



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Immunologiska mekanismer i patogenesen vid kronisk exacerbativ uveit hos häst

Johan Lundblad

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:11

Immunologiska mekanismer i patogenesen vid kronisk exacerbativ uveit hos häst

Immunological mechanisms in the pathogenesis of Equine Recurrent Uveitis

Johan Lundblad

Handledare:

*Caroline Fossum, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Magnus Åbrink, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator:

Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:11

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *autoimmunitet, autoantigen, kronisk exacerbativ uveit, leptospiros, epitope spreading*

Key words: *autoimmunity, autoantigen, equine recurrent uveitis, leptospirosis, epitope spreading*

**Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|----|
| Sammanfattning | 1 |
| Summary | 2 |
| Inledning | 3 |
| Material och metoder | 3 |
| Litteraturoversikt..... | 4 |
| Immunförsvaret i ögat | 4 |
| ”Blood-ocular barrier” | 4 |
| Immunhämmande faktorer..... | 5 |
| Etiologi | 5 |
| Induktion av uveit | 5 |
| Leptospirainfektioners roll..... | 6 |
| Övriga agens | 6 |
| Det immunologiska svaret i ögat vid ERU | 6 |
| Cellmedierad överkänslighetsreaktion..... | 6 |
| T-cellssvar vid ERU..... | 6 |
| Autoimmuna mekanismer | 7 |
| Epitope spreading..... | 7 |
| Bystander activation och molecular mimicry | 8 |
| Autoantigen | 8 |
| Retinalt S-antigen (S-Ag) | 8 |
| Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP)..... | 9 |
| Cellular retinaldehyde-binding protein 1 (cRALBP)..... | 9 |
| Övriga potentiella autoantigen | 10 |
| Diskussion..... | 11 |
| Litteraturförteckning | 14 |

SAMMANFATTNING

Kronisk exacerbativ uveit (ERU) är en av de vanligare ögonsjukdomarna hos häst och drabbar hästnäringen svårt. Det är idag accepterat att sjukdomen är immunologiskt medierad och syftet med denna litteraturstudie är att klargöra de immunologiska mekanismer som ligger bakom sjukdomsförloppet. Detta genom att utreda vad som inducerar uveit och hur återfall av uveit uppkommer samt de autoimmuna mekanismer som är aktiva vid sjukdomen. Grundbulten i ett friskt öga är dess upprätthållande av ett immunprivilegium då en inflammation skulle kunna förstöra strukturer som inte kan repareras igen. Om de barriärer som upprätthåller ögats immunstatus bryts tillåts immunförsvarets celler nå ögats strukturer, något som observeras vid ERU. T-cellsinfiltrat visar på att en typ IV-överkänslighetsreaktion är aktiv samt att de mekanismer som håller ögat immunprivilegierat inte är funktionella vid sjukdomen. Vidare visas också en obalans i nivån av regulatoriska T-celler i ögat. Detta stödjer en teori om autoreaktiva T-celler som orsak till de återfall som observeras. En annan teori beskriver persisterande antigen i ögat som orsak till återfallen. Om den initierande uveiten orsakats av ett patogen kan detta ge upphov till immunologiskt svar om det blir kvar i ögat och genom "molecular mimicry" eller "bystander activation" trigga immunförsvaret till att attackera kroppsegna strukturer. Leptospirainfektioner har visat sig ha stor betydelse för denna teori men dess inblandning är inte helt kartlagd. Vissa autoimmuna mekanismer har också stor betydelse för patogenesen, framförallt "epitope spreading" som till stor del ger en förklaring till återfallen. Den autoimmuna reaktionen vid ERU är riktad till flertalet autoantigen. Retinalt S-antigen har visat sig ha stor betydelse i modeller för ERU men har visat sig av lägre betydelse hos den spontana sjukdomen hos häst. Autoantigenen "interphotoreceptor retinoid-binding protein" (IRBP) och "cellular retinaldehyde-binding protein 1" (cRALBP) har däremot visat sig ha stor betydelse i utredningen av patogenesen för ERU genom att experimentell autoimmun uveit har kunnat induceras vid injektion av autoantigen i friska hästar. Även om mycket forskning har skett rörande ERU är mycket idag fortfarande okänt kring patogenesen. Vidare forskning är därför nödvändig för att fullt utreda sjukdomen och kunna utveckla strategier för behandling. Litteraturen stödjer teorin om att reaktionen är autoimmun och även om vissa infektiösa agens, däribland *Leptospira* spp., har en signifikant roll i sjukdomsutvecklingen kan inte någon teori direkt uteslutas.

SUMMARY

Equine Recurrent Uveitis (ERU) is one of the most common ailments in the eyes of horses today, with a major impact on the horse industry. ERU is considered to be mediated by an autoimmune immunological response and the purpose of this literature thesis is therefore to investigate what mechanisms that are active during the pathogenesis. This by determining the cause of the initial uveitis and how the following relapses are explained. Furthermore the autoimmune mechanisms concerning the disease will be investigated. A healthy eye should be able to maintain a certain immune privilege mainly because structures in the eye never can be repaired after an inflammatory damage. If the barriers maintaining the immune privilege are broken down, immune cells are able to reach structures in the eye. An infiltrate of T-lymphocytes suggests on a cell-mediated hypersensitivity reaction and supports the suggestion that immune-regulating mechanisms are not active in the diseased eye. Furthermore, an imbalance of regulatory T-cells is noticed. These findings support the theory of autoreactive T-cells persisting in the eye, causing relapses of the disease. Another theory describes a persisting antigen as the cause of relapses. An antigen of a pathogen, which has been deposited in the eye after the initial uveitis, is able to cause inflammatory responses and through molecular mimicry or bystander activation triggers the immune system to attack retinal autoantigens. Infection by different genus of *Leptospira* spp. has a significant role in this theory but the involvement of the bacteria is not completely understood. Certain autoimmune mechanisms are of great significance to the pathogenesis. Epitope spreading provides a good explanation for the relapsing nature of the disease. The autoimmune reactions in horses with ERU are directed towards several autoantigen. Retinal S-antigen is of great significance in studies where a model of ERU has been looked upon but has been shown to be of less significance in the spontaneous disease. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) and cellular retinaldehyde-binding protein 1 (cRALBP) however, has shown to be of strong relevance when investigating the pathogenesis of ERU. Experimental autoimmune uveitis has successfully been induced by injection of these autoantigen in healthy horses. Extensive research about the disease has been made but still, many things remain unknown. Further research is therefore required to be able to fully understand the disease and to develop strategies for treatment. The literature supports the theory of an autoimmune disease, even if some agents, including *Leptospira* spp., seem to have a significant role in the disease. Therefore, no theory can be ruled out.

INLEDNING

Kronisk exacerbativ uveit (Equine Recurrent Uveitis, ERU), även kallad månblindhet eller periodisk oftalmi, påverkar idag upp emot 10 procent av hästpopulationen i Europa (Spiess, 2010). Dess förekomst vållar stor skada på hästindustrin eftersom sjukdomen i sitt slutstadium resulterar i blindhet (Polle *et al.*, 2014). Sjukdomsförloppet är dessutom väldigt smärtsamt vilket resulterar i ett stort problem för drabbade hästar och dess ägare. Det är också en sjukdom av betydelse för forskning om återkommande uveit hos människa eftersom häst är det enda djurslag där autoimmun uveit spontant förekommer (Deeg *et al.*, 2008).

ERU är en sjukdom som induceras av en begynnande uveit (ofta begränsad till främre delen av ögongloben) och som efter det första fallet utmärks av periodiska återfall i tilltagande svårighetsgrad (Cook *et al.*, 1983). Inflammationen börjar ofta som unilateral men det är inte ovanligt att den övergår till att vara bilateral när sjukdomen fortskrider. Sjukdomen ger initialt akuta symptom så som spasmer i ögonlocken, lakrimering och lätt svullnad eller ödem i cornea och konjunktiva. Vid återfall utvecklar hästen kroniska symptom vilket innefattar adherering av iris till lins eller cornea, avlossning av glaskroppens membran från retina, hyperpigmentering av iris och katarakt (Lowe, 2010).

Mycket är idag okänt kring sjukdomen men på grund av de återkommande mönstren i sjukdomen samt på grund av att insjuknade hästar svarar på immunsupprimerande läkemedel, anses sjukdomen vara immunmedierad (Deeg *et al.*, 2002a). Syftet med denna litteraturstudie är att utreda vilka immunologiska verkningsmekanismer som ligger bakom patogenesen för ERU, detta främst genom att svara på (i) vad som utlöser den initiala immunologiska reaktionen i ögat, (ii) vad den immunologiska reaktionen är riktad mot vid återfall och (iii) hur dessa reaktioner verkar.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning har främst skett i databaserna Web of Science samt kompletterande i Scopus. För att lokalisera specifika artiklar ur referenslistor från artiklar har Google Scholar använts.

Exempel på söksträngar i Web of Science och Scopus:

- (equine* OR horse* OR mare* OR stallion* OR gelding*) AND (uveit*) AND (recurrent OR recurring OR periodic* OR repetitive) AND (immunolog*)
- ((equine recurrent uveitis) OR (periodic ophthalmology) OR (moon blindness))

Dessa söksträngar har kombinerats med särskilda sökord vid olika tillfällen: autoimmunity, autoantigen, leptospir*. För vissa studier som behandlar humanmedicin eller generella processer har direkta sökord använts. Immunologi i ögat (eye* AND immune system).

Facklitteratur har även hämtats från SLU-biblioteket i Uppsala genom sökning i bibliotekets söktjänst Primo och sökning för hand i hyllor efter tidskrifter och böcker som behandlar rätt ämne. Avgränsning har till största del skett genom att observera vad som är aktuellt idag genom översiktsartiklar och facklitteratur. Genom att läsa igenom sammanfattningar har icke-relevanta artiklar sällats bort.

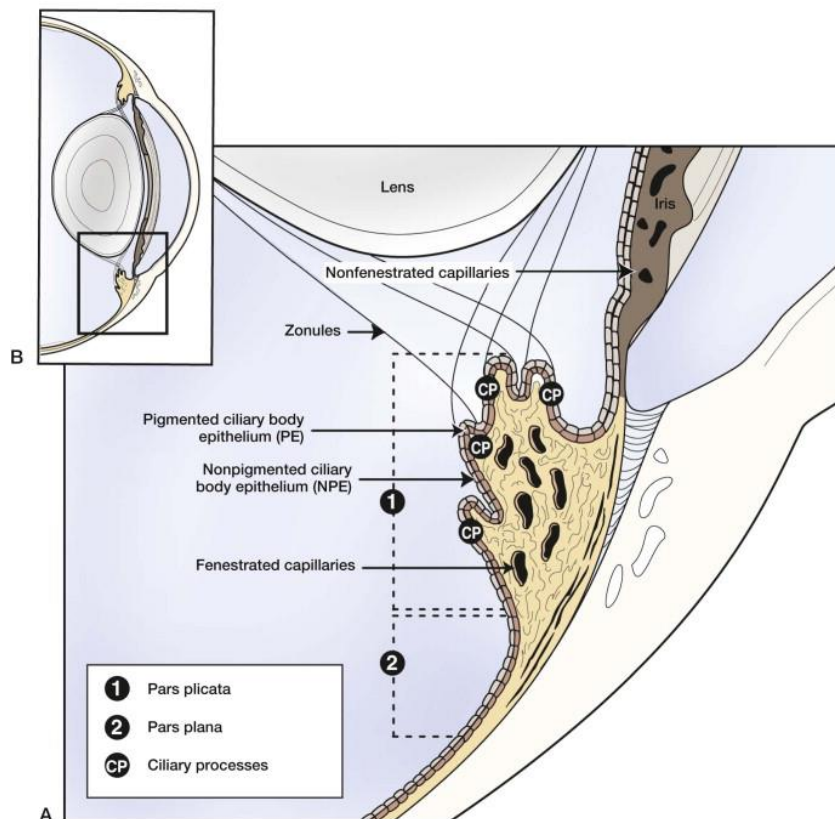
LITTERATURÖVERSIKT

Immunförsvaret i ögat

"Blood-ocular barrier"

När det immunologiska svaret i hästens öga ska undersökas måste den särskilda anatomi och fysiologi som ögat besitter tas i beaktande. Generellt sett är ögat befriat från systemisk påverkan, vilket innebär att immunförsvarsceller och plasmaproteiner inte når ögats strukturer (Hines, 1984). Detta beror delvis på den särskilda histologiska uppbyggnaden av den så kallade "blood-ocular barrier" (BOB) vars främsta uppgift är att separera den systemiska cirkulationen från kammaren samt filtrera plasma och sköta aktiv transport av proteiner till kammarvätskan. BOB består av två histologiska strukturer som delas in i "blood-retinal barrier" (BRB) och "blood-aqueous barrier" (BAB) som intakta upprätthåller ögats särskilda immunstatus.

Ögats ciliarkropp är placerat kaudalt om iris (regnbågshinnan) och är täckt av ett tvåradigt epitel där det yttre epitelet är pigmenterat och det inre epitelet är icke-pigmenterat (kallat "non-pigmented epithelium", NPE). NPE hålls samman av tight junctions och anses utgöra den epiteliala delen av BAB. Ciliarkroppen består till stor del av bindväv och ett plexus av fenestrerade kapillärer. Detta tillåter plasma att läcka ut i ciliarkroppen och filtreras av NPE. Tillsammans med de icke-fenestrerade kapillärerna i iris utgör denna struktur BAB (se figur 1). "Blood-retinal barrier" utgörs av de icke-fenestrerade kapillärer och vener som förser retina (nåthinnan) med blod och är lokaliserade i choroidea (åderhinnan). Tack vare dessa strukturer utgörs kammarvätskan av ett ultrafiltrat av plasma. Filtratet i kammaren är nästan helt fritt från plasmaproteiner och de proteiner som återfinns i kammarvätskan deponeras istället från iris genom diffusion (Freddo, 2013).



Figur 1 Den histologiska uppbyggnaden av "blood-aqueous barrier" (Gilger & Deeg, 2011).

Immunhämmande faktorer

Ögat kan både anatomiskt och embryologiskt ses som en del av hjärnan och i likhet med denna kan de histologiska strukturerna i ögat inte repareras vid skada orsakad av exempelvis en inflammation. I främre kammarens kammarvätska finns därför immunförsvarhämmande faktorer (Nieder Korn, 2003). Mekanismen kallas "anterior chamber-associated immune deviation" (ACAID) och karaktäriseras av ett nedreglerat TH1-svar och en stimulering av cytotoxiska T-lymfocyter (CTL) och IgG1-antikroppar. "Transforming growth factor-beta" (TGF- β) bidrar till att nedreglera produktionen av interleukin-12 (IL-12), det cytokin som inducerar ett TH1-svar, och inducerar istället produktionen av IL-10 (som inducerar ett TH2-svar). TGF- β nedreglerar även aktiviteten hos "natural killer-cells" (NK-celler), en effekt som även innehas av "macrophage migration inhibitory factor" (MIF). I kammarvätskan finns även andra molekyler så som "alpha-melanocyte-stimulating hormone" och "calcitonin gene-related protein" som också hämmar ett TH1-svar. Komplementregulatoriska proteiner finns också i kammarvätskan och nedreglerar komplementsystemet.

Väldigt få celler i ögat uttrycker den klassiska typen av "major histocompatibility complex" (MHC) klass Ia (Nieder Korn, 2003). De uttrycker istället en särskild familj av icke-klassiska MHC klass I-molekyler (klass Ib) vilka har förmågan att inaktivera NK-celler hos de celler i ögat som inte har någon kontakt med kammarvätskan (och därmed inte skyddas av de immunreglerande faktorerna i kammarvätskan). Även andra molekyler i cellmembranen hos cellerna som bygger upp ögat är aktiva i att hålla ögat immunprivilegerat. FasL (CD95L) uttrycks på många av ögats celler och inducerar apoptos hos de immunologiska celler som lyckas ta sig in i ögat. De flesta celler i ögat är dessutom klädda med komplementregulatoriska proteiner vilka hämmar komplementsystemet, detta utöver de komplementregulatoriska proteiner som finns fritt i kammarvätskan.

Etiologi

Induktion av uveit

Innan ERU utvecklas har hästen alltid drabbats av en begynnande uveit. Etiologin för denna kan variera och kan ibland inte fastställas när sjukdomen konstateras. Något som ofta är på grund av lång inkubationstid innan uveit utvecklas efter infektion (Schwink, 1992). Uveit anses inte vara en sjukdom, utan ses som en orsak till ett antal strukturella och immunologiska förändringar som missgynnar patienten och i sin tur kan leda till utvecklingen av ERU. De strukturella skadorna kan komma ifrån trauma riktat mot ögongloben. Både genom mekaniskt trauma men även genom kemiskt trauma, hypoxi eller fria radikaler. Trauma riktat mot ögat kan resultera i kärlskada i BOB vilket leder till ett immunologiskt svar.

Vad som orsakar återfallen är idag under diskussion. Det är främst två teorier som beskriver de återkommande fallen av ERU (Gilger *et al.*, 1999). Den ena teorin fastställer att det, efter en inducerande uveit med en försenad typ IV-överkänslighetsreaktion, bildas autoreaktiva minnes-T-celler som blir kvarvarande i ögat efter infektionen. Dessa celler kan därefter inducera en ny inflammation vid ett senare tillfälle. Den andra teorin innefattar antigen som, efter den initiala uveiten, persisterar i vävnaden och inducerar ett återfall.

Leptospirainfektioners roll

Leptospira spp. är den etiologi med störst betydelse och prevalens för ERU (Schwink, 1992; Verma *et al.*, 2013). Enligt Båverud *et al.* (2009) är seroprevalensen för patogena genus av *Leptospira* spp. i Sverige 25 procent hos häst. Betydelsen av leptospirainfektioner är inte helt klarlagd och dess roll i patogenesen är osäker (Matthews, 2014). Att leptospiros är kopplat till ERU kan bero på en korsreaktion mellan persisterande antigen och normala strukturer i ögat (Parma *et al.*, 1997). Lucchesi & Parma (1999) har funnit att protein utvunnet ur leptospirabakterien kan korsreagera med proteiner i ögat. Två av dessa proteiner, LruA och LruB har identifierats av Verma *et al.* (2005). Detta tyder på att ett immunsvaret kan utvecklas mot dessa proteiner i ett tidigt stadium av en leptospirainfektion, för att sedan korsreagera med proteiner i ögat och därigenom inducera ett autoimmunt svar (Verma *et al.*, 2013). Även om dessa studier tydligt visar att leptospiros har en betydande roll i sjukdomen så har andra studier visat att hästar har utvecklat ERU helt utan närvaro av organismen i ögongloben (Regan *et al.*, 2012). Verma *et al.* (2013) framhäver dock att eftersom ERU vanligtvis utvecklas månader till år efter leptospiros är det inte alltid man kan påträffa bakterien vid diagnos.

Övriga agens

Övriga bakteriella infektioner som anses inducera uveit är bland andra *Streptococcus equi*, *Brucella abortus* och patogener associerade med bakteriemi, exempelvis *Escherichia coli* eller *Rhodococcus equi* (Schwink, 1992). Parasitära infektioner involverar bland annat infektioner med *Onchocerca cervicalis*. Mikrofilarien från parasiten migrerar till konjunktivan och därefter in i ögat genom dess kapillärer (Schwink, 1992). Attenburrow *et al.* (1983) har dock visat att närvaro av levande mikrofilarien troligen inte har någon direkt betydelse för patogenesen hos ERU förutom den initiala induceringen av uveit. *Toxoplasma gondii* ses också som en möjlig orsak. Det finns även starka bevis för kausalt samband mellan ERU och virala infektioner, exempelvis ekvint herpesvirus (EHV-1 och EHV-4) och influensavirus (Schwink, 1992).

Det immunologiska svaret i ögat vid ERU

Cellmedierad överkänslighetsreaktion

En typ IV-överkänslighetsreaktion, även kallad fördröjd eller cell-medierad överkänslighet, har mest stöd som det immunologiska svaret som induceras vid ERU (McClure, 2000). Reaktionen är oberoende av antikroppar och uppkommer till följd av att sensibiliserade T-celler reagerar på antigen. Antigenpresenterande celler (APC), vanligtvis makrofager, presenterar antigen på MHC klass II för CD4-positiva TH0-celler (naiva T-hjälparceller). APC producerar interleukin-12 (IL-12) och interferon-gamma (IFN- γ) vilket inducerar TH0 att differentiera till en TH1-cell (CD4+) som i sin tur börjar producera IFN- γ och IL-2. Detta aktiverar CD8-positiva cytotoxiska T-lymfocyter (CTL), ”natural killer-cells” (NK-celler) och makrofager samt förstärker vidare proliferation av TH1-celler.

T-cellssvar vid ERU

Undersökningar har visat att en majoritet av cellinfiltratet vid ERU består av T-lymfocyter (Romeike *et al.*, 1998; Gilger *et al.*, 1999). Romeike *et al.* (1998) har använt sig av särskilda T-cellmarkörer (anti-CD3 utvunnet från gnagare) och uppmätte att en klar majoritet av hästarna

hade mellan 70 och 90 procent T-celler i cellinfiltratet. Gilger *et al.* (1999) färgade istället infiltratet med hjälp av ekvint anti-CD5 som förutom T-celler även binder till vissa B-celler och kom fram till att 37 procent av infiltratet i ciliarkroppen utgörs av T-celler. Författarna har även färgat med anti-CD4 och anti-CD8 och visar på att 48 procent av T-cellerna färgar positivt för CD4 och 18 procent färgar positivt för CD8. Genom att mäta mRNA (qRT-PCR) i iris och ciliarkropp har Gilger *et al.* (1999) dessutom funnit höga nivåer av IL-2 och IFN- γ vilket visar på ett tydligt TH1-svar. Författarna stödjer, baserat på deras fynd av ett TH1-svar i uvea, att en typ IV-överkänslighetsreaktionen sker hos hästar med ERU.

TH17 är en typ av T-hjälparceller som nyligen upptäckts. Experiment på gnagare har visat att autoimmun uveit kan induceras hos möss, även utan IFN- γ och IL-12 (Regan *et al.*, 2012). I samma studie har flertalet cytokiner som tyder på ett TH17-svar påträffats (IL-6, IL-17 och IL-23). Vilken roll TH17-celler har i ERU är fortfarande inte utrett men gnagarexperiment har tydligt visat på att TH1- och TH17-svaret samverkar i det immunologiska svaret vid ERU. Ett TH17 svar tycks attrahera basofiler medan ett TH1-svar istället ger ett infiltrat av mononukleära celler (Gilger & Deeg, 2011). Vidare har studier på experimentellt inducerad autoimmun uveit (EAU) visat på ett minskat uttryck av regulatoriska T-celler (T_{reg}) och ett behov av att återställa dessa för att ögat ska återfå sitt immunprivilegium efter en inflammation (Matthews, 2014).

Autoimmuna mekanismer

Autoimmunitet föreslogs redan år 1910 som en bakomliggande mekanism för uveit (Hines, 1984). Maxwell *et al.* (1991) var bland de första som undersökte autoimmunitet som en del av patogenesen för ERU och kom fram till att detta var av stor betydelse för sjukdomen. Dagens forskning kring återkommande uveit hos människa och ERU hos häst landar därför nästan alltid i någon form av autoimmunitet. Tre vanliga mekanismer som ligger bakom autoimmunitet efter en begynnande infektion är: molecular mimicry, epitope spreading och bystander activation. Dessa mekanismer samverkar ofta i uppkomsten av autoimmunitet och anses ha stor del i mekanismerna som ligger bakom ERU (Deeg *et al.*, 2006a).

Epitope spreading

Konceptet ”epitope spreading” bygger på T-cellernas förmåga till diversitet (McClure, 2000). Varje lymfocyt uppnår sin specificitet genom rekombinering av generna för dess antigenreceptor. Detta betyder att det bildas en repertoar av T-cellsreceptorer (TCR) som alla kan reagera på i princip vilket antigen som helst (förutom kroppsegna antigen, dessa T-lymfocyter sällas bort i tymus). Vid en immunisering aktiverar APC T-celler som är specifika för ett särskilt antigen. T-cellerna tar sig till målvävnaden där de åter presenteras för samma antigen (Vanderlugt & Miller, 2002). Antigenpresentationen inducerar ett TH1-svar som i sin tur framkallar en vävnadsskada. Detta ger upphov till en frisättning av debris vilket orsakas av aktiverade makrofager och proteolytiska enzymer. Primärt angriper immunförsvaret kroppsegna vävnader och därefter sekundära strukturer (autoantigen) som frisätts vid vävnadsskada (Tchernev & Orfanos, 2006). Vävnadsresterna fagocyteras av APC och presenteras för nya TH1-celler som i sin tur inducerar en ny reaktion (Vanderlugt & Miller, 2002). I praktiken betyder det att specificiteten för T-cellerna minskar och repertoaren av autoreaktiva T-celler ökar (McClure, 2000). Reaktionen får ett mönster där allt fler delar av kroppsegna vävnader attackeras. Ett tydligt exempel på detta är när en uveit i de främre delarna

av ögat flyttar sig bakåt till andra vävnader i ögat till följd av ”epitope spreading” (Gilger & Deeg, 2011).

”Epitope spreading” anses vara en av de bakomliggande principerna till human autoimmun uveit, en sjukdom som bär många likheter med ERU (Deeg *et al.*, 2006a). När Deeg *et al.* (2002) undersökte ERU som en potentiell modell för sjukdomen kunde mekanismen konstateras. Även i andra studier har man undersökt sambandet mellan ERU och ”epitope spreading” där just spridningen till nya epitoper bär samma mönster som de återkommande perioderna av uveit (Deeg *et al.*, 2006a). Det är omöjligt att kunna förutse vilka protein som kommer attackeras, det är därför viktigt att undersöka hela repertoaren av autoantigen för att kunna dra några slutsatser om vilka autoantigen som har en roll vid patogenesen av ERU.

Bystander activation och molecular mimicry

En teori som har tillkommit som ett komplement i patogenesen av ERU, då den har visat sig ha betydelse i studier i samband med cytokinblockering, är ”bystander activation” (Deeg *et al.*, 2006a). Den utövar sin roll i form av ett antigen-antikropps-komplex som bildas till följd av vävnadsskada och antigen som normalt inte skulle exponeras för immunförsvaret framträder (Horwitz *et al.*, 1998). Dessa komplex blir persisterande i vävnaden och återaktiverar därigenom T-celler till att attackera kroppsegna vävnader. Detta kan till viss del förklara den återkommande delen av uveit (Deeg *et al.*, 2006a).

En mikrobiologisk patogen har bra förutsättningar för att förändra sin målstruktur. Skulle en patogen förändras till den grad att dess antigen liknar kroppsegna antigen skulle immunförsvaret kunna triggas till att attackera detta antigen och därigenom skulle en autoimmun reaktion kunna ske (McClure, 2000). Denna princip kallas molecular mimicry och är precis som det låter, patogen som härmar kroppsegna vävnader. Studier har visat på viss signifikans även för denna teori (Deeg *et al.*, 2006a) även om den inte kvarstår till att fullt ut förklara patogenesen för ERU.

Autoantigen

Proteiner och andra kroppsegna strukturer ska normalt inte angripas av immunsystemet. De proteiner som blir angripna vid en autoimmun sjukdom kallas autoantigen. Förståelsen och kartläggningen av dess roll i patogenesen är av stor vikt för att förstå ERU och vad immunsystemet är riktat mot vid återfall (Deeg *et al.*, 2006b). Reaktionsmönster i sjukdomen tyder på att flera autoantigen är inblandade och det är därför nödvändigt att förstå hur dessa samverkar och hur de inverkar i sjukdomsförloppet. ”Epitope spreading” har tidigare visats ha en betydelse i karaktären av de återfall som sjukdomen medför. Detta kan i sin tur tyda på en hierarki av epitoper som angrips allteftersom sjukdomen fortlöper. Toleransen för epitoper framvunna från olika autoantigen kan därför ha en central roll i framtiden för hur ERU ska kunna behandlas.

Retinal S-antigen (S-Ag)

S-Ag har sedan länge varit en viktig komponent i forskningen kring human autoimmun uveit (Deeg *et al.*, 2001) och därför har det forskats mycket på dess eventuella roll i ERU. Det är ett fotoreceptorprotein som återfinns i retina och har en stor roll i ögats funktion (Mirshahi *et al.*, 1985). Injektioner i ögat av S-Ag på ponnyer har med säkerhet visats inducera uveit, även om

författarna till studien medger att reaktionen kan vara en ren inflammatorisk process och inte nödvändigtvis ha något att göra med den autoimmuna reaktionen i ERU (Hines *et al.*, 1992). Studien misslyckades att koppla S-Ag till patogenesen av ERU eftersom det inte upptäcktes någon koppling mellan reaktionen och injektionen och för att humoralt eller cellulärt immunsvaret mot S-Ag inte hittades. Författarna upptäckte även att arvbarheten kunde spela en viss roll i svaret på S-Ag. Detta eftersom svaret vid EAU är delvis beroende av uttrycket av MHC-gener.

Deeg *et al.* (2001) fann att svaret från S-Ag hos häst inte var lika högt som hos gnagare och primater. Resultatet i studien tydde på att S-Ag har liten betydelse för patogenesen till förmån av andra autoantigen. Deeg *et al.*, (2004) kom fram till liknande slutsatser i syfte att utreda betydelsen av S-Ag. De har i sin studie funnit att möjligheten att inducera ERU i hästar genom att använda S-Ag är låg och att S-Ag generellt spelar en mindre roll i patogenesen av ERU än vad man tidigare trodde. Dock fanns CD3-positiva celler närvarande i åderhinnan hos alla hästar immuniserade med S-Ag och författarna har visat på att T-celler reagerar på autoantigenet. Hos en av hästarna passerade även dessa celler blod-retina barriären vilket skulle kunna tyda på att skillnaden i målorganet mellan hästar kan ha en avgörande roll, en teori som tidigare diskuterats vid studier av EAU i gnagare. Hos denna häst kunde man inte inducera något återfall genom immunisering med S-Ag.

Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP)

IRBP är ett glykoprotein som återfinns i retinas matrix och har en relativt viktig roll i synprocessen (Sanui *et al.*, 1989). Studier har identifierat IRBP som det viktigaste autoantigenet i patogenesen för ERU (Deeg *et al.*, 2002b). Samma studie som undersökte svaret från S-Ag i syfte att utreda autoimmunitet (Deeg *et al.*, 2001) har också använt sig av IRBP för att inducera en autoimmun reaktion. Där reagerade lymfocyter hos 9 av 14 hästar på minst en peptid utvunnen från IRBP. Ingen korrelation mellan individ och särskilda antigen kunde detekteras. I tidigare försök på råttor har peptiden R14 (aa 1169-1191), som kan utvinnas från IRBP, visat sig vara den immunodeterminanta delen av proteinet (Sanui *et al.*, 1989). Peptiden kan, baserat på data från studier hos häst, anses ha samma egenskaper i ERU (Deeg *et al.*, 2002b). Eftersom epitope spreading har associerats med IRBP har autoreaktivitet mot vissa nya peptider kommit till att ha mer betydelse vid utvärderingen av IRBP (Deeg *et al.*, 2002b, 2006a). Deeg *et al.*, (2002b) visade även att alla hästar som IRBP injicerades i utvecklade uveit. Detta trots att hästarna var del av en utavlade population. Sjukdomen tedde sig inte likadant hos alla hästarna vilket tyder på en särskild betydelse av genetiska faktorer. Alla hästar utvecklade ett T-cellssvar mot IRBP-peptider efter den första injektionen men det dröjde först till en andra injektion innan kliniska symptom började utvecklas.

Cellular retinaldehyde-binding protein 1 (cRALBP)

cRALBP är ett protein som, likt tidigare nämnda protein, är specifikt för retina (närvarande i Müller gliaceller och retinas pigmenterade epitel) och för tällkörteln (Nawrot *et al.*, 2004). Det interagerar med flertalet enzymer som medverkar till retinas funktion och är därmed essentiellt för synen. Det upptäcktes för första gången hos hästar i spontana fall av ERU och har inte beskrivits tidigare i några gnagarmodeller (Deeg *et al.*, 2006b). Studien syftade till att detektera nya autoantigen som kunde tänkas ha en roll i patogenesen och vid fyndet av cRALBP valde författarna att gå vidare med att undersöka vikten av just detta autoantigen. 29 procent av

ERU fallen i studien visade en positiv reaktion på cRALBP medan endast 12 procent av kontrollhästarna gjorde det. Hos fem hästar upptäckte man vidare en specifik reaktion på cRALBP i hästarnas lymfocyter. Ytterligare en visade svar på både cRALBP och IRBP. Vidare undersökte Deeg *et al.* (2006b) huruvida ”epitope spreading”, i kombination med cRALBP, var relaterat till sjukdomen. Resultatet tyder på att uveit kan induceras hos häst och att återfall kan stimuleras till följd av injektion med cRALBP. Vidare kunde en länk mellan ”epitope spreading” och reaktiviteten hos cRALBP fastställas.

Övriga potentiella autoantigen

Det finns flera andra autoantigen som kan ha en betydande roll, de är dock ännu inte fullt utredda. EAU har inducerats i råttor genom injektion av rhodopsin, ett protein som finns i stavarna och underlättar mörkerseende (de Smet, 2001). Om proteinet har en koppling med ERU är inte helt klarlagt. Maxwell *et al.* (1991) fann att hästar som immuniserades med rhodopsin inte svarade annorlunda än kontrollhästarna. De såg dock att hästar med ERU svarade på ett protein mer än hos kontrollhästarna vilket författarna förklarar med att hästar med ERU reagerar på både den fosforylerade och den icke-fosforylerade typen av rhodopsin. Kontrollhästarna reagerade endast på en typ av rhodopsin. Vidare har Gery *et al.* (1994) funnit recoverin, ett protein som finns i tappar och stavar, till att inducera uveit i låga doser. Deeg *et al.* (2006b) har funnit detta protein hos hästar med ERU men dess betydelse har inte undersökts närmare än så.

DISKUSSION

Det finns idag väldigt mycket forskning rörande patogenes och verkningsmekanism för ERU men trots detta kan sjukdomsförloppet fortfarande inte förklaras helt. Själva grundbulten i ett friskt hästöga är att det kan upprätthålla sin särskilda immunprivilegerade status. Vid ERU finns det flera tecken som tyder på att denna immunstatus på något sätt är skadad eller rubbad. En strukturell skada av BOB skulle betyda att den fysiska barriären mellan immunförsvaret och ögat inte längre klarar av sin uppgift och därmed tillåta inflöde av immunförsvareceller. Vidare tyder närvaron av T-celler, IFN- γ och IL-12 hos hästar med ERU (Romeike *et al.*, 1998; Gilger *et al.*, 1999) på att de mekanismer som håller ögat fritt från immunförsvareceller inte längre är verksamma. Niederkorn, (2003) har visat på syftet för TGF- β , att hålla nere ett TH1-svar och istället inducera ett TH2-svar. Något som uppenbarligen inte längre tycks gälla hos hästar med ERU. Även om Romeike *et al.* (1998) och Gilger *et al.* (1999) genomfört studierna olika har resultaten likväl visat sig signifikanta och överensstämmande. Att Gilger *et al.* (1999) fått en lägre kvot av T-celler förklarar författarna som en följd av användningen av antikroppar utvunna från hästar vid infärgningen och tydligare histologisk infärgning, något som av författarna anses vara mer specifika metoder. Jag anser dock att även om Gilger *et al.* (1999) har lägre kvot, är den tillräckligt stor för att tyda på ett TH1-svar i ögat och därigenom visa på att den särskilda immunstatusen i ögat inte längre upprätthålls vid ERU. Fyndet av ett minskat uttryck av T_{reg}-celler visar också på att denna rubbning leder till ett felaktigt svar. Eftersom återuppbyggandet av ett skadat immunprivilegium kräver regulatoriska T-celler kan denna obalans vidhållas om nivån av dessa celler är låg (Matthews, 2014). Följaktligen kan detta betyda att ERU inte måste induceras av något särskilt agens utan istället bara är en fortsatt reaktion på den initiala rubbningen av ögats immunstatus.

Förutom fysiskt eller kemiskt trauma kan även infektioner vara inducerande. Leptospirainfektioner, som visat sig ha en betydande roll för induceringen, kan även visa sig ha en särskilt betydande roll för de återkommande inslagen. Efter den första uveiten går hästen in i en slags ”viloperiod” där varken några symptom eller något immunologiskt svar märks av (Cook *et al.*, 1983). Eftersom de strukturer i ögat som attackerats inte läker betyder det att vid nästa uveit kommer ögat att skadas ytterligare. Det finns idag teorier om att *Leptospira* spp. eller andra patogener blir kvarvarande i ögat och orsakar återfallen (Gilger *et al.*, 1999). Att Regan *et al.* (2012) inte kunde finna leptospirobakterier i ögon hos hästar med ERU kan ha flera orsaker. Dels har vi det faktum att leptospiros inte alltid kan påträffas hos hästar med ERU trots att de varit infekterade (Verma *et al.*, 2013) men även det faktum att ERU också har visat sig ha flera orsaker kan spela en stor roll. Regan *et al.* (2012) använde dessutom endast 7 hästar i sin studie vilket inte är ett stort underlag för att utesluta leptospirainfektionens roll vid ERU. Huruvida *Leptospira* spp. persisterar i ögat efter en infektion är dock oklart. Man har visat på bakteriens förmåga till att korsreagera med retinala strukturer (Parma *et al.*, 1997; Lucchesi & Parma, 1999; Verma *et al.*, 2005) men om det är dess strukturer som återaktiverar immunförsvaret vid återfall är inte klarlagt. Till viss del har teorin om persisterande infektionsagens därigenom stöd men inte tillräckligt för att utgöra uteslutande bevis för teorin. Troldigtvis har *Leptospira* en betydande roll i patogenesen för ERU men är inte nödvändig för att inducera återfall då det finns andra teorier som kan förklara återfallen. Möjligtvis finns det också flera former av ERU och den ena teorin behöver därför inte utesluta den andra.

Andra studier stödjer istället teorin om persisterande autoreaktiva T-celler genom den stora fraktion T-celler som har funnits i ögon med ERU, men passar också väl in med den autoimmuna mekanismen ”epitope spreading”. Att ”epitope spreading” är bakomliggande stärks bland annat av Deeg *et al.* (2006a) som presenterar teorin om att nya generationer av T-celler är ansvariga för varje nytt återfall. Detta mönster stämmer bra överens med det faktum att nya autoantigen frisätts vid en vävnadsskada. De autoreaktiva T-cellerna skulle då teoretiskt kunna utvidga sin repertoar till att även angripa de nya autoantigenen. Visserligen har Deeg *et al.* (2006a) också använts sig av relativt få hästar för att dra sin slutsats så det är svårt att säga huruvida detta gäller vid alla fall av ERU. Gilger & Deeg (2011) visar på ytterligare exempel som stöder ”epitope spreading” som mekanism där uveit, som vanligen drabbar de främre delarna av ögat, visat på spridning till andra delar av ögat vid ERU. ”Epitope spreading” stämmer därför också väl in på sjukdomens karaktär.

Även om tecken på ”epitope spreading” bidrar till att stärka teorin om persistenta autoreaktiva T-celler i uvea förklarar det ensamt inte hela patogenesen. Teorierna om molecular mimicry och bystander activation bidrar till stor del med att visa på hur immunförsvaret kan komma att reagera på retinala strukturer initialt. Som tidigare visat kan vissa patogen, exempelvis *Leptospira* spp., inducera en korsreaktion med retinala autoantigen. Detta skulle ge en förklaring till varför immunförsvaret angriper strukturer i uvea och retina medan ”epitope spreading” istället förklarar fortsatta återfall av uveiten. Den initiala uveiten skulle också kunna förklaras av ögats särskilda immunprivilegium och behöver därför inte involvera autoreaktiva T-celler. ”Bystander activation”, till följd av en förstörd BOB och att en tolerans mot ögats autoantigen inte har byggts upp, kan leda till återfall efter en initial uveit av annan orsak. Mekanismerna väger samman till att ge reella stöd för att autoreaktiva T-celler skulle ha en roll i patogenesen.

De autoantigen i ögat som immunförsvaret attackerar har olika betydelse för patogenesen. S-Ag har länge varit en kandidat på grund av dess inblandning i experimentellt inducerad autoimmun uveit och detta har lett till mycket forskning rörande autoantigenet. De flesta studier behandlade i denna litteraturundersökning säger dock att S-Ag har liten betydelse för återfallen eftersom varken Hines *et al.* (1992) eller Deeg *et al.* (2001, 2004) funnit det vara kapabelt att inducera återfall. Man har hittat viss betydelse för det då en häst visat på reaktioner från S-Ag (Deeg *et al.*, 2004). Det kan dock inte fastställas eftersom endast en häst uppvisade dessa reaktioner. Att S-Ag har visat sig kunna aktivera T-celler *in vivo* har troligtvis liten betydelse för patogenesen om sjukdom inte kan induceras av autoantigenet. IRBP har istället visat sig ha en mer betydande roll. Eftersom förmågan till epitope spreading kunde kopplas med IRBP kompletterar dessa studier varandra bra och fynden av IRBP som verkande autoantigen stödjer vidare teorin rörande epitope spreading. Att alla hästar som fick IRBP injicerat utvecklade något liknande ERU visar på proteinet som ett tänkbart autoantigen. Även om det hade varit önskvärt att det hade kunnat observeras på fler hästar tyder de 7 fallen som användes ändå på en stor roll för IRBP i patogenesen. cRALBP är ett relativt nyupptäckt autoantigen men har redan visat sig vara betydelsefullt även om fler studier är önskvärt. Just det faktum att det först upptäcktes hos ERU-drabbade hästar är intressant i jämförelse med de två tidigare nämnda där det upptäcktes hos gnagare först. Detta gör i sin tur studien (Deeg *et al.*, 2006b) mer trovärdig eftersom syftet var att upptäcka nya autoantigen, inte återfinna autoantigen redan funna hos andra djurslag. Även om det var fler ERU hästar i studien som visade på en positiv reaktion på autoantigenet

än det var friska, var det ändå en hel del som inte reagerade på autoantigenet. Man bör därför vidare undersöka dess roll för att kunna vara helt säker på dess roll. Vad gäller recoverin och rhodopsin krävs fler studier inriktade på häst där man avgör om autoantigenen kan inducera uveit och fram till dess är deras roll i ERU inte möjlig att dra några slutsatser om.

Sammanfattningsvis kan ERU beskrivas som en komplicerad sjukdom där, trots extensiv forskning på området och stor betydelse för hästindustrin, mycket fortfarande är okänt. En autoimmun reaktion stöds kraftigt av aktuell litteratur även om andra faktorer kan vara inblandade och vissa infektiösa agens (framförallt *Leptospira* spp.) tycks ha större betydelse än andra vid utvecklingen av ERU. Mycket av det som beskrivs i denna rapport stämmer in på patogenesen och är tänkbara förklaringar men mer forskning på området krävs för att kunna utreda sjukdomsförloppet till en sådan nivå att sjukdomen kan anses vara helt utredd.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Attenburrow, D. P., Donnelly, J. J. & Soulsby, E. J. L. (1983). Periodic ophthalmia (recurrent uveitis) of horses: An evaluation of the aetiological role of microfilariae of *Onchocerca cervicalis* and the clinical management of the condition. *Equine Veterinary Journal*, 15: 48–56.
- Båverud, V., Gunnarsson, A., Engvall, E. O., Franzén, P. & Egenvall, A. (2009). Leptospira seroprevalence and associations between seropositivity, clinical disease and host factors in horses. *Acta veterinaria Scandinavica*, 51.
- Cook, C. S., Peiffer, R. L. & Harling, D. E. (1983). Equine recurrent uveitis. *Equine Veterinary Journal*, 15: 57–60.
- Deeg, C. A., Amann, B., Raith, A. J. & Kaspers, B. (2006a). Inter- and intramolecular epitope spreading in equine recurrent uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 47: 652–656.
- Deeg, C. A., Ehrenhofer, M., Thurau, S. R., Reese, S., Wildner, G. & Kaspers, B. (2002a). Immunopathology of Recurrent Uveitis in Spontaneously Diseased Horses. *Experimental Eye Research*, 75: 127–133.
- Deeg, C. A., Hauck, S. M., Amann, B., Pompetzki, D., Altmann, F., Raith, A., Schmalzl, T., Stangassinger, M. & Ueffing, M. (2008). Equine recurrent uveitis - A spontaneous horse model of uveitis. *Ophthalmic Research*, 40: 151–153.
- Deeg, C. A., Kaspers, B., Gerhards, H., Thurau, S. R., Wollanke, B. & Wildner, G. (2001). Immune Responses to Retinal Autoantigens and Peptides in Equine Recurrent Uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42: 393–398.
- Deeg, C. A., Pompetzki, D., Raith, A. J., Hauck, S. M., Amann, B., Suppmann, S., Goebel, T. W. F., Olazabal, U., Gerhards, H., Reese, S., Stangassinger, M., Kaspers, B. & Ueffing, M. (2006b). Identification and functional validation of novel autoantigens in equine uveitis. *Molecular & cellular proteomics*, 5: 1462–1470.
- Deeg, C. A., Reese, S., Gerhards, H., Wildner, G. & Kaspers, B. (2004). The uveitogenic potential of retinal S-antigen in horses. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45: 2286–2292.
- Deeg, C. A., Thurau, S. R., Gerhards, H., Ehrenhofer, M., Wildner, G. & Kaspers, B. (2002b). Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease. *European journal of immunology*, 32: 2598–2606.
- Freddo, T. F. (2013). A contemporary concept of the blood-aqueous barrier. *Progress in retinal and eye research*, 32: 181–195.
- Gery, I., Chanaud, N. & Anglade, E. (1994). Recoverin is highly uveitogenic in Lewis rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 35: 3342–3345.
- Gilger, B. C. & Deeg, C. (2011). Equine Recurrent Uveitis. I: Gilger, B. C. (red), *Equine Ophthalmology*. 2nd ed. Maryland Heights: Elsevier Saunders, 317–349
- Gilger, B. C., Malok, E., Cutter, K. V., Stewart, T., Horohov, D. W. & Allen, J. B. (1999). Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 71: 17–28.
- Hines, M. T. (1984). Immunologically Mediated Ocular Diseases in the Horse. *Veterinary clinics of North America. Large Animal Practice*, 6: 501–512.
- Hines, M. T., Jarpe, A. & Halliwell, R. E. W. (1992). Equine Recurrent Uveitis: Immunization of Ponies With Equine Retinal S Antigen. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 2: 3–11.
- Horwitz, M. S., Bradley, L. M., Harbertson, J., Krahl, T., Lee, J. & Sarvetnick, N. (1998). Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nature medicine*, 4: 781–785.
- Lowe, R. C. (2010). Equine uveitis: A UK perspective. *Equine Veterinary Journal*, 42: 46–49.

- Lucchesi, P. M. A. & Parma, A. E. (1999). A DNA fragment of *Leptospira interrogans* encodes a protein which shares epitopes with equine cornea. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 71: 173–179.
- Matthews, A. G. (2014). Clinical ophthalmic challenges in the horse: a retrospective view forward. *Veterinary ophthalmology*, 17 Suppl 1: 2–5.
- Maxwell, S. A., Hurt, D., Brightman, A. H. & Takemoto, D. (1991). Humoral Responses to Retinal Proteins in Horses with Recurrent Uveitis. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1: 155–162.
- McClure, J. J. (2000). Equine Autoimmunity. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 16:153–164.
- Mirshahi, M., Boucheix, C., Collenot, G., Thillaye, B. & Faure, J. P. (1985). Retinal S-antigen epitopes in vertebrate and invertebrate photoreceptors. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 26: 1016-1021.
- Nawrot, M., West, K., Huang, J., Possin, D. E., Bretscher, A., Crabb, J. W. & Saari, J. C. (2004). Cellular Retinaldehyde-Binding Protein Interacts with ERM-Binding Phosphoprotein 50 in Retinal Pigment Epithelium. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45: 393–401.
- Niederhorn, J. Y. (2003). Mechanisms of immune privilege in the eye and hair follicle. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*, 8: 168–172.
- Parma, A. E., Sanz, M. E., Lucchesi, P. M., Mazzone, J. & Petrucci, M. A. (1997). Detection of an antigenic protein of *Leptospira interrogans* which shares epitopes with the equine cornea and lens. *The Veterinary Journal*, 153: 75–79.
- Polle, F., Storey, E., Eades, S., Alt, D., Hornsby, R., Zuerner, R. & Carter, R. (2014). Role of Intraocular *Leptospira* Infections in the Pathogenesis of Equine Recurrent Uveitis in the Southern United States. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34: 1300–1306.
- Regan, D. P., Aarnio, M. C., Davis, W. S., Carmichael, K. P., Vandenplas, M. L., Lauderdale, J. D. & Moore, P. A. (2012). Characterization of cytokines associated with Th17 cells in the eyes of horses with recurrent uveitis. *Veterinary ophthalmology*, 15: 145–152.
- Romeike, A., Brugmann, M. & Drommer, W. (1998). Immunohistochemical Studies in Equine Recurrent Uveitis (ERU). *Veterinary Pathology*, 35: 515–526.
- Sanui, H., Redmond, T. M., Kotake, S., Wiggert, B., Hu, L. H., Margalit, H., Berzofsky, J. A., Chader, G. J. & Gery, I. (1989). Identification of an immunodominant and highly immunopathogenic determinant in the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). *The Journal of experimental medicine*, 169: 1947–1960.
- Schwink, K. L. (1992). Equine uveitis. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 8: 557–574.
- de Smet, M. (2001). Regulation of Ocular Inflammation - What Experimental and Human Studies have Taught Us. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20: 761–797.
- Spiess, B. M. (2010). Equine recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine Veterinary Journal*, 42: 50–56.
- Tchernev, G. & Orfanos, C. E. (2006). Antigen mimicry, epitope spreading and the pathogenesis of pemphigus. *Tissue Antigens*, 68: 280-286
- Vanderlugt, C. L. & Miller, S. D. (2002). Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nature reviews. Immunology*, 2: 85–95.
- Verma, A., Artiushin, S., Matsunaga, J., Haake, D. A. & Timoney, J. F. (2005). LruA and LruB, novel lipoproteins of pathogenic *Leptospira interrogans* associated with equine recurrent uveitis. *Infection and immunity*, 73: 7259–7266.
- Verma, A., Stevenson, B. & Adler, B. (2013). Leptospirosis in horses. *Veterinary microbiology*, 167: 61–66.

Figur 1. Reprinted from *Veterinary Ophthalmology*, 2nd ed, Gilger B. C., *Equine Recurrent Uveitis*, 317-349, 2011, with permission from Elsevier.