molecule die immunocompetente cellen activeert en ook reageert met de producten van deze cellen.

- Voorwaarden voor antigeniteit
 - Het moeten tamelijk grote moleculen zijn
 - Het moeten complexe moleculen zijn
 - Geen flexibele structuren
 - Het moeten biologisch afbreekbare moleculen zijn
 - De moleculen moeten 'vreemd' zijn voor de gastheer
- Antigene determinanten

Bijna elke macromolecule van een micro-organisme kan antigenisch zijn. Eén macromolecule bezit verschillende plaatsen, waarop een specifieke antistof zich kan gaan vasthechten (= de antigene determinant).

Epitopen waarvan de aminozuren niet naast elkaar liggen in de primaire proteïnestructuur noemt men ook discontinue of conformationele epitopen, de andere lineaire epitopen. Verschillende epitopen kunnen elkaar overlappen.

B-cel epitopen liggen meestal aan de buitenkant van een antigenische structuur.

Een antigen of een antigenisch partikel is een molecule die drager is van één of meerdere epitopen. Indien twee of meer epitopen identisch zijn, spreekt men van een multivalent antigen. Een micro-organisme wordt ook als een multivalent antigen beschouwd indien de identische epitopen liggen op verschillende macromoleculen of op macromoleculen die meer dan één maal voorkomen in dat micro-organisme.

Identische epitopen kunnen ook voorkomen bij verschillende micro-organismen (= serologische verwantschap).
- Adjuvantia

Een adjuvant is een stof die de immunoreactie tegenover een antigen verhoogt. Men gebruikt een adjuvant om meer antistoffen te bekomen na toediening van een bepaalde hoeveelheid antigen of om evenveel antistoffen te bekomen met een kleinere hoeveelheid antigen.

De meeste adjuvantia zijn een compromis tussen veiligheid en werkzaamheid.

2. Antistoffen

Antistoffen zijn eiwitten die geproduceerd worden door plasmacellen na contact tussen een antigen en een B-lymfocyt. Antistoffen hebben de eigenschap specifiek op het antigen dat aan de basis lag van hun opwekking te binden.

Antistoffen komen voor in alle lichaamsvochten en op de mucosae. De hoogste concentraties vindt men echter in de globulinefractie van het serum. Antistoffen kunnen onderverdeeld worden in vijf klassen: IgG, IgM, IgA, IgD en IgE.

- Structuur van antistoffen: kon bepaald worden na de studie van myeloma eiwitten. Bij een myeloma wordt een enorme hoeveelheid van één bepaalde soort antistof in het bloed gesecreteerd: monoklonale antistoffen.

De basis structurele eenheid van een antistof bestaat uit vier eiwitketens, twee identieke lichte ketens (L-chains) en twee identieke zware ketens (H-chains).

De Y-vormige molecule bezit twee antigen-bindende plaatsen (paratopen).

De efficiëntie van de antigenbinding en brugvorming wordt sterk beïnvloed door de aanwezigheid van een flexibele scharnierzone daar waar de 'armen' van de Y-vormige antistof molecule samenkomen met de 'staart'.

De proteolytische enzymen papaïne en pepsine splitsen antistof moleculen in karakteristieke fragmenten.

De zware eiwitketens zijn specifiek voor de antistof klasse (α , γ , ϵ , μ , δ). De verschillende zware ketens zijn verantwoordelijk voor de verschillen in het staartgedeelte (Fc) van de antistof klassen en hun specifieke biologische eigenschappen. De meeste diersoorten bezitten ook subklassen of subtypen van bepaalde immunoglobulinen.

Van de lichte eiwitketens bestaan er eveneens twee soorten: κ ketens en λ ketens. Beide kunnen aangetroffen worden in elke immunoglobuline klasse, maar nooit tezelfdertijd bij dezelfde antistofmolecule.

Een zware keten kan onderverdeeld worden in vier stukken van telkens ongeveer 110 aminozuren. Van top naar staart noemt men deze stukken V_H , C_{H1} , C_{H2} en C_{H3} . Een lichte keten kan onderverdeeld worden in twee stukken: V_L en C_L .

Bij nader toezien blijkt de variabiliteit van een variabel domein grotendeels te liggen in drie hypervariabele proteïnelussen, gelegen tussen relatief constante aminozuur sequenties. De binding tussen een antigeen en een antistof is in principe reversibel: affiniteit van één bindingsplaats van een antistof voor één epitoot wordt bepaald door de mate waarop de twee driedimensionale structuren in mekaar passen. (*induced fit*).

Aviditeit beschrijft de binding tussen een (multivalente) antistof met een multivalent antigeen.

- Antistoffen als antigenen
Antistoffen bezitten zelf verschillende groepen antigene determinanten. Sommige anti-immunoglobuline-antistoffen zijn gericht tegen antigene determinanten, die voorkomen bij elk individu van een bepaalde diersoort: isotypen.
Een tweede soort antistoffen is gericht tegen allotypen, niet voorkomend bij alle individuen van een bepaalde diersoort.
Een derde soort antistoffen is gericht tegen idiotypen.
- IgG: meest voorkomende immunoglobulinen in het serum. Ze worden voornamelijk in grote hoeveelheden gevormd bij de zogenaamde secundaire immuunrespons. Bij alle diersoorten worden meerder IgG subklassen teruggevonden. Ook ter hoogte van de intercellulaire ruimten zijn ze actief.
Na contact met het overeenstemmend antigeen grijpen er veranderingen plaats in het Fc gedeelte van de molecule. Dit Fc gedeelte wordt herkend door Fc receptoren op macrofagen, NK cellen en neutrofielen. Het geactiveerde Fc gedeelte kan ook complement activeren. IgG moleculen kunnen ook agglutineren en neutraliseren.
Bij de mens kunnen IgG's door de placenta heen de bloedcirculatie van de foetus bereiken. Bij de huisdieren gebeurt deze overdracht van IgG naar de foetus niet langs de placenta maar langs het colostrum.
IgG antistoffen zijn in algemene regel niet erg werkzaam ter hoogte van de slijmvliezen. IgG antistoffen kunnen soms wel ter hoogte van de slijmvliezen aanwezig zijn in kleine hoeveelheden wanneer er ontsteking is en de doorlaatbaarheid van de bloedvaten vergroot is.
- IgM: tweede belangrijkste groep voor wat betreft de concentraties. Ze worden vooral gevormd in de vroege stadia van de primaire immuunrespons. In aanwezigheid van complement kunnen ze 100 tot 1000 maal efficiënter zijn dan IgG in opsonisatie. IgM moleculen kunnen opsoniseren en complement activeren, maar ook agglutineren en neutraliseren. Ze zijn niet actief in de intercellulaire ruimten of ter hoogte van de mucosae.
- IgA: sterk geconcentreerd in secreties. Secretorisch IgA heeft dezelfde basisstructuur als serum IgA, maar bevat nogmaals een extra eiwitketen, de secretorische component. De secretorische component wordt gesynthetiseerd door epitheelcellen en doet dienst als een receptor en als een transportmolecule. Ook beschermt hij de IgA moleculen tegen proteolytische enzymen.
IgA kan geen complement activeren. De belangrijkste plaats waar IgA voorkomt is de darmwand. Het speelt een zeer belangrijke rol in de protectie van de slijmvliezen: lokale immuniteit. IgA kan neutraliseren en agglutineren, maar niet opsoniseren en geen complement activeren.
In het darmkanaal wordt IgA gesynthetiseerd door plasmacellen. Veel van dit IgA diffundeert naar het darmlumen. Het IgA dat niet in het darmlumen terechtkomt wordt via het bloed naar de lever gebracht. Het komt dan in de gal terecht als secretorische IgA. De plasmacellen die IgA produceren zijn afkomstig van B lymfocyten uit de lymfoïde weefsels van de darm. Deze B lymfocyten gaan migreren naar de intestinale lymfevaten, bereiken de bloedbaan en gaan zich dan nestelen ter hoogte van de slijmvliezen. Ze secreteren op deze plaatsen IgA. Intestinale immuniteit kan via de melk overgedragen worden aan het pasgeboren dier.
De secretorische IgA antistoffen spelen een belangrijke rol in de bescherming tegen virussen die een oppervlakkig type van infectie veroorzaken.

- IgD: aangetroffen op de membraan van sommige B lymfocyten, waar het actief is als antigeen-receptor. Deze antistoffen werden tot nog toe alleen aangetoond bij de mens en de kip. Hun functie is onbekend.
- IgE: in zeer lage concentraties aangetroffen in het serum. Het speelt een belangrijke rol bij de immuniteit t.o.v. parasitaire infecties. Daarnaast is het ook de belangrijkste antistof die overgevoeligheidsreacties van het type I veroorzaakt. Het Fc stuk van IgE heeft een zeer hoge affiniteit voor specifieke Fc receptoren op het celoppervlak van mestcellen.

3. Weefselantigenen

Een immuunreactie wordt opgebouwd om vreemde cellen af te stoten. De antigenen waartegen deze immuunrespons gericht is zijn glycoproteïnen die kunnen teruggevonden worden op alle gekernde cellen: histocompatibiliteitsantigenen.

De major histocompatibility antigenen (MHC) van een individu worden overgeërfd via een genencomplex met verschillende loci: klasse I loci en klasse II loci.

Klasse I antigenen worden teruggevonden op praktische alle gekernde cellen. Het potentieel aantal verschillende antigen combinaties is daardoor bijzonder groot.

Klasse II antigenen worden alleen teruggevonden op B lymfocyten, sommige T lymfocyten, macrofagen en macrofaagachtige cellen. Ook hier geldt dat een bepaald individu op alle cellen dezelfde set antigenen bezit.

Genen zullen een invloed hebben op de verworven immuniteit. Sommige histocompatibiliteits antigenen zullen bepaalde antigenen immers beter kunnen presenteren aan het immuun systeem dan andere. Bepaalde individuen reageren dan ook beter tegen bepaalde infecties dan andere: MHC restrictie.

3. De immuunrespons

1. Onderschepping en verwerking van antigenen.

Vreemde antigenen kunnen in een gastheer ofwel extracellulair of wel intracellulair ontstaan. Er zijn vier mogelijke routes voor de verwerking van deze vreemde antigenen.

Route C: extracellulaire antigenen die door de epitheelbarrière glipten worden ofwel lokaal ofwel in lokale lymfeklieren onderschept door cellen van het mononucleair fagocyterend systeem en gefagocyteerd. Perifere APC's die een vreemd Ag opnemen migreren naar de lokale lymfeklieren. Het geheel van de specifieke reacties die in de daaropvolgende dagen en weken zullen plaatsgrijpen, wordt de primaire immuunrespons genoemd.

Na fagocytose wordt het antigeen afgebroken door lysosomale enzymen, maar de antigene determinanten worden gespaard en tot expressie gebracht aan het celoppervlak van de fagocyterende cel. In associatie met MHC klasse II antigenen zullen ze herkend worden door de Th cellen.

Route B: van intracellulair geproduceerd antigenen worden eveneens fragmenten gepresenteerd aan het celoppervlak, maar ditmaal in combinatie met MHC klasse I antigenen. Ze worden herkend door zogenaamde cytotoxische T lymfocyten. Deze worden geactiveerd en zullen een primaire cellulaire immuunrespons tot stand brengen met de hulp van de Th cellen. Ze zullen de lichaamseigen cellen vernietigen die besmet zijn met vreemde antigenen en deze antigenen tot expressie brengen op hun celmembraan.

Voor sommige reacties is het noodzakelijk dat er daarnaast nog een tweede stimulerende factor tot expressie wordt gebracht: co-stimulatie.

Route A: Perifere dendritische cellen zouden na lokale activatie door weefselbeschadiging ook extracellulair opgenomen antigenen kunnen presenteren via MHC klasse I.

2. De cellulaire immuunrespons

Antigenen worden onder verschillende vormen aangeboden aan het immuunsysteem:

- Als T-cel epitoom. Een T-cel epitoom is een gedeelte van het Ag dat gepresenteerd wordt aan T cellen in combinatie met MHC antigenen. T-cel epitopen zijn dus oligopeptiden die door de APC uit het opgenomen antigeen worden geknipt (cryptotoop).
- Als B-cel epitoom. Een B-cel epitoom is een gedeelte van het Ag dat reageert met een antistof. De hulp van T cellen is meestal noodzakelijk voor de opbouw van antistoffen.

T-cel epitopen zijn niet noodzakelijk identisch aan B cel epitopen. Verschillende individuen van een bepaalde diersoort kunnen verschillende gedeelten van een eiwit verwerken als een T-cel epitoom, omdat hun MHC antigenen verschillen.

Cellulaire immuniteit t.o.v. gedenatureerde proteïnen is tegen dezelfde epitopen gericht als de cellulaire immuniteit t.o.v. proteïnen in hun natieve configuratie, omdat alleen gedenatureerde delen van natieve proteïnen worden aangeboden aan de T-cellen. De humorale immuniteit t.o.v. gedenatureerde proteïnen is daarentegen verschillende van de humorale immuniteit t.o.v. proteïnen in hun natieve configuratie.

Vrije antigenen worden niet herkend. Indien T cel antigenen gepresenteerd worden door weefselcellen herkent de T cel deze wel. Alleen APC's kunnen T cellen activeren. Alle receptoren van één T cel zijn identiek. Bij één individu bestaan telkens verschillende T cellen met de gepaste receptoren die op dat specifieke antigen zullen reageren. Functioneel maakt men onderscheid tussen verschillende soorten T cellen.

- T-helper cellen: zijn noodzakelijk voor praktisch alle specifieke immunoreacties van B lymfocyten. Er is nog een onderscheid tussen Th0, Th1 en Th2.
- Cytotoxische T cellen: kunnen vreemde cellen doden.
- T suppressor cellen: kunnen mogelijk de specifieke immunoreactie van B lymfocyten en T lymfocyten afremmen.
- T cellen die vooral voorkomen in het epitheel van de mucosae. Deze zouden vooral bacteriële antigenen herkennen.

a. T helper cellen (CD4+)

Door de binding van een T helper cel aan een APC produceert de laatste IL-1. Onder invloed van IL-1 krijgt de T helper cel IL-2 receptoren en gaat ze IL-2 produceren. Dit IL-2 gaat de groei stimuleren van geactiveerde B en Tc cellen.

Er kunnen verschillende soorten Th cellen voorkomen, met verschillende functies.

- Uit maagdelijke ThP lymfocyten ontstaan Th0 lymfocyten, en daaruit Th cellen. Th0 cellen produceren een combinatie van Th1 en Th2 cytokinen en zijn vooral belangrijk bij de afweer tegen extracellulaire antigenen. Chronisch geactiveerde Th cellen zullen verder differentiëren tot Th1 of Th2 en gaan telkens specifieke cytokinen tot expressie brengen. Door dit verschil in cytokine-secretie patroon zullen Th1 en Th2 cellen elk verschillende cellen van het immuunsysteem stimuleren.
- Th1 lymfocyten secreteren vooral IL-2, TNF β en IFN γ . IFN γ stimuleert macrofagen in hun vermogen bacteriën te doden en stimuleert de productie van IgG isotopen met sterke Fc activerende en complement activerende eigenschappen. Op die manier wordt opsonisatie en fagocytose van microbiële partikels zoals bacteriën sterk bevorderd. Deze cytokinen stimuleren ook ontstekingsreacties en cellulaire immuniteit.
- Th-2 lymfocyten produceren vooral IL-4, 5, 6, en IL-10. Ze zorgen voor een IgE respons en stimuleren eosinofielen en mestcellen. Deze Th2 respons zou vooral belangrijk zijn bij de afweerreacties tegen parasitaire infecties. Ook de vorming van IgM en niet-complement activerende IgG isotypen wordt gestimuleerd. Ontstekingsreacties worden daarentegen geremd.
- Er ontstaan ook zogenaamde Th geheugencellen. Deze spelen een belangrijke rol bij het tot stand komen van de secundaire immuun respons.
- Vermoedelijk bestaan er nog andere typen Th lymfocyten, verantwoordelijk voor de stimulatie van cytotoxische T lymfocyten.

De differentiatie van Th cellen staat onder controle van cytokinen. Daarnaast speelt ook de aard van het antigen en de antigen concentratie een rol.

Th1 en Th2 cytokinen werken elkaar tegen. Daardoor kan een polarisatie van het immuunsysteem ontstaan in of de ene, of de andere richting. De selectie van het type Th dat gestimuleerd wordt, bepaalt de verdedigingsstrategie van de gastheer.

Het is mogelijk dat Th2 cellen een regulerende rol hebben in de immuunrespons.

b. Cytotoxische T cellen (CD8+)

Na contact van een Tc met een APC synthetiseert deze laatste interleukine 1. Dit activeert de cytotoxische T cel nog meer en zet ze aan tot de expressie van interleukine 2 receptoren.

De geactiveerde cytotoxische T cel zal enkel en alleen die vreemde cellen herkennen die dezelfde combinatie vreemde cellen herkennen die dezelfde combinatie vreemd antigen en antigenen van MHC klasse I presenteren. Eén enkele cytotoxische T cel kan verschillende cellen doen afsterven zonder zelf beschadigd te worden.

Het immunologisch apparaat heeft een systeem ontwikkeld om snel een grote hoeveelheid van cytotoxische T cellen te mobiliseren.

Indien een door de APC geactiveerde cytotoxische T cel in contact komt met het IL-2 van een geactiveerde helper T cel gaat dit laatste inwerken op de IL-2 receptoren. Deze inwerking heeft een klonale expansie van de cytotoxische T lymfocyten tot gevolg. Daarnaast ontstaan ook 'geheugen' cytotoxische T cellen, die een grote rol spelen bij de secundaire cellulaire respons.

Cellulaire immuniteit is niet overdraagbaar naar andere individuen met een verschillende MHC configuratie (MHC klasse I restrictie). Humorale immuniteit kan wel overgedragen worden op een ander individu.

Cytotoxische T cellen herkennen ook lichaamsvreemde cellen.

c. Homeostatische regulatie van de cellulaire immuunrespons

Er bestaan mechanismen die ervoor zorgen dat de cellulaire immuunrespons tegen specifieke antigenen niet oneindig doorgaat.

De gastheer gaat bij een tweede contact met hetzelfde antigen echter terug reageren. Daarnaast is het ook mogelijk dat een individu helemaal niet meer reageert op een bepaald antigen: anergie.

Om de tijdelijke stopzetting van de cellulaire respons te verklaren zijn er verschillende mogelijkheden:

- Het bestaan van T suppressor (Ts, nu Tregs) cellen
- Stimulatie van Tc cellen zou een proces initiëren dat automatisch leidt tot de dood van de cel door apoptose. Deze apoptose zou geblokkeerd worden zolang de cel in contact blijft met IL-2.
- Geactiveerde T cellen brengen twee oppervlakte eiwitten tot expressie: Fas en FasL. Niet geactiveerde T cellen brengen alleen Fas tot expressie. Een interactie tussen twee T cellen via Fas en FasL heeft meestal tot gevolg dat beide cellen afsterven door apoptose. Deze kans is bij meer eliminatie van targetcellen groter. Later neemt de antigene stimulatie van de T cellen af. Een deel van de T cellen overleeft dus: memory cellen.

Om een permanente anergie te verklaren zijn er ook verschillende mogelijkheden:

- Geactiveerde T cellen zouden ook onderdrukt kunnen worden doordat ze na de herkenning van het antigen op een antigen presenterende cel geen co-stimulus krijgen van deze cel. T cellen die antigen herkennen en niet gestimuleerd worden zouden geïnactiveerd worden door apoptose.
- Geactiveerde T cellen zouden slechts een beperkt aantal keren kunnen delen. De capaciteit van de T-cel om te delen raakt uitgeput en de Tcel kloon verdwijnt.

d. Lymfokinen

Hoewel lymfokinen alleen vrij gezet worden bij een contact van een Th lymfocyt met een antigen, zijn lymfokine activiteiten niet antigen specifiek. De interactie met de T cel receptor zorgt hier voor de nodige specificiteit. In het algemeen kan gezegd worden dat lymfokinen verschillende celpopulaties beïnvloeden en deze aanzetten tot een gewijzigde activiteit.

Lymfokinen die macrofagen beïnvloeden: MIF: migratie inhibitie factor, CF: chemotactische factor, IFN γ : macrophage arming factor.

Lymfokinen die polymorfonucleaire leukocyten beïnvloeden: chemotactische factoren, LIF: leukocyt inhibitorische factor, IL-2.

Lymfokinen die lymfocyten beïnvloeden: MF: mitogene factor, stimuleert lymfocytdeeling, IL-5: activatie van eosinofielen, isotype switch tot IgA, IFN γ : o.a. B cel differentiatie.

Lymfokinen die weefselcellen beïnvloeden: TNF β : kan cellen lyseren of beschadigen of beschermen tegen virussen, TNF α beschermt eveneens tegen virussen, IFN γ beschermt cellen tegen virale infectie, stimuleert de differentiatie van onrijpe B lymfocyten en zet ze aan tot secretie van antistoffen, activeert sterk de macrofagen.

Antitumorale lymfokinen: TNF α werkt op tumoren, TNF β kan tumorcellen lyseren, IL-2 activeert een specifieke groep cellen tot lymfokine geactiveerde killer cellen, die tumorcellen kunnen vernietigen, alsook grotere parasieten die niet kunnen gefagocytiseerd worden.

e. Primaire en secundaire cellulaire respons

Het hoogtepunt van de primaire respons valt samen met de klonale expansie van cytotoxische T lymfocyten. De cellulaire secundaire respons is sneller en heviger dan de primaire.

3. De humorale immuunrespons = route D

a. De klonale selectie theorie

De antistof bestaat reeds voor het contact met het antigen. Het antigen selecteert de lymfocyten welke de passende antistof dragen en stimuleert ze tot productie en differentiatie. De binding van het antigen op deze cellen doet ze prolifereren en differentiëren tot effector cellen en geheugencellen. Alle antistof moleculen geproduceerd door één lymfocyt zijn gericht tegen één epitoot.

b. De B cel antigeen receptor

B cellen kunnen reageren op een antigeen omdat ze specifieke antigeen receptoren dragen op hun celmembranen.

Alle receptor immunoglobulinen van één B cel zijn identiek.

c. De B cel blast reactie

Binding van het antigeen aan de B cel receptor is niet voldoende voor de noodzakelijke proliferatie of differentiatie tot plasmacellen. De B cel moet het antigeen eerst verwerken zoals een APC. Antigenen worden aangeboden in associatie met antigenen van het MHC klasse II complex. Cytokine receptoren worden tot expressie gebracht. Een tweede voorwaarde voor proliferatie is de hulp van helper T cellen die één van de gepresenteerde determinanten herkennen. Naar aanleiding van het contact zal de Th cel lymfokinen afscheiden die de klonale proliferatie van B cellen tot plasmacellen en geheugencellen zullen in gang zetten.

De plasmacellen die ontstaan bij de primaire immunrespons produceren vooral IgM antistoffen.

Wanneer de immunrespons een tijdje aanhoudt zullen vele B cellen, eveneens afstammelingen van de oorspronkelijke geactiveerde B cel, IgG, IgA of IgE vormen.

Geheugencellen bezitten immunoglobuline receptoren die identiek zijn aan deze van de oorspronkelijke B cel.

De omschakeling van antistoffen van een bepaalde klasse naar een andere klasse grijpt plaats o.v.v. cytokinen, afkomstig van T cellen. Bij een secundaire immunrespons kan er snel een grote hoeveelheid IgG, IgA of IgE gevormd worden.

Hoewel de opbouw van antistoffen tegenover antigenen bijna steeds afhankelijk is van de hulp van T helper cellen, zijn er toch ook enkele antigenen die B cellen kunnen activeren zonder de hulp van T cellen.

Superantigenen zijn antigenen die op een niet antigeen-specifieke manier T cellen kunnen activeren.

d. De primaire humorale respons

Wanneer een gastheer voor het eerst in contact komt met een antigeen worden de eerste antistoffen in het serum aangetroffen na een latente periode van ongeveer 1 week. De concentratie antistoffen in het serum stijgt geleidelijk.

e. De secundaire humorale respons

Wanneer dezelfde gastheer met hetzelfde T cel afhankelijk antigeen voor een tweede maal in contact komt, maanden tot jaren na de primaire respons, dan volgt er een snellere respons, worden meer antistoffen gevormd en verdwijnen de antistoffen nadien minder snel. Deze booster reactie kan niet steeds herhaald worden. Indien nog antistoffen aanwezig zijn bij een hernieuwde antigeen-presentatie, kan de concentratie antistoffen tijdelijk dalen door de vorming van antigeen-antistof complexen. Bij een primaire immunrespons ontstaan eerst en vnl. IgM antistoffen. Bij een secundaire respons ontstaat vnl. IgG.

Antistoffen die bij een secundaire immunrespons geproduceerd worden, hebben ook een hogere affiniteit voor het antigeen.

De B cellen die deze antistoffen met de hoogste affiniteit dragen zijn het meest gevoelig voor activatie, zodat de resulterende geproduceerde antistoffen ook een hogere affiniteit bezitten. T cel onafhankelijke antigenen induceren bij een secundaire immunrespons een reactie die gelijk is aan de primaire.

f. De effecten van antistoffen

Antistoffen bevorderen op vele manieren de eliminatie van zowel extracellulaire antigenen als van cellen met vreemde antigenen.

4. Controle van de immunrespons

De cellulaire en humorale respons zouden grote schade kunnen veroorzaken indien er geen controle mechanismen zouden zijn.

a. Controle via het antigeen

De meeste immunreacties worden slechts in stand gehouden zolang er antigeen aanwezig is.

b. Controle via antistoffen.

Twee soorten van negatieve feedback werden geobserveerd

- Specifieke antistoffen, gericht tegen een bepaald antigen, kunnen de verdere productie van antistoffen tegenover hetzelfde antigen blokkeren
- Grote concentraties van een bepaalde immunoglobuline klasse blokkeren de verdere synthese van dezelfde klasse

Om deze fenomenen te verklaren bestaan er verschillende theorieën:

- Geactiveerde Fc fragmenten van antigen-antistof complexen zouden gaan vastzitten op de Fc receptoren van B cellen en de activiteit van deze cellen daardoor stilleggen.
- T suppressor cellen kunnen geactiveerd worden door de Fc fragmenten van immuuncomplexen
- Er kunnen anti-antistoffen ontstaan
- Antistof productie zou eveneens kunnen onderdrukt worden door het selectie doden van de geactiveerde B cellen.

c. Controle via weefselantigenen

Het in stand houden van de immunorespons is afhankelijk van de continue aanwezigheid van antigen en de continue aanwezigheid van de weefseltransplantatie antigenen.

d. Controle via T suppressor celen

De afname van immunocompetentie bij toenemende leeftijd wordt toegeschreven aan het verdwijnen van memory cellen, en het feit dat ze niet terug kunnen vervangen worden door naïeve T cellen aangezien de thymus volledig inactief is.

Hoofdstuk 5: tolerantie

Tolerantie is het fenomeen waarbij een dier niet zal reageren op één of meer specifieke antigenen.

1. Tolerantie t.o.v. lichaamseigen antigenen

Immunocompetentie ontwikkelt zich volgens een vast patroon gedurende de foetale fase. Eerst wordt de thymus gevormd, later de secundaire lymfoïede organen. Immuncellen ontstaan in het beenmerg vanuit stamcellen. T-cellen vanuit het beenmerg migreren naar de thymus, waar een selectie gemaakt wordt van diegene die reageren met de juiste antigenen. De andere worden vernietigd. Ook de onrijpe B cellen in het beenmerg maken een gelijkaardig proces door.

In de thymus zelf worden ongewenste T lymfocyten geëlimineerd door positieve en negatieve selectie: centrale tolerantie. Vooreerst worden die cellen geëlimineerd die niet reageren met lichaamseigen MHC antigenen. De cellen die de combinatie MHC en lichaamseigen Ag herkennen sterven af.

Periferere tolerantie staat voor rijpe T cellen die anergisch worden omdat ze niet de juiste combinatie van signalen krijgen bij de binding op een APC.

Zowel lichaamseigen als lichaamsvreemde antigenen induceren immuniteit of tolerantie, afhankelijk van de aanwezigheid van 2 signalen op de APC die de T cel stimuleren.

De overgang tussen de (centrale) tolerantiefase en de immunorespons is afhankelijk van de diersoort. Bij dieren die een infectie doormaken vóór de overgang van tolerantie naar reactie, zal deze infectie dikwijls aanleiding geven tot tolerantie indien de foetus overleeft.

2. Tolerantie t.o.v. vreemde antigenen

Infectie van vreemde antigenen zonder adjuvantia kan tolerantie induceren.

De orale opname van voedsel induceert geen immunorespons.

- Oplosbare voedingsstoffen induceren immunotolerantie wegens de afwezigheid van een tweede signaal op APC's
- Bij orale vaccinatie met niet-levende organismen moet een adjuvans worden toegevoegd om een respons te induceren.

Een antigen zonder adjuvans kan theoretisch gebruikt worden om een ongewenste immunorespons te vermijden of verminderen: orale tolerantie inductie.

Het twee-signalen model is vrij complex

- De dosis van het antigen speelt ook een belangrijke rol
- Bij gelijke dosis zou de verhouding tussen T cellen en Ag bepalend kunnen zijn
- Perifere tolerantie zou in sommige gevallen berusten op een inductie van Th2 cellen die een efficiënte Th1 reactie zouden onderdrukken.

3. Tolerantie t.o.v. tumoren

Tumorcellen kunnen antigenen tot expressie brengen die niet voorkomen op normale cellen. Toch ontstaat hierdoor niet steeds een cellulaire immuniteit.

4. Tolerantie t.o.v. transplantatie weefsels

- Autograft - Een graft getransplanteerd van een individu op hetzelfde individu
 - Syngraft - Van een individu op een genetisch identiek individu.
 - Allograft - Van een individu op een verschillend individu van dezelfde species
 - Xenograft - Van een individu op een verschillend individu van een andere species
- Het immuunsysteem van de graft-acceptor reageert vooral op de combinatie vreemde MHC + eigen Ag.

Hoofdstuk 6: immuniteit van foeti en neonati

1. Immunocompetentie

Lymfeklieren en milt zijn secundaire lymfoïede organen, waar de eigenlijke immuun respons start. Het vermogen om een specifieke humorale en cellulaire immuunrespons op te bouwen neemt geleidelijk toe.

Een immuunrespons van een pasgeboren dier is steeds een primaire respons. Neonati verkrijgen immunologische assistentie onder de vorm van passieve, maternale immuniteit.

2. Diaplacentaire maternale immuniteit

De placenta barrière tussen de bloedcirculatie van moeder en foetus bepaalt of er al of niet antistoffen kunnen overgaan van moeder naar foetus.

Bij de primaten bestaat de placenta barrière uit slechts 3 cellagen. Maternale IgG antistoffen kunnen de foetale bloedbaan bereiken.

Bij honden en katten bestaat de placenta barrière uit 4 cellagen. De placentabarrière bij grote huisdieren bestaat uit 5 tot 6 cellagen.

IgM antistoffen kunnen echter wel gemaakt worden door de foetus zelf. Het vermogen om IgG antistoffen te vormen ontstaat slechts in een latere foetale fase.

In het serum van gezoogde neonati vindt men naast IgM ook IgG en IgA, die afkomstig zijn van het colostrum.

3. Colostrale maternale immuniteit

Het colostrum bestaat voornamelijk uit proteïnen. De concentratie antistoffen in het colostrum is veel hoger dan deze van het maternale bloed.

De colostrale antistoffen komen in de darm van het jonge dier en worden daar geabsorbeerd, althans gedurende de eerste 24 uur na de geboorte (de permeabiliteit neemt zeer snel af voor de antistoffen). De duur van de aanwezigheid van de antistoffen is afhankelijk van de stevigheid van de immuniteit van het moederdier en de hoeveelheid opgenomen colostrum.

4. Lactogene maternale immuniteit

In de melk komen naast andere proteïnen ook Ig voor. Het belangrijkste Ig aanwezig in de melk verschilt van diersoort tot diersoort:

Bij herkauwers is het IgG1. Bij niet herkauwende huisdieren wordt het IgG in het colostrum snel vervangen door lokaal geproduceerd IgA.

De lactogene maternale immuniteit is vooral belangrijk als bescherming tegen intestinale infecties, zolang het jonge dier regelmatig melk opneemt.

5. De immuunrespons bij dieren met maternale immuniteit

Bij normale volwassen dieren wordt de antistoffentiter in het bloed geregeld door een negatief 'feedback' systeem. Naast de algemene inhibitie van de Ig synthese gedurende de eerste levensweken inhiberen specifieke maternale antistoffen ook de opbouw van een immuunrespons tegenover bepaalde antigenen.

6. Cellulaire maternale immuniteit

Er bestaan aanwijzingen dat ook cellulaire immuniteit via de melk onder bepaalde omstandigheden zou overgezet kunnen worden op het jonge dier.

Deze transfer is ook van weinig belang: slechts een deel van de weefseltransplantatie antigenen van het jong stemmen overeen met die van de moeder.

Hoofdstuk 7: mucosale immuniteit

De mucosae vormen de belangrijkste intredepoot voor vele pathogenen. Men kan het immuunsysteem onderverdelen in een systematisch en een mucosaal deel. Dit laatste omvat alle lymfoïede weefsels ter hoogte van de mucosae en de lokale drainerende lymfeklieren.

1. Antigen presentatie in de darm

Micro-organismen in voedsel van orale opname worden gefagocytiseerd door gespecialiseerde cellen die boven de Peyerse platen liggen.

2. Het globale mucosale immuunsysteem

Selectieve herverdeling en migratie van B cellen leidde tot het concept van een globaal mucosaal immuunsysteem. Volgens dit concept vindt communicatie plaats tussen verschillende mucosale lymfoïede weefsels.

Ook T-cellen en memory cellen zouden via een gelijkaardig mechanisme herverdeeld worden. De selectieve migratie van lymfocyten kan verklaard worden doordat op deze lymfocyten verschillende receptoren voorkomen die bepalen of de cellen de postcapillaire venulen herkennen die voorkomen op specifieke plaatsen.

Een tweede manier waarop mucosale immuniteit verspreid wordt over de mucosae is het transport van IgA. Dit komt gedeeltelijk in het bloed terecht en zo in andere delen van het lichaam.

3. Locale cellulaire immuniteit

Cel-gemedieerde cytotoxiciteit, ADCC en NK activiteit werden reeds beschreven in de mucosae van mens en dier. Inductie van cellulaire immuniteit in de darm kan ook leiden tot cellulaire immuniteit ter hoogte van de andere mucosae.

4. Mucosale vaccinatie

De beste resultaten worden bekomen met levend verzwakte agentia die lokaal vermenigvuldigen en dus de natuurlijke infectie zeer goed nabootsen. Het toedienen van een mengsel van niet-levende organismen induceert anergie of immuniteit.

Hoofdstuk 8: Immuniteit bij virale infecties

De virusspecies, de diersoort en de pathogenese en het stadium van de infectie bepalen welke immunologische mechanismen een rol spelen bij de verdediging van de gastheer.

1. Natuurlijke weerstand

IFN productie resulteert in de inhibitie van proteïnesynthese, met enige selectiviteit voor virale proteïnen. Ook celdelingen kunnen geremd worden. De antivirale efficaciteit van interferon werd aangetoond bij muizen, behandeld met anti-IFN antistoffen.

De activiteit van NK cellen is wel belangrijk. De activiteit van NK cellen wordt sterk gestimuleerd door interferon en door interleukine 2.

2. Humorale immuniteit

Virussen zijn over het algemeen goede antigenen. Er komt na vermeerdering voldoende antigenen beschikbaar om het immuunapparaat te stimuleren. Zowel inwendige als uitwendige antigenen komen vrij, en tegen beide zullen antistoffen gevormd worden.

Antistoffen kunnen alleen binden aan extracellulaire antigenen.

Neutraliserende antistoffen binden op het virus en zullen verhinderen dat het zich nog kan vermenigvuldigen. Complement bindende antistoffen binden eveneens op virus, activeren het complement en kunnen zo virolyse veroorzaken.

Niet neutraliserende en niet complementbindende antistoffen kunnen wel op virussen binden en aldus de fagocytose van de virale partikels vergemakkelijken maar zijn minder belangrijk.

De antistoffen die het eerst na een virale infectie gevormd worden zijn van het IgM type. De IgG en IgA antistoffen worden later gevormd.

De kinetiek van de antistoffen opbouw en afbraak hangt ook af van de pathogenese van de virale infectie.

Bij vaccinatie tegenover een virus dat een oppervlakkig type van infectie veroorzaakt zal het vooral de bedoeling zijn lokale IgA antistoffen op te wekken.

Bij een algemeen type van infectie zijn de antistoffen die gevormd worden vooral van het IgG type in het serum en ook wel in lichte mate van het IgA type.

In het algemeen blijven de IgG antistoffen, in afwezigheid van herinfectie, verschillende jaren in het serum, terwijl lokale IgA antistoffen slechts enkele maanden tot max 1 jaar aantoonbaar zijn.

Een levenslange immuniteit is niet het geval.

Er kan wel aantasting van de foetus voorkomen in sommige gevallen, ondanks de aanwezigheid van humorale immuniteit.

Antistoffen hebben niet alleen gunstige effecten op het verloop van een virale infectie.

3. Cellulaire immuniteit

Het is waarschijnlijk zo dat de cellulaire immuniteit belangrijker is dan de humorale immuniteit bij de controle van natuurlijke virale infecties. In het algemeen kan echter wel gesteld worden dat humorale en cellulaire immuniteit elkaar goed aanvullen.

De cellulaire immuniteit kan alleen besmette cellen elimineren.

Hoofdstuk 9: immuniteit bij bacteriële infecties

Immuniteit tegenover bacteriën is steeds een combinatie van humorale en cellulaire immuniteit. Bij lokale immuniteit speelt het lokaal lymfoïd weefsel een belangrijke rol: SALT + MALT (GALT + BALT)

Bij de systemische immuniteit zijn voornamelijk de milt, de lymfeknopen, het bloed en de lymfe betrokken.

1. immuniteit tegenover exotoxigene bacteriën

Naarmate exotoxinen belangrijker zijn in de pathogenese van een infectie, zijn toxineutraliserende antistoffen ook belangrijker.

Een typisch voorbeeld van exotoxigene bacterie is *Clostridium tetani*. Het belangrijkste exotoxine hier is het tetanospasmine. Dit toxine komt vrij na lyse van de kiem en werkt in op de ventrale hoorn van het ruggenmerg en ter hoogte van de hersenstam.

De kiem kan enkel vegetatief worden en vermeerderen bij voldoende lage zuurstofspanning. *C. tetani* is niet invasief en vermeerdering beperkt zich tot een wonde. Ter hoogte van de wonde wordt het tetanospasmine gevormd.

Een efficiënte manier om tetanus te voorkomen is vaccinatie. Toxineutraliserende antistoffen kunnen nu het exotoxine onderscheppen en beschermen op die manier tegenover ziekte.

Niet gevaccineerde dieren die blootstaan aan een verhoogd risico op tetanus kan men passief beschermen door het inspuiten van antitetanusserum.

2. Immuniteit tegenover obligaate extracellulaire bacteriën

De nadruk ligt hier op de humorale immuniteit.

Pathogene bacteriën kunnen specifieke afweer omzeilen en kunnen daarna enkel vernietigd worden door het specifieke afweersysteem. Een aantal belangrijke virulentiefactoren en de manier waarop de gastheer hier tegenover reageert zijn hier uitgetzet:

Virulentiefactor	Afweer van de gastheer
Fe chelator en/of receptor	Antistof tegen de receptor
Anti-fagocytose structuur	As die opsoniseert
Geen complement activatie via alternatieve weg	As die complement activeren (klassieke weg)
Anti-complement structuur	As tegen celwand antigenen
Anti-complement structuur	As die agglutineren (= samenklonteren)
Anti-complement structuur	As die precipiteren (= vaste stof doen bezinken)
Adhesiefactoren	As tegen adhesiefactoren

3. Immuniteit tegenover facultatief intracellulaire bacteriën

De nadruk ligt hier op de cellulaire immuniteit. Na fagocytose door macrofagen en neutrofielen is het mogelijk dat ze niet vernietigd worden. Ze kunnen zelf vermeerderen in deze cellen. Enkel wanneer ze vrijkomen uit de fagocyten staan de kiemen bloot aan de humorale afweer. Sommige bacteriën weerstaan aan de zuurstofradicalen en lysosomale enzymen van macrofagen en neutrofielen. Andere bacteriën verhinderen de fusie tussen fagosoom en lysosoom. Een andere manier om te overleven in macrofagen is ontsnapping na fagocytose uit het fagosoom.

Bepaalde bacteriële proteïnen kunnen verwerkt worden door de macrofaag tot kleinere peptiden. Deze peptiden worden tot expressie gebracht aan het oppervlakte van de macrofaag. Zo ontstaan uiteindelijk populaties cytotoxische en lymfokine-producerende T lymfocyten met receptoren voor de bacteriële antigenen.

De cytotoxische T lymfocyten kunnen cellen vernietigen die aan hun oppervlakte 'verwerkt' bacterieel antigen bevatten, in associatie met MHC I moleculen.

De T lymfocyten die de capaciteit hebben om lymfokinen te produceren stellen deze stoffen vrij na contact met 'verwerkte' bacteriële antigenen in associatie met MHC II. Sommige van deze lymfokinen werken in op macrofagen. Geactiveerde macrofagen kunnen de bacteriën wel vernietigen.

a) Gunstige effecten

Macrofagen-activatie kan leiden tot het vernietigen van de kiem. Lyse van geïnfecteerde cellen leidt tot het vrijkomen van de kiemen uit deze cel.

Kenmerkend voor infecties met facultatief intracellulaire bacteriën is evenwel dat bij sommige dieren niet alle bacteriën vernietigd worden. Er ontstaan kiemdragers of 'carriers'. Indien de cellulaire immuniteit onderdrukt wordt kan de kiem terug opflakkeren, wat leidt tot uitscheiding.

b) *Ongunstige effecten*

De cellulair reactie van de gastheer kan bijdragen tot het ontstaan van letsels: bindweefselwoekering, granuloma's, fibrose.

Granulomavorming dient beschouwd te worden als een poging van de gastheer om bacteriën die niet volledig onder controle te krijgen zijn, te isoleren en te beletten dat ze uitzaaien naar de rest van het lichaam.

Macrofagen activatie gaat ook gepaard met vrijstelling van toxische metabolieten en zuurstofradicalen. Cytotoxische T lymfocyten veroorzaken lyse van geïnfecteerde cellen.

Kenmerkend voor de opbouw van cellulair immuniteit is dat ook een overgevoelighedsreactie van het uitgestelde type opgebouwd wordt. Een typisch voorbeeld van een dergelijke reactie is de tuberculine reactie. Als voorbeeld kan de tuberculine-test bij het rund aangehaald worden. Met *M. bovis* worden runderen intradermaal ingespoten. Een positieve reactie uit zich door een zwelling ter hoogte van de plaats van intradermale toediening en wijst op een recente infectie.

Hoofdstuk 10: immuniteit bij parasitaire infecties

Ook immuniteit tegenover parasieten is meestal een combinatie van humorale en cellulair immuniteit. In de verschillende ontwikkelingsstadia van parasitaire wormen worden soms verschillende antigenen tot expressie gebracht.

Parasieten zijn significant grotere infectieuze agentia dan bacteriën en virussen. Ze dragen veel meer antigenen.

Parasitaire infecties zijn dikwijls chronische infecties die leiden tot verhoogde immunoglobuline concentraties en de vorming van immunocomplexen.

Cellulaire immuniteit is vooral effectief voor intracellulaire parasieten, antistoffen eerder tegen extracellulaire parasieten.

Bloedparasieten worden opgeruimd door lyse en/of fagocytose. Grotere extracellulaire parasieten worden vooral aangevallen door geactiveerde macrofagen en eosinofielen (in gang gezet door cytokinen).

Indien de parasiet niet kan onschadelijk gemaakt worden, wordt hij ingekapseld.

Darmparasieten kunnen door verworven immuniteit soms verdreven worden.

Hoofdstuk 11: afweerreacties van de micro-organismen

1. Natuurlijke en verworven weerstand

I. Vermenigvuldiging op verborgen plaatsen

- Intracellulair vermenigvuldigende micro-organismen worden minder gemakkelijk opgespoord
- Sommige parasieten worden tegen de gastheer beschermd door de vorming van een cyste
- Micro-organismen die vermenigvuldigen op de huid zijn praktisch onbereikbaar voor lymfocyten

II. Resistentie tegen complement activatie

- Omgeving door een polysaccharide kapsel
- Afstoting van gebonden complement factoren

III. Beletten van fagocytose

- Fagocyten doden
- Contact met fagocyten beletten
- Opsonatie vermijden
- Fusie van fagosomen met lysosomen verhinderen
- Synthese van inhibitoren

2. Natuurlijke en verworven immuniteit

Het is veel moeilijker voor een micro-organisme om te ontsnappen aan specifieke immuniteit.

a) *Antigene variatie*

Antigene variatie is vooral een eigenschap van die micro-organismen die kortstondige lokale infecties veroorzaken.

Antigene variatie kan ontstaan door mutaties, recombinaties of 'gene switching'. 'Escape mutanten' zijn eigenlijk alleen belangrijk bij de humorale immuniteit.

- b) *Camoufleren van antigenen*
 - Virussen nemen gastheer-specifieke antigenen op in hun kapsel, zodat lymfocyten ze niet als vreemde indringers kunnen herkennen
 - Anderen hebben antigenen die erg goed lijken op antigenen van de gastheer
- c) *Tolerantie*

Dit fenomeen ontstaat door vroegtijdige embryonale infecties of door de aanwezigheid van zeer grote hoeveelheden antigen-antistof complexen in het bloed.
- d) *Productie van Fc receptoren*

Sommige micro-organismen produceren Fc receptoren, die aspecifiek antistoffen absorberen.
- e) *Immunosuppressie*
 - Rechtsreeks de cellen van het immuunsysteem aanvallen en doden
 - Immunosuppressieve stoffen secreteren
 - Antigen produceren die het immuunsysteem op een aspecifieke manier stimuleren = super Ag

Hoofdstuk 12: allergische reacties en auto-immuunziekten

Allergische reacties kunnen plaatsgrijpen wanneer een gesensibiliseerd individu terug in contact komt met hetzelfde antigen.

Bij allergische reacties is het vreemde antigen op zichzelf onschadelijk. Bij auto-immuunziekten is de immuunrespons gericht tegen lichaamseigen antigenen.

Sommige hypersensitiviteits reacties ontstaan vrijwel onmiddellijk na het contact met het antigen (immediate type), andere ontstaan na 1 tot 2 dagen (delayed type).

1. Type I reacties

Type I overgevoeligheidsreacties ontstaan door tussenkomst van IgE. De IgE respons ontstaat wanneer bepaalde antigenen doorheen de mucosa naar de submucosa geresorbeerd worden.

De ernst van de symptomen die ontstaan bij deze allergische reactie variëren. In de meest ernstige gevallen kan het individu in een zogenaamde anafylactische shock gaan. De hoeveelheid vrijgestelde histamine/serotonine/leukotriënen is dan zodanig groot dat een fatale bloeddrukdaling ontstaat.

2. Type II reacties

Type II overgevoeligheidsreacties ontstaan door tussenkomst van IgG. De antigenen waarmee dit IgG reageert zijn geassocieerd met membranen. De meest belangrijke vorm van deze reactie is de neonatale hemolytische anemie. Er ontstaan hierbij antistoffen bij de moeder tegen de antigenen van de bloedcellen van de foetus. Deze antistoffen kunnen de bloedbaan bereiken wanneer het veulen colostrum opneemt.

3. Type III reacties

Type III overgevoeligheidsreacties ontstaan door tussenkomst van IgG. Er worden immuuncomplexen gegenereerd en complement geactiveerd.

Lokale overgevoeligheidsreacties van het type III treden op wanneer een hoge concentratie antigen intradermaal wordt ingespoten bij een hyperimmuun dier. De lokale immuuncomplexen die aldus ontstaan trekken neutrofielen aan, die deze immuuncomplexen zullen proberen te fagocyteren. Hierbij komen hydrolytische enzymen vrij die de pathologie veroorzaken.

Natuurlijk voorkomende reacties zijn allergische stafylococcale infectie bij de hond en allergische pneumonitis bij het rund (door vochtig hooi).

Reacties veroorzaken vasculitis en glomerulonefritis. Acute serumziekte treedt op bij dieren die een vrij groot volume serum kregen van een ander dier.

4. Type IV reacties

Type IV overgevoeligheidsreacties ontstaan door tussenkomst van gesensibiliseerde T lymfocyten. Bepaalde proteïnen van insecten en bepaalde metalen kunnen type IV reacties veroorzaken. Hierbij ontstaat dermatitis.

Het klassieke voorbeeld van een type IV reactie is de tuberculine test. Er ontstaat een karakteristieke zwelling bij een positieve uitslag, die wordt veroorzaakt door inflammatoire Th cellen die het antigen herkennen op APC's en cytokinen vrijzetten die de lokale reacties veroorzaken.