

## artykuł przeglądowy

## Układ MHC — antygenów zgodności tkankowej u ludzi i zwierząt. Wybrane aspekty

Katedra Immunologii i Mikrobiologii Wydziału Zootechnicznego AR,  
ul. Doktora Judyma 24, 71-460 Szczecin

W rezultacie badań, które zapoczątkował w 1946 r. Medawar (26), wykazano występowanie na komórkach jądrzastych antygenów, które nie należą do układów czerwonych. Ze względu na to, że wykrywano je głównie na ludzkich leukocytach, nazwano tę grupę antygenów układem HLA (human leukocyte antigens — ludzkie antygeny leukocytarne). Podobne zestawy antygenowe stwierdzono u różnych zwierząt laboratoryjnych i gospodarskich. Ze względu na ich znaczenie w rozpoznawaniu przez organizm tkanek własnych i obcych nadano im ogólną nazwę MHC — major histocompatibility complex (kompleks antygenów zgodności tkankowej). Pierwotnie opisano występowanie antygenów kodowanych przez trzy loci HLA-A, HLA-B i HLA-C. W obrębie tych loci występuje różna liczba alleli. Klein nazwał je antygenami klasy I (15). Występują one na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych, płytach krwi oraz na plemnikach i można je wykrywać metodami serologicznymi.

Dalsze badania wykazały obecność innych układów antygenowych. Część z nich wykrywać można metodami serologicznymi — grupa DR, pozostałe zaś metodami MLC (mieszanej hodowli limfocytów) — grupa D, DQ i DP. Dodatkową trudność stanowi fakt, że antygeny te występują głównie na limfocytach B, których odsetek we krwi jest stosunkowo niski. Ze względu na odmienną powyższych układów od układu HLA-ABC, nazywa się je antygenami klasy II. W obrębie regionu D ulokowane są także geny kodujące fragment C2 i C4 dopełniacza oraz czynnika Bf alternatywnej drogi aktywacji komplementu. Geny te oraz ich reprezentanci na powierzchni komórek zaliczono do III klasy układu MHC. Bardzo istotnym jest, że w obrębie genów kodujących antygeny B i D ulokowane są także geny odpowiedzialne za reaktywność immunologiczną. Znajduje to swoje odbicie w powiązaniach częstości występowania niektórych antygenów z zapadalnością na schorzenia autoimmunizacyjne, choroby infekcyjne oraz reaktywnością immunologiczną. Szczegółowe dane dotyczące związków poszczególnych schorzeń ludzkich z układem HLA można znaleźć w każdym nowym wydaniu podręczników z zakresu immunologii klinicznej.

Od kilku lat układ MHC jest także intensywnie badany u zwierząt gospodarskich. Usiłuje się bowiem wykrywać związki pomiędzy poszczególnymi antygenami a chorobami infekcyjnymi oraz cechami produkcyjnymi. Podstawową trudnością intensyfikacji tych badań jest brak możliwości zakupu gotowych monowalentnych surowic. W tej sytuacji poszczególne laboratoria produkują własne surowice wprowadzając własną nomenklaturę wykrywanych antygenów. Głównym źródłem surowic do określania metodą serologiczną antygenów klasy I u świń i drobiu jest planowa immunizacja. Natomiast u przeżuwaczy i koni przeciwciała przeciw anty-

genom klasy I powstają w czasie ciąży. Immunizacja ciężarnych samic komórkami płodu jest szczególnie częsta u klaczy, ponieważ przeciwciała o swoistości anty ELA (equine leukocyte antigens) obserwuje się u ponad 90% osobników (38). Interesujące jest bardzo duże podobieństwo pomiędzy układem HLA ludzi i bydła BoLA. Wykazano pełną homologię 17 BoLA (bovine leukocyte antigens) a antygenami HLA (38). Antygeny klasy II świń badano technikami: immunoautoradiograficzną i sond genetycznych specyficznych dla HLA klasy II. Stwierdzono u świń 8—20 różnych haplotypów, które hybridowały z DR i DQ próbkami HLA (38). Najwyższą korelację stwierdzono z HLA Cw4 (antygeny kl. II) i A9 i B7 i B35 (antygeny kl. I (35)).

## Układ MHC u kur

Pierwotnie opisano jako układ grupowy B krwinek czerwonych. Antygeny klasy I, nazywane BF, występują na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych. Zbudowane są z dwóch kowalencyjnie powiązanych glikoprotein o masie cząsteczkowej 40 000—43 000 daltonów, mocno zakotwiczone w membranie komórkowej oraz  $\beta$ -mikroglobuliny o m. cz. 11 000—12 000 słabo powiązanej z łańcuchem ciężkim. Antygeny klasy II — BL występują na limfocytach B, monocytach, makrofagach oraz stymulowanych limfocytach T. Są to dwie,  $\alpha$  i  $\beta$ , niekowalencyjnie powiązane glikoproteiny o masie 30 000—32 000 oraz 27 000—30 000 daltonów. Liczne odmiany allotypowe występują głównie w łańcuchu  $\beta$ . Nie obserwuje się tych antygenów na fibroblastach, komórkach nerek, wątroby i spermatocytach. Antygeny klasy III — BG, występują na erytrocytach i ich prekursorach. Wiele prac wykazuje, że geny odpowiedzialne za reaktywność immunologiczną kur oraz ich odporność na zakażenia leżą w sąsiedztwie genów kodujących układ MHC. Najwcześniejsze prace wykazywały związki z chorobą Mareka. Badania przeprowadzone na kurczętach rasy Leghorn wykazały, że ptaki posiadające antygeny B-19 układu BF są wrażliwe na to schorzenie, zaś z antygenami B21, B134 i B234 są odporne (5). Van der Zijpp i wsp. (41) badali zdolność kurcząt do produkcji przeciwciał przeciw krwinkom baranin (SRBC). Autorzy ci wyosobnili dwie linie — słabo reagującą L i silnie H.

Stwierdzili oni, że linia H, posiadająca antygen B121, była odporna na zakażenie wirusem wywołującym chorobę Mareka zaś L, B114 (28) — znacznie bardziej wrażliwa. Stwierdzono przy tym, że kurczęta H wykazywały większą produkcyjność jaj, a otrzymane jaja miały większą wagę. Dane wykazujące zależności pomiędzy reaktywnością immunologiczną a zapadalnością i śmiertelnością na chorobę Mareka nie są potwierdzane przez innych autorów, bowiem Martin i wsp. (24) stwierdzili,

że w grupach H kurczął śmiertelność była wyższa niżeli w grupach L. Wszyscy jednak autorzy są zgodni co do tego, że istnieją ściśle związki pomiędzy wrażliwością na chorobę Mareka a układem MHC kur. Podobne zależności stwierdzono w stosunku do wirusa zakaźnego zapalenia krtani oraz *Roux sarcoma* wirusa (17). Wrażliwość na zakażenie wirusem *Roux* tłumaczona jest występowaniem u różnych linii kur odmiennego stosunku limfocytów CD4/CD8 (helpery/supresory) (14). Zadziwiająco zwiększona wrażliwość na zakażenie linii high responder (H) kur potwierdzona została w doświadczeniach Dunningtona (9), który zaobserwował zwiększoną wrażliwość jaj pochodzących od linii H na zakażenie żywymi szczepami *E. coli*. Związki pomiędzy układem MHC i reaktywnością immunologiczną obserwowano także w odniesieniu do zjawisk: fagocytozy, chemotaksji oraz reaktywności immunologicznej *in vivo* — powstawania wysięku (30). Badanie powyższych zależności zaczyna mieć znaczenie praktyczne. Lillehey i wsp. (20) stwierdzili bowiem różną reaktywność kurcząt linii z antygenami B2, B13 i B12 na immunizację rekombinantem *E. coli* z wbudowanym genem kodującym antygen powierzchniowy p250 merosoidów pasożyta *Eimeria acerwing*. Z innych interesujących związków należy wymienić zapadalność na ptasią sklerodermę (twardzinę skóry), dziedziczną chorobę związaną z produkcją auto-przeciwciał oraz zachorowaniami na autologiczne zapalenie tarczycy (1).

Interesujące są powiązania z produkcją jaj, ich wagą, wylęgłością oraz żywotnością kurcząt (2, 34). Fenomen ten tłumaczony jest występowaniem w obrębie układu MHC kur genów odpowiedzialnych za wczesne różnicowanie komórkowe (36). Stwierdzono przy tym, że produkcyjność jaj jest także odwrotnie skorelowana u kurcząt ze zdolnością produkcji przeciwciał anty SRBC (25). Podobny gen — Ped gen (preimplantation embryo development) zlokalizowano w subregionie Q układu H-2 myszy. Gen ten odpowiedzialny jest za przedimplantacyjne podziały mysich embrionów (39).

#### Układ MHC u owiec — OLA

U owiec wyróżnia się w klasie I dwa *loci* nazywane A i B. Natomiast klasa II nie jest jeszcze dokładnie opisana. Podobnie brak jest dokładnych danych o antygenach klasy III.

Najbardziej interesującym związkiem jest uzależnione od MHC występowanie choroby kłusowej (scrapie) oraz określenie receptorów komórkowych dla wirusa choroby visna. Dłaziel wykazał, że szczurza poliklonalna surowica o specyficzności skierowanej przeciw antygenom klasy II blokowała wiązanie się wirusa z receptorami na komórkach. Ponadto wyizolowany antygen wiązał się z wirusem, co powodowało spadek jego zakaźności (7). Sugeruje się także, że u owiec co najmniej jeden z genów OLA skorelowany jest z opornością na zakażenia pasożytnicze, co stwierdzono w odniesieniu do infekcji *Haemonchus contortus* (21). Opisano bowiem występowanie odmian owiec różniących się antygenami MHC i jednocześnie różną reaktywnością limfocytów T w stosunku do trzech antygenów wyizolowanych z tego pasożyta (13). Obserwuje się także zależność od antygeny kl. II DQB występowania takich schorzeń owiec, jak: fleece rot — zgnilizna runa powodowana przez *Pseudomonas aeruginosa* i flystrike — alergiczne zapalenie skóry powstałe na skutek uczulenia na ukłucia owadów (31).

#### Układ MHC u świń — SLA

W klasie I wyróżnia się *loci* ABC, w których występuje ponad 30 alleli. W klasie II — D występuje ponad 10 alleli, przy czym antygeny te występują głównie na limfocytach T<sub>s</sub> (supresor) w 90% i na limfocytach T<sub>h</sub> (helper) w 30%. Antygenów klasy III jeszcze dokładnie nie opisano. Przeciwciała uzyskuje się głównie poprzez immunizację występującą po dokonaniu przeszczepów skóry.

Lacey i wsp. (16) badali powiązania pomiędzy SLA a aktywnością fagocytarną i bakieriofagocytarną monocytów krwi miniatury świni. Stwierdzili oni, że wspomniana aktywność fagocytarna wobec *S. aureus* i *S. typhimurium* jest skorelowana z układem MHC. Podobne związki stwierdza się w odniesieniu do zdolności niszczenia cyst *Trichinella spiralis* oraz produkcji przeciwciał przeciw *Bordetella bronchiseptica* (23). Z interesujących związków z cechami hodowlanymi wymienia się wpływ na częstość owulacji, śmiertelność embrionów, przedimplantacyjny rozwój embrionu, co ma być skorelowane z występowaniem genu letalnego związanego z SLA (32), liczbą prosiąt w miocie (10), szybkością wzrostu i przyrostem tkanki tłuszczowej (33).

#### Układ MHC u bydła — BoLA

W klasie I wyróżnia się *loci* A, a w nim 17 odmian antygenowych. W klasie II wyróżnia się *loci* DRA, DRB, DQA, DQB i DYA. O dogłębności badań nad antygenami MHC u cieląt może świadczyć fakt, że określono już sekwencję nukleotydową exonów kodujących antygeny klasy II (29). Natomiast klasa III antygenów BoLA nie jest jeszcze dokładnie zdefiniowana. Zależności pomiędzy cechami immunologicznymi, hodowlanymi a układem MHC u bydła są obecnie intensywnie badane. Stwierdza się u tego gatunku, podobnie jak i u innych zwierząt gospodarskich, powiązania BoLA z reaktywnością immunologiczną. Glass (11) sugeruje, że u cieląt zdolność produkcji przeciwciał przeciw albuminie jaja kurzego determinowana jest przez antygeny klasy II. Odmienność reaktywności immunologicznej poszczególnych ras, czy wycobnionych z nich odmian, może mieć związek z progresją zakażenia wirusem leukemii. Stwierdzono bowiem, że cielęta posiadające antygen W12 wykazują największą częstość dodatnich odczynów serologicznych z antygenem wirusa białaczki (BLV-gp) (19). Wiele prac wykazuje także, że różnice we wrażliwości cieląt na zakażenie pasożytami rodzaju *Theileria*, występujące często w krajach tropikalnych, związane są z efektywnością działania cytotoksycznych limfocytów T, co z kolei jest determinowane występowaniem określonych fenotypów klasy I MHC (12). Obecnie w Afryce realizowany jest program poszukiwania linii bydła opornych na trypanosomię. Badaniami objęto lokale rasy N'dama i Boran. Stwierdzono wyraźne zależności pomiędzy MHC, hematokrytem i epizootiami parazytologicznymi u tych ras. Celem tych badań jest ograniczenie braków białkowych u ludności Afryki poprzez otrzymanie odmian dobrze dostosowanych do lokalnych warunków środowiskowych i jednocześnie opornych na wspomniane zakażenie pasożytnicze (37). Sugeruje się także, że podatność cieląt na stres, wyrażona poziomem kortyzonu, reaktywnością limfocytów na mitogeny i produkcją interleukiny 2, jest powiązana z występowaniem określonych antygenów klasy II DR (27).

Z interesujących cech hodowlanych stwierdzono powiązanie antygenów klasy II z zapadalnością na mastitis. Odnotowano, że krowy o haplocybie DQ1A cechuje niska wrażliwość na to schorzenie (22). Z kolei antygeny klasy I wydają się być powiązane z cechą produkcyjności mleka. Stwierdzono bowiem, że krowy rasy Holstein posiadające alel W14 (W8) w odróżnieniu od osobników z allelem W11, cechują się większą zdolnością do produkcji mleka, przy czym mleko zawiera więcej tłuszczu a wydatki na koszty leczenia zwierząt w trakcie procesu produkcyjnego są znacznie mniejsze (40). Stwierdzono, że geny determinujące grupę krwi B i niektóre antygeny BoLA związane są u cieląt rasy Aberdeen Angus z genami determinującymi tempo wzrostu oraz zawartość tłuszczu w tkance mięśniowej (4).

### Układ MHC u koni — ELA

W klasie I opisano loci A i B, a w nich 11 układów antygenowych. Antygeny klasy II — D występują na obwodowych limfocytach T, ale znacznie częściej wykryć je można na limfocytach B. Geny determinujące te antygeny są sprzężone z genami determinującymi grupy krwi — W1 z Aa, W5 z Ab i W10 z Bb, ponieważ leżą blisko siebie na tym samym chromosomie (3).

Stwierdzono wysoce istotny związek z występowaniem u koni pełnej krwi angielskiej (wskaźnik ryzyka 21) na sarcoid skóry, który obserwuje się u osobników z antygenami W13 (6) klasy II i A5 klasy I (8). Sugeruje się także związki z pneumoniami na tle alergicznym i letnim zapaleniem skóry (18).

Omówione związki układów MHC zwierząt gospodarskich z wrażliwością na zakażenia, występowaniem nowotworów oraz cechami hodowlanymi są od kilku lat przedmiotem bardzo intensywnych badań. Są one prowadzone głównie w Australii, Kanadzie, Danii i Holandii. Oprócz aspektów teoretycznych, stwarzają one nowe możliwości selekcjonowania w obrębie danej rasy zwierząt mniej wrażliwych na określone zakażenia bakteryjne, wirusowe i pasożytnicze, skutecznie reagujących na odpowiednie szczepionki przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. Innym, niezwykle ważnym elementem jest możliwość wyodrębniania nowych linii zwierząt o pożądanym parametrach produkcyjnych. Stwierdzenie bowiem wysoce istotnego związku pomiędzy występowaniem danej cechy a obecnością określonego antygeny umożliwia, poprzez wynajdywanie tego antygeny, eliminację, bądź promocję danej cechy hodowlanej.

### Piśmiennictwo

1. Abplanalp H., Gershwin M. E., Johnston E., Reid J.: Immunogenetics, 291, 31, 1990.
2. Abplanalp H., Sato K., Napolitano D., Reid J.: Poult. Sci. 9, 71, 1992.
3. Bailey E.: Animal Genetics, 37, 14, 1983.
4. Beerer J. E., George P. D., Fernando R. L., Stormont C. J., Lewin H. A.: J. Animal Sci. 337, 68, 1990.
5. Blankert J. J., Tilanus M. G. J., Hepkema B. G., Albers G. A. A., Egberts E., Van der Zijpp A. J.: MHC associated resistance against Marek's disease in white Leghorn chickens refined typing of B-G and B-F alleles using protein and DNA analysis, w: Proc. 4th World Congr. of Genetics Applied to Livestock Prod., Edinburgh 1990, s. 457.
6. Brostrom H., Dubath M. L., Lazary S.: Animal Genetics, 24, 18, supl. 1, 1987.
7. Dalziel R. G., Hopkins J., Watt N. J., Dutia B. M., Clarke H. A. K., Mc Connell J.: J. Gen. Virol. 1935, 72, 1991.
8. Dubath M. L., Gerber H., Lazary S.: Animal Genetics, 24, 18, supl. 1, 1987.
9. Dunnington E. A., Siegel P. B., Gross W. B.: Avian Dis. 937, 35, 1991.
10. Gautschi C., Gaillard C., Schwander B., Lazary S.: Animal Genetics, 26, 18, supl. 1, 1987.
11. Glass E. J., Oliver R. A., Spooner R. L.: Animal Genetics, 15, 21, 1990.
12. Goddards B. M., Morrison W. J., Toye P. G., Bishop R.: Immunology 38, 69, 1990.
13. Haigh D. M., Windon R., Blackie W., Brown D., Smith W. D.: Parasite Immunol. 433, 11, 1989.
14. Hala K., Vainio O., Plachy J., Bock G.: Animal Genetics, 279, 22, 1991.
15. Klein J.: Evolution and function of the major histocompatibility system: facts and speculations, w: The Major Histocompatibility system in Man and Animals, red. D. Gotze Springer Verlag, Berlin 1977, s. 339.
16. Lacey C., Wilkie B. N., Kennedy B. W., Mallard B. A.: Animal Genetics 371, 19, 1989.
17. Landovaris T., Yoo B. H., Sheldon B. L., Fahey K. L.: The chicken histocompatibility complex its association with immune responsiveness and disease. Proc. Aust. Poultry Sci. Symp., University of Sidney, 1989, s. 83.
18. Lazary S., Gerber H.: ELA disease associations improving genetic resistance in farm animals, w: Current Top. Vet. Med. and Animal Sci. 134, 82, 1989.
19. Lewin H. A., Steward J. A., Wu A. C.: Animal Genetics 17, 18, supl. 1, 1987.
20. Lillehoj H. S., Jenkins M. C., Bacon L. D.: Immunology 127, 71, 1990.
21. Luffan G., Khang J. V. T., Bouix J., Nguyen T. C., Cullen P., Ricordeau G.: Genetics Selection Evolution 235, 22, 1990.
22. Lunden A., Sigurdardottir S., Edfors L. J., Denell B., Rendel J., Anderson L.: The effect of bovine MHC class II polymorphism on bull breeding value for clinical mastitis and somatic cell counts in milk, w: Proc. 4th World Congr. of Genetics Applied to Livestock Prod., Edinburgh 1990, s. 497.
23. Madden K. B., Murrell K. D., Lunney J. K.: Exp. Parasitol. 443, 4, 1990.
24. Martin A., Dunnington E. A., Briles W. E., Briles R. W., Siegel P. B.: Animal Genetics 407, 19, 1989.
25. Martin A., Dunnington E. A., Gross W. B., Briles W. E., Siegel P. B.: Poult. Sci., 371, 69, 1990.
26. Medawar P. B.: Brit. J. Exp. Pathol. 15, 27, 1946.
27. Minton J. E., Coppinger T. R., Reddy P. G., Davis W. C., Blecha F.: J. Anim. Sci. 1126, 70, 1992.
28. Pinard M. H., Van der Menien M. A., Kreukucit M. B., Nieuwland M. G. B., Van der Zijpp A. J.: Divergent selection for antibody production in chickens: differences in major histocompatibility complex MHC haplotype distribution, w: Proc. 4th World Congr. of Genetics Applied to Livestock Prod., Edinburgh 1990, s. 477.
29. Van der Poek J. I., Dijkhof R. J. M., Groenen M. A. M.: The nucleotide sequence of the bovine MHC class DR and DQ genes, w: Proc. 4th World Congr. of Genetics Applied to Livestock Prod., Edinburgh 1990, s. 469.
30. Puzzi J. V., Bacon L. D., Dietert R. R.: Vet. Immunol. Immunopatol. 13, 23, 1990.
31. Radsma H. W.: Genetic variation in resistance to fleece rot and fly strike in sheep, w: Breeding for Disease Resistance in Farm Animals, wyd. J. B. Owen, Axford R. E., Wallingford 1991, s. 233.
32. Renard C., Vaiman M.: Genetica Polonica 539, 29, 1989.
33. Rothschild M. F., Renard C. H., Legault C., Vaiman M.: Animal Genetics 33, 18, supl. 1, 1987.
34. Sato K., Abplanalp H., Napolitano D., Reid J.: Poult. Sci. 18, 71, 1992.
35. Simon M., Gecz J., Nyulassy S.: Animal Genetics 19, 18, supl. 1, 1987.
36. Toivanen P., Vainio O.: Animal Genetics 3, 18, supl. 1, 1987.
37. Trail J. C. M., D'Ieteren C. D. M., Teale A. J.: Genome 805, 31, 1989.
38. Vaiman M.: Animal Genetics 7, 18, supl. 1, 1987.
39. Warner C. M., Brownell M. S., Rothschild M. F.: J. Reprod. Immunol. 303, 19, 1991.
40. Weigel K. A., Freman A. E., Kehrt M. E., Stear M. J., Kelley D. H.: J. Dairy Sci. 2533, 73, 1990.
41. Van der Zijpp A. J., Nieuwland M. G. B.: Current. Top. Vet. Med. and Animal Sci. 160, 52, 1989.

Adres autora: dr Waldemar Dąbrowski, ul. Santocka 13d/21, 71-113 Szczecin

### TENNANT G. J., GASKELL R. M., JONES R. C., GASKELL C. J.: Badania nad epizootologią koronawirusów psów. (Studies on the epizootiology of canine coronavirus). Vet. Rec. 132, 7—11, 1993 (1)

W oparciu o odczyn seroneutralizacji, izolację wirusa z kału i badania w mikroskopie elektronowym prześlędzono częstotliwość występowania zakażeń wywołanych przez koronawirusy u psów. Odsetek psów reagujących dodatnio wahał się od 76% (psy w schronisku) do 100% (hodowla psów przeznaczonych na sprzedaż). W hodowlach psów serokonwersja przy subklinicznym przebiegu zakażenia występowała u psów w wieku 6—10 tygodni. Wirus wyizolowano od 45% psów ze schroniska. Aż 75% psów, u których występowała biegunka, było zakażonych koronawirusami. U psów, u których objawy biegunki nie występowały, zakażenie koronawirusem dotyczyło 43% zwierząt. W warunkach terenowych 8 z 32 psów z ostrą krwawą biegunką było zakażonych koronawirusem. Chociaż koronawirusy często wywołują u psów zakażenie, ich rola w etiologii zapalenia jelit jest nadal w pełni niewyjaśniona.