



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

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

Immunsvarets roll vid utveckling av felin infektiös peritonit

Lovisa Jönsson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:42

Immunsvarets roll vid utveckling av feline infektiös peritonit

The role of immune responses in feline infectious peritonitis

Lovisa Jönsson

Handledare: *Caroline Fossum och Magnus Åbrink, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sektionen för immunologi*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: *15 hp*

Nivå och fördjupning: *grundnivå, G2E*

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: *EX0700*

Program: *Veterinärprogrammet*

Utgivningsort: *Uppsala*

Utgivningsår: *2016*

Serienamn: *Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

Delnummer i serie: *2016:42*

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

Nyckelord: *Felin infektiös peritonit, FIP, immun*, katt**

Key words: *Feline infectious peritonitis, FIP, immune*, cat**

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
LITTERATURÖVERSIKT	3
Patogenes	3
Fylogenetik och virologi	3
Mutation av FECV	4
Immunopatogenes	5
Cellmedierat immunsvar	5
<i>Utslagning av T-lymfocyter och NK-celler</i>	5
Antikroppsmedierat immunsvar	6
<i>Antibody dependent enhancement</i>	6
<i>Antikroppsmedierad celllys, virolys och fagocytos</i>	6
<i>Typ III överkänslighetsreaktion</i>	7
Vaccin	7
DISKUSSION	8
LITTERATURFÖRTECKNING	9

SAMMANFATTNING

Felin infektiös peritonit (FIP) orsakas av ett coronavirus vid namn felint infektiöst peritonitvirus (FIPV). Det är en komplex och svårdiagnosticerad sjukdom som delas in i två former – torr och våt form. Torr FIP ger granulom i olika vävnader och symptomen varierar beroende på drabbat område. Våt FIP karaktäriseras av kraftig ascites, pyogranulom, vaskulit och lesioner.

Mycket forskning har gjorts på FIP, men trots det är förloppet och den immunologiska bakgrunden inte helt utredd. Syftet med denna uppsats är att undersöka teorierna om immunförsvarets roll vid utveckling av FIP och dess olika former, hur det påverkar framställning av vaccin och varför vissa individer tycks vara immuna.

Den mest etablerade teorin om hur sjukdomen uppstår är att FIPV utvecklas genom en mutation av felint enteriskt coronavirus (FECV). Mutationen leder till att viruset byter tropism från enterocyter till monocyter vilket ger en systemisk spridning.

FIP är en immunmedierad sjukdom där förloppet påverkas av dominerande typ av immunreaktion. Mycket tyder på att ett cellmedierat immunsvaret är viktigt vid överlevnad och immunitet, medan ett antikroppsmedierat immunsvaret istället förvärrar tillståndet. Studier visar att katter som insjuknat i FIP har ett suppresserat cellmedierat immunsvaret med utslagning av T-lymfocyter och ”natural killer cells” (NK-celler).

Antikroppar mot FIPV tros förvärra sjukdomstillståndet genom att underlätta infektion av makrofager och intracellulär virusreplikation. Den normalt skyddande funktionen av antikroppar genom inbindning till antigen och stimulering till fagocytos eller komplementaktiverad celllys och virolys fungerar heller inte vid FIP. Celler infekterade med FIPV uttrycker ofta inte några virusantigener, vilket gör att de inte destrueras och viruset överlever. Majoriteten av studierna tyder också på att antikroppar är orsaken till den kraftiga mängd ascites som är karaktäristisk för våt FIP genom en överkänslighetsreaktion typ III i vener.

Immunsystemets medverkan vid utveckling av FIP har försvårat för möjligheten till vaccination. Flertalet studier har gjorts för att framställa effektiva vaccin, men de grundar sig på produktion av antikroppar. Istället för att ha en starkare motståndskraft har immuniserade individer insjuknat snabbare med allvarligare symptom jämfört med seronegativa.

Mycket tyder på att ett cellmedierat immunsvaret har skyddande effekt vid FIP, medan ett antikroppsmedierat immunsvaret förvärrar tillståndet. Den immunmedierade komponenten i sjukdomsförloppet har försvårat för behandling, men framsteg har gjorts på senare år med nya vaccin som stimulerar det cellmedierade immunsvaret.

SUMMARY

Feline infectious peritonitis (FIP) is a lethal disease in wild and domestic cats. It is divided into two forms – dry and effusive FIP. The dry form has diffuse symptoms with granulomas in different tissues and the effusive form is characterized by ascites, pyogranulomas, vasculitis and lesions.

Since its discovery FIP has been the object of a lot of research. Even so, the development and immunology of the disease is not clear. The purpose of this essay is to explore the immune mediated reactions of FIP and how that affects the development of vaccines as well as immunity to the disease.

FIP is caused by feline infectious peritonitis virus (FIPV) – a feline coronavirus. Most studies suggest that FIPV evolves from feline enteric coronavirus (FECV). One or many mutations lead to FECV changing its tropism from enterocytes to macrophages, which gives the FIP virus its systemic spread.

The development of FIP is partly immune mediated and the type of dominant immune response affects the outcome of the disease. Many studies suggest that the cell mediated immune response is important for immunity and survival, while the humoral immune response enhances the disease. In cats affected with FIP a depletion of T-lymphocytes and natural killer cells has been detected, as well as a high level of circulating antibodies.

Antibodies towards FIPV are thought to enhance the disease by increasing the infection of macrophages and the intracellular viral replication. Under normal circumstances, antibodies bind to extracellular proteins on virus infected cells and circulating viruses which marks them for phagocytosis or initiates a complement activated cell lysis and virolysis. It has been shown that cells infected with FIPV do not express any viral antigens and no elimination occurs. Many studies also suggest that the antibodies are responsible for the ascites in effusive FIP by inducing a type III hypersensitivity in veins.

The immune mediated character of FIP has made it difficult to produce effective vaccines. Because of antibody dependent enhancement, immunized individuals have been more sensitive to infection. After inoculation with FIPV they succumbed to FIP more rapidly and with more severe symptoms than seronegative individuals. Later studies have shown positive results with vaccines that stimulate the cell mediated immune response, but more research is needed in this field.

There are a few prominent theories about the development of FIP and most studies support them. The foremost stating that the cell mediated immune response is significant for survival and immunity, while the humoral immune response enhances infection. This immune mediated aspect of FIP has made it difficult to vaccinate and treat infections, but recent advances have been made in stimulating the cell mediated immune response.

INLEDNING

Felin infektiös peritonit (FIP) orsakas av felint infektiöst peritonitvirus (FIPV) och är en dödlig sjukdom som drabbar både tama och vilda kattdjur. Sjukdomen delas in i torr och våt form. Torr FIP ger granulom i olika vävnader och våt FIP karaktäriseras av kraftig ascites, pyogranulom, vaskulit och lesioner. Symptomen är ofta diffusa, framför allt vid torr FIP, och sjukdomen är svår att diagnosticera (Pedersen, 2014a; Addie *et al.*, 2009).

FIPV är ett coronavirus som tros uppstå genom en mutation *in vivo* av felint enteriskt coronavirus (FECV), ett i många fall assymptomatiskt och harmlöst tarmvirus (Pedersen, 2014b; Chang *et al.*, 2010; Vennema *et al.*, 1998). FECV är en av de vanligaste tarmpatogenerna hos katter och smittar fekal-oralt (Sabshin *et al.*, 2009).

Sedan sjukdomen upptäcktes på 1950-talet har den varit föremål för mycket forskning, men trots det är immunopatogenesen inte helt kartlagd. Att immunförsvaret spelar en betydande roll vid utveckling av FIP är forskningen idag överens om. Mekanismerna bakom det är dock fortfarande inte helt utredda, även om några dominerande teorier finns. Mycket tyder på att ett cellmedierat immunsvär är viktigt för överlevnad, medan ett antikroppsmedierat immunsvär istället förvärrar symptomen och påskyndar sjukdomsförloppet (Pedersen, 2014b; Cornelissen *et al.*, 2009; Kiss *et al.*, 2003; Hayashi *et al.*, 1983). Den antikropps-medierade immunitetens roll i patogenesen har försvårat för möjligheterna att framställa vaccin och annan behandlingsmetod, vilket innebär att katter som insjuknar dör eller avlivas (Pedersen, 2014a; Takano *et al.*, 2014; Addie *et al.*, 2009).

Målet med denna litteraturstudie är att undersöka forskningsläget angående immunologin bakom FIP och hur immunsvaret påverkar utvecklingen av torr respektive våt FIP, immunitet mot sjukdomen och möjlighet till vaccinering.

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till den här uppsatsen samlades via databaserna Web of science, PubMed och Scopus. De sökord som användes var feline AND infectious AND peritonitis, FIP, immun*, effusive, wet, virolog*, feline AND enteric AND coronavirus och FECV i olika kombinationer. För mer specifik information om vaccination och patogenes användes även sökorden vaccin* och pathogenesis. Litteratur har även hittats genom referenslistor från de artiklar som funnits i databaserna. I första hand har originalartiklar använts, men i vissa fall har reviewartiklar varit nödvändiga. Äldre litteratur som inte var tillgänglig i full text på internet fanns i tidskrifter på Sveriges lantbruksuniversitets bibliotek.

LITTERATURÖVERSIKT

Patogenes

Fylogenetik och virologi

FIP är en virologisk och immunmedierad sjukdom som orsakas av ett felint coronavirus (FeCV) vid namn felint infektiöst peritonitvirus (FIPV). Coronavirus är höljeförsedda, single-stranded positivesense RNA-virus som tillhör order *Nidovirales* och familj *Coronaviridae*

(Kipar *et al.*, 2014). De är uppbyggda av nukleokapsidprotein (N-protein), membranprotein (M-protein), höljeprotein (E-protein) och ytprotein (S-protein) (Pedersen, 2009). FeCV delas in i två serotyper, typ I och typ II, som båda innefattar biotyperna FECV och FIPV. Serotyp II är resultatet av en rekombination mellan kattens och hundens coronavirus (Pedersen 2009, 2014b). Vid FIP verkar serotyp I vara vanligast, men det varierar beroende på geografiskt område (Pedersen 2014b, 2009; Beneteka *et al.*, 2004).

Sjukdomsbild

FIP är en komplex sjukdom som framför allt drabbar unga katter (Knotek *et al.*, 2000). Sjukdomen kategoriseras i två huvudgrupper – torr och våt FIP. Torr FIP ger granulom i olika vävnader och är svårdiagnosticerad då symptomen är diffusa och varierande beroende på vilket organ som drabbas, exempel är uveit och granulom i bl.a. lever, njurar och lymfknutor. Våt FIP karaktäriseras av kraftig ascites, men även av pyrogranulom, vaskulit och lesioner (Pedersen, 2014b). Den kliniska bilden av FIP varierar mycket och de två formerna överlappar ofta varandra (Addie *et al.*, 2009). Det finns idag inga effektiva vaccin eller behandlingsformer utan drabbade djur avlider eller avlivas (Takano *et al.*, 2014; Addie *et al.*, 2009).

Mutation av FECV

Merparten av forskningen om FIP tyder på att FIPV utvecklas genom en mutation av Felint enteriskt coronavirus (Pedersen, 2014b; Chang *et al.*, 2010; Vennema *et al.*, 1998). FECV är en av de vanligaste patogenerna i feces från katt (Sabshin *et al.* 2010). Smittan överförs fekal-oralt vilket kan förklara varför infektion är vanligare hos katter som lever tätt ihop med andra katter, t.ex. på katterier. (Chand *et al.*, 2010; Pedersen, 2009). FECV infekterar enterocyter i tarmen och ger en subklinisk eller mild enterit med gastrointestinala symptom som övergående diarréer (Addie *et al.*, 2009). Katter som infekterats kan vara assymptomatiska bärare, smittspridare och riskera utveckling av FIP hela sin livslängd (Kipar *et al.*, 2010).

Mutationen av FECV startar via en förändrad tropism från enterocyter till monocyter och fullbordas inuti makrofager (Pedersen, 2014b). Möjligheten att replikera inuti makrofager är grundläggande för utvecklingen av FIP och något som skiljer viruset från FECV. Infekterade makrofager ger en effektiv, systemisk spridning av viruset och kan vara orsaken till de typiska lesionerna (Takano *et al.*, 2011; Rottier *et al.*, 2005; Kipar *et al.*, 2005). Många studier har gjorts för att identifiera mutationen, men än så länge finns bara spekulationer. Skillnader i genomet mellan FIPV och FECV har bland annat påvisats i S-genen, 7b- och 3c-genen. S-genen kodar för S-proteinet som binder in till och initierar infektion av celler. 7b- och 3c-generna kodar för proteiner som tros påverka replikationen. Antagligen handlar det om ett flertal mutationer som tillsammans leder till FIPV (Chang *et al.*, 2010; Vennema *et al.*, 1998).

En alternativ teori till mutationen av FECV bygger på förekomst av stammar med olika virulens, både virulenta och avirulenta. FIP uppstår då individer med rätt genetisk förutsättning infekteras med en virulent stam (Brown *et al.*, 2009). Studien innefattade dock

för få individer för att ha signifikans och inga liknande resultat har publicerats sedan dess, trots att motsvarande försök har genomförts (Pedersen, 2014b).

Immunopatogenes

Det är sedan länge fastställt att FIP är en immunmedierad sjukdom (Pedersen & Black, 1983; Hayashi *et al.*, 1983; Pedersen & Boyle, 1980). Trots många år av forskning är den immunologiska processen involverad vid utveckling av FIP och dess olika former inte helt kartlagd. Den mest etablerade teorin är att ett cellmedierat immunsvaret är viktigt vid överlevnad och immunitet mot sjukdomen, medan ett antikroppsmedierat immunsvaret förvärrar tillståndet (Pedersen, 2014b; Cornelissen *et al.*, 2009; Kiss *et al.*, 2003; Hayashi *et al.*, 1983). Ett kraftigt cellmedierat immunsvaret tros vara orsaken till immunitet, ett svagt cellmedierat immunsvaret tros ge den mer kroniska torra formen av FIP och ett kraftigt antikroppsmedierat immunsvaret tros orsaka våt FIP (Kiss *et al.*, 2003; Pedersen och Back, 1983).

Cellmedierat immunsvaret

I kroppens försvar mot FIP verkar ett cellmedierat immunsvaret vara av störst vikt. Det cellmedierade immunsvaret stimuleras av T-hjälparceller typ 1 (Th1) och är i första hand kroppens försvar mot intracellulära bakterier och protozoer. Differentieringen av Th1 drivs av IL-12 och IL-18. Mogna Th1-celler producerar sedan IFN- γ , IL-2, TNF- α och TNF- β . IFN- γ stimulerar aktiveringen av "natural killer cells" (NK-celler), cytotoxiska T-lymfocyter och makrofager. Det ger även en positiv återkoppling och stimulering av T-hjälparceller typ 1. Just IFN- γ har påvisats i höga eller normala nivåer hos katter som utvecklat immunitet mot FIP. Hos katter som insjuknat sågs låga nivåer av IFN- γ och istället höga nivåer av TNF- α (Kiss *et al.*, 2003). TNF- α syntetiseras av flera celltyper, däribland makrofager, vilket kan förklara varför nivåerna av denna cytokin är hög vid FIP.

Utslagning av T-lymfocyter och NK-celler

FIP är en periodisk sjukdom där de olika formerna överlappar varandra och faser av förbättring kan uppstå (Addie *et al.*, 2009; De Groot-Mijnes *et al.* 2005). Vid utveckling av FIP ses en ökad apoptos och utslagning av T-lymfocyter i mjälte, tymus och mesenteriala lymfknutor (Haagmans *et al.*, 1996). I en studie av De Groot-Mijnes *et al.* (2005) undersöktes sjukdomens förlopp ur ett virologiskt och immunologiskt perspektiv. Studien visade att under perioder av synbart tillfrisknande återgick antalet T-lymfocyter till normal nivå, för att sedan vid återfall sjunka i takt med en ökad mängd cirkulerande virus. Hos katter i slutstadiet av våt FIP kunde nästan inga T-lymfocyter alls påvisas.

Även NK-celler och regulatoriska T-lymfocyter (T_{reg}) minskar i antal både i blod, lymfknutor och mjälte vid FIP. De NK-celler som aktiveras har också visats vara mindre cytotoxiska (Vermeulen *et al.* 2013). T_{reg} är viktiga i det förvärvade cellmedierade immunsvaret och NK-celler är viktiga i det medfödda cellmedierade immunsvaret. Studien av Vermeulen *et al.* (2013) visar att katter som insjuknar i FIP har ett nedtryckt cellmedierat immunsvaret, både medfött och förvärvat.

Antikroppsmedierat immunsvär

Ett antikroppsmedierat immunsvär aktiveras av T-hjälparceller typ 2 (Th2). Aktiverade Th2-celler utsöndrar IL-4, IL-5, IL-10 och IL-13. Dessa cytokiner stimulerar B-cellsproliferation och antikroppssyntes. Antikropparna binder till antigen på infektiönsämnet och ”signalerar” till bl.a. makrofager, neutrofiler och komplementsystemet att komplexet ska destrueras. På så sätt förhindras infektiönsämnetts möjlighet att generera skador.

Närvaro av antikroppar mot FIPV verkar inte skydda individen mot sjukdomen, utan snarare försvåra tillståndet (Cornelissen *et al.*, 2006; Hohdatsu *et al.*, 1998; Weiss & Scott, 1983; Pedersen & Black, 1983; Pedersen & Boyle, 1980). Studier visar att seropositiva djur som inockuleras med FIPV utvecklar sjukdomen tidigare och får mer akuta symptom karaktäristiska för våt FIP. De seronegativa djuren i samma studier utvecklade inte sjukdomen eller utvecklade den efter längre inkubationstid (Jacobse-Geels *et al.*, 1982; Weiss & Scott, 1981; Pedersen *et al.*, 1980). Tiden för sjukdomsutbrottet sammanföll med tidpunkten då antikroppar kunde påvisas (Pedersen *et al.*, 1980). Flera studier har också visat ett ökat antal cirkulerande immunkomplex vid våt FIP jämfört med vid torr FIP (Kiss *et al.*, 2003; Knotek *et al.*, 2000; Paltrinieri *et al.*, 1998).

Antibody dependent enhancement

”Antibody dependent enhancement” (ADE) är ett fenomen som påvisats vid vissa virusinfektioner, däribland denguefeber, där antikroppar påskyndar förloppet och förvärrar sjukdomstillståndet. FIPV har visats ge ADE framför allt via antikroppar mot S-proteinet på viruset – en struktur som även de neutraliserande antikropparna var riktade mot. Paradoxalt nog var de antikroppar med mest neutraliserande effekt även de antikroppar som gav mest ADE (Olsen *et al.*, 1992).

En studie *in vitro* gjord av Hohdatsu *et al.* (1991) visar att den antikroppsmedierade förstärkningen av FIP beror på en ökad infektion av makrofager och en ökad viral replikation. FIPV bundna till antikroppar använde Fc-receptorn för att invadera makrofager och väl inne i cellerna sågs en ökad replikation jämfört med FIPV-infekterade makrofager utan antikroppar. Mekanismen bakom den ökade replikationen är dock inte identifierad. Vid utspädning av antikropparna och vid blockering av Fc-receptorn minskade ADE.

Antikroppsmedierad celllys, virolys och fagocytos

Antikroppar hämmar normalt sett virusinfektioner genom att binda till antigener uttryckta både på virusinfekterade celler och viruspartiklar. Detta signalerar till bland annat makrofager och neutrofiler att cellerna och viruspartiklarna ska fagocyteras. Bindningen till virusproteiner kan också initiera komplementmedierad celllys och virolys. Studier har dock visat att celler infekterade med FIPV inte uttrycker virusantigen (Cornelissen *et al.*, 2006). Det gör att viruset inte destrueras av komplementsystemet eller fagocyterande celler. En studie gjord av Cornelissen *et al.* (2009) visade dessutom att även om cellerna uttrycker antigen vid FIP sker ingen antikroppsmedierad celllys eller fagocytos.

Typ III överkänslighetsreaktion

Antikroppar tros vara en bidragande orsak till vaskuliten och lesionerna som ger den kraftiga mängd ascites som är karaktäristiskt för våt FIP. Immunkomplexen verkar ha en skadlig effekt på vener, likt en typ III överkänslighetsreaktion (Pedersen, 2014b; Weiss & Scott, 1981; Pedersen & Boyle, 1980). De ansamlas då i venerna och ger en inflammation som leder till ökad kärlpermeabilitet. Det är dock inte fastställt och senare studier visar att det kan vara monocyter infekterade med FIPV som inducerar vaskuliten (Takano *et al.*, 2011; Kipar *et al.*, 2005). En teori är att de infekterade monocyterna producerar en ökad mängd ”vascular endothelial growth factor” (VEGF), vilket ökar kärlpermeabiliteten (Takano *et al.*, 2011). VEGF har visats stimuleras av TNF- α (Stathopoulos *et al.*, 2007) – en cytokin som har uppmätts i höga halter hos katter med FIP (Kiss *et al.*, 2003).

Vaccin

Den immunmedierade patogenesen vid FIP har försvårat för framställning av vaccin. De flesta vaccin grundar sig på att individen ska utveckla antikroppar mot infektionsämnet för att sedan vara bättre skyddad mot eventuell framtida infektion. Eftersom symptomen och sjukdomsförloppet vid FIP förstärks av antikroppar har försök med vaccination inte fungerat. Istället för att individerna fått starkare motståndskraft, har de varit mer mottagliga för infektion. (Kiss *et al.*, 2003; Pedersen & Black, 1983).

Pedersen och Black försökte att inducera immunitet mot FIP i en studie redan 1983. De använde sig av ”specific pathogen free cats” och katter som exponerats för FECV och således hade antikroppar som reagerade på FIPV. Katterna delades in i fyra grupper som vaccinerades antingen med virulent eller avirulent FIPV och exponerades sedan för FIPV oronasalt. Studien visade att de flesta vaccinerade katterna blev känsligare för infektion med FIPV och utvecklade allvarligare symptom fortare. Några av katterna som vaccinerats med virulent FIPV blev dock immuna. En möjlig förklaring till det är att virulent FIPV även inducerar ett cellmedierat immunsvaret (Pedersen & Black, 1983).

Liknande studier har gjorts med andra avirulenta stammar av FIPV. Ett exempel är en studie gjord av Kiss *et al.* (2003) där åtta katter först vaccinerades med en avirulent form av FIPV och sedan exponerades för virulent FIPV genom inockulering av ascites från katter med våt FIP. Resultatet av denna studie blev även det att de flesta katterna insjuknade trots vaccination.

Eftersom traditionella vaccin med produktion av antikroppar inte verkar ge en skyddande immunitet mot FIP har försök att framställa vaccin som stimulerar det cellmedierade immunförsvaret gjorts. Takano *et al.* (2014) studerade möjligheten att stimulera Th1 genom att injicera peptider från FIPV innehållandes en Th1-bindande epitop tillsammans med adjuvans. Katterna exponerades sedan för FIPV oralt. Denna studie fick delvis positiva resultat då vaccination med den ena epitopen gav ökad Th1-aktivitet och minskade symptom för FIP så som ascites. Dessvärre utvecklades också en tolerans mot vaccinet vid hög dos och upprepade giva.

DISKUSSION

FIP är en multifaktoriell och komplex sjukdom som trots mångårig forskning inte är helt utredd. Den varierande sjukdomsbilden försvårar både för diagnos, behandling och framställning av vaccin. Det är tydligt att immunförsvaret spelar en viktig roll både vid utveckling och bekämpning av sjukdomen, men på vilket sätt är inte helt kartlagt. Mycket tyder dock på att det cellmedierade immunsvaret är viktigt för både immunitet och överlevnad. Det styrks av flera olika studier inom flera olika områden (Cornelissen *et al.*, 2009; Kiss *et al.*, 2003; Hayashi *et al.*, 1983).

Katter som insjuknat i FIP har ett undertryckt cellmedierat immunsvaret med utslagning av de karakteristiska celltyperna T-lymfocyter, NK-celler och T_{reg} (Vermeulen *et al.*, 2013; De Groot-Mijnes *et al.*, 2005; Haagmans *et al.*, 1996). Som en konsekvens av detta är också nivåerna av IFN- γ låga vid FIP. Vid immunitet är istället nivåerna IFN- γ antingen normala eller ovanligt höga (Kiss *et al.*, 2003). Det stödjer teorin om att det cellmedierade immunsvaret är supprimerat vid FIP, men visar också att dess aktivitet är viktig i försvaret mot sjukdomen.

I motsats till det cellmedierade immunsvarets skyddande roll verkar ett antikroppsmedierat immunsvaret försvåra och påskynda sjukdomen. Flertalet studier har visat att immunisering med antikroppar mot FIPV har lett till tidigare utveckling av FIP med allvarligare symptom och ett snabbare sjukdomsförlopp (Cornelissen *et al.*, 2006; Hohdatsu *et al.*, 1998; Weiss & Scott, 1983; Pedersen & Black, 1983; Pedersen & Boyle, 1980). ”Antibody dependent enhancement” (ADE) ses inte bara vid FIP utan är ett välkänt fenomen vid vissa virussjukdomar. Vid FIP innebär det att viruspartiklar bundna till antikroppar kan använda Fc-receptorn för att infektera makrofager. I de infekterade cellerna ökar också replikationen av viruset vid närvaro av antikroppar (Hohdatsu *et al.*, 1991). Antikropparnas normala funktion som markör för destruktion av virusinfekterade celler fungerar heller inte vid FIPV. Infekterade celler uttrycker inte alltid virusantigen på cellytan och även om de uttrycks sker ingen cellys eller fagocytos (Cornelissen *et al.*, 2006, 2009). FIPV har alltså utvecklat metoder för att utnyttja antikroppar till sin fördel genom att underlätta för infektion av makrofager och därmed få en effektiv systemisk spridning. Viruset inhiberar också den normala antivirala mekanismen med antikroppar och kan på så sätt överleva i kroppen trots antikroppsmedierad immunitet.

Det som främst skiljer våt FIP från torr FIP är en kraftig mängd ascites. Orsaken till vätskeutträdet är idag inte helt utrett, men den äldsta och mest studerade teorin är att antikroppar mot FIPV genererar en typ III överkänslighetsreaktion i vener (Pedersen *et al.*, 2014; Weiss & Scott, 1981; Pedersen & Boyle, 1980). Det var länge den mest troliga förklaringen, men senare studier har visat att det i själva verket kan vara virusinfekterade monocyter med en ökad produktion av VEGF som ger vaskuliten (Takano *et al.*, 2011; Kipar *et al.*, 2005). Denna teori har dock inte studerats ordentligt ännu och mer forskning behövs för att fastställa orsaken till vaskuliten och vätskeutträdet.

Den immunologiska aspekten vid FIP har försvårat för framställning av vaccin. Istället för att de immuniserade individerna skyddades av antikroppar vid vaccinationsförsök, blev de mer mottagliga och dog eller avlivades till följd av FIP (Kiss *et al.*, 2003; Pedersen & Black, 1983). I och med det cellmedierade immunsvarets roll vid immunitet och bekämpning av FIP har försök istället gjorts för att framställa Th1-stimulerande vaccin. Det har dock visat sig svårt på grund av toleransutveckling (Takano *et al.*, 2014). Vaccin som stimulerar det cellmedierade immunsvaret är inte lika väl studerat och mer forskning behövs. Studien av Takano *et al.* (2014) gav dock positiva resultat i och med att Th1-aktiviteten stimulerades av peptiden och initialt gav starkare motståndskraft. Det stödjer teorin om att ett cellmedierat immunsvaret är viktigt vid bekämpning av FIP. Framställning av vaccin som stimulerar Th1 kan leda till att det cellmedierade immunsvaret startas tidigare och är bättre förberett på att hantera infektion, men mer forskning behövs för att hitta lämplig metod och undvika toleransutveckling.

En intressant aspekt med FIP är att sjukdomen är vanligare hos unga individer (Pedersen, 2009). Många artiklar konstaterar detta, men utforskar inte saken närmre. Det som dock fastställs är att smittan är vanligare i hushåll med många katter, då FECV smittar fekal-oral. Om anledningen till att unga individer i större utsträckning drabbas på grund av att de oftare hålls tillsammans eller om det har med immunsystemets utveckling att göra har det inte spekulerats i. Det medfödda immunförsvaret består bl.a. av makrofager och granulocyter, medan det adaptiva består av T- och B-lymfocyter – och därmed även antikroppar. Ett utvecklat adaptivt immunsvaret skulle kunna innebära ett svagare försvar mot FIP på grund av färre T-lymfocyter, men samtidigt skulle det innebära färre antikroppar. Om antikroppar är anledningen till vaskuliten och lesionerna stämmer det inte överens med en immunologisk anledning till varför fler unga katter drabbas. I studierna har de satt gränsen för unga katter vid ett-två års ålder. Det adaptiva immunförsvaret bör dock vara fullt utvecklat vid den åldern.

Ett problem med forskning om FIP är att många studier *in vivo* innefattar få individer. Det lämnar lite utrymme för analys av individuell variation och det blir svårt att dra korrekta slutsatser av resultaten. När varje grupp består av en handfull djur är det svårt att skilja mönster från tillfälligheter. Majoriteten av forskningsresultaten tyder dock på att det cellmedierade immunsvaret är viktigast vid bekämpning av FIP, medan det antikroppsmedierade immunsvaret förvärrar situationen. En stor del av forskningen tyder också på att den våta formen av FIP orsakas av ett starkt antikroppsmedierat immunsvaret med en typ III överkänslighetsreaktion som ger vaskulit och ascites (Pedersen, 2014b; Weiss & Scott, 1981; Pedersen & Boyle, 1980) – även om forskningsfältet här inte är helt överens.

LITTERATURFÖRTECKNING

Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U. & Horzinek, M. C. (2009). Feline Infectious Peritonitis ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 594–604.

- Benetka, V., Kübber-Heiss, A., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Hofmann-Parisot, M. & Möstl, K. (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, 99: 31–42.
- Brown, M. A., Troyer, J. L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M. E. & O'Brien, S. J. (2009). Genetics and Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 15: 1445–1452.
- Chang, H.-W., de Groot, R. J., Egberink, H. F. & Rottier, P. J. M. (2010). Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *Journal of General Virology*, 91: 415–420.
- Cornelissen, E., Dewerchin, H. L., Van Hamme, E. & Nauwynck, H. J. (2009). Absence of antibody-dependent, complement-mediated lysis of feline infectious peritonitis virus-infected cells. *Virus Research*, 144: 285–289.
- Cornelissen, E., Dewerchin, H. L., Van, H. & Nauwynck, H. J. (2007). Absence of surface expression of feline infectious peritonitis virus (FIPV) antigens on infected cells isolated from cats with FIP. *Veterinary Microbiology*, 121: 131–137.
- De Groot-Mijnes, J. D. F., van Dun, J. M., van der Most, R. G. & de Groot, R. J. (2005). Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *Journal of Virology*, 79: 1036–1044.
- Haagmans, B. L., Egberink, H. F. & Horzinek, M. C. (1996). Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. *Journal of Virology*, 70: 8977–8983.
- Hayashi, T., Doi, K. & Fujiwara, K. (1984). Role of circulating antibodies and thymus-dependent lymphocytes in production of effusive type feline infectious peritonitis after oral infection. (Rottier, P. J. M. & others, Eds) *Molecular biology and pathogenesis of coronaviruses*: 383–384.
- Hohdatsu, T., Nakamura, M., Ishizuka, Y., Yamada, H. & Koyama, H. (1991). A Study on the Mechanism of Antibody-Dependent Enhancement of Feline Infectious Peritonitis Virus-Infection in Feline Macrophages by Monoclonal-Antibodies. *Archives of Virology*, 120: 207–217.
- Hohdatsu, T., Yamada, M., Tominaga, R., Makino, K., Kida, K. & Koyama, H. (1998). Antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline alveolar macrophages and human monocyte cell line U937 by serum of cats experimentally or naturally infected with feline coronavirus. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60: 49–55.
- Jacobsegeels, H., Daha, M. & Horzinek, M. (1982). Antibody, Immune-Complexes, and Complement Activity Fluctuations in Kittens with Experimentally Induced Feline Infectious Peritonitis. *American Journal of Veterinary Research*, 43: 666–670.
- Kai, K., Yukimune, M., Murata, T., Uzuka, Y., Kanoe, M. & Matsumoto, H. (1992). Humoral immune responses of cats to feline infectious peritonitis virus infection. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*, 54:501–507.
- Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W. & Reinacher, M. (2005). Morphologic Features and Development of Granulomatous Vasculitis in Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology Online*, 42: 321–330.
- Kipar, A. & Meli, M. L. (2014). Feline Infectious Peritonitis Still an Enigma? *Veterinary Pathology*, 51: 505–526.
- Kipar, A., Meli, M. L., Baptiste, K. E., Bowker, L. J. & Lutz, H. (2010). Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *Journal of General Virology*, 91: 1698–1705.
- Kiss, I., Poland, A. M. & Pedersen, N. C. (2004). Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6: 89–97.

- Knotek, Z., Toman, M. & Faldyna, M. (2000). Clinical and immunological characteristics of cats affected by feline infectious peritonitis. *Acta Veterinaria Brno*, 69: 51–60.
- Olsen, C., Corapi, W., Ngichabe, C., Baines, J. & Scott, F. (1992). Monoclonal-Antibodies to the Spike Protein of Feline Infectious Peritonitis Virus Mediate Antibody-Dependent Enhancement of Infection of Feline Macrophages. *Journal of Virology*, 66: 956–965.
- Paltrinieri, S., Cammarata, M. P., Cammarata, G. & Comazzi, S. (1998). Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65: 205–220.
- Pedersen, N. C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 225–258.
- Pedersen, N. C. (2014a). An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal*, 201: 133–141 (Special Issue: Feline Infectious Diseases).
- Pedersen, N. C. (2014b). An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis. *Veterinary Journal*, 201: 123–132.
- Pedersen, N. & Black, J. (1983). Attempted Immunization of Cats Against Feline Infectious Peritonitis, Using Avirulent Live Virus or Sublethal Amounts of Virulent Virus. *American Journal of Veterinary Research*, 44: 229–234.
- Petersen, N. C. & Boyle, J. F. (1980). Immunologic phenomena in the effusive form of feline infectious peritonitis. *American Journal of Veterinary Research*, 41: 868–876.
- Rottier, P. J. M., Nakamura, K., Schellen, P., Volders, H. & Haijema, B. J. (2005). Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *Journal of Virology*, 79: 14122–14130.
- Sabshin, S. J., Levy, J. K., Tupler, T., Tucker, S. J., Greiner, E. C. & Leutenegger, C. M. (2012). Enteropathogens identified in cats entering a Florida animal shelter with normal feces or diarrhea. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241: 331–337.
- Stathopoulos, G. T., Kollintza, A., Moschos, C., Psallidas, I., Sherrill, T. P., Pitsinos, E. N., Vassiliou, S., Karatza, M., Papiris, S. A., Graf, D., Orphanidou, D., Light, R. W., Roussos, C., Blackwell, T. S. & Kalomenidis, I. (2007). Tumor Necrosis Factor- α Promotes Malignant Pleural Effusion. *Cancer Research*, 67: 9825–9834.
- Takano, T., Ohyama, T., Kokumoto, A., Satoh, R. & Hohdatsu, T. (2011). Vascular endothelial growth factor (VEGF), produced by feline infectious peritonitis (FIP) virus-infected monocytes and macrophages, induces vascular permeability and effusion in cats with FIP. *Virus Research*, 158: 161–168.
- Takano, T., Tomizawa, K., Morioka, H., Doki, T. & Hohdatsu, T. (2014). Evaluation of protective efficacy of the synthetic peptide vaccine containing the T-helper 1 epitope with CpG oligodeoxynucleotide against feline infectious peritonitis virus infection in cats. *Antiviral Therapy*, 19: 645–650.
- Vennema, H., Poland, A., Foley, J. & Pedersen, N. C. (1998). Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology*, 243: 150–157.
- Vermeulen, B. L., Devriendt, B., Olyslaegers, D. A., Dedeurwaerder, A., Desmarets, L. M., Favoreel, H. W., Dewerchin, H. L. & Nauwynck, H. J. (2013). Suppression of NK cells and regulatory T lymphocytes in cats naturally infected with feline infectious peritonitis virus. *Veterinary Microbiology*, 164: 46–59.
- Weiss, R. C. & Scott, F. W. (1981). Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *American Journal of Veterinary Research*, 42: 2036–2048.