



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Aviära mastceller samt deras roll vid virussjukdomarna Infektiös bursit och Newcastlesjuka.

Vanja Hårdemark



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 21

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Aviära mastceller samt deras roll vid virussjukdomarna Infektiös bursit och Newcastlesjuka.

Avian mast cells and their role in Infectious bursal disease and Newcastle disease.

Vanja Hårdemark

Handledare:

Gunnar Pejler, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi.

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Joe Valbuena, United States Department of Agriculture, via Wikimedia Commons

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 21
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: mastceller, fåglar, aviära mastceller, infektiös bursit, newcastlesjuka

Key words: mast cells, birds, avian mast cells. Infectious bursal disease, Newcastle disease

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	1
INLEDNING.....	1
MATERIAL OCH METODER	2
LITTERATURÖVERSIKT.....	2
Mastceller	2
<i>Funktion</i>	2
<i>Utveckling</i>	2
<i>Receptorer och aktivering</i>	3
<i>Mastcellernas roll i immunförsvaret</i>	3
<i>Mastceller och virus</i>	3
Fåglar	4
<i>Immunsystem</i>	4
<i>Antikroppar</i>	5
<i>Aviära mastceller</i>	5
Infektiös bursit	6
<i>Bakgrundsfakta</i>	6
<i>Mastceller och Infektiös bursit</i>	7
Newcastlesjuka	7
<i>Bakgrundsfakta</i>	7
<i>Mastceller och Newcastlesjuka</i>	8
DISKUSSION	8
REFERENSLISTA.....	10

SAMMANFATTNING

Mastceller har visat sig vara viktiga celler i immunförsvaret bland annat vid infektioner med parasiter, bakterier och virus. Huvuddelen av mastcellsforskningen som kommit fram till detta har gjorts med däggdjur som modell- och måldjur. Många likheter finns mellan fåglars och däggdjurs immunsystem men några viktiga olikheter förekommer både anatomiskt, på cellnivå, receptornivå och molekylär nivå. Detta väcker frågor om mastcellerna har exakt samma funktion hos fåglar som de har hos däggdjur. Slemhinneskadorna som uppstår hos fåglar infekterade med de två virussjukdomarna Newcastle'sjuka och Infektiös bursit har visat sig till stor del bero på mastcellsaktivering. Premedicinering med mastcellsstabilisatorn ketitofen innan infektion med respektive virus ger minskade mängder aktiverade mastceller i de infekterade vävnaderna och som en konsekvens av detta även minskade skador.

SUMMARY

Mast cells are important sentinel cells of the immune system and play essential roles as mediators of the innate and adaptive immunity during infections with bacteria, parasites and viruses. The research that has led to these conclusions has been focused on mammals and their diseases. Many similarities can be seen between mammals and birds in regard to their immune system but a few differences are important to consider. There are anatomical- as well as cellular- and molecular differences implying that mast cells may not have exactly the same functions in birds as they have in mammals. Mast cell activation by two important viruses that infect poultry is one of the causes of the mucosal injuries seen in birds' intestines (Newcastle disease virus and Infectious bursal disease virus). If treated orally with a mast cell stabilizer before infection, less severe injuries and fewer activated mast cells were seen in the afflicted tissues.

INLEDNING

En celltyp som enbart förknippas med allergiska reaktioner skulle knappast finnas bevarad genom evolutionen ända från ryggradslösa djur till däggdjuren. De senare årens mastcellsforskning har till stor del ägnat sig åt att förklara och förstå denna mångfacetterade cells egenskaper utöver dess väl etablerade roll. Det har blivit klart att mastcellerna deltar i betydligt fler sjukdomar men också vid kroppens försvar mot patogener såsom virus, parasiter och bakterier.

Fåglar och däggdjur avvek evolutionärt från varandra för ca 300 miljoner år sedan och har sedan dess utvecklats åt olika håll. Det är därför troligt att man kommer att finna vissa skillnader även hos mastcellerna och deras roll i immunförsvaret. Mastcellsforskningen hos fågel är fortfarande ganska begränsad och majoriteten av forskningen har fokuserat på kyckling. Syftet med detta arbete har därför varit att belysa mastcellernas roll i framförallt det nativa immunförsvaret samt att försöka förstå vilka skillnader och likheter som föreligger mellan fåglars och däggdjurs immunförsvaret, tillika mastceller. Mastceller har setts vara involverade i virussjukdomarna Newcastle'sjuka och Infektiös bursit. Det är två ekonomiskt mycket viktiga sjukdomar som drabbar fjäderfä över hela världen. I arbetets senare del sammanställs de studier som gjorts kring mastceller och Newcastle'sjuka respektive Infektiös bursit samt de eventuella behandlingsmöjligheter denna nya kunskap skulle kunna innebära.

MATERIAL OCH METODER

Sökningar i databaserna framförallt Pubmed men också Web of science på: Mast cells, Mast cells AND Infection, Mast cells AND Virus, Birds AND Mast cells, Birds AND immune system, Birds AND IgY, Birds AND Mast cells AND Ultrastructure, Birds AND Anaphylaxis AND Mast Cells, Mast Cells AND IBDV, Mast cells AND Newcastle disease AND Birds. De flesta artiklarna har jag kunnat komma åt via biblioteket på Sveriges Lantbruksuniversitet.

Eva Wattring som är immunolog på SLU och bland annat arbetat med att försöka utveckla vaccin mot koccidios har också skickat en del artiklar om hönsimmunologi och mastceller.

LITTERATURÖVERSIKT

Mastceller

Funktion

Mastcellerna finns vitt spridda i kroppens vävnader, framförallt i anslutning till ytor som är exponerade för den exogena miljön, exempelvis huden, slemhinnor i luftvägar och mag-tarmkanalen och kärlväggar. Här har de en viktig roll i att känna igen patogener och andra tecken på infektion. Mastcellerna och deras produkter har tidigare mest varit kända i samband med astma och allergi där de bidrar till skadliga inflammatoriska processer i värdjurets vävnad och ibland till och med orsakar anafylaxi (Abraham and St John 2010). Mastcellerna är dock nödvändiga för värdjuret vilket kan anas genom att de är bevarade genom evolutionen i många olika arter, i ryggradslösa djur till däggdjur.

Många olika arbeten stödjer idag teorierna kring mastcellernas roll att kontrollera och påverka en mängd patogena infektioner orsakade av parasiter, bakterier och förmodligen också virus. (Abraham and St John 2010). Mastceller kan bilda en mängd olika mediatorer, både preformerade såsom proteaser och histamin samt de novo-syntetiserade cytokiner, kemokiner och eikosanoider (Shea-Donohue et al. 2010). Med bakgrund i detta förstår man idag att mastcellerna inte bara fungerar som en celltyp i det nativa immunförsvaret, utan också som en länk mellan det nativa och adaptiva immunförsvaret (Abraham and St John 2010).

Utveckling

Mastcellerna stammar från hematopoetiska stamceller i benmärgen som cirkulerar i blodet och först efter att de gått ut i vävnaden differentierar till mogna celler. De är långlivade celler som kan överleva i månader eller år, och trots att de är fullt utmognade kan de återgå in i cellcykeln och proliferera vid vissa stimuli (Galli and Tsai 2010, Abraham and St John 2010). Mastcellerna påverkas av genetiska faktorer och den mikromiljö som de hamnar i efter att ha lämnat blodomloppet. De lokala förutsättningarna i vävnaden påverkar cellernas proliferation, rekrytering, överlevnad och fenotypisk utmognad.

Stamcellsfaktor (också känd som Kit ligand) är den viktigaste överlevnads- och utvecklingsfaktorn för mastceller men många andra tillväxsfaktorer, cytokiner och kemokiner kan också påverka deras fenotyp och proliferation. Mastcellernas fenotyp varierar med

species, anatomisk lokalisering, individuella genetiska skillnader samt systemiska eller lokala fluktuationer i nivåer av faktorer som påverkar cellerna. Mastcellernas utmognad påverkar vilka typer av stimulans som kan aktivera dem, förmågan att lagra och producera olika sekretoriska produkter, och omfattningen av det sekretoriska svaret till specifika stimuli (Galli and Tsai 2010).

Receptorer och aktivering

Mastcellen innehar flera olika roller i immunförsvaret och det finns därför flera olika sätt som en mastcell kan aktiveras. I det tidiga stadiet av en infektion ska mastcellen först känna igen en patogen infektion. Detta sker genom mastcellens olika Toll-liknande receptorer (TLRs) vilka aktiveras när de binder patogenassocierade molekyllära mönster (PAMPs) Mastcellen har flera olika TLRs och beroende på vilken PAMP som binder in kan responsen hos mastcellen variera, till exempel kan den enbart bestå i cytokinproduktion (utan att man ser degranulering) eller både degranulering och cytokinproduktion (Abraham and St John 2010).

Mastcellerna kan också via sina Fc-receptorer binda patogenspecifika antikroppar som sedan, när de i sin tur binder antigen, aktiverar cellerna. Mastceller uttrycker flera Fc-receptorer och kan både binda IgG och IgE. När antikropparna binder antigenet sker en korslänkning mellan antikroppar bundna till receptorer vilket i de flesta fall leder till degranulering. Fenomenet är väl studerat i astma- och allergimodeller, framförallt vad gäller antigen-IgE-kopplad aktivering (Abraham and St John 2010, Galli and Tsai 2010). Mastcellerna kan också degranulera som respons mot olika patogenassocierade substanser, exempelvis getinggift och myggsaliv. Olika endogena peptider såsom neurotensin, endothelin och komplementfaktorer kan också aktivera mastceller. Mastcellerna kan dessutom verka som antigenpresenterande celler till T-celler via MHC I och MHC II (Galli and Tsai 2010).

Mastcellernas roll i immunförsvaret

Mastcellerna kan utsöndra ämnen både via degranulering, vilket sker snabbt, men de kan också syntetisera en mängd cytokiner de novo, bland annat TNF och IL-4. Responsen till patogenerna kan alltså ske i två faser. Mastcellerna kan också nyttillverka sina granula med ändrat innehåll som svar på inflammatoriska signaler. Deras långa livslängd samt förmåga att byta profil i respons till olika stimuli gör dem till unika celler i det nativa immunförsvaret (Abraham and St John 2010). Viktiga cytokiner som kan utsöndras av mastceller är de proinflammatoriska TNF, IL-4 och IL-13 samt antiinflammatoriska IL-10 (Galli and Tsai 2010).

Mastceller och virus

Det finns bevis för att mastceller deltar i immunförsvaret mot vissa virus, men det är inte helt klart vilken deras specifika roll vid dessa tillstånd är. Mastceller hos gnagare och människa har setts uttrycka TLRs som kan binda av virus-RNA och ge som följd att mastcellen utsöndrar olika kemokiner och cytokiner, vilka i sin tur kan bidra positivt till försvaret mot virus genom att t.ex. öka den vaskulära permeabiliteten samt stimulera rekryteringen av andra immunförsvarsceller till infektionsplatsen. Det finns också studier som påvisat att mastcellsaktivering vid virussjukdomar, via Fc-receptorer och TLR, ger cytokinproduktion som påverkar luftvägarna hos värdjuret negativt. Denna typ av mastcellsaktivering antyder

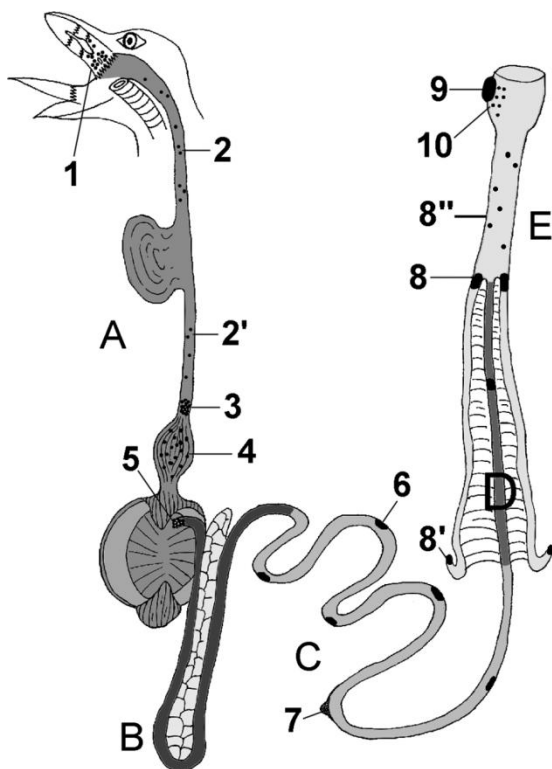
således mekanismer genom vilka virusinfektioner kan förvärra atopisk astma och andra mastcellskopplade sjukdomstillstånd (Galli and Tsai 2010).

Vissa virus såsom adenovirus och denguevirus kan infektera mastceller via deras Fc-receptorer för IgG och ger vid infektion upphov till att mastcellerna utsöndrar specifika cytokinprofiler, ofta utan tecken på degranulering (Dawicki and Marshall 2007). HIV-virus kan också infektera mastceller och humana mastceller verkar kunna fungera som en reservoar för virus under latenta infektionsperioder. När cellerna sedan aktiveras via vissa TLRs börjar viruset replikera igen (Galli and Tsai 2010, Dawicki and Marshall 2007).

Fåglar

Immunsystem

Fåglars immunsystem har många likheter med immunsystemet hos däggdjur men det finns en del skillnader, både på gen-, molekyl-, cell- och organnivå. Fåglar har två primära lymfoida organ, thymus och bursa fabricius. Precis som hos däggdjur är thymus det organ där T-cellerna mognar ut och thymus är mest aktivt i unga år.



Figur 1. Schematisk bild över mag-tarmkanalen och dess lymfoida vävnad hos kyckling. Strukturer värda att notera är 4, körtermage; 6, Peyerska plack; 8, blindtarmstonsiller; 9, Bursa fabricius. (Casteleyn et al. 2010)

Bursa fabricius är nödvändig för B-cellsutmognad hos fågel på samma sätt som benmärgen hos däggdjur. Bursa fabricius, som endast finns hos fåglar, är lokaliserad i anslutning till kloaken, dorsalt, som en ficka i väggen. Precis som thymus är bursan mest aktiv hos unga, växande djur och tillbakabildas helt hos de flesta fågelarter när de nått fullvuxen ålder. Under fosterutvecklingen koloniserar bursa fabricius av B-cells-prekursorer som organiserar sig i folliklar. Vid tiden för kläckning utvecklas celler i folliklarnas epitel till specialiserade transportceller. Transportcellerna fagocyterar material från lumen i bursan och transporterar in det i den lymfoida vävnaden. Funktionellt liknar dessa celler M-cellerna som finns i Peyerska plack och blindtarm hos däggdjur. Eftersom bursa fabricius lumen är anslutet till tarmlumen hos fåglarna sker utvecklingen av B-cellerna i närvaro av antigen från tarmen. En schematisk bild över viktiga lymfoida strukturer som kommer att omnämnas senare i texten kan ses i Figur 1.

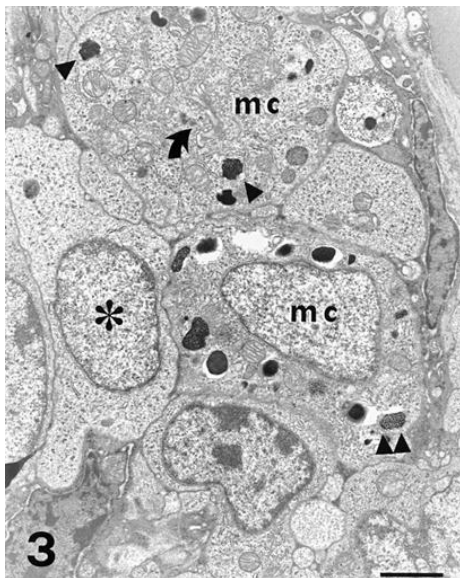
Den sekundära lymfoida vävnaden hos fåglar består av mjälte och benmärg samt annan perifer lymfvävnad. Fåglar saknar lymfknotor och har endast perifera ansamlingar med groddcenter av lymfoid vävnad (Rose 1979). Fåglar saknar också funktionella eosinofiler och motsvarigheten till neutrofiler hos fågel kallas heterofiler. Det är inte helt klarlagt huruvida heterofiler är en specifik celltyp eller om det är en grupp innehållande olika subtyper (Kaiser 2010). Man har inte hittat någon motsvarighet till IL-5

hos fågel och eftersom de saknar eosinofiler har de inte heller eotaxiner. Eotaxiner hos däggdjur är kemokiner som har kemotaktisk verkan på framförallt eosinofiler men även basofiler.

Antikroppar

Tre klasser av immunoglobuliner har identifierats hos kyckling, IgM, IgA och IgY(IgG). IgM är strukturellt och funktionellt likvärdigt IgM hos däggdjur. IgA hos kyckling hittas i serum och i sekretioner såsom galla, och liknar IgA hos däggdjur. IgY är fylogenetiskt ett mellanting mellan däggdjurens IgG och IgE. Funktionellt och med avseende på receptorkinetik samt bindningspotential är det dock mest likvärdigt IgG hos däggdjuren och kallas därför ibland aviärt IgG (Ratcliffe 2006, Taylor et al. 2008). I en studie från 1981 där man hästserum injicerades i kyckling kunde man efter upprepade injektioner uppmäta höga nivåer av ”IgE” hos fåglarna (Burns and Maxwell 1981). Metoden för att mäta IgE som användes var framtagen för mätning av humant IgE men eftersom kycklingarnas IgY strukturellt är mer likt humant IgE än humant IgG, är det ganska troligt att det var IgY (IgG) man hittade. Kycklingars IgY (IgG) är ansvarigt för mastcellsaktivering och IgY-receptorer kan hittas på monocytter/makrofager, basofiler samt mastceller.

Aviära mastceller



Figur 2. Två mastceller i thymusparenchymet hos ett 16 dagar gammalt kycklingembryo. Den asteriskmarkerade cellen är en epitelcell. Pilhuvudena visar mastcellsgranula och den böjda pilen pekar på Golgi-apparaten, som tydligt kan ses i den ena mastcellen (mc). Skalan är 2 µm. (Crivellato et al. 2005)

Granula i kycklingars mastceller innehåller flera av de från däggdjur sedan tidigare kända mediatorerna t.ex. de biogena aminerna serotonin och histamin. Fågelmastcellerna kan också, precis som hos däggdjur, syntetisera arakidonsyrametaboliter (Rose et al. 1980). Mastcellernas roll som övervakningsceller vid de yttre barriärerna såsom slemhinnor och hud är inte helt utredd på fågel. De speciesskillnader som finns mellan fåglar och däggdjur med avseende på IgE, IL-5 och avsaknaden av eosinofiler har gett upphov till diskussioner om huruvida det är korrekt att prata om ett aviärt Th2-svar. Th2-celler hos däggdjur utsöndrar efter aktivering IL-4, IL-10, IL-13 och IL-5. IL-5 är hos däggdjur ett viktigt cytokin för mobilisering och aktivering av eosinofiler, men stimulerar också B-cellstillväxt och dessas produktion av framförallt IgE men också IgG och IgA. IgE är hos däggdjur den viktigaste mastcellsaktivatorn i hypersensitivitetsreaktioner. Avsaknaden av aviärt IgE och IL-5 har därför lett till frågor om typ-1 överkänslighet av Th2-typ förekommer hos höns, alltså om fåglar blir allergiska på liknande sätt som däggdjur. Flera forskargrupper har dock, då de undersökt det lokala slemhinnemedierade immunsvaret i tarmen hos kyckling, sett anafylaktiska reaktioner som verkar, i alla fall till viss del, vara medierade av mastceller, histamin och antikroppar (Collins et al. 2007). Någon form av sensitivisering verkar alltså förekomma och man kan därför prata om anafylaxi även hos fågel.

Vidare finns motstridiga bevis kring antigenberoende hypersensitivitet och anafylaktisk chock hos kyckling och ifall detta främst orsakas av basofiler eller mastceller. I en studie kring passiv kutan anafylaxi från 1976 såg man mycket fler degranulerade basofiler än mastceller och drog därför slutsatsen att basofilerna var de som hade den centrala rollen som målceller (Chand et al. 1976) I en annan studie från 1981 föreslog man att de aktiverade cellerna i huden vid passiv kutan anafylaxi var mastceller (Burns and Maxwell 1981). I en studie publicerad 1988 undersökte man patologin vid passiv mesenterisk anafylaxi hos kyckling, och såg efter en timme stora mängder heterofiler, monocyter och en del basofiler i vävnaden vilket är karakteristiskt för den akuta inflammationsfasen hos fågel. Basofilerna visade i stor utsträckning tecken på att ha degranulerat. Efter 4-5 timmar var basofiler i vävnaden ovanliga. Mastceller finns även normalt i ganska stora mängder i mesenteriet hos kyckling och ökade inte i mängd vid anafylaxin. Däremot visade många mastceller efter 30 minuter tecken på degranulering och antalet intakta mastceller hade minskat med 23%. De aktiverade cellerna vid antigenstimulering verkade alltså bestå i både mastceller och basofiler. De exakta rollerna för de olika celltyperna fastställdes inte (Pillai et al. 1988).

I en studie av det inflammatoriska svaret vid sårsläkning hos kyckling observerades att de tidiga inflammationsfaserna karakteriserades av infiltration av heterofiler och monocytoida celler samt deltagandet av basofila celler. Signifikanta mängder mastceller, vissa degranulerade, kunde ses i vävnaden mellan 2,5-6,5 timme efter att djuren åsamkats såren. Detta tyder på att mastceller har en roll i den akuta inflammationsfasen, precis som hos däggdjur. Hos däggdjur kan man även se ökade mängder mastceller i den granulationsvävnad som uppstår som ett led i sårsläkningen. Hos kycklingar sågs emellertid inga mastceller i granulationsvävnaden, vilket kan tolkas som att det finns en speciesskillnad i det att mastceller hos fågel inte deltar i angiogenesmekanismen på samma sätt som de gör hos däggdjur (Collins et al. 2007).

Infektiös bursit

Bakgrundsfakta

Infektiös bursit eller som sjukdomen ibland kallas, Gumborosjuka, är en virussjukdom som finns spridd hos fjäderfä över hela världen. I Sverige förekommer enligt SVA framförallt lågvirulenta stammar av viruset. Utbredningen är för närvarande oklar. Ett fall av högvirulent infektiös bursit inträffade i en slaktkycklingbesättning i södra Sverige år 2000. Sjukdomen orsakas av ett virus ur familjen Birnaviridae som kallas infektiöst bursitvirus (IBDV) (Statens Veterinärmedicinska Anstalt 2010).

Viruset är mycket smittsamt och sprids via direktkontakt mellan fåglar men också indirekt via träck och foder. Tamhöns, kalkoner och ankor kan alla infekteras av IBDV men det är endast kycklingar i åldrarna tre till sex veckor som utvecklar symptom. Inkubationstiden är kort, ca 2-3 dygn och viruset angriper framförallt Bursa Fabricius hos de unga kycklingarna. Tidig smitta, innan tre veckors ålder, ger inga sjukdomssymptom men fåglarna kan drabbas av immunosuppression och eventuella följdinfektioner p.g.a. detta. Infektion med en mer virulent stam av IBDV ger symptom som nedsatt allmäntillstånd, slutna ögon och uppburrad fjäderdräkt, ovilja att röra sig, nedsatt eller helt upphörd aptit, diarré samt sårskador i kloakregioner på grund av att fåglarna hackar sig själva där. Symptom ses hos 10-100 procent av kycklingarna i besättningen och dödligheten brukar ligga runt 0-20 procent, ibland upp till 50 procent (Statens Veterinärmedicinska Anstalt 2010).

Mastceller och Infektiös bursit

Två studier har gjorts av en grupp forskare från Kina rörande mastceller och deras roll i sjukdomen Infektiös bursit. I den första studien som publicerades 2008 studerades mastcellsaktiviteten genom att titta på tryptasproduktionen i patogenfria kycklingar (SPF-kycklingar) efter att ha infekterat dem med en mycket virulent stam av IBDV (vvIBDV). Tryptas är ett protein som frisätts från aktiverade mastceller. Mätning av tryptasnivåer används således som en indikator för aktiva mastceller.

Histopatologiska förändringar kunde ses i alla primära lymfoida organ och då framförallt i Bursa Fabricius men också i icke lymfoida organ såsom lever, njurar, tarm och körtelmagen i gruppen med de infekterade fåglarna. I alla tidigare nämnda organ hittades också vvIBDV-antigen. I den infekterade gruppen fåglar sågs också ökade mängder mastceller i de påverkade organen 1-3 dagar efter infektionen jämfört med kontrollgruppen. Mastcellerna visade tecken på att vara aktiverade – det gick att se degranulerade celler och att mäta upp förhöjda nivåer av tryptas. Resultaten tolkades som att mastcellerna blivit aktiverade av vvIBDV-antigen och allmänt av infektionen (Wang et al. 2008). För att bättre förstå mastcellernas roll i slemhinneskadorna vid Infektiös bursit gjorde gruppen försök att ge de infekterade kycklingarna en mastcellsstabilisator, ketotifen. Kycklingar som fått ketotifen visade mindre allvarliga symptom än den obehandlade infekterade gruppen. 31 procent av djuren som fått ketotifen dog tre dagar efter infektion jämfört 89 procent i den obehandlade gruppen. De patologiska fynden i bursan var också mildare i den ketotifenbehandlade gruppen (Wang et al. 2009).

Newcastlesjuka

Bakgrundsfakta

Newcastlesjuka orsakas av ett virus i familjen paramyxovirus, närmare bestämt paramyxovirus typ 1 (PMV-1) och drabbar fjäderfä, burfåglar och vilda fåglar. Sjukdomen kallas duvpest om den drabbar vilda duvor. För att infektion med PMV-1 ska kallas Newcastlesjuka måste viruset vara tillräckligt virulent. Newcastlesjuka förekommer i de flesta länder i världen. I de flesta länder vaccinerar man fjäderfä mot sjukdomen. Inom EU är det bara Sverige och Finland som inte vaccinerar fjäderfä mot sjukdomen. Newcastlesjuka lyder under epizootilagen i Sverige. Sedan 1995 har det inträffat tio utbrott av sjukdomen i Sverige. Innan dess hade vi inte haft ett utbrott sedan 1950-talet. 2011 har två sjukdomsutbrott på värphöns skett, på Gotland, respektive i Uppland. Det har i dessa fall varit fråga om en speciellt duvanpassad stam (PPMV-1). Denna stam har påvisats hos tamduvor och vilda duvor i Sverige och andra europeiska länder sedan 1980-talet och kan även orsaka sjukdom hos fjäderfä och andra fåglar (Statens Veterinärmedicinska Anstalt 2011).

Viruset sprids framförallt via direktkontakt med sjuka fåglar men också via symptomlösa smittbärare. Smitta kan också spridas indirekt via kontaminerade redskap, kläder, transportburar, foder, damm, fjädrar och ägg. Vindburen smitta har observerats vid kortare avstånd, upp till 60 meter. Vaccinerade fåglar, burfåglar och vilda fåglar kan ibland bära på virus utan att visa sjukdomssymptom till skillnad från när fjäderfä smittas. Flyttfåglar misstänks därför kunna sprida smittan över större avstånd. Virus angriper nervsystemet, andningsorganen och tarmen hos de drabbade fåglarna. Symptomen varierar mycket beroende på virusvariant, fåglarnas art och ålder samt eventuell förekomst av andra sjukdomar. Ett eller flera av följande sjukdomssymptom kan ses i olika grad: nedsatt allmäntillstånd, sänkt

äggproduktion, hängande vingar, förlamade ben, onormal vridning av nacken, kramper, cirkelgång. Symptomen relaterade till det centrala nervsystemet som kan ses är andingssvårigheter samt ibland hosta och diarré. Dödligheten är upp till 100 procent (Statens Veterinärmedicinska Anstalt 2011).

Mastceller och Newcastlejuka

Samma kinesiska forskargrupp som studerat mastcellens roll vid Infektiös bursit har också publicerat två studier kring mastcellerna och deras roll i Newcastlejuka. Patogenfria kycklingar (SPF-kycklingar) infekterades med NDV-virus och vävnadsskada sågs i körtelmagen, duodenum, jejunum och blindtarmstonsillerna. I dessa vävnader fanns också mängder av NDV-antigen, framförallt i körtelmagen där också vävnadsskadorna var allvarligast. Parallellt med ökade mängder mastceller kunde man också uppmäta höga nivåer tryptas i vävnaderna, vilket tyder på att mastcellerna var aktiverade (Sun et al. 2008). I en annan studie hade man tre grupper av kycklingar, varav en hade förbehandlats med mastcellsstabilisatorn ketotifen innan de infekterades med NDV-virus. Då de mest allvarliga skadorna hade setts i körtelmagen i den tidigare studien tog man prov därifrån på fåglar från alla tre grupperna, 12, 24 och 48 timmar efter infektion. Som väntat såg man att mängden mastceller, tryptas och histamin var större i de NDV-infekterade fåglarna jämfört med kontrollgruppen. När man jämförde den obehandlade gruppen med den som hade administrerats ketotifen såg man dock att ketotifenbehandlingen hade gett en signifikant minskning av mängden mastceller, tryptas och histamin i körtelmagen. Troligtvis som en följd av detta kunde man också se mindre allvarliga skador i slemhinnan (Sun et al. 2009).

DISKUSSION

Mastcellernas interaktion med virus är fortfarande ett ganska nytt forskningsområde även på däggdjur. I takt med att mer blir känt kring detta känns det aktuellt att utöka att utreda mastcellers eventuella roll i flera viktiga fjäderfäsjukdomar. Mastceller har exempelvis visat sig vara av intresse att studera vid infektion av *Eimeria spp.* som kan orsaka coccidios på fjäderfä. (D.J 2004, Caldwell et al. 2004, Rose et al. 1980)

Mer kunskap behövs kring mastcellens roll i det medfödda immunförsvaret på fåglar då det fortfarande finns oklarheter kring hur mycket paralleller som kan dras till däggdjurens mastceller. Det finns sammanlagt en hel del forskning men ett sammanfattande verk eller artikel saknas än så länge.

De exakta mekanismerna som ligger bakom de mastcellsmedierade skadorna vid Infektiös bursit och Newcastlejuka är inte helt utredda. Därför känns det avlägset att i nuläget spekulera kring eventuella behandlingsalternativ. De minskade skadorna man sett vid premedicinering av Ketotifen innan infektion med Newcastlejuka och Infektiös bursit kan eventuellt vara intressanta ur ett behandlingsperspektiv men då premedicinering av så många djur i preventivt syfte förmodligen varken är ekonomisk, praktiskt eller etiskt möjligt måste det utredas om administrering av mastcellsstabilisatorer även efter att symptom har uppstått ger minskade skador. Med mer exakt kunskap kring mastcellernas roll i symptombildsutvecklingen kan säkert andra, mer specifika mastcellshämmare utvecklas.

För att forskningen skulle kunna fördjupas och riktas in på mer farmakologiska mekanismer skulle det vara intressant att utveckla metoder för *in vitro*-försök på aviära mastceller. Ingen av de studierna som det refereras till i denna uppsats har gjorts på aviära mastceller i cellkultur. Alla försöken har gjorts på levande fåglar som sedan avlivats och studerats. Om man kunde odla aviära mastceller skulle det innebära att farmakologisk grundforskning skulle bli billigare och mer lättillgänglig. Det skulle eventuellt också kunna innebära att man på ett enklare, mer etiskt sätt skulle kunna utreda några kvarstående frågor kring aviära mastceller en gång för alla, exempelvis hur den antikroppsmedierade degranuleringen egentligen går till.

REFERENSLISTA

- Abraham, S. N. and St John, A. L. (2010) 'Mast cell-orchestrated immunity to pathogens' in *Nat Rev Immunol*, England: 440-52.
- Burns, R. B. and Maxwell, M. H. (1981) 'Probable occurrence of IgE in the adult domestic fowl (*Gallus domesticus*) after horse serum stimulation', *Vet Res Commun*, 5(1), 67-72.
- Caldwell, D. J., Danforth, H. D., Morris, B. C., Ameiss, K. A. and McElroy, A. P. (2004) 'Participation of the intestinal epithelium and mast cells in local mucosal immune responses in commercial poultry', *Poult Sci*, 83(4), 591-9.
- Casteleyn, C., Doom, M., Lambrechts, E., Van den Broeck, W., Simoens, P. and Cornillie, P. (2010) 'Locations of gut-associated lymphoid tissue in the 3-month-old chicken: a review' in *Avian Pathol*, England: 143-50.
- Chand, N., Carlson, H. C. and Eyre, P. (1976) 'Passive Cutaneous Anaphylaxis in the Domestic Fowl', *International Archives of Allergy and Immunology*, 51(4), 508-517.
- Collins, C. B., McGrath, J., Baird, A. W. and Campion, D. P. (2007) 'Effect of mast cell degranulation on chicken ileal ion transport in vitro' in *Poult Sci*, United States: 843-9.
- Crivellato, E., Nico, B., Battistig, M., Beltrami, C. A. and Ribatti, D. (2005) 'The thymus is a site of mast cell development in chicken embryos', *Anat Embryol (Berl)*, 209(3), 243-9.
- Dawicki, W. and Marshall, J. S. (2007) 'New and emerging roles for mast cells in host defence' in *Curr Opin Immunol*, England: 31-8.
- Galli, S. J. and Tsai, M. (2010) 'Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity', *Eur J Immunol*, 40(7), 1843-51.
- Kaiser, P. (2010) 'Advances in avian immunology--prospects for disease control: a review' in *Avian Pathol*, England: 309-24.
- Pillai, A. G., Awadhiya, R. P. and Vegad, J. L. (1988) 'Pathology of passive mesenteric anaphylaxis in the chicken' in *Avian Pathol*, England: 465-76.
- Ratcliffe, M. J. (2006) 'Antibodies, immunoglobulin genes and the bursa of Fabricius in chicken B cell development' in *Dev Comp Immunol*, United States: 101-18.
- Rose, M. E. (1979) 'The immune system in birds', *J R Soc Med*, 72(9), 701-5.
- Rose, M. E., Ogilvie, B. M. and Bradley, J. W. A. (1980) 'Intestinal Mast Cell Response in Rats and Chickens to Coccidiosis, with Some Properties of Chicken Mast Cells', *International Archives of Allergy and Immunology*, 63(1), 21-29.

- Shea-Donohue, T., Stiltz, J., Zhao, A. and Notari, L. (2010) 'Mast cells', *Curr Gastroenterol Rep*, 12(5), 349-57.
- Sun, Q., Li, W., She, R., Wang, D., Han, D., Li, R., Ding, Y. and Yue, Z. (2009) 'Evidence for a role of mast cells in the mucosal injury induced by Newcastle disease virus' in *Poult Sci*, United States: 554-61.
- Sun, Q., Wang, D., She, R., Li, W., Liu, S., Han, D., Wang, Y. and Ding, Y. (2008) 'Increased mast cell density during the infection with velogenic Newcastle disease virus in chickens' in *Avian Pathol*, England: 579-85.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt. 'Infektiös bursit (Gumborosjuka) [online] (2010-01-15). Tillgänglig:<http://www.sva.se/sv/navigera/Djurhalsa/Fjaderfa/Virussjukdomar/Infektios-bursit-Gumborosjuka/>. [2011-03-30]
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt. 'Newcastlesjuka. [online] (2011-03-04). Tillgänglig:<http://www.sva.se/navigera/Djurhalsa/Epizootisjukdomar/Newcastlesjuka/>. [2011-03-30]
- Taylor, A. I., Gould, H. J., Sutton, B. J. and Calvert, R. A. (2008) 'Avian IgY binds to a monocyte receptor with IgG-like kinetics despite an IgE-like structure' in *J Biol Chem*, United States: 16384-90.
- Wang, D., Liu, Y., She, R., Xu, J., Liu, L., Xiong, J., Yang, Y., Sun, Q. and Peng, K. (2009) 'Reduced mucosal injury of SPF chickens by mast cell stabilization after infection with very virulent infectious bursal disease virus' in *Vet Immunol Immunopathol*, Netherlands: 229-37.
- Wang, D., Xiong, J., She, R., Liu, L., Zhang, Y., Luo, D., Li, W., Hu, Y., Wang, Y., Zhang, Q. and Sun, Q. (2008) 'Mast cell mediated inflammatory response in chickens after infection with very virulent infectious bursal disease virus' in *Vet Immunol Immunopathol*, Netherlands: 19-28.