



Imunologia Aviária

Profa Dra Helena Lage Ferreira

ZMV1314 – Imunologia

Contribuições da imunologia aviária



James B. Murphy in his lab at the Rockefeller Institute for Medical Research (reproduced courtesy of James S. Murphy).

Rejeição de enxertos por linfócitos

1912-1921 - James Murphy

Crescimento de enxertos tumorais de ratos não cresciam em galinhas adultas nem em outras espécies (rejeição xenogênica).

Mas cresciam em embriões de galinhas (com menos de 18 dias de incubação – “imunocompetência”) e podiam ser transferidos para novos embriões. Os tumores retinham capacidade tumoral ao serem transplantados em ratos.

(Silverstein, 2001)

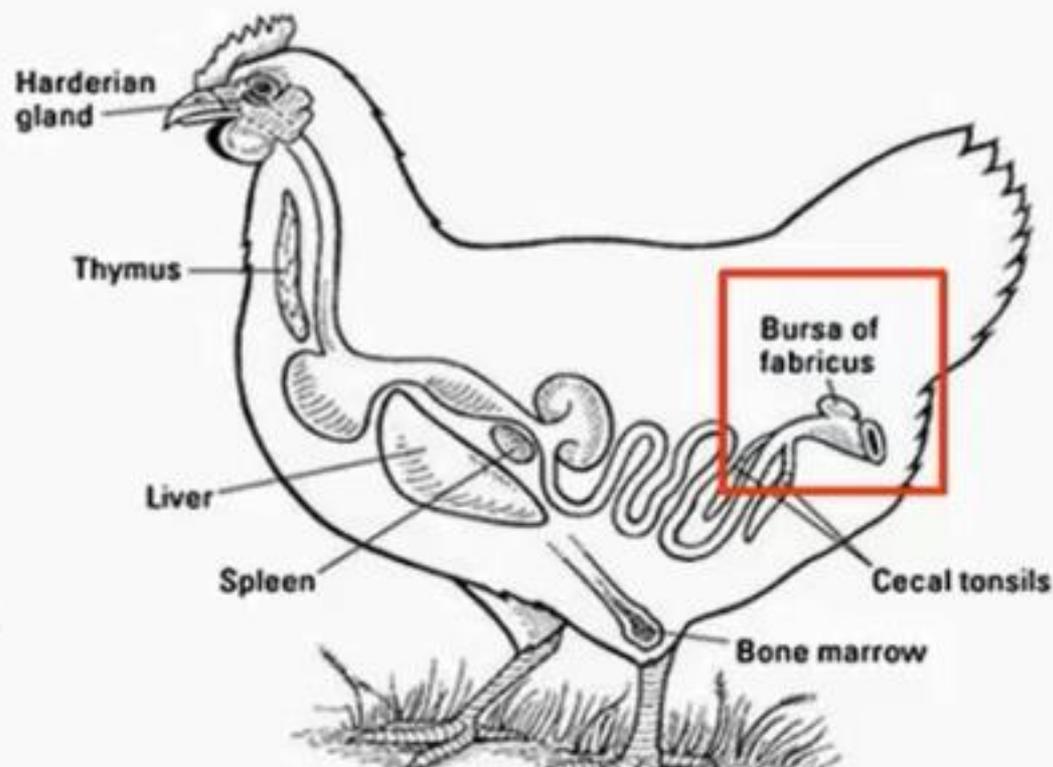
Contribuições da imunologia aviária

Dicotomia entre resposta humoral e celular

1950 – 1960s – Bruce Glick

Bursectomia (3 primeiras semanas de idade)

Timothy Chang inoculou *Salmonella* O nessas aves, muitas morreram e nenhuma das sobreviventes apresentaram anticorpos.

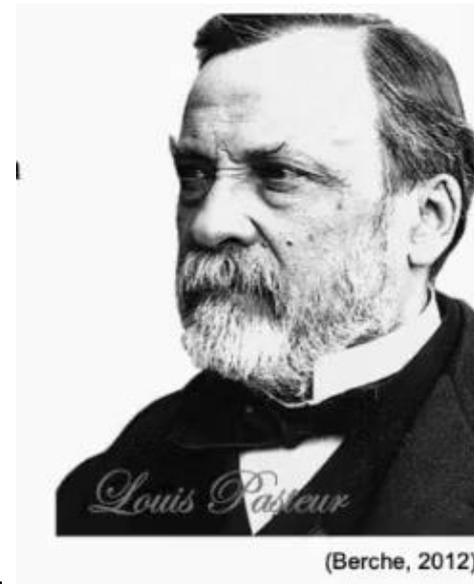


Células B produtoras de anticorpos = "Bursa-derived lymphocytes"

(Ribatti, 2015)

Crucial para o desenvolvimento de vacinas

- Primeira vacina atenuada- Desenvolvido por Pasteur
- 1878
 - Cultivo da *Pasteurella multocida* (Cólica aviária)
 - Reprodução da doença por inoculação
- 1879
 - Culturas velhas perdiam a virulência
 - Aves inoculadas se tornavam protegidas contra cepa virulenta e sobreviviam
- 1880
 - Termo vacinação denominado com a primeira vacinação regulamentada contra varíola (Edward Jenner).



(Berche, 2012)

Crucial para o desenvolvimento de vacinas

Primeira vacina contra câncer



Supplemental Fig S1. Peter Martin Biggs in 1973 (A) and 2013 (B) and L.N. (Jim) Payne in 2013 (C). Both worked at the Houghton Poultry Research Station and played key roles in the first isolation of Marek's disease (MD) virus and the development of the first MD vaccine HPRS-16/Att. Photo sources: A) Reference 4, B and C) Hall of Honour descriptions of the World Veterinary Poultry Association.

(Schat, 2016)

1967 – Isolamento herpesvirus causador da doença de Marek

1969 - HPRS-16/Att – primeira vacina comercial

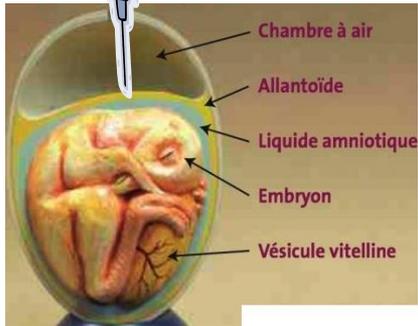
1970 - HVT FC126 (herpesvirus de perus)

1972 - CVI-988 - Rispens isolou vírus de baixa patogenicidade (granjas comerciais com anticorpos e sem a doença)

1978 - SB-1

Diferentes vias de aplicação: Vacinação no incubatório

In ovo



Nebulização



Subcutânea & Intramuscular



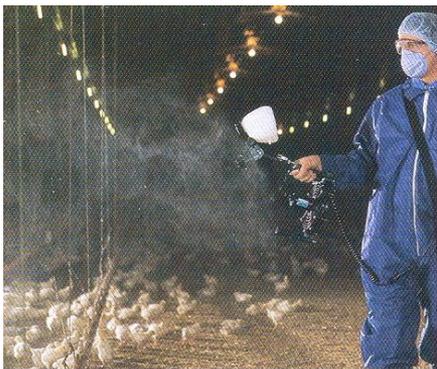
Crucial para o desenvolvimento de vacinas



50 000 ovos por hora

Diferentes vias de aplicação: Vacinação na granja

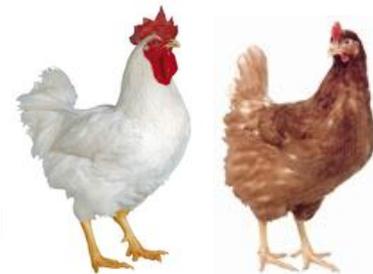
Nebulização



Subcutânea & Intramuscular



Água de beber



Vacinas



The push for a COVID-19 vaccine

(https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines?gclid=Cj0KCQjwoJX8BRCZARIsAEWBFMKXypVVIFVxw_HQQYUw2PvuUWAB0wXwmn8sjLtQWVoflATiCnwE7OwaAvWIEALw_wcB)



Ainda temos um terceiro aspecto importante a entender, que é a eficiência da resposta local ou sistêmica na proteção contra a infecção por SARS-CoV-2. A grande maioria das vacinas existentes induz uma resposta imune sistêmica. Porém, não sabemos quão eficientes estas vacinas são para induzir uma imunidade local, no caso a mucosa nasal, porta de entrada do SARS-CoV-2. Na última década esta foi uma das áreas mais efervescentes na imunologia e aprendemos que a imunidade das mucosas é regida por mecanismos muito distintos daqueles que controlam as respostas sistêmicas. Portanto, precisamos aprender a desenvolver vacinas que favoreçam a indução de uma resposta imune robusta e que bloqueiem a entrada do SARS-CoV-2 nas células epiteliais de mucosa.

<https://docs.google.com/document/d/1gT-jqrsy-UjmlkjjugR6B5M14JU-13fF-ZecFc2U2ITo/edit>

A vacinologia aviária contra a COVID-19



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

Research paper

Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as a live virus vaccine candidate

Weina Sun^a, Sarah R. Leist^g, Stephen McCroskery^a, Yonghong Liu^a, Stefan Slamanig^a, Justine Oliva^a, Fatima Amanat^{a,b}, Alexandra Schäfer^g, Kenneth H. Dinnon III^g, Adolfo García-Sastre^{a,c,d,e}, Florian Krammer^a, Ralph S. Baric^{f,g}, Peter Palese^{a,c,*}

^a Department of Microbiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, United States

^b Graduate School of Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, United States

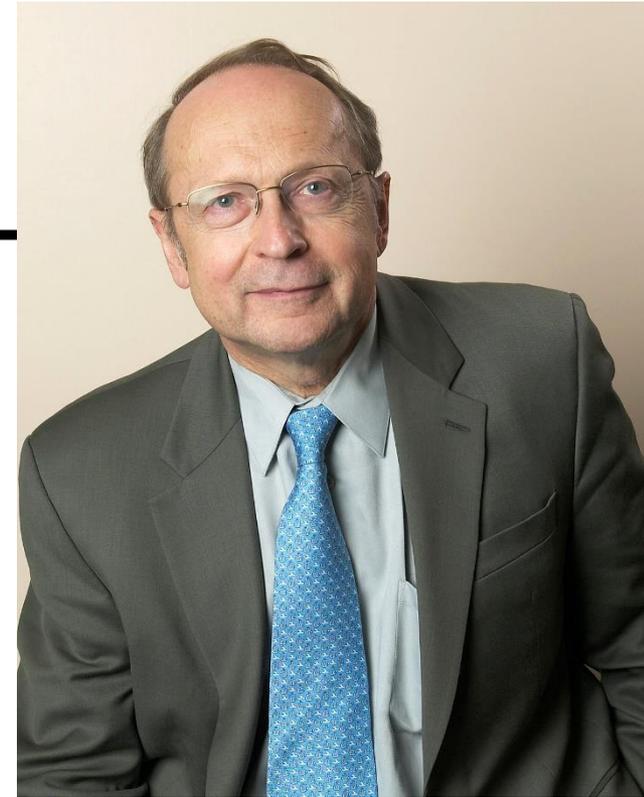
^c Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, United States

^d Global Health Emerging Pathogens Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, 10029, United States

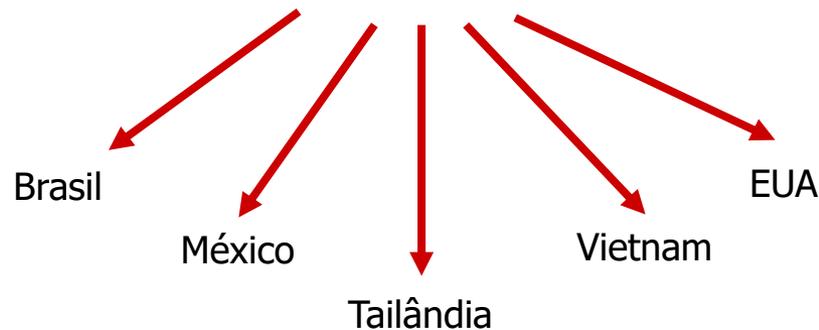
^e The Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, United States

^f Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, United States

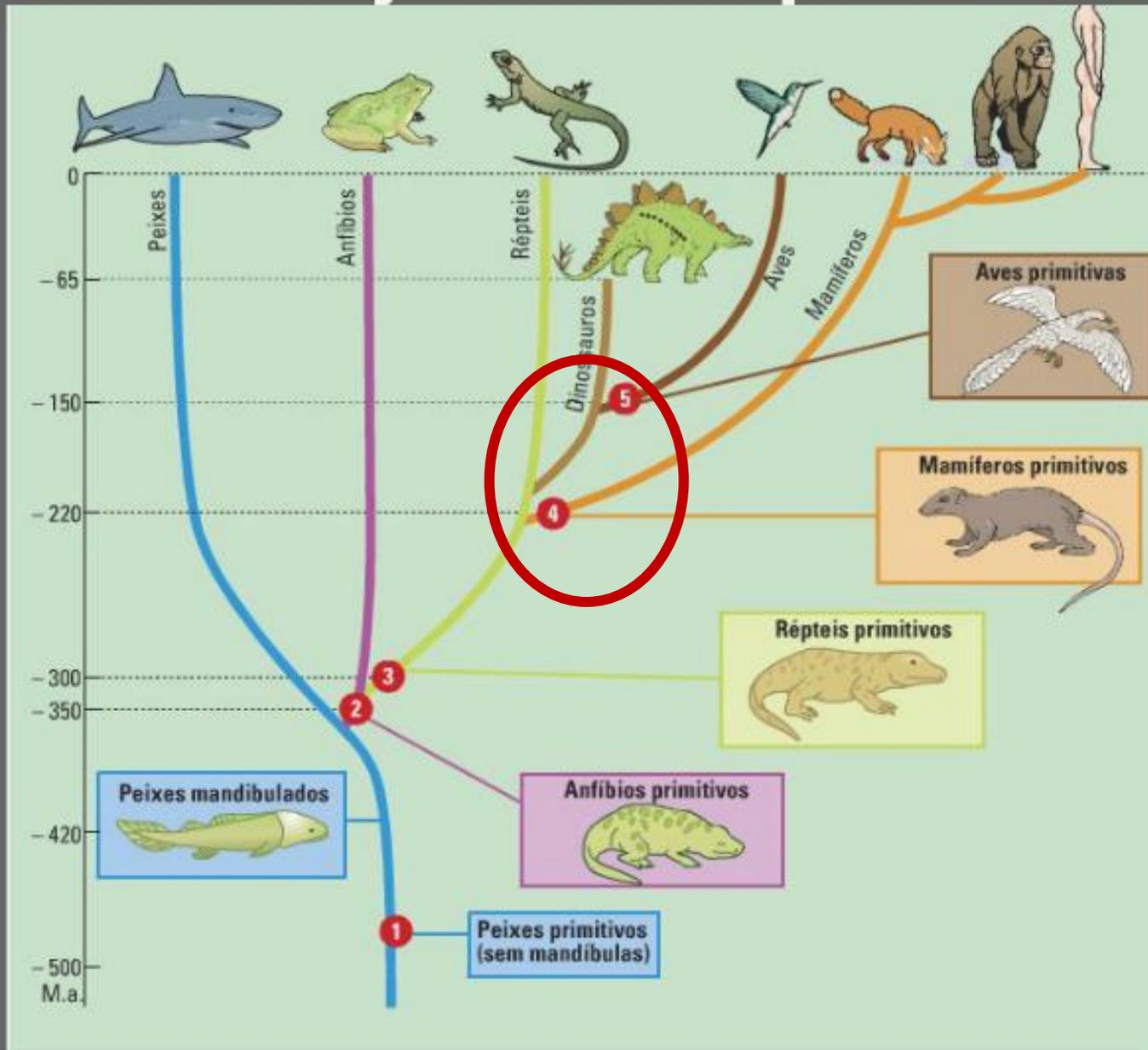
^g Department of Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, United States



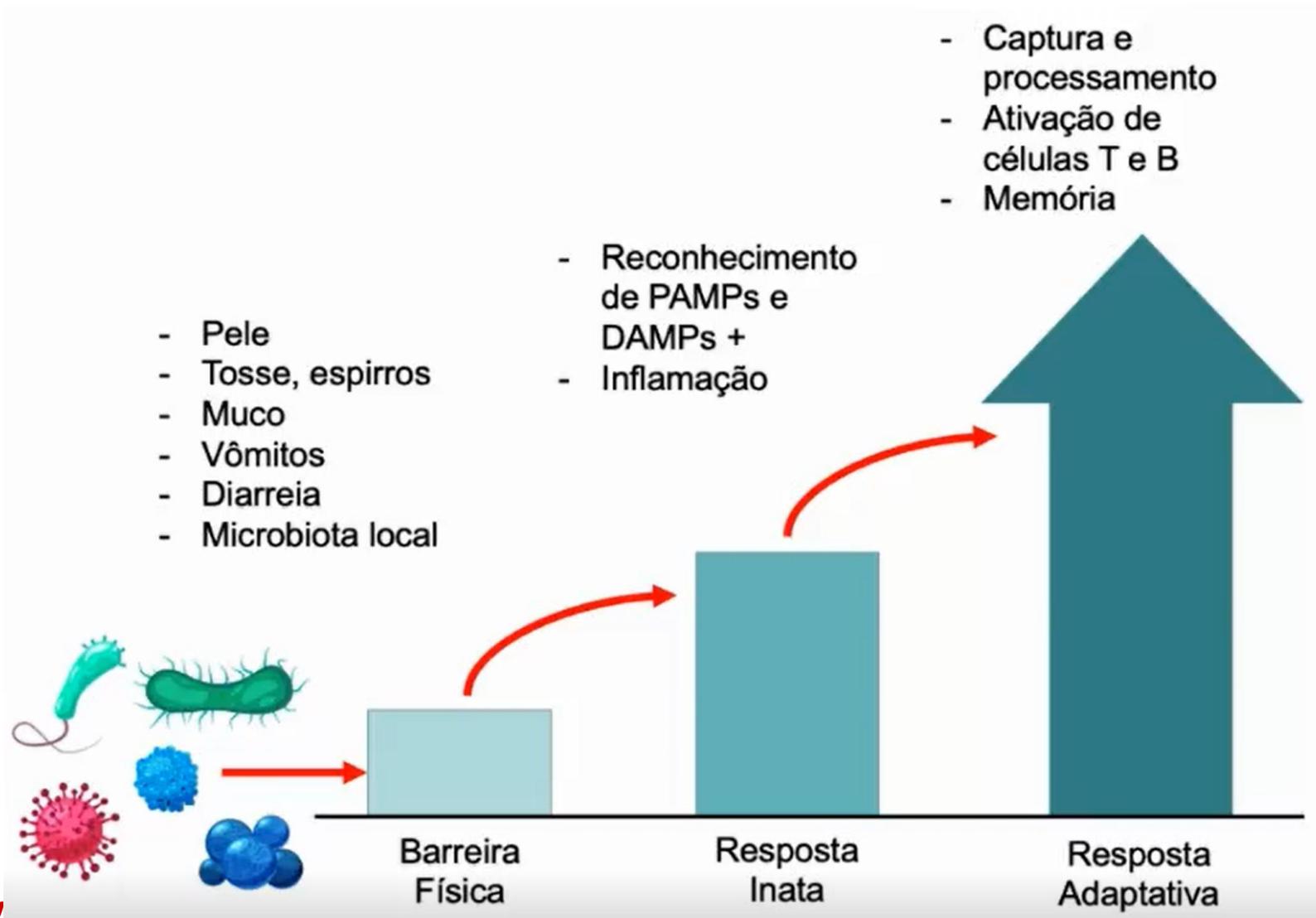
Peter Palese



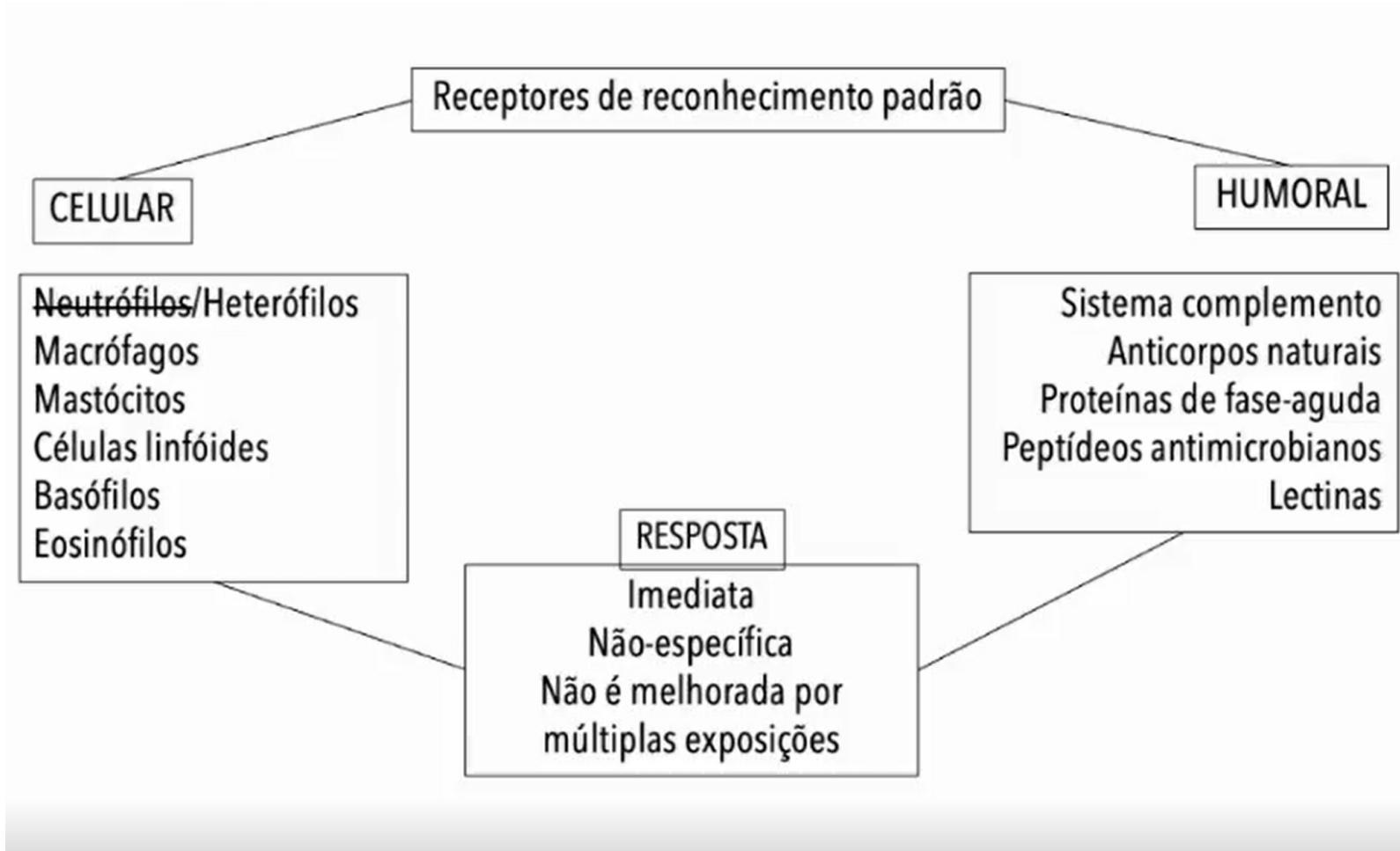
Evolução das espécies



Visão geral do sistema imunológico



Resposta Imune Inata



Imunidade Inata

Células fagocitárias (macrófagos)

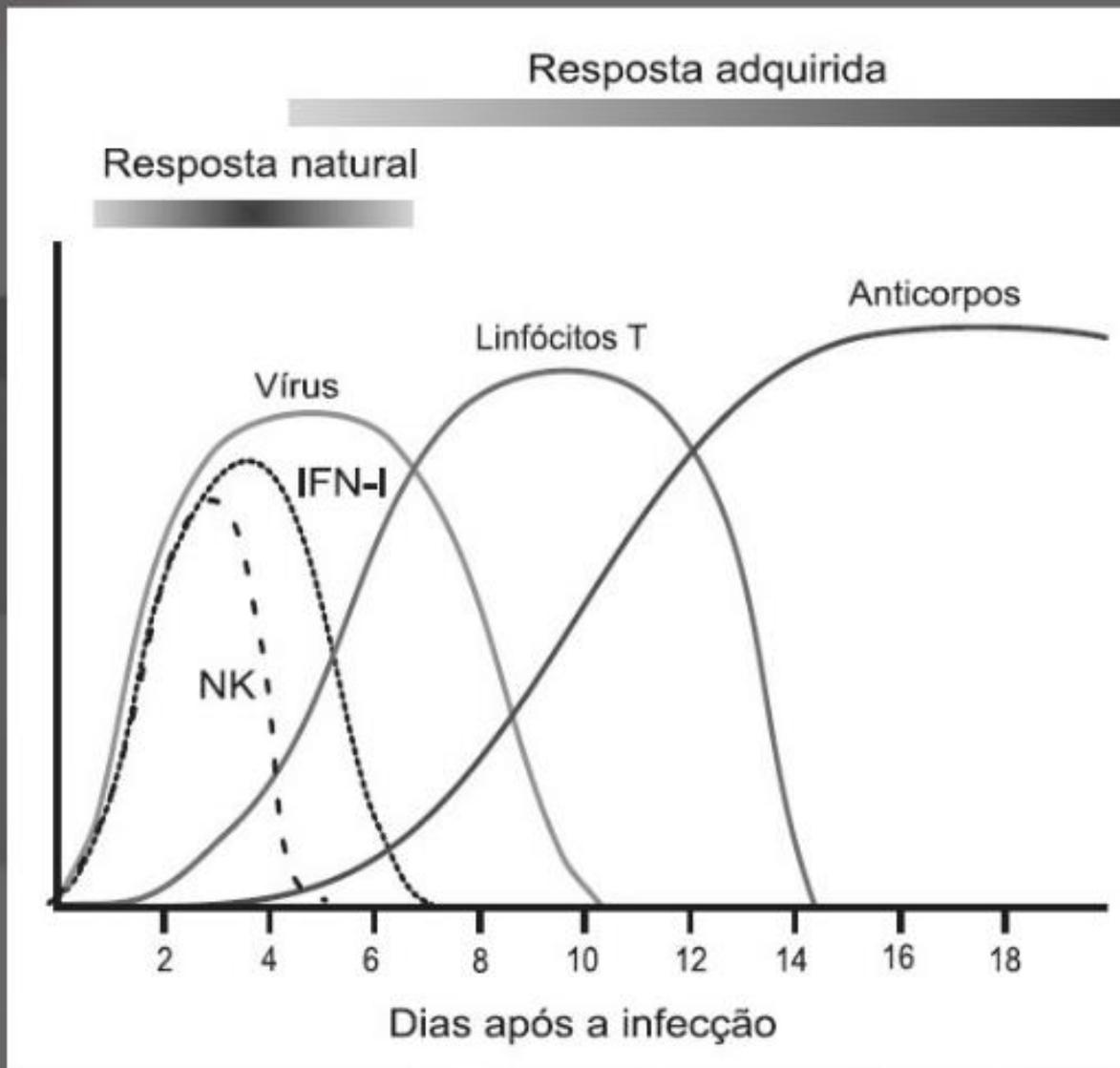
Células dentríticas

Natural Killers

Sistema complemento

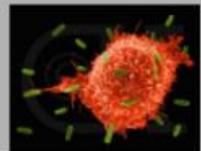
Interferon tipo I

Sequência de Eventos da resposta imune



Kreutz. Resposta imunológica contra vírus. In: E.F. Flores. (Org.). Virologia Veterinária. 2aed. Santa Maria: Editora UFSM, 2012, p. 1-25.

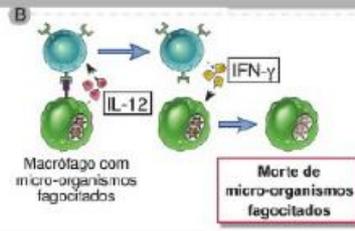
Células Fagocitárias



macrófagos fagocitam bactérias e outras células estranhas



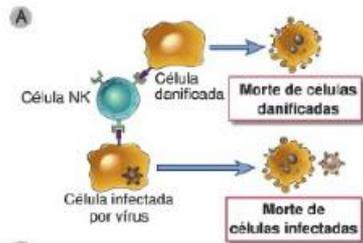
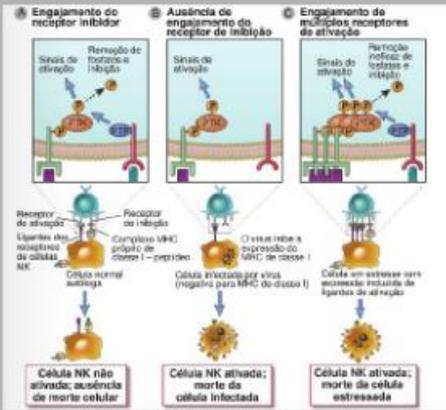
neutrófilo



Abbas et al. Imunologia celular e molecular, 7a edição

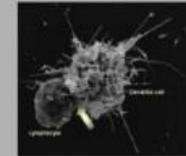
Natural Killer

Mecanismo de ação das células NK

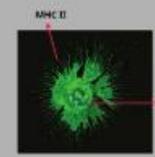
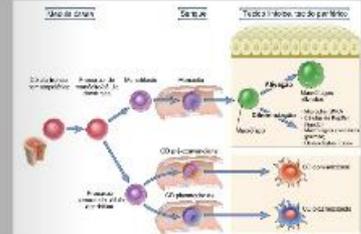


Abbas et al. Imunologia celular e molecular, 7a edição

Células Dendríticas

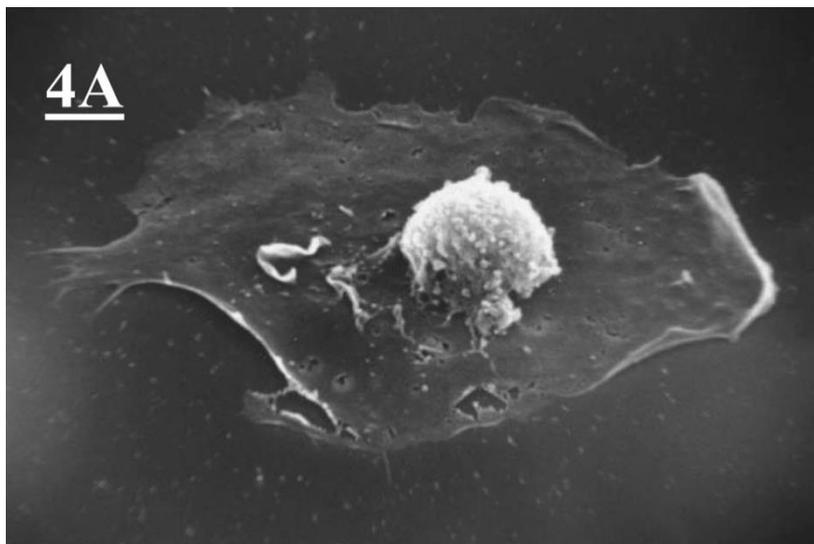


Células dendríticas: localizadas nos tecidos de forma dispersa, atuam para induzir e regular respostas imunes. Podem apresentar MHC e outras células T.

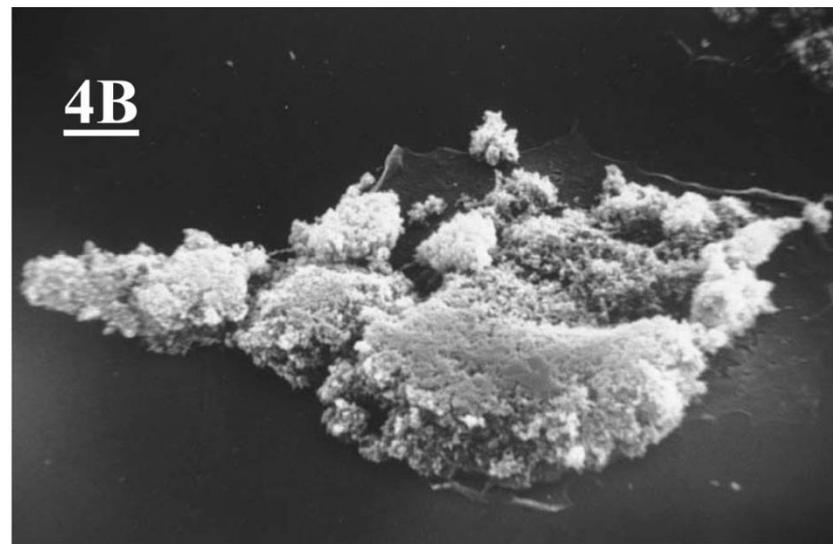


Abbas et al. Imunologia celular e molecular, 7a edição

Macrófagos

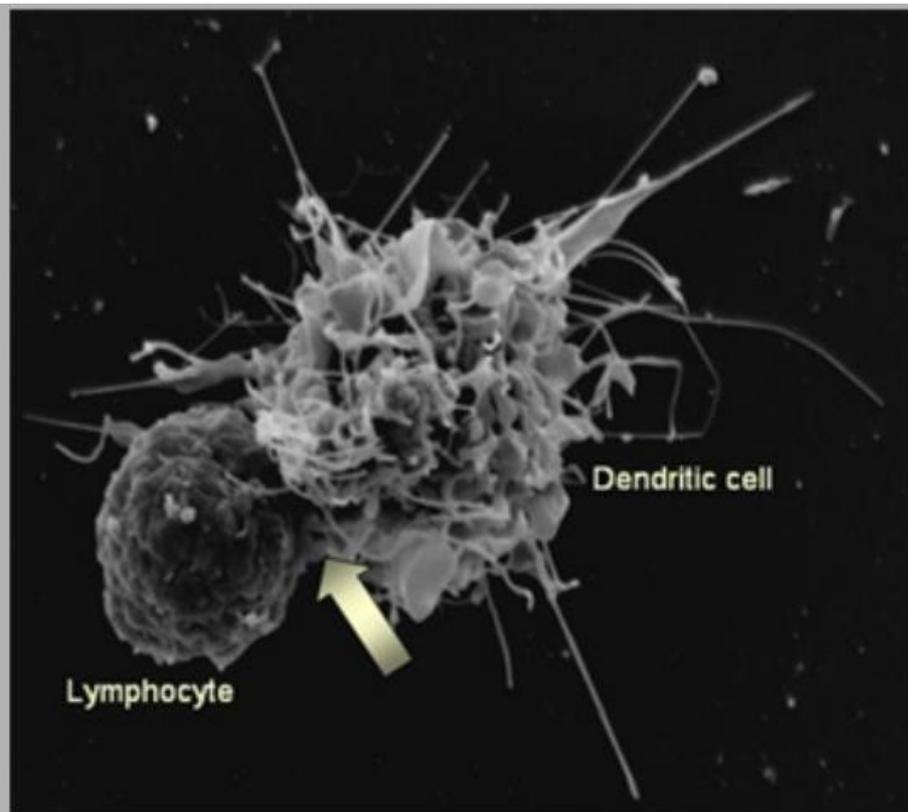


Normal Macrophage



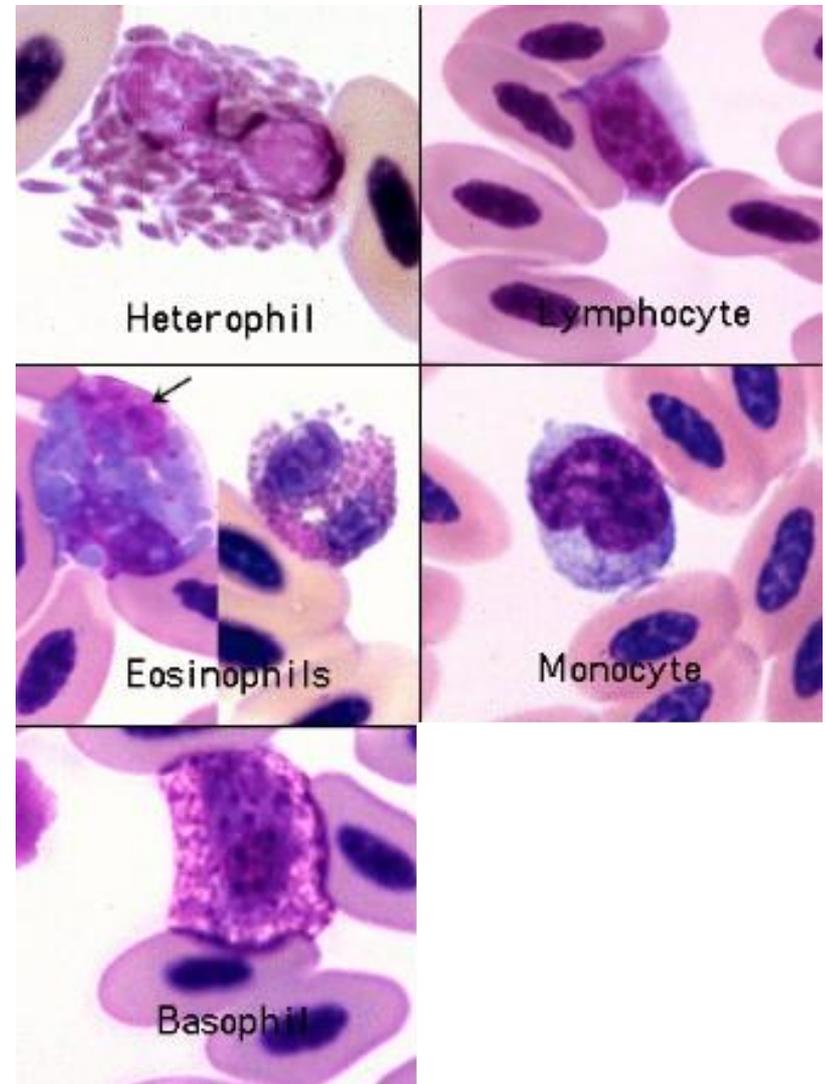
Macrophage + AFB-1 (EM)

Células dendríticas



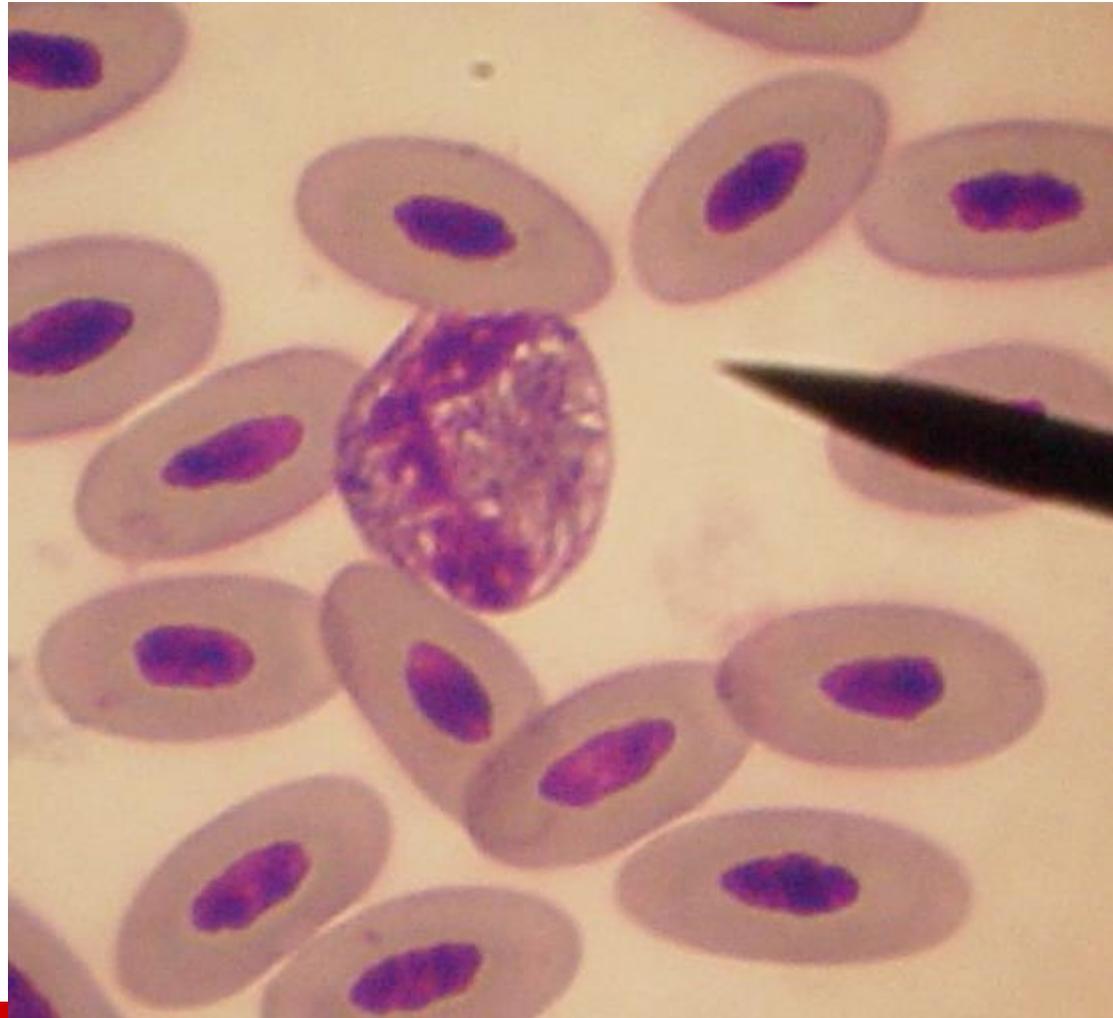
Células Dendríticas : Localizadas nos tecidos na forma imatura. Ativada pós infecção induz resposta inata

- Granulócitos
 - Heterófilos = Neutrófilos
 - Eosinófilos
 - Monócitos
 - Basófilos
 - Linfócitos

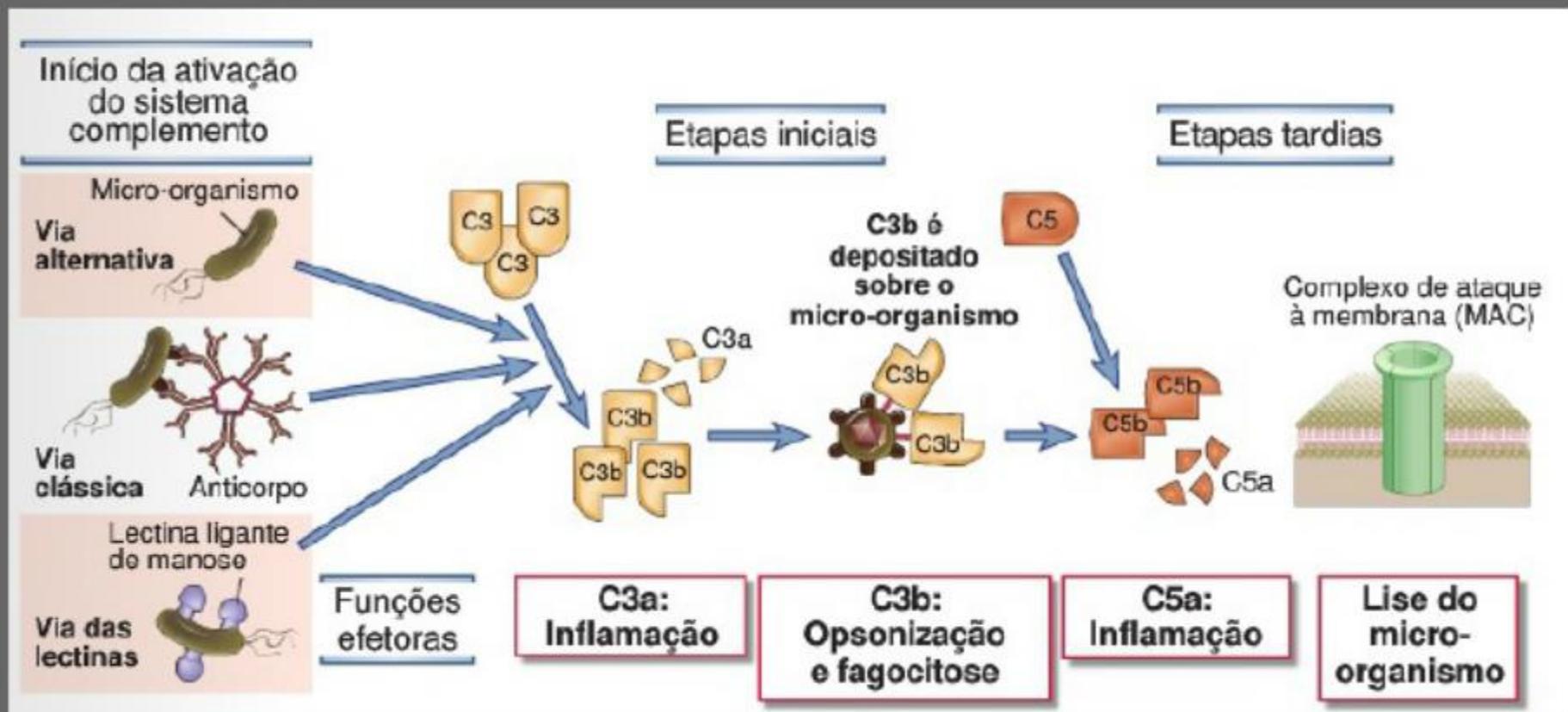


Células Brancas

- Granulócitos
 - Heterófilos= Neutrófilos
- Aves não têm abscessos
 - Ausência de enzima em heterófilos

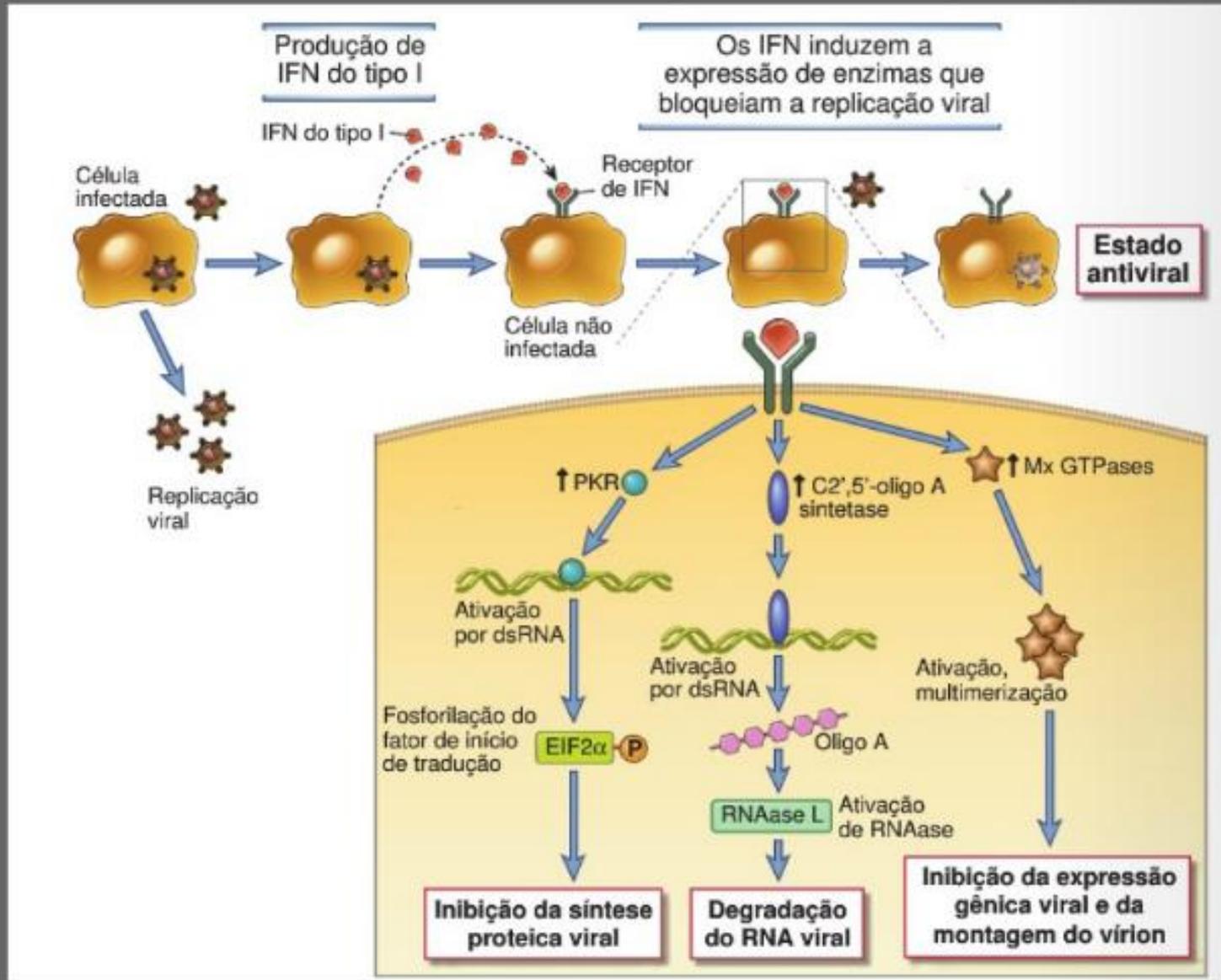


Sistema complemento

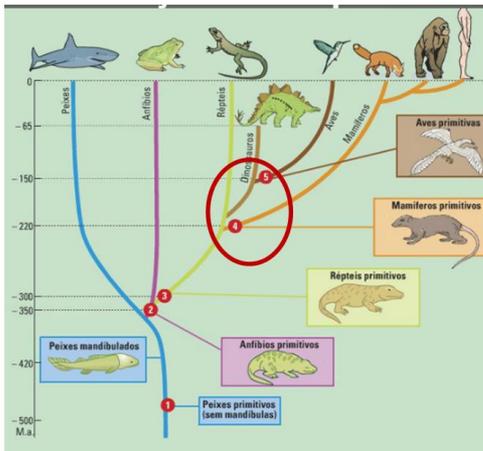


Abbas et al. Imunologia celular e molecular, 7a edição, 2012

Estado antiviral: Interferon I



Aves x Mamíferos



Similaridades

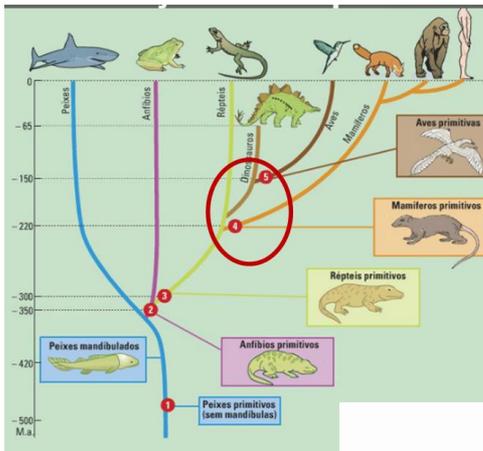
- Resposta a patógenos
- Presença de resposta inata e adaptativa
- Adaptativa inclui humoral e celular
- Memória imunológica

“Aves não são camundongos com penas”

Jim Kaufman

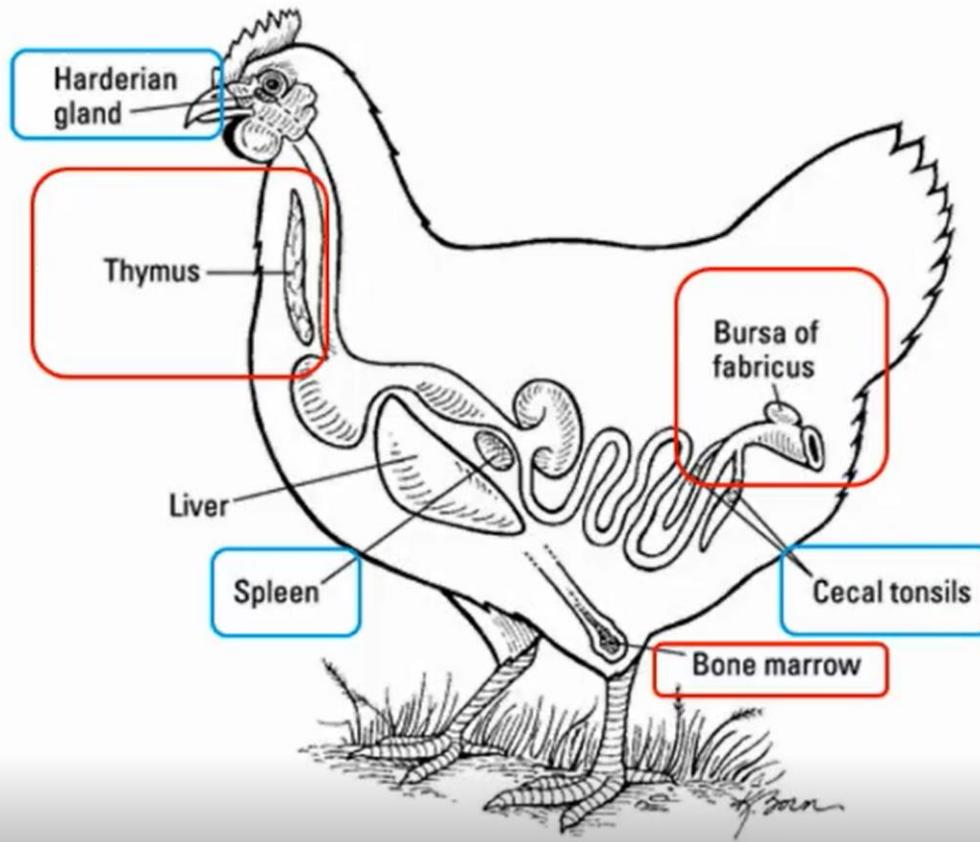
TECIDOS LINFÓIDES

Aves x Mamíferos



Órgãos linfóides centrais

Órgãos linfóides periféricos



Órgãos Linfóides: Distribuição

Órgãos primários: regulam o desenvolvimento do sistema imune humoral e celular

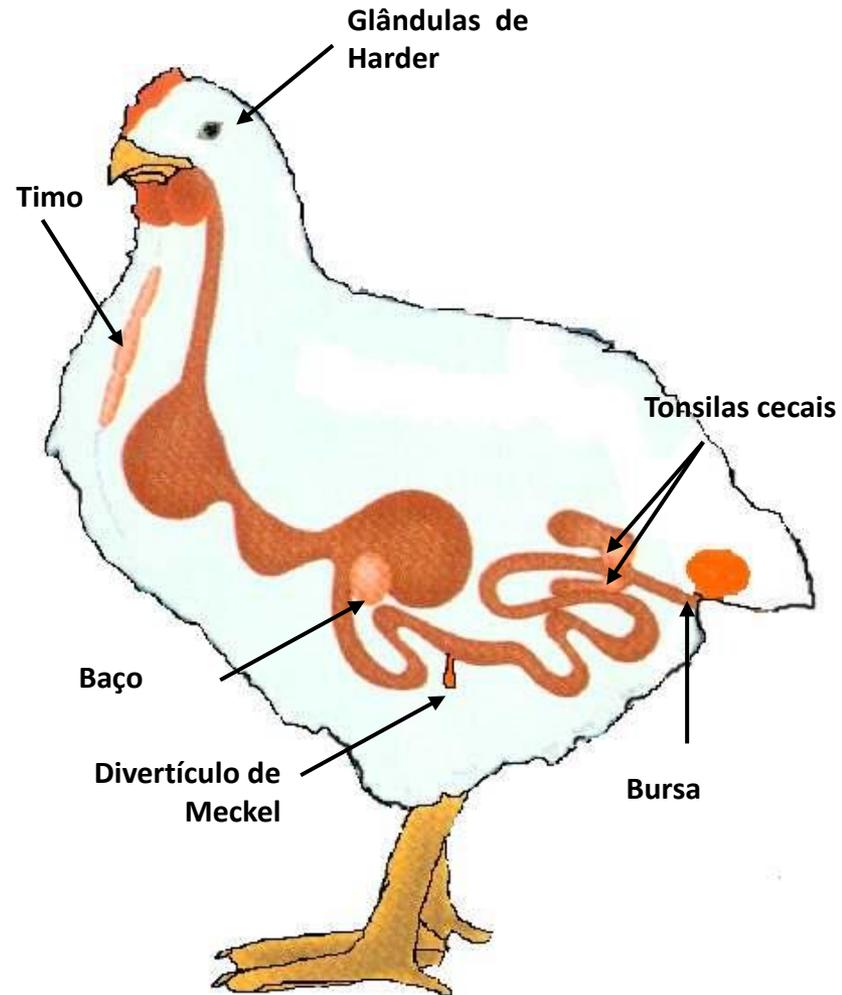
Bursa de Fabrício: Sistema imune humoral

Timo: Sistema imune celular

Órgãos periféricos: baço, tecidos linfóides associados ao intestino, brônquios e cabeça (GALT, BALT and HALT).

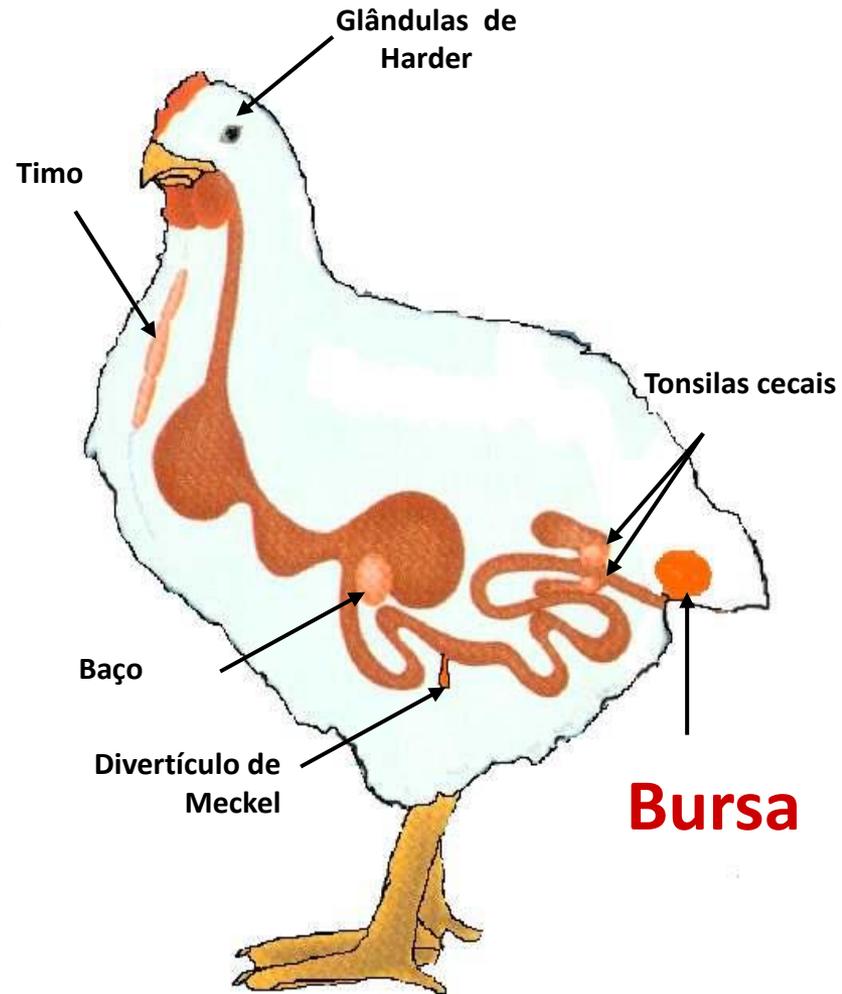
Galinhas não possuem linfonodos

Primeiro local para apresentação do antígeno em mamíferos



Bursa de Fabrício

- Essencial para o desenvolvimento de células B (diversificação de imunoglobulinas e amplificação.)
- Apenas 5% do total do número de células sobrevivem para formar a população de células B maduras.
- Involui com a evolução da maturidade sexual.
- Órgão restrito às aves.

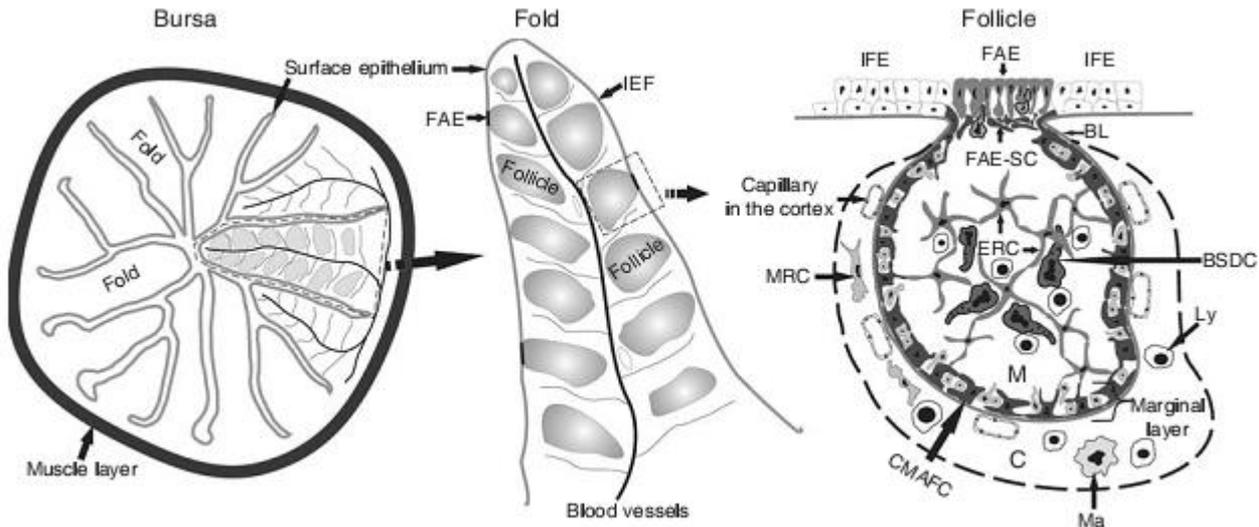
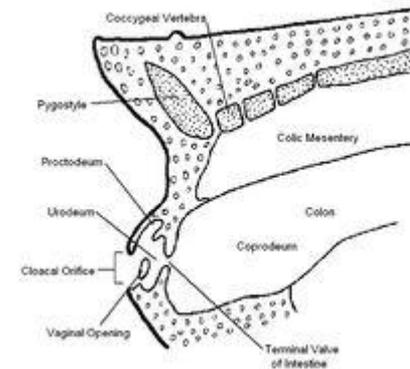


Bursa de Fabrício

- Forma variável
 - espécie
- Pico do desenvolvimento
 - Entre 1m e 3 meses
 - Importante para vacinação!
- Involução após 3 meses

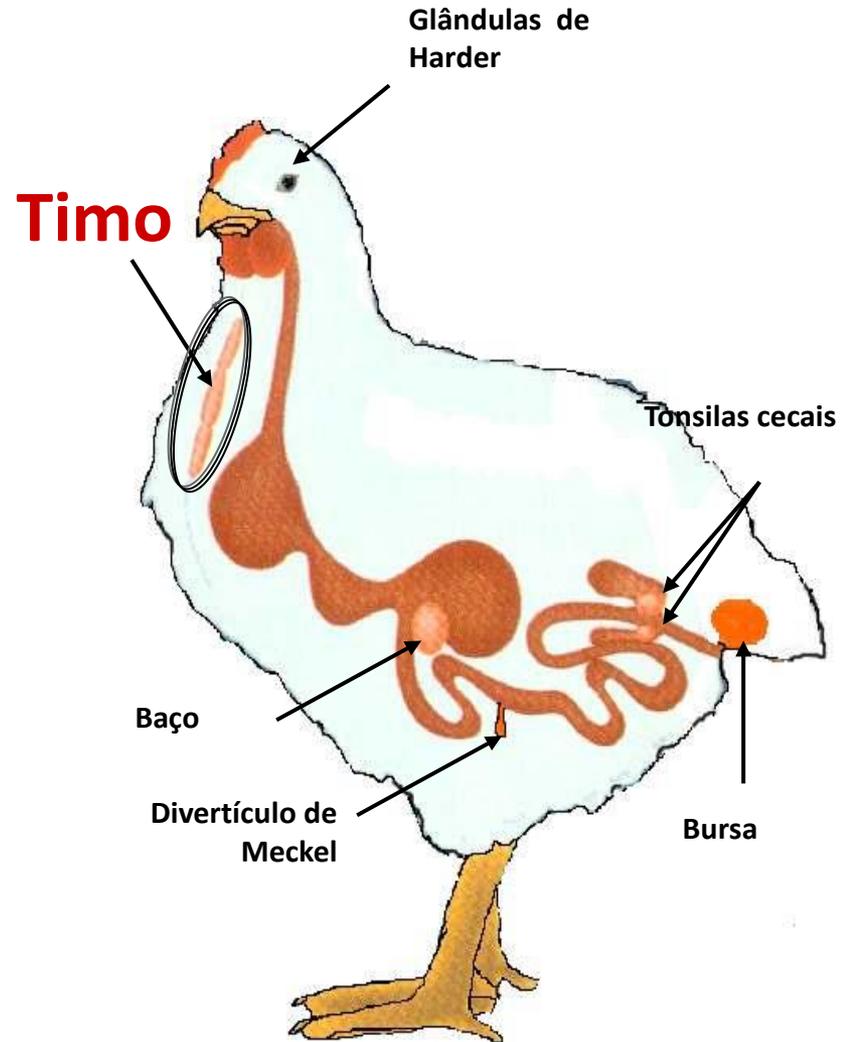


Bursa de Fabrícicus

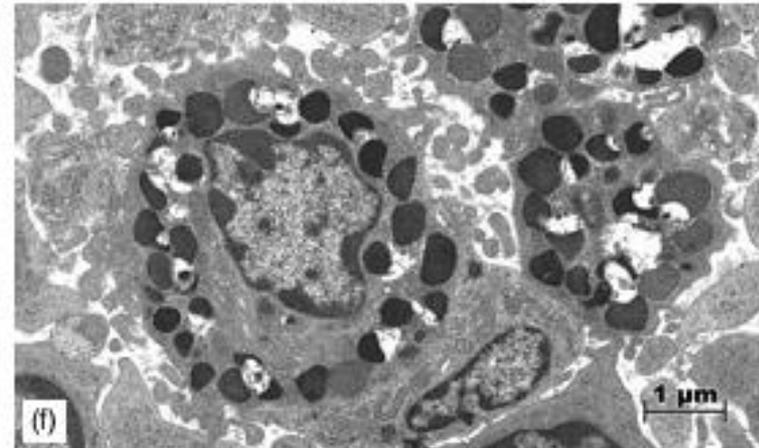
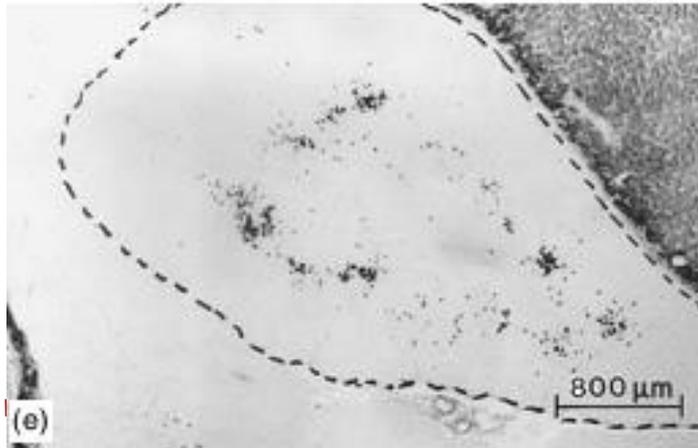
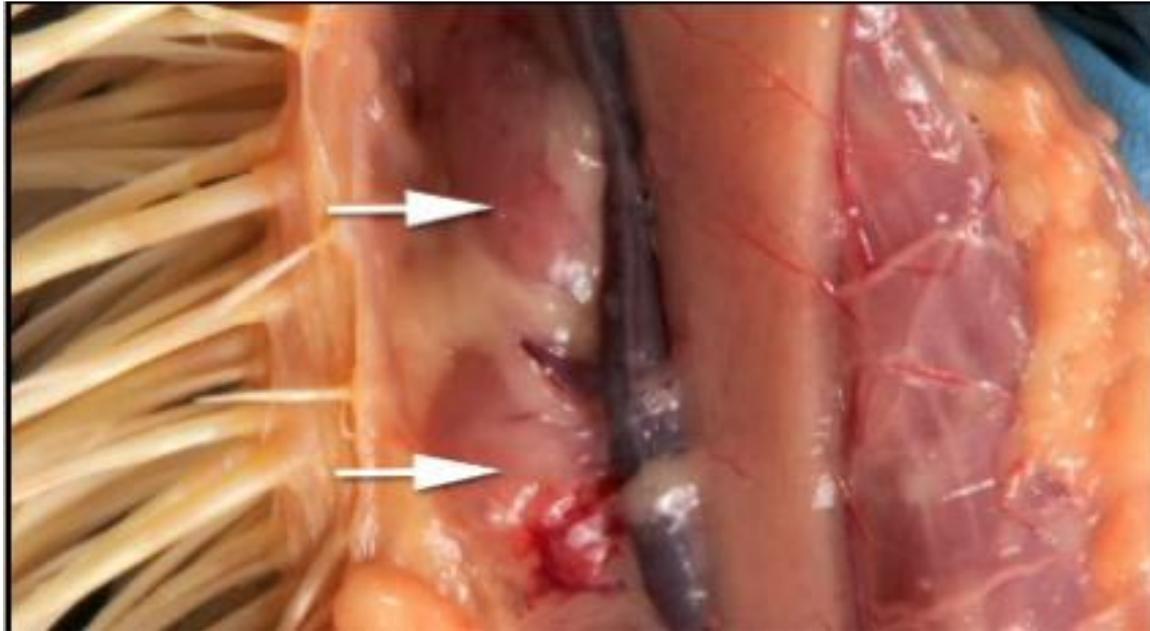


Timo

- Desenvolvimento de células Th
 - Modulam a produção de anticorpos
 - Ativação de macrófagosResposta citotóxica.
- Células T emigram
- Involui com a evolução da maturidade sexual

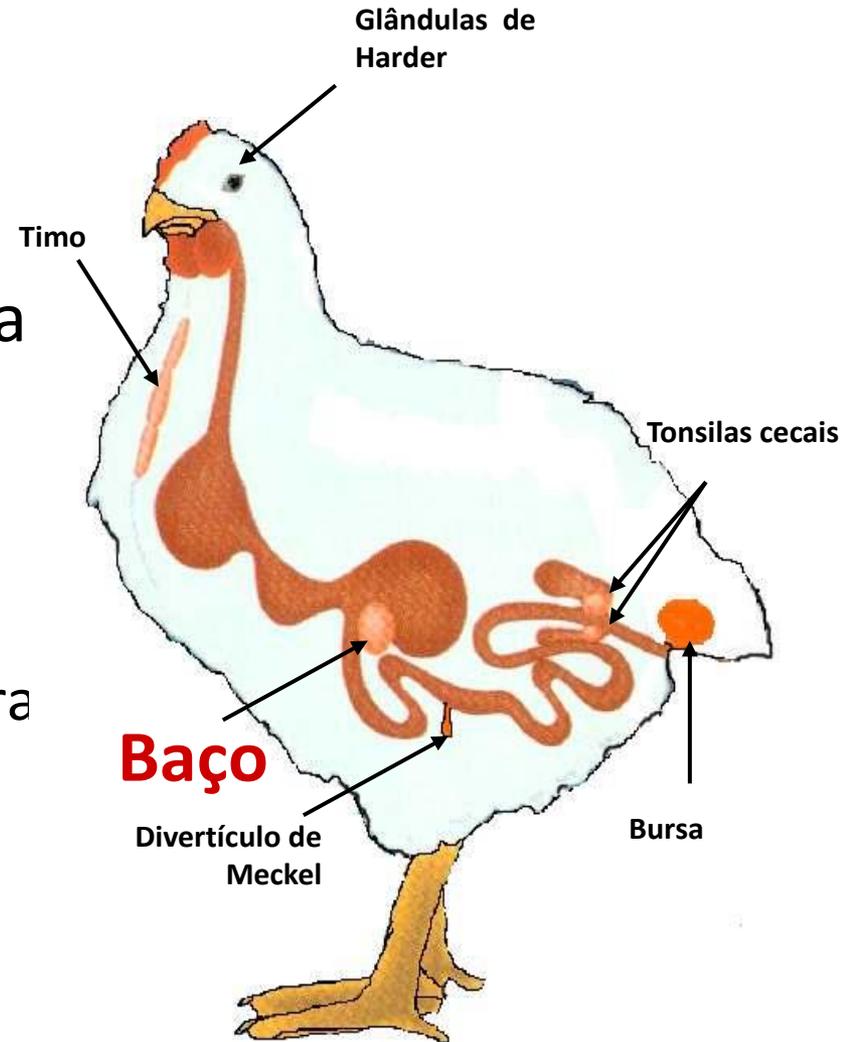


Timo



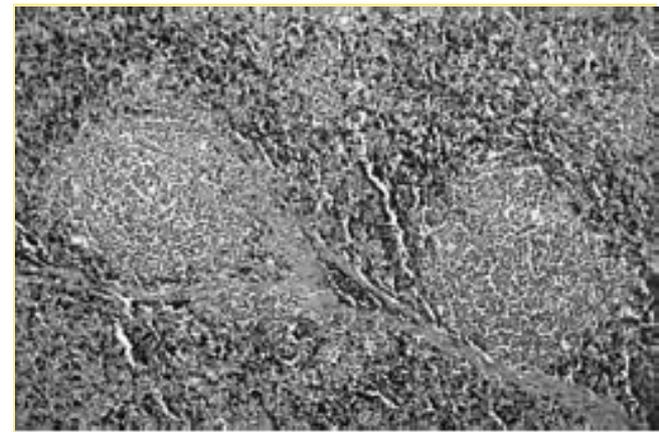
Baço

- Importante para o processamento de antígeno
- Produção de anticorpos após a eclosão.
- Órgão primário após a involução do timo e da bursa
 - fornecendo células linfóides para os órgãos periféricos.

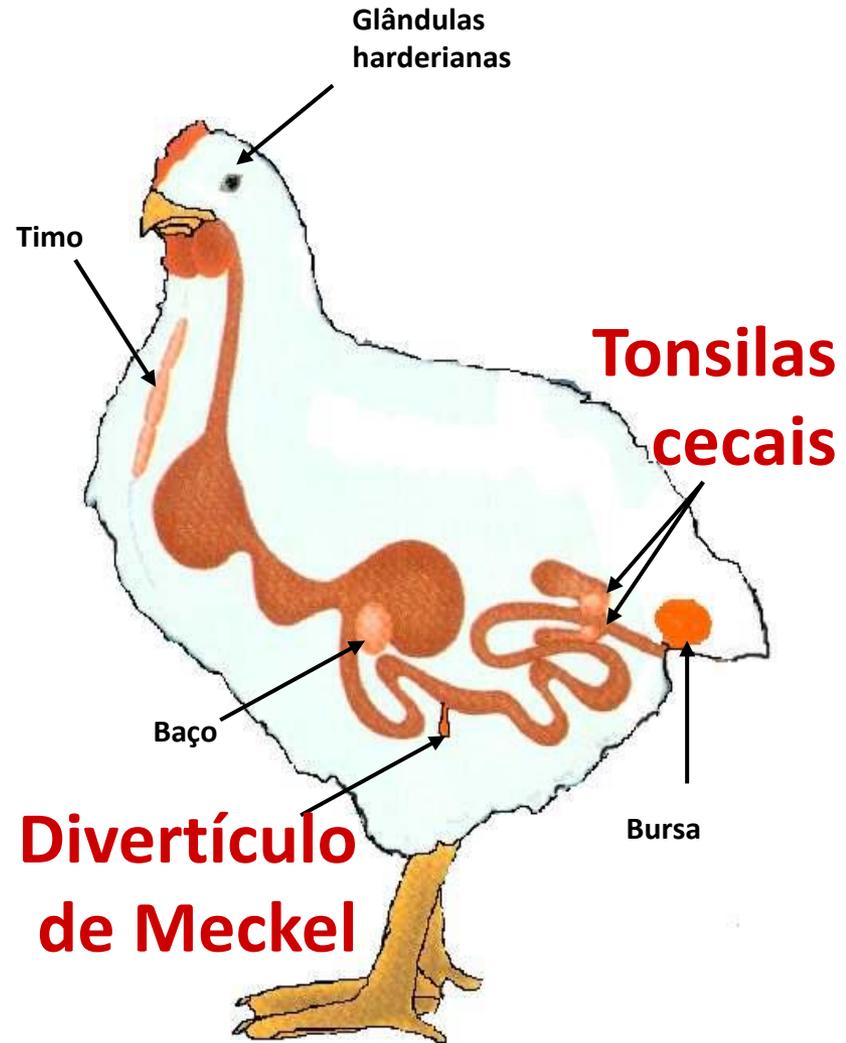


Baço

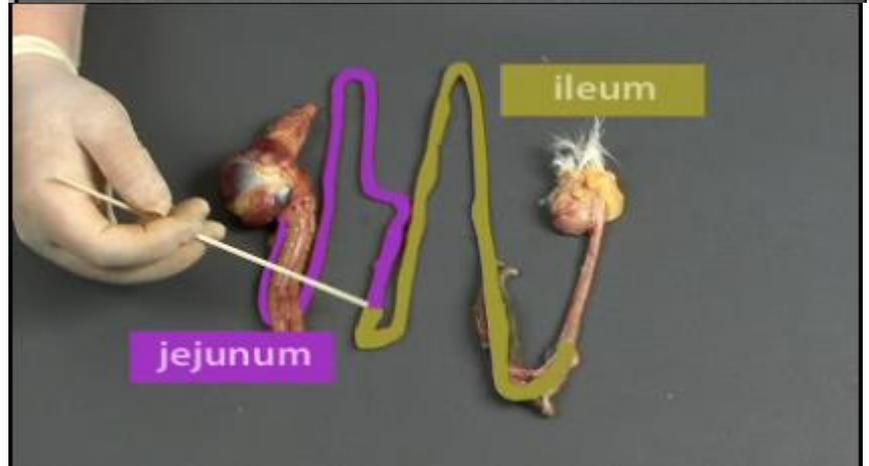
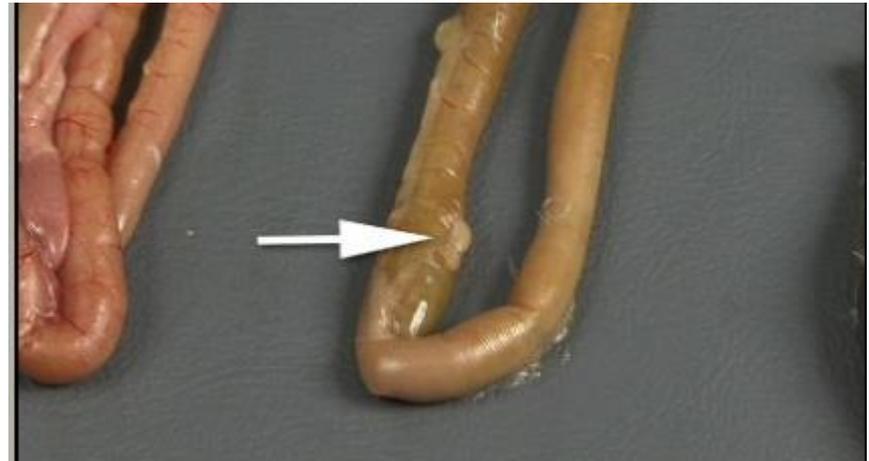
- Polpa Vermelha
- Polpa Branca



GALT



GALT: Divertículo de Merckel



GALT: Tonsilas Cecais

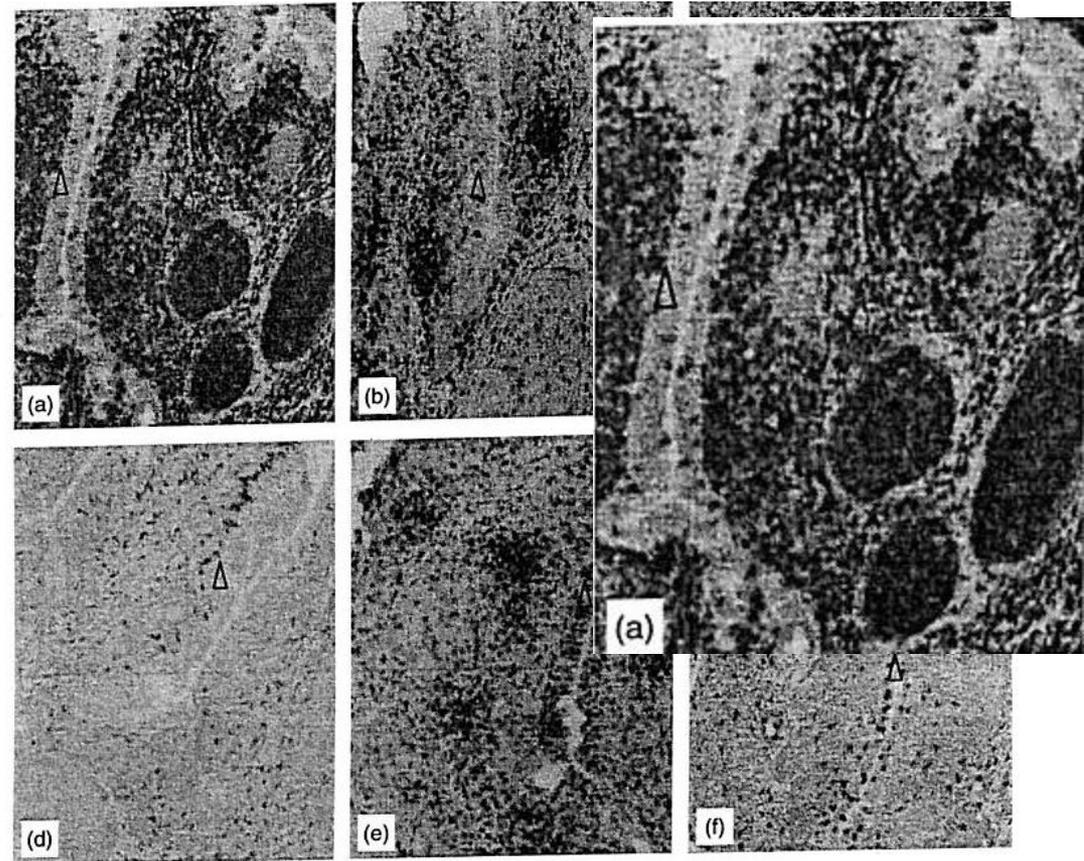
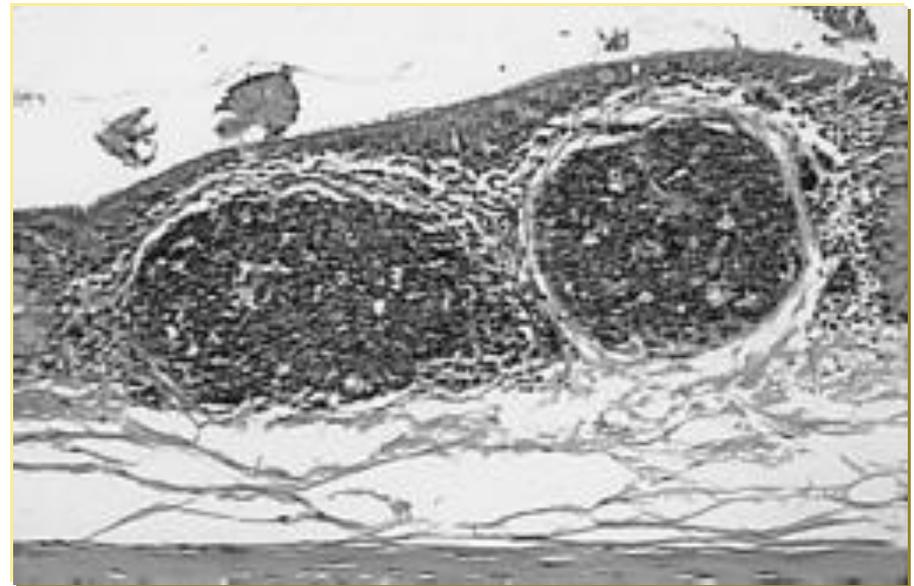
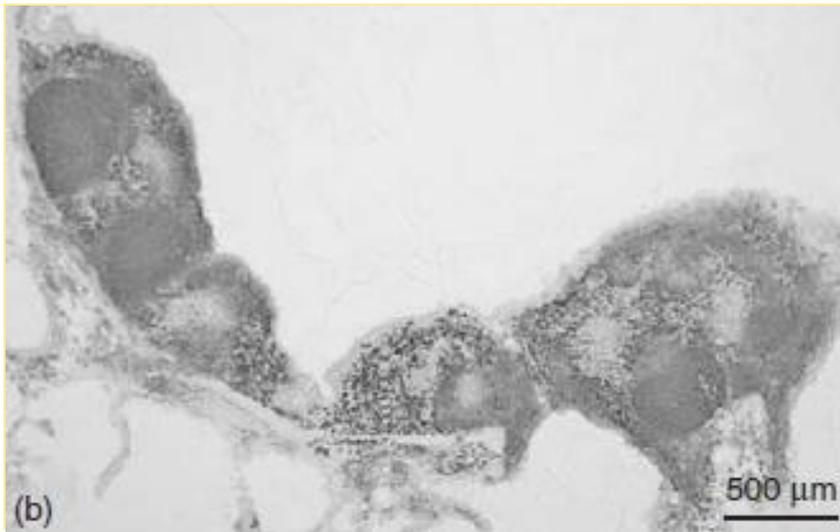
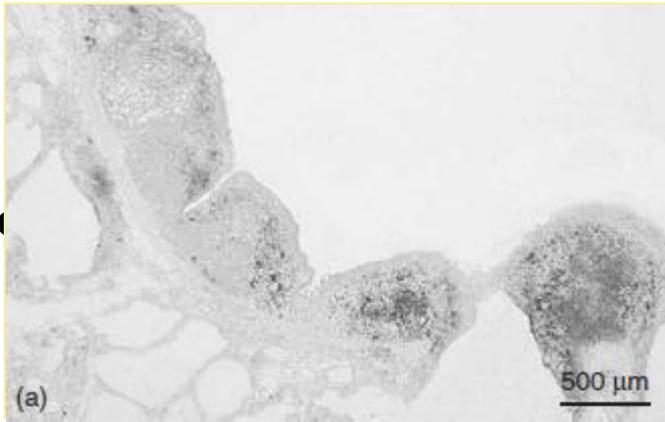
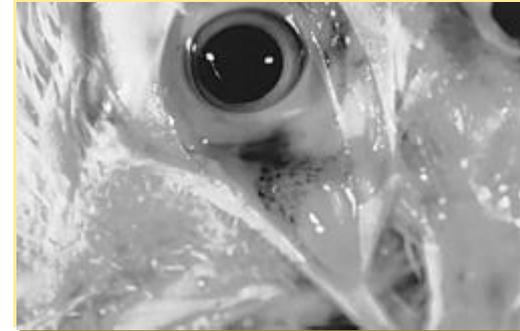
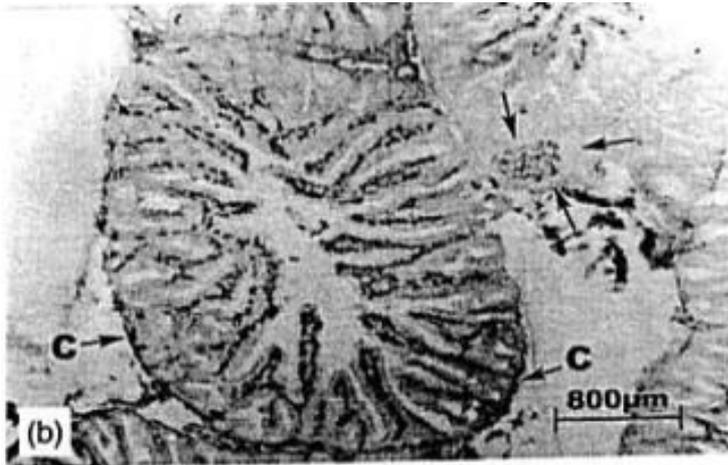


FIGURE 2.7 Detailed structure of the chicken caecal tonsil. Caecal tonsil; luminal side is located at the top. ChB6⁺ B cells (a) occur in the lamina propria, germinal centres (asterisk), and few in the epithelium (open triangle). CD4⁺ cells (b) are located in the centre of the villi, in the interfollicular areas, and few in germinal centres. C8α⁺ cells (c) are most prevalent in the epithelium and scattered through the lamina propria. KUL-01⁺ macrophages (d) occur scattered through the lamina propria and form a lining under the epithelium. The location of αβ1-TCR⁺ cells (e) is comparable to both CD4⁺ and CD8⁺ cells, whereas αδ TCR⁺ cells (f) are located mostly in the epithelium and subepithelial zone.

BALT

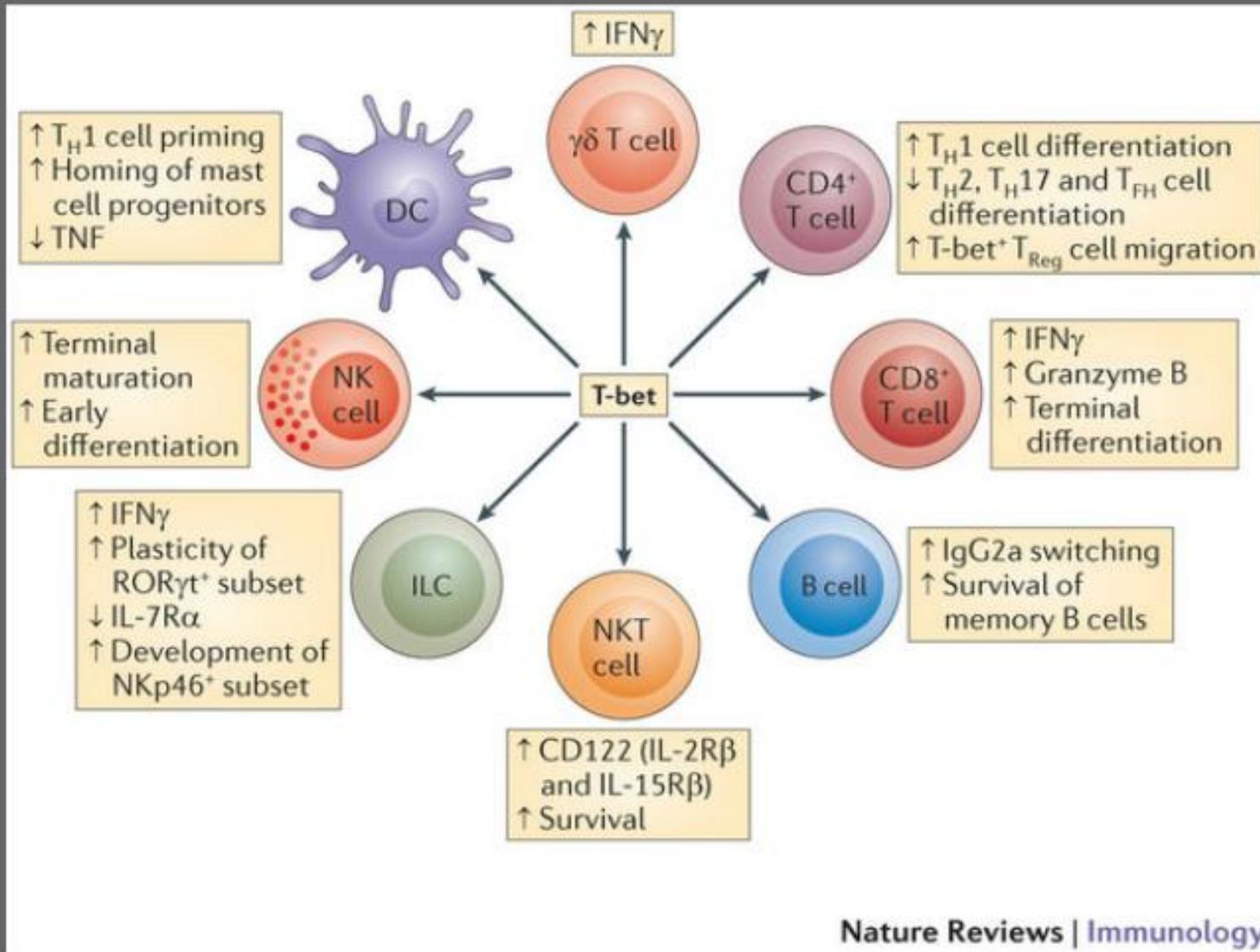


CALT ou HALT: Glândulas de Harder

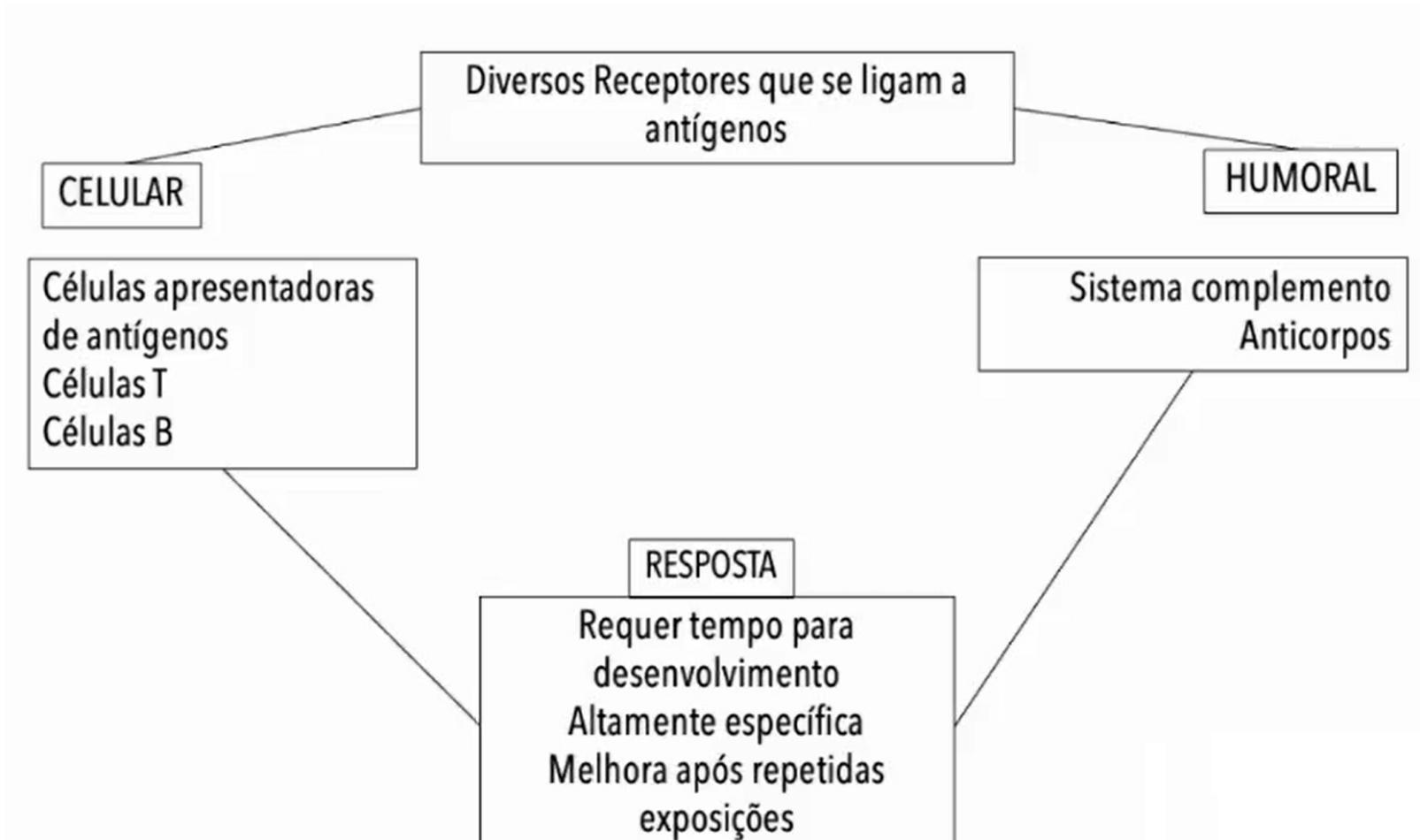


RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Ponte entre Imunidade Inata e Adaptativa



Resposta Imune Adaptativa



Por que as aves produzem anticorpos?

Após o contato com o antígeno de um microrganismo há a indução de uma resposta imune primária, e geração de uma memória imunológica.

1. Ativa

2. Passiva



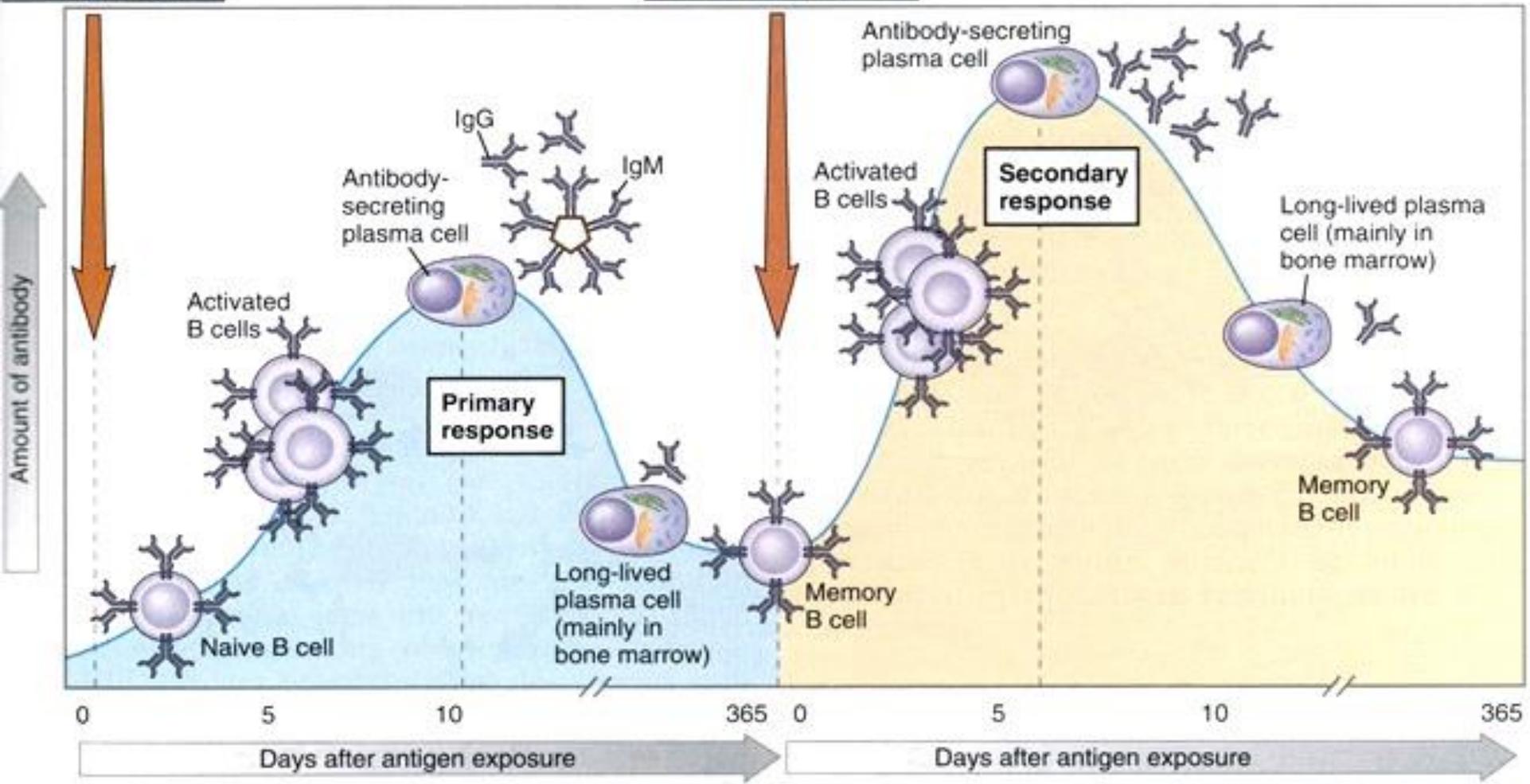
Imunização Ativa

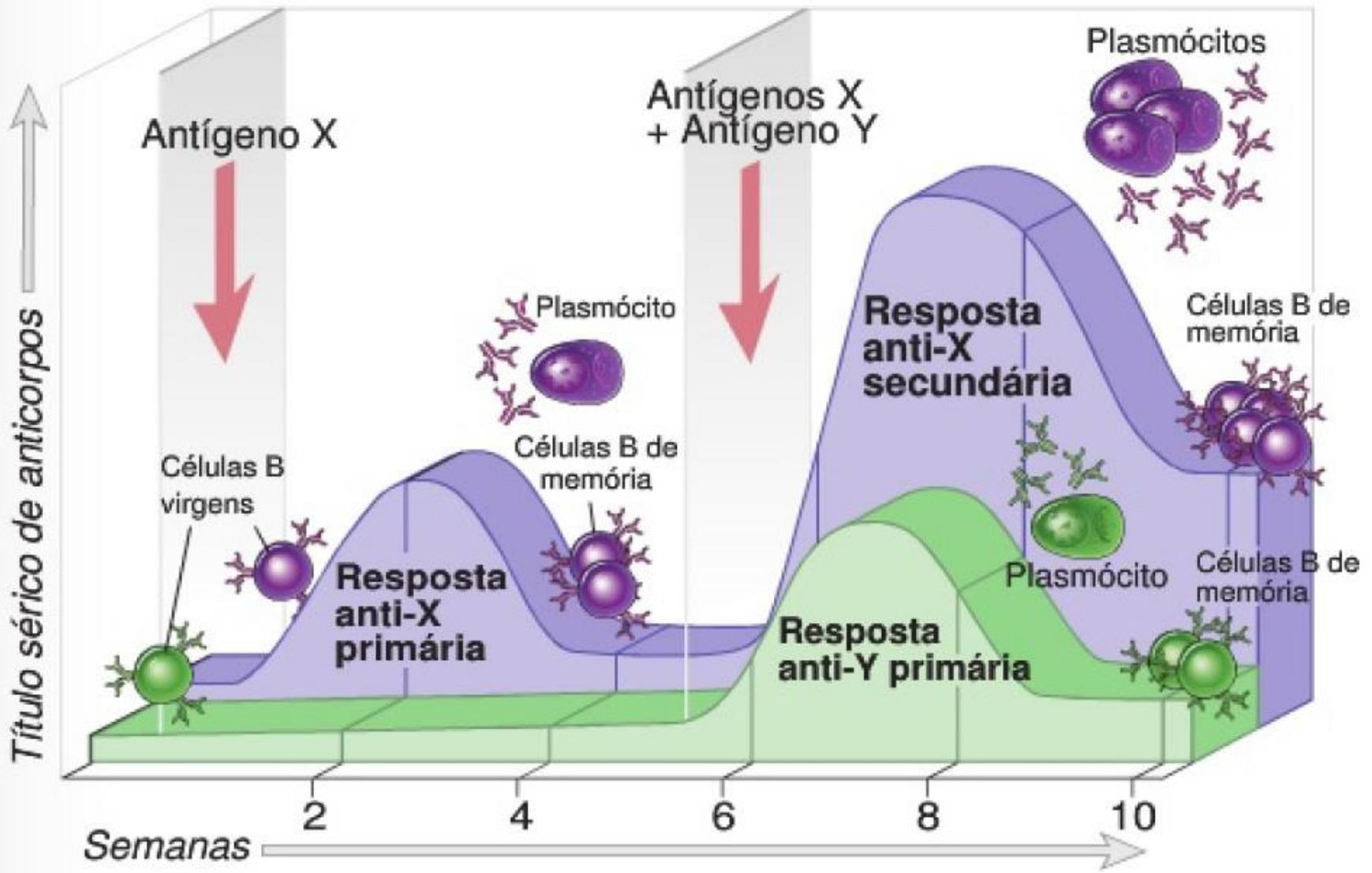
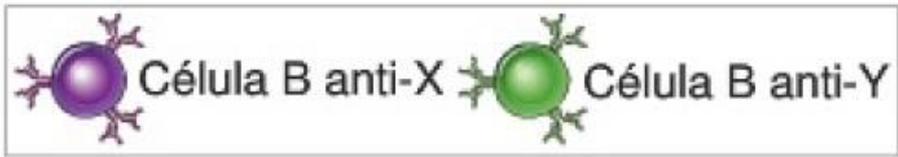
Resposta Imune Adaptativa

- Natural:
 - Infecções naturais
- Artificial:
 - Vacinas (várias formas de vacinas)

First exposure to antigen

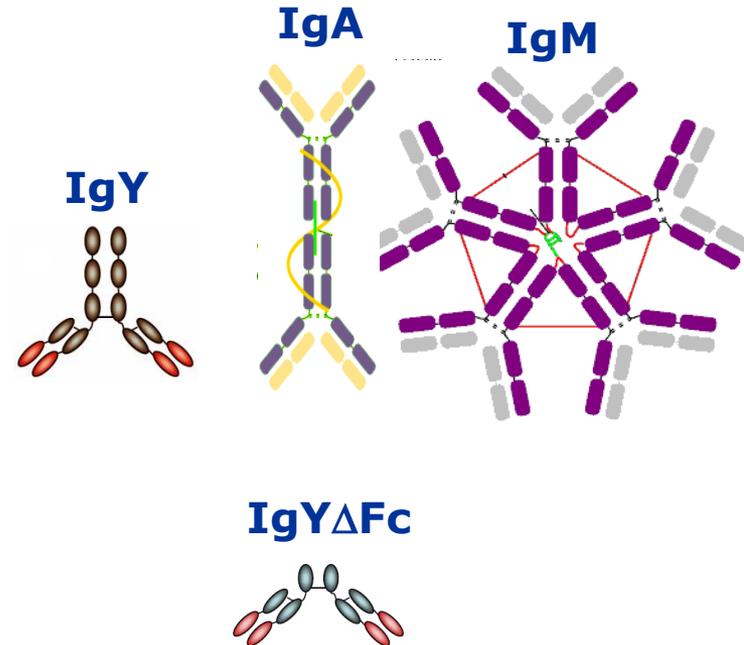
Second exposure to antigen



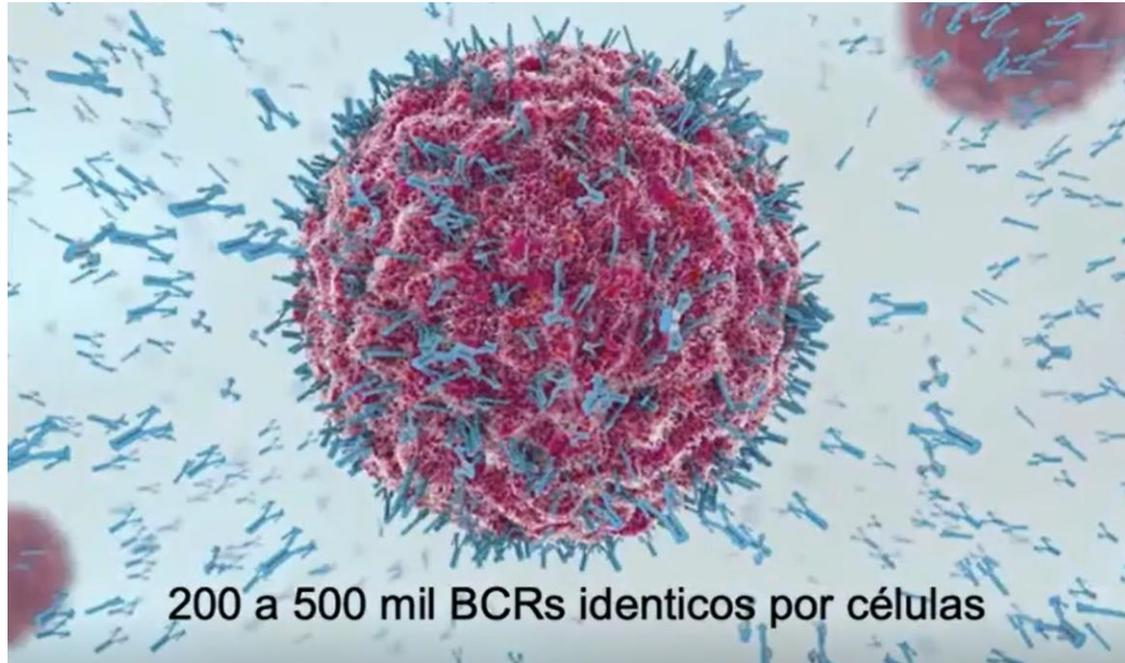


Linfócitos

- Células B:
 - Produzem anticorpos: IgG (IgY), IgA e IgM
 - IgM: pentamérica ou tetramétrica
 - Estrutura similar a dos mamíferos
 - Anseriformes: IgY Δ Fc
- Células T:
 - Regulam e ativam a resposta celular (CMI)
 - 2 tipos de receptores TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$
 - > n° de células gdT em aves que em mamíferos
- Células Natural killer (NK):
 - Resposta imune contra patógenos intracelulares
 - Resposta inata (??)



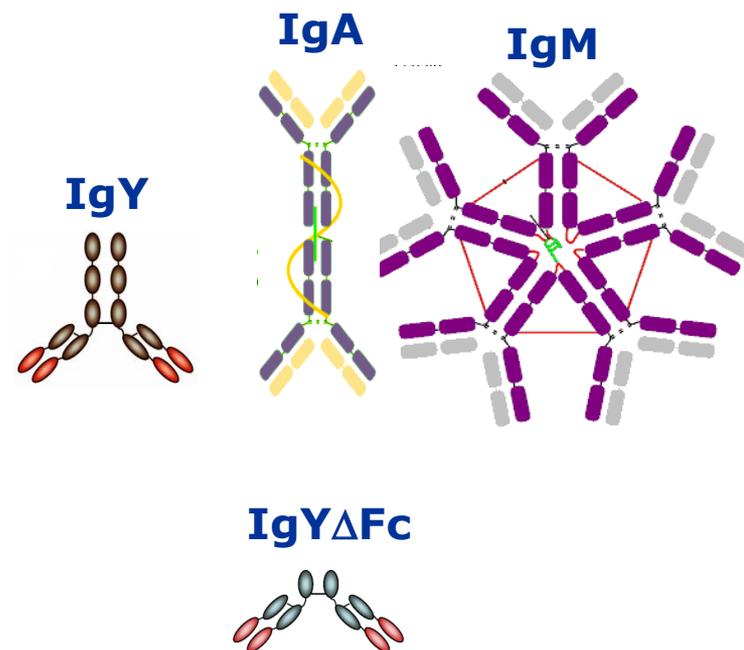
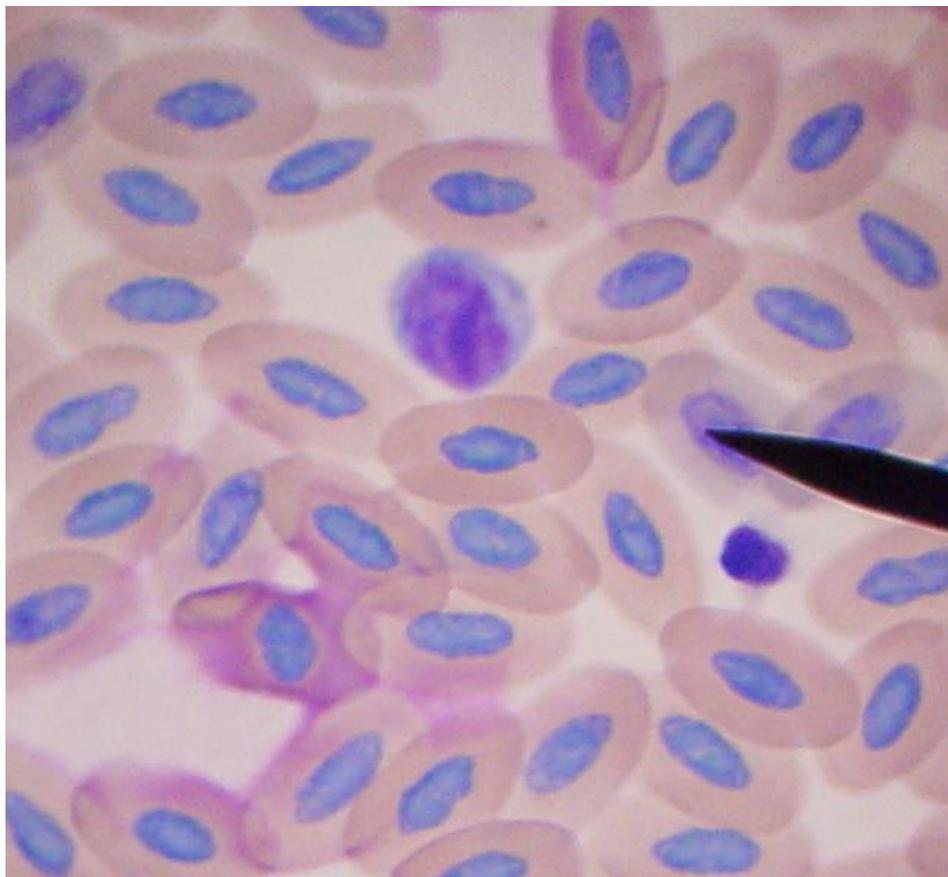
Células B=> Imunoglobulinas (=anticorpos)



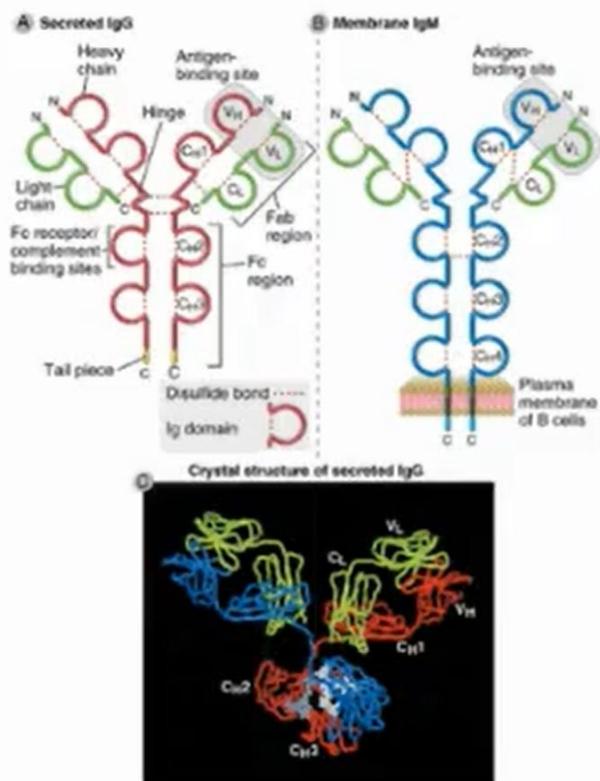
200 a 500 mil BCRs idênticos por células

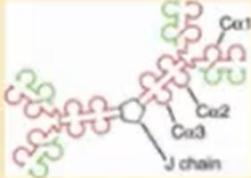
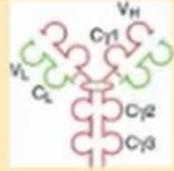
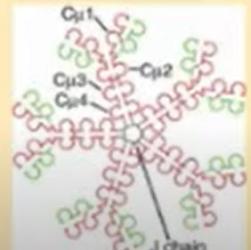
Processo aleatório e não produzido em resposta a antígenos exógenos
 10^{15} tipos de ac com habilidades únicas

Linfócitos

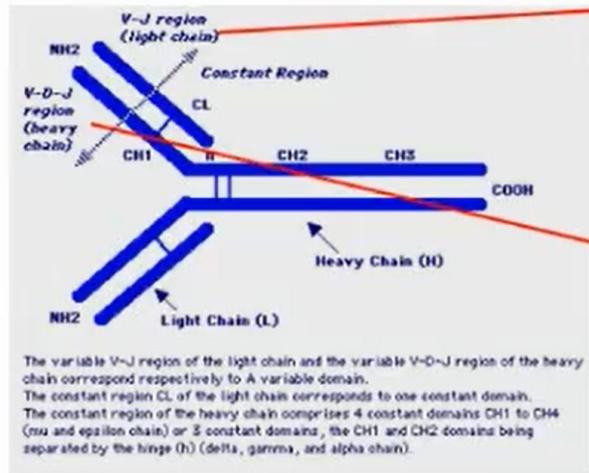


Anticorpo



Isotype of Antibody	Subtypes (H chain)	Plasma Concentration (mg/mL)	Half-Life (days)	Secreted Form		Functions
IgA	IgA1,2 ($\alpha 1$ or $\alpha 2$)	3.5	6	Mainly dimer; also monomer, trimer		Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	Monomer		B cell antigen receptor
IgE	None (ϵ)	0.05	2	Monomer		Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 ($\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, or $\gamma 4$)	13.5	23	Monomer		Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	Pentamer		Naive B cell antigen receptor (monomeric form), complement activation

Diversidade de imunoglobulinas em mamíferos (Rearranjo Gênico)



IGL / IGK – 3 genes



IGH – 4 genes



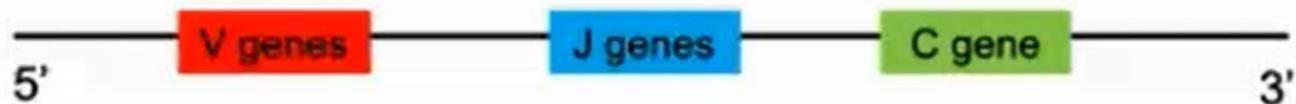
	IGKV	IGKJ	IGLV	IGLJ	IGHV	IGHJ	IGHD
Cavalo	60	5	144	7	52	8	Outros mecanismos: - Deleção e Inserção - Mutação somática – após class switch IgM → IgG/IgA (aumento de afinidade)
Bovino	22	3	25	4	36	6	
Ovelha	10	3	>100	1	7	6	
Porcos	14	5	23	4	20	1	
Camungondo	169	9	14	3	161	7	
Humanos	48	9	69	8	215	27	
Ratos	163	7	3	2	174	5	

(Tizard, 2018)

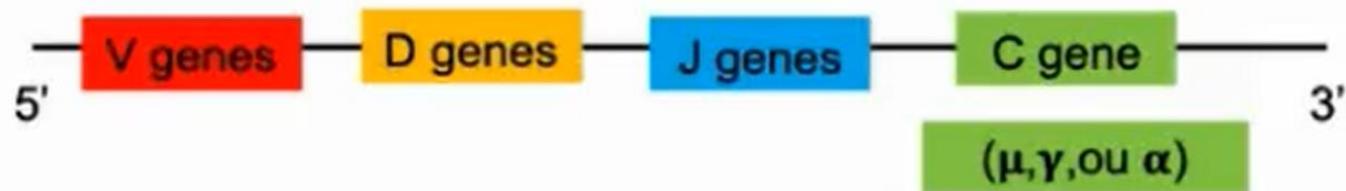
Ocorre apenas durante toda a vida

Diversidade de imunoglobulinas em aves

- Apenas 1 cadeia leve ($\cong \lambda$)
- Cadeia leve: 1 VL e 1 JL gene



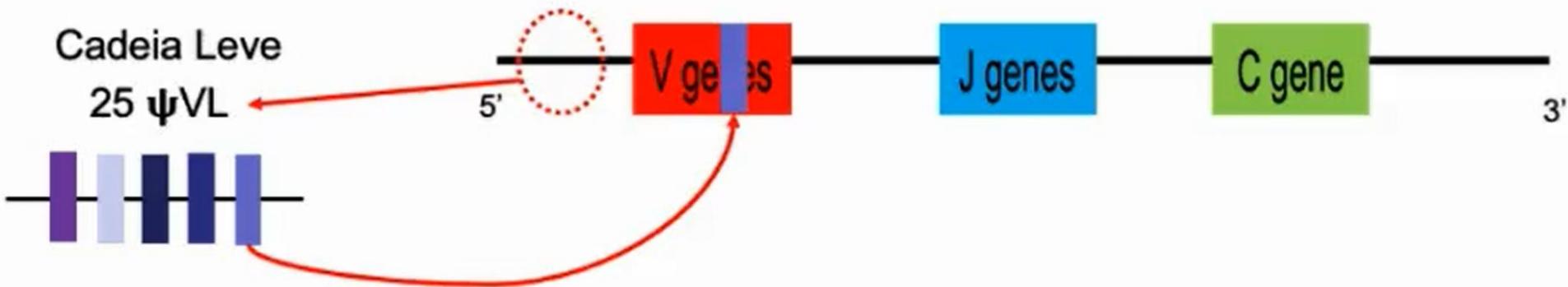
- Cadeia pesada: 1VH, 1 JH genes e 1 família DH



Ocorre apenas durante a embriogênese

Diversidade de imunoglobulinas em aves (conversão gênica)

- Pseudo-VL genes (ψ VL) = doadores de seqüências

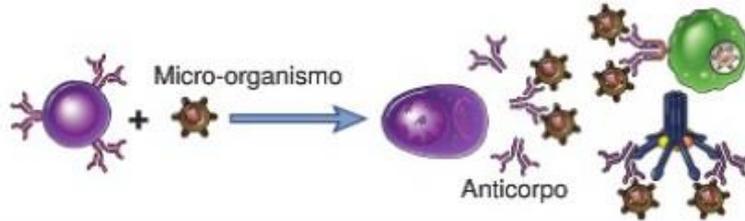


Processo semelhante \rightarrow Cadeia pesada \cong 60 ψ VL

Reconhecimento do antígeno

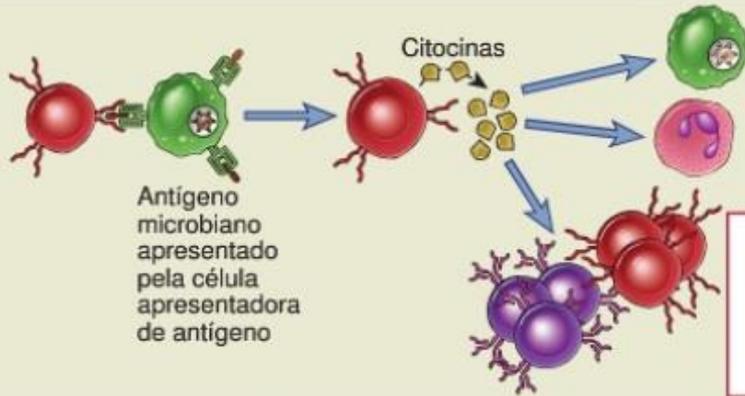
Funções efetoras

Linfócito B



Neutralização do micro-organismo, fagocitose, ativação do complemento

Linfócito T auxiliar



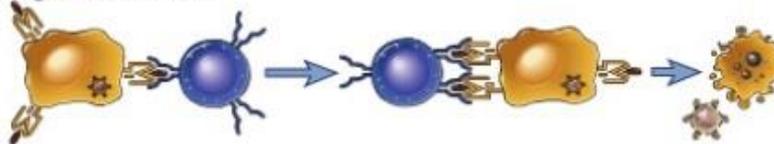
Ativação dos macrófagos

Inflamação

Ativação (proliferação e diferenciação) dos linfócitos T e B

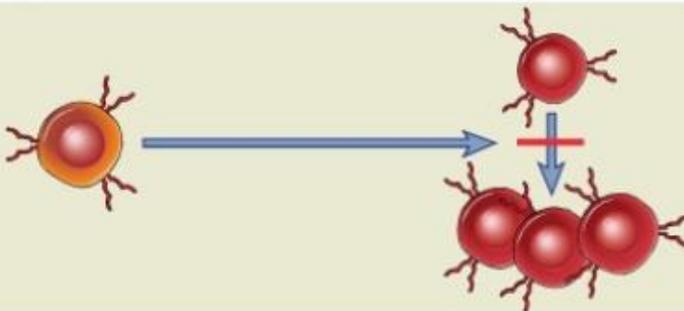
Linfócito T citotóxico (CTL)

Células infectadas expressando antígeno microbiano



Destruição da célula infectada

Linfócito T regulador



Supressão da resposta imunológica

Célula assassina natural (NK)



Destruição da célula infectada

Apresentação do Antígeno

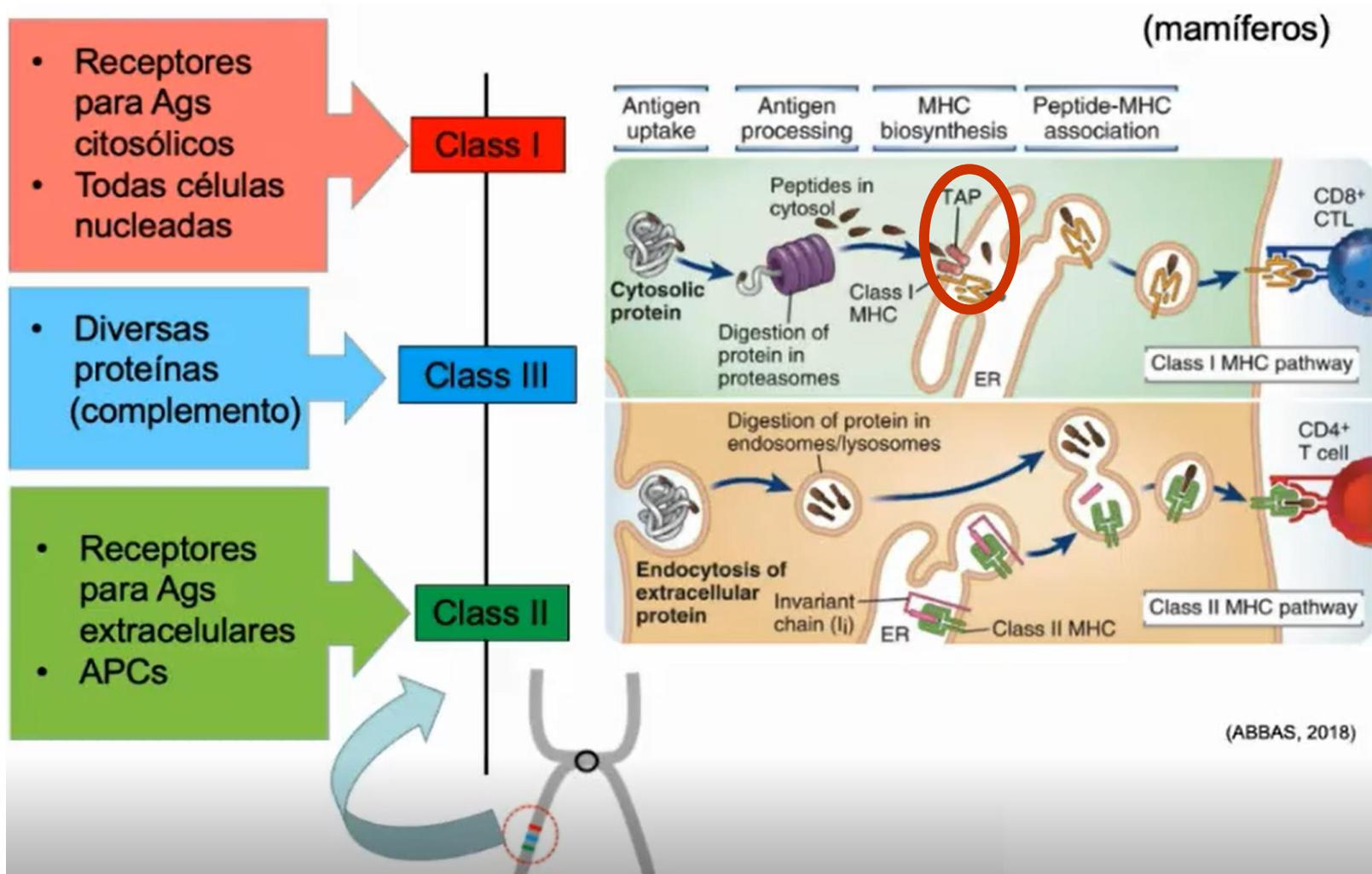
TABELA 6-5 Características Comparativas das Vias de Processamento e Apresentação do Antígeno do MHC de Classe I e Classe II

Característica	Via do MHC de Classe I	Via do MHC de Classe II
Composição do complexo peptídeo-MHC estável	Cadeia α polimérica, β -microglobulina, peptídeo  Peptídeo α β -microglobulina	Cadeias α e β poliméricas, peptídeo  Peptídeo α β
Tipos de APC	Todas as células nucleadas	Células dendríticas, fagócitos mononucleares, linfócitos B; células endoteliais, epitélio do timo
Células T responsivas	Células T CD8 ⁺	Células T CD4 ⁺
Fonte de antígenos proteicos	Proteínas citosólicas (principalmente sintetizadas na célula; podem entrar no citosol por fagossomos)	Proteínas endossômicas e lisossômicas (principalmente internalizadas do meio extracelular)
Enzimas responsáveis pelo carregamento de peptídeos do MHC	Proteossoma citosólico	Proteases endossômicas e lisossômicas (p. ex., catipsinas)
Local de encaixe de peptídeos ao MHC	Reticulo endoplasmático	Compartimento vesicular especializado
Moléculas envolvidas no transporte de peptídeos e disponíveis para as moléculas do MHC	Chaperonas, TAP no RE	Chaperonas no RE; cadeia invariante no RE, Solgi e MHC/CIIV, DM

APC, célula apresentadora de antígenos; CIIV, vesícula de classe II; RE, retículo endoplasmático; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; MHC, compartimento do MHC de classe II; TAP, transportador associado ao processamento de antígenos.

Abbas et al. Imunologia celular e molecular, 7a edição, 2012

Major Histocompatibility Complex (MHC) em mamíferos



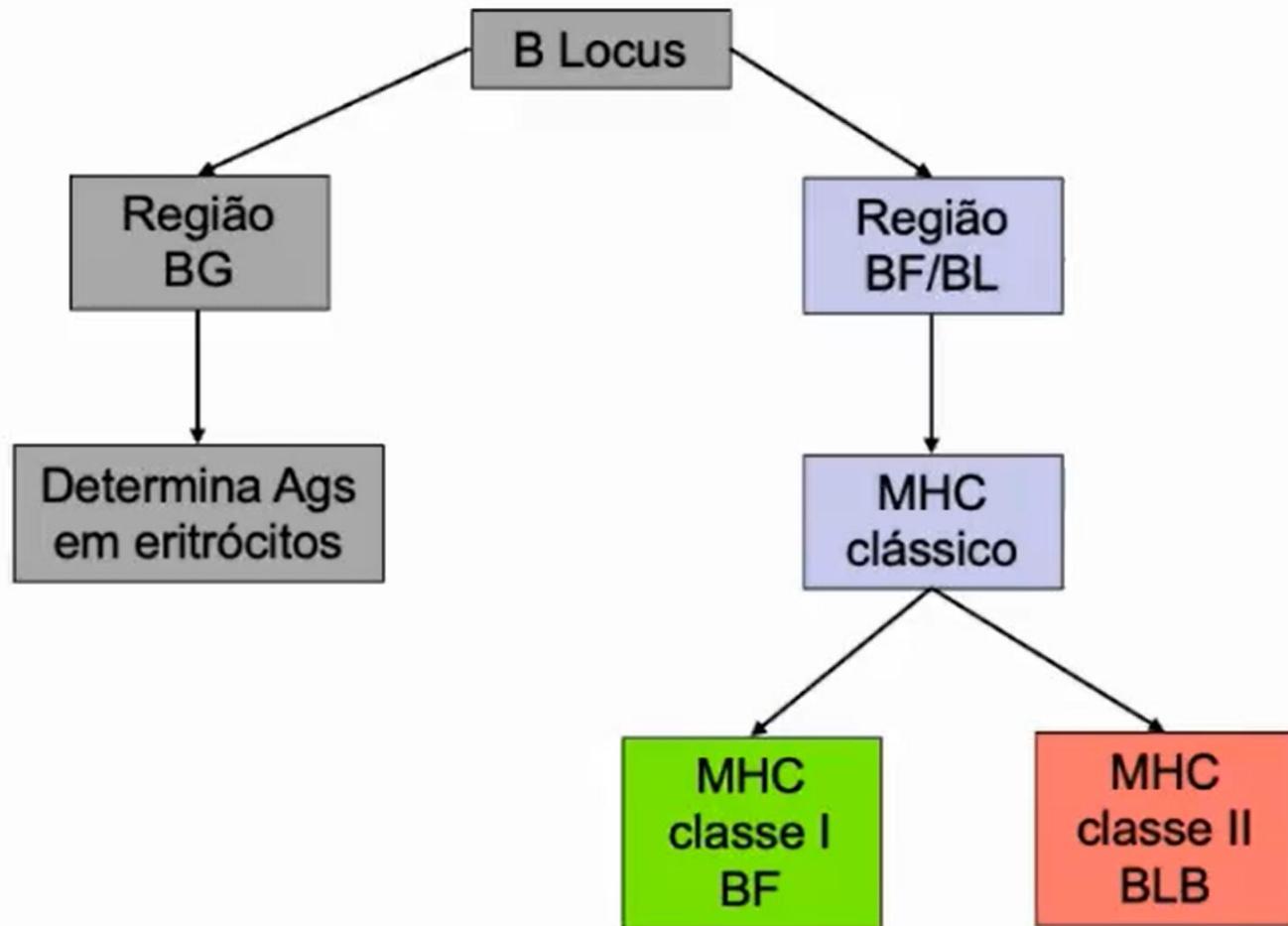
Major Histocompatibility Complex (MHC) em mamíferos

- Genes mais polimórficos presentes
- Herança genética
- Diferentes alelos de MHC se ligam e apresentam diferentes peptídeos
- Polimorfismo do MHC garante para combater uma grande diversidade de microrganismos.

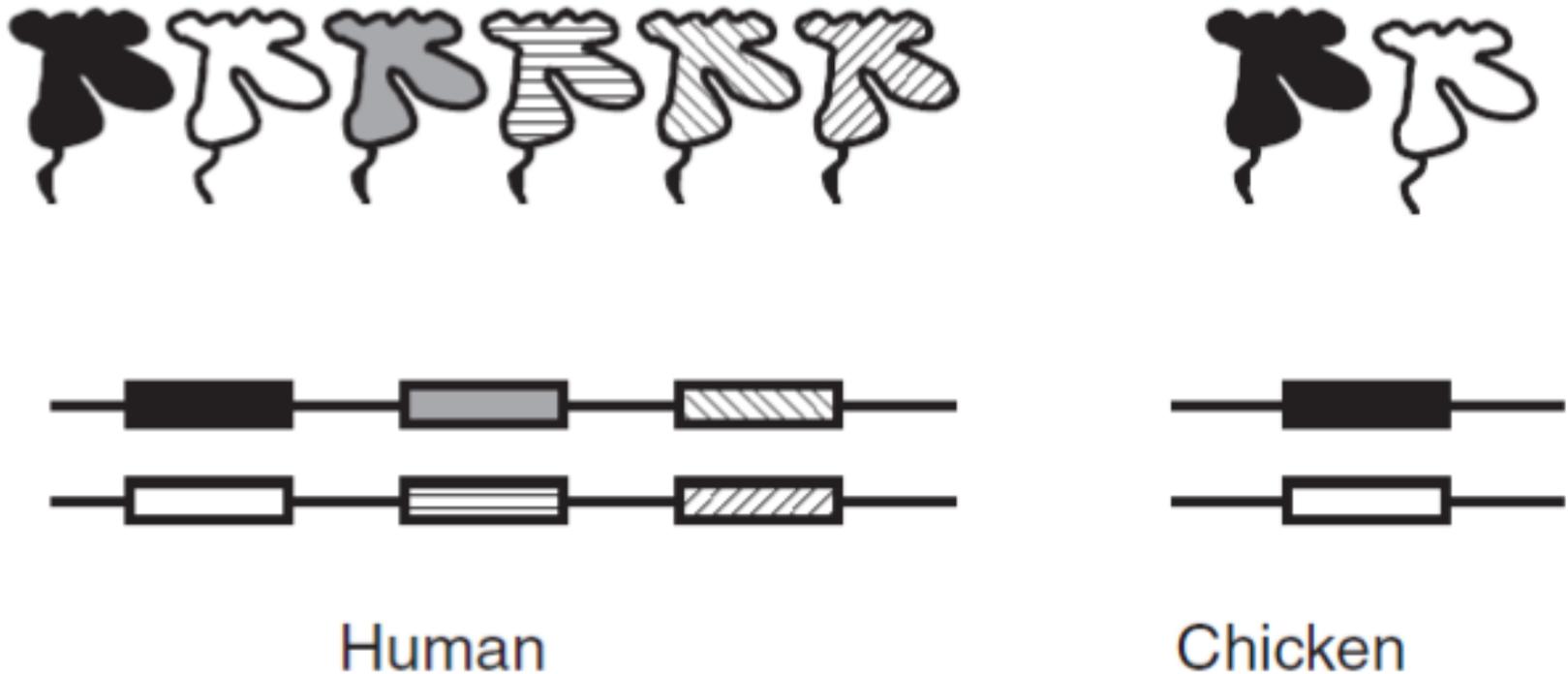
“Minimal essential” MHC nas aves



Chicken



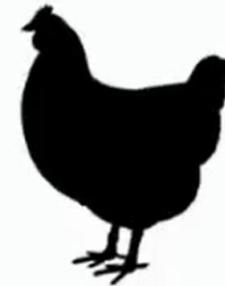
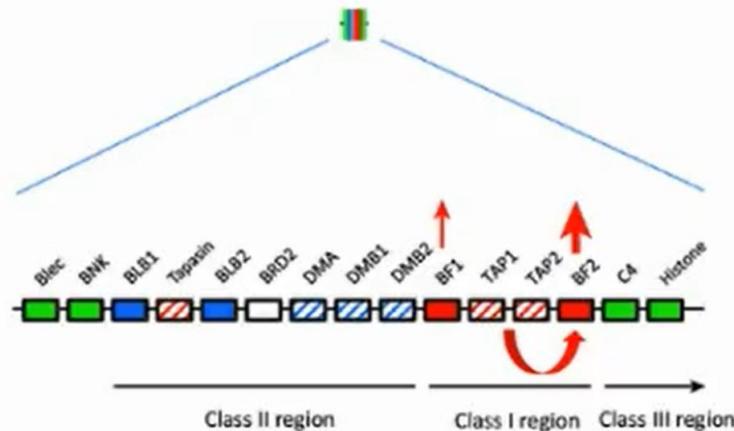
“Minimal essential” MHC nas aves



MHC nos mamíferos e nas aves



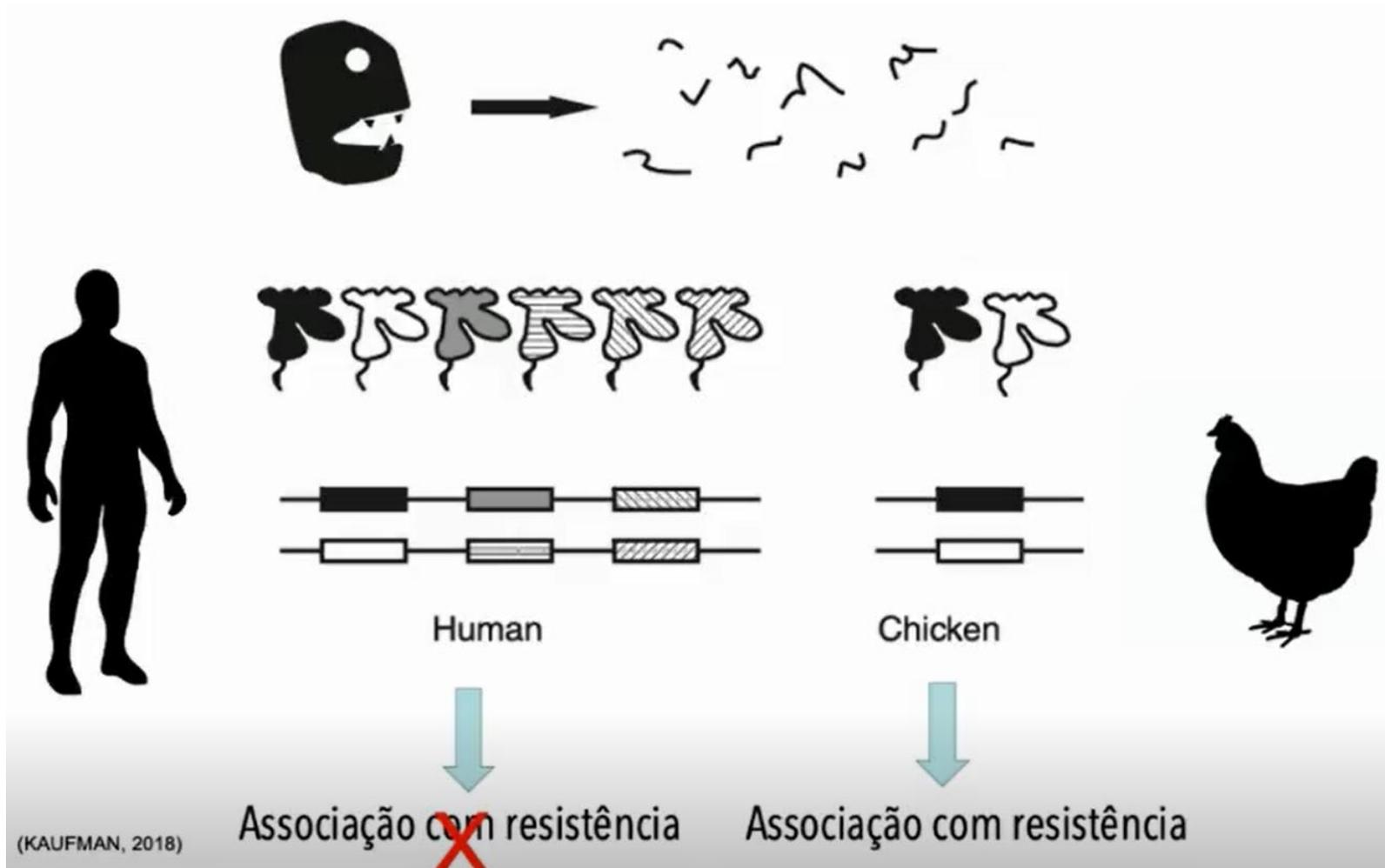
Chicken
BF-BL
Chromosome 16



Trends in Immunology

- Grande e complexo
- 4.000.000 bases
- 280 genes
- Multifamílias

- 20X menor que o humano
- 92.000 bases
- 19 genes
- Moléculas únicas
dominantemente expressas



Citocinas e Quimiocinas

Regulam a resposta imunológica e inflamação

Citocinas:

Peptídeos reguladores, com peso molecular menor que 30 kDa, que agem com sinais extracelulares entre as células no desenvolvimento imunológico durante a resposta immune. Produzidas por macrófagos e células T

Quimiocinas:

Regulam o tráfico de leucócitos e seu recrutamento para locais de infecção.

Divididas em duas grandes categorias:

- homeostática (expressa constitutivamente): processo fisiológico
- Inflamatória (indutível): processo inflamatório

Citocinas e Quimiocinas

- Apenas 25-35% da identidade dos aa de aves são ortólogos com os de mamíferos

Table 1 – Currently described chicken cytokines classified on basis of function.

Functional classification	Described chicken cytokines
Pro-inflammatory	IL-1 β , IL-6, IL-8
Th1	IFN- γ , IL-2, IL-18
Th2	None described
Th3/Tr1	TGF- β
Others	IFN- α , IFN- β , IL-15, IL-16, chemokines

Nomenclatura das quimiocinas é dividida em 4 grandes grupos: XC, CC, CXC e CX3C

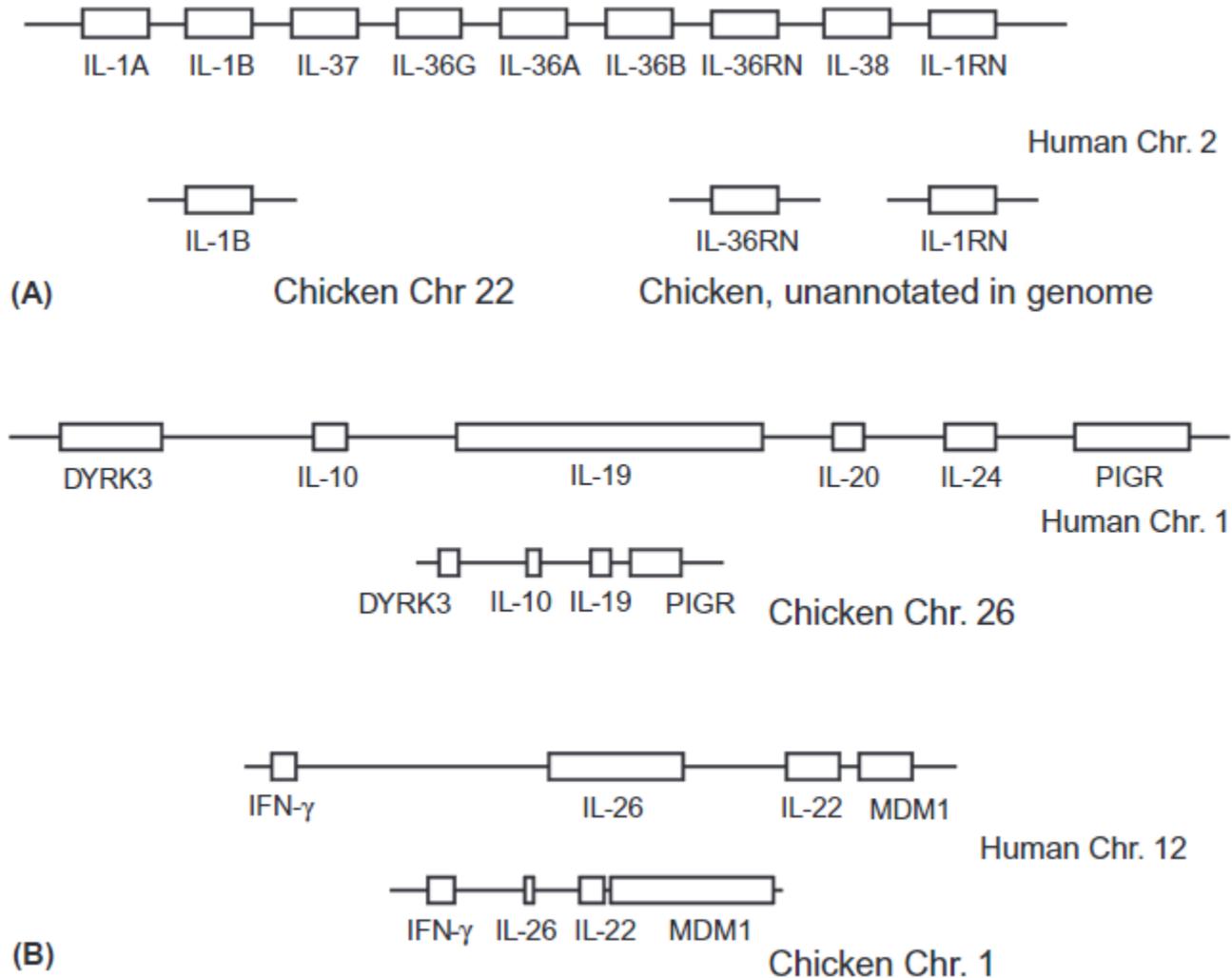
Wigley P & Kaiser P, 2003

<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-635X200300010000>

Citocinas

Funções	Citocinas descritas em aves
Pró-Inflamatórias	IL-1, β L-18IL-1RN, IL-36R
Interleucinas Th1	L-12, IL-12 α , L-12 β , IL-23R (ch8), mas IL-17 ainda não identificado
Interleucinas Th2 Exceção: A galinha possui um membro da família extra que em mamíferos ainda não foi identificado.	Genes de citocinas Th2 — IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e GM-CSF (aves e mamíferos) KK34, expressa diferencialmente em células de células T $\gamma\delta$ (não encontrado em mamíferos)
Resposta intracelular	IFN- γ , IFN- α IFN- β
Resposta extracelular	IL-4 and IL-13
Interleucinas proliferativas	IL-2, IL-15, IL-21
Anti-inflamatórias	L-10, IL-19, IL-22, IL-26
Outras	IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D,IL-17F, TGF- β , BAFF, CSF2, CSF3, CSF1

Citocinas



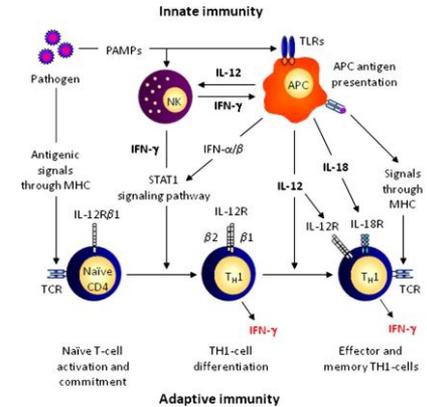
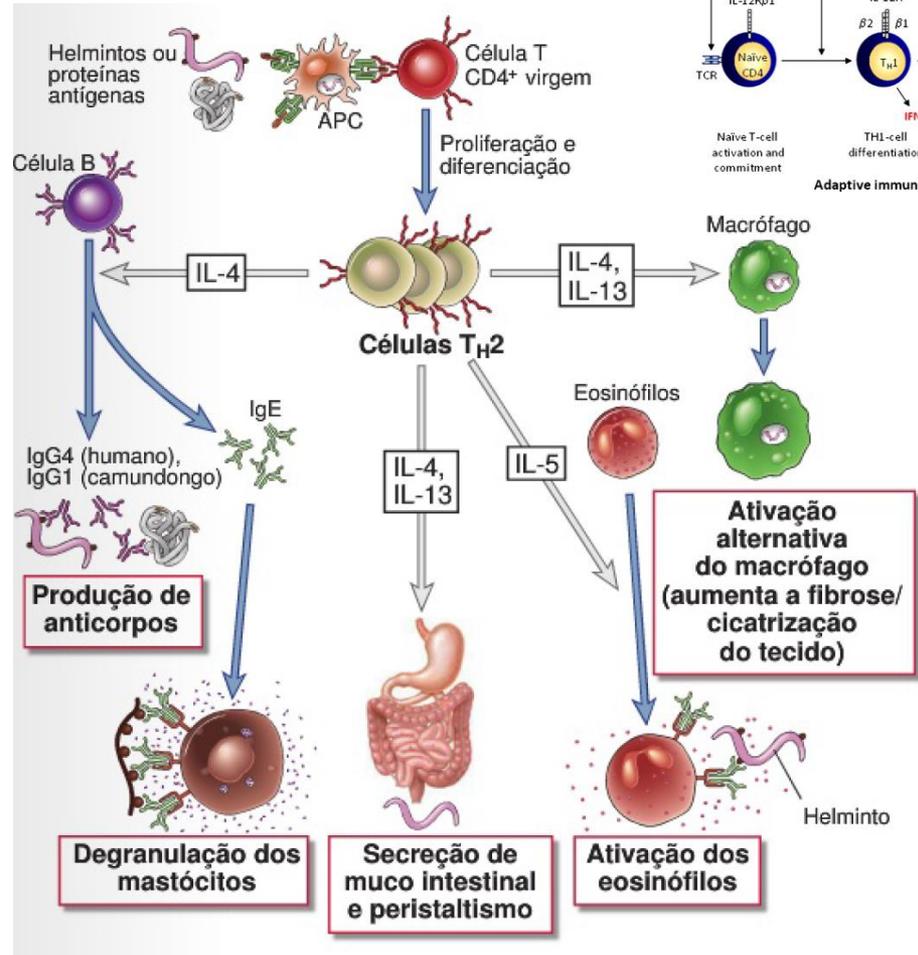
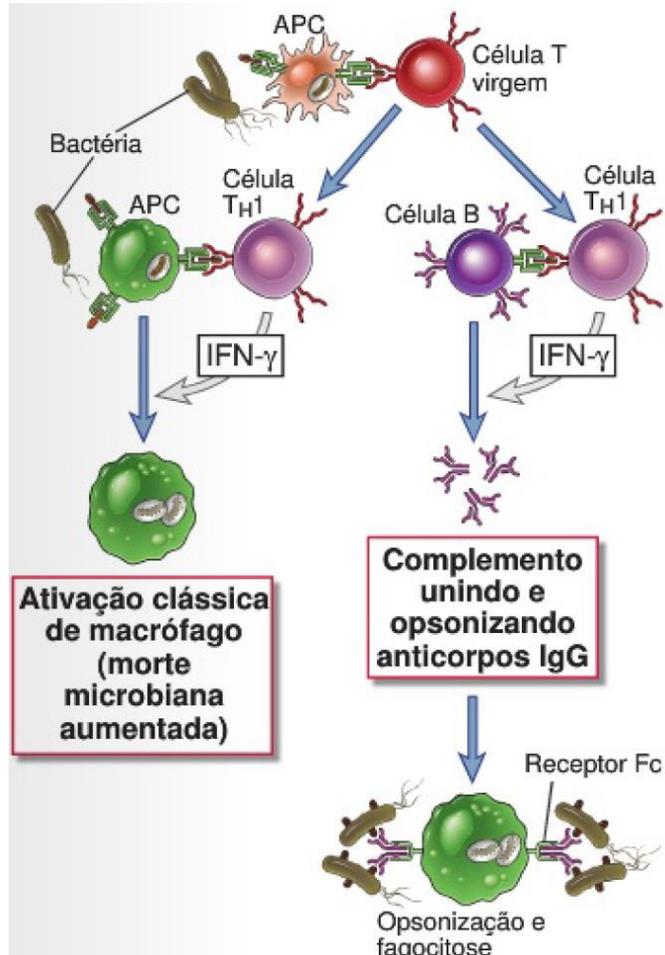
Citocinas

TABLE 10.3 TNF, TNFSF and TNFR Super-Family Members in Chicken

TNFSF Member ^a	Also Known As	Present in Chicken Genome	Cognate TNFR Present in Chicken Genome
1	LT- α	No	No
2	TNF- α	No	Yes
3	LT- β	No	No
4	OX40L	Yes	Yes
18	AITRL	Yes	Yes
6	FASL	Yes	Yes
9	4-1BBL	No	Yes
7	CD27L	No	No
14	LIGHT	No	No
12	TWEAK	No	No
13	APRIL	No	No
15	VEGI	Yes	Yes
8	CD30L	Yes	Yes
5	CD40L	Yes	Yes
10	TRAIL	Yes	Yes
11	RANKL	Yes	Yes
13B	BAFF	Yes	Yes
–	TRAIL-L ^b	Yes	Unknown ^c

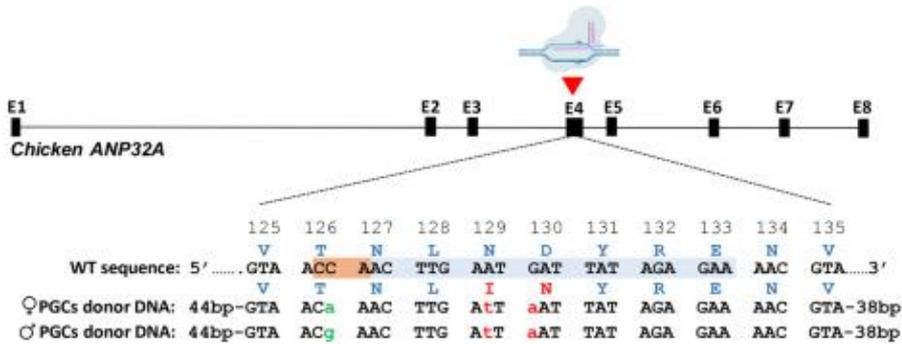
O paradigma do Th1 e Th2

Mamíferos e Aves

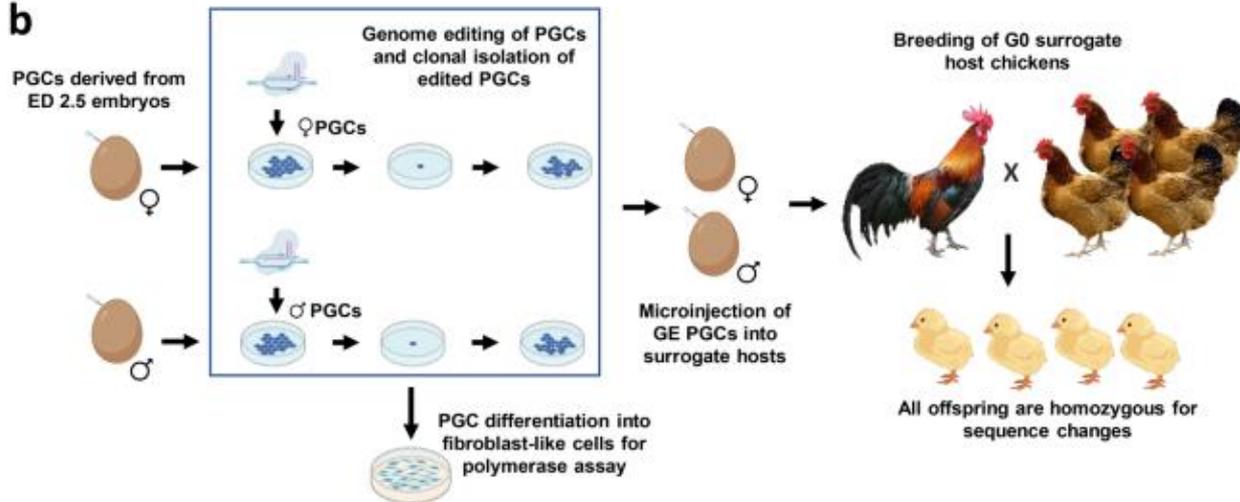


Biotecnologia aplicada à imunologia

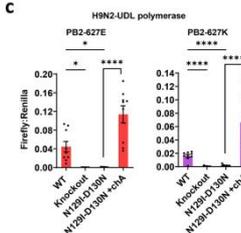
a



b



c

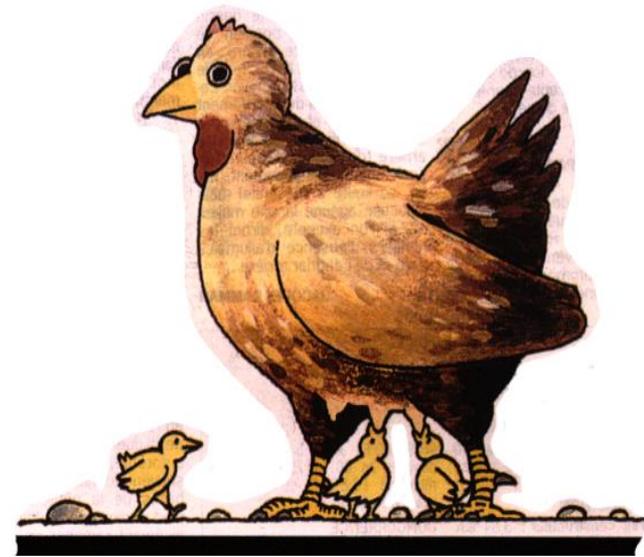


d

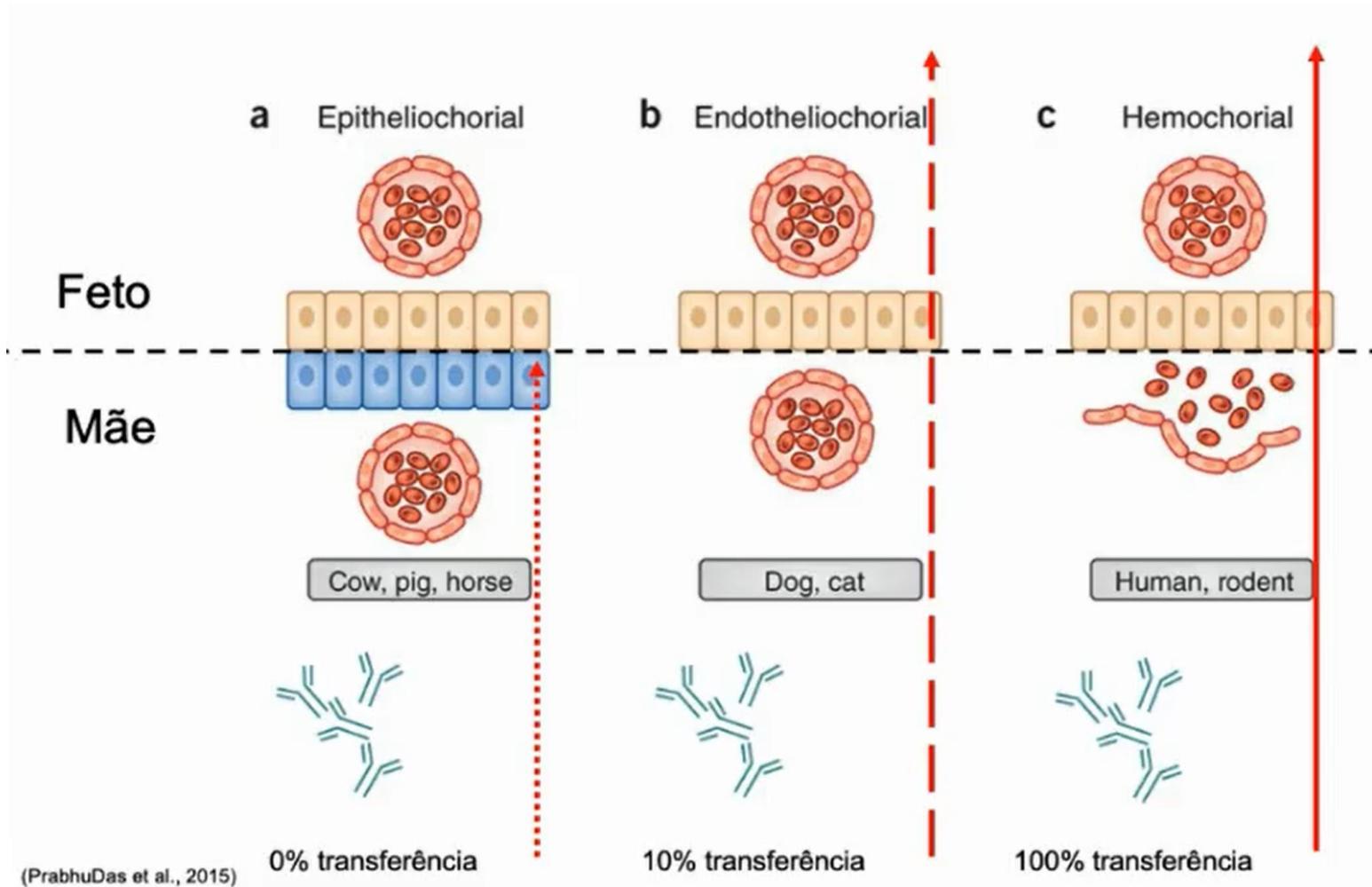


Alewo Idoko-Akoh et al. *Nature Communications* volume 14, 6136 (2023)

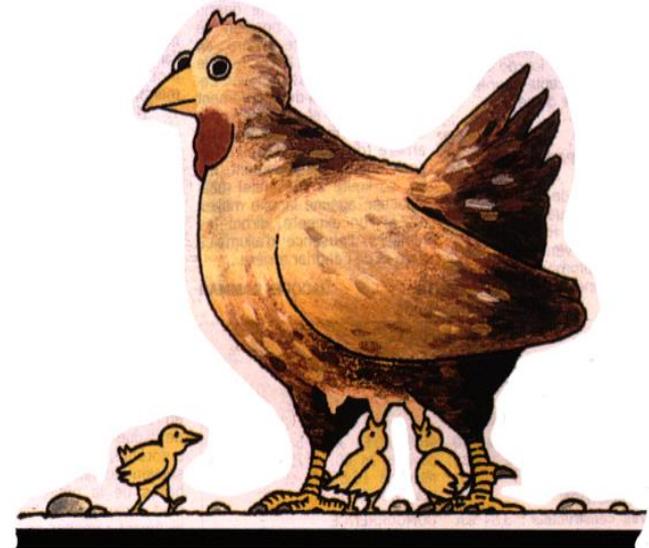
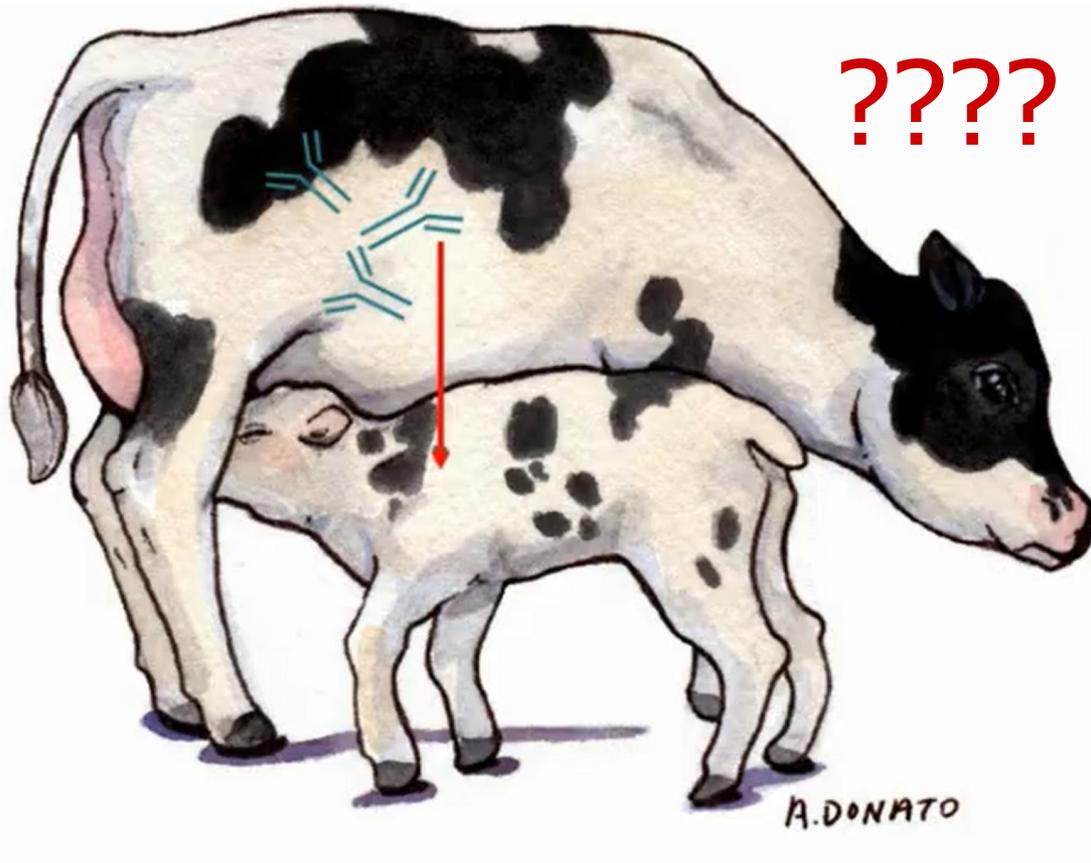
IMUNIDADE HUMORAL PASSIVA



Imunidade humoral passiva em mamíferos

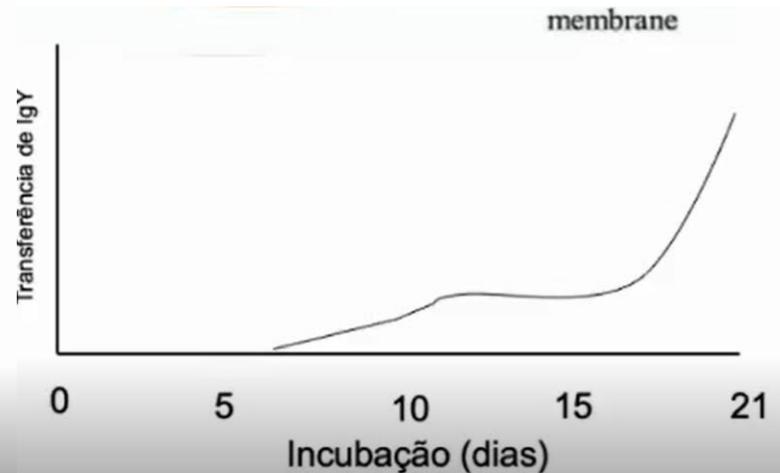
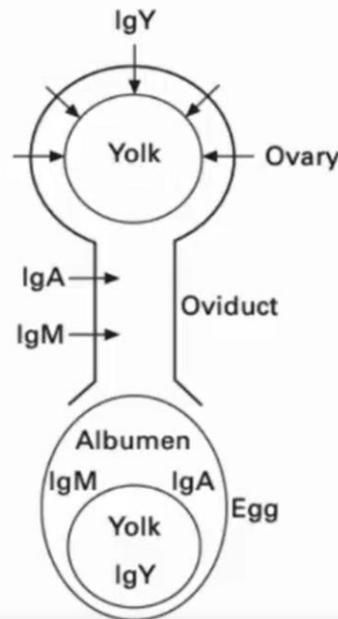
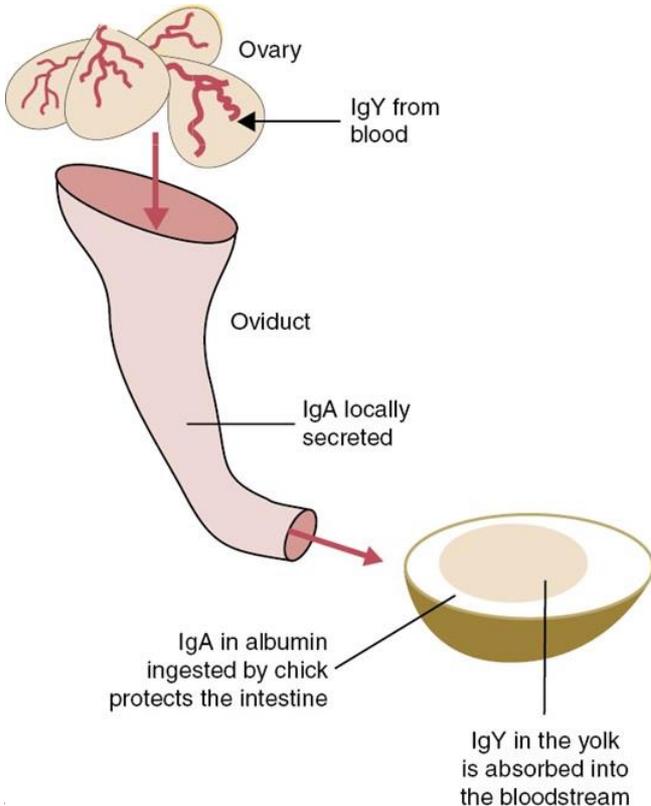
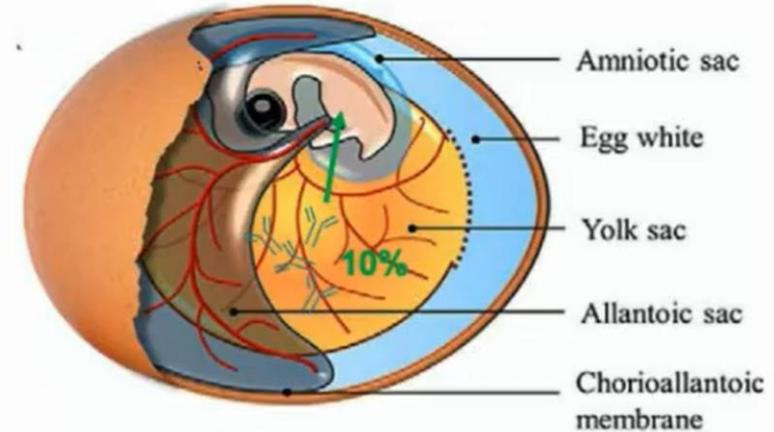


Imunidade humoral passiva em aves



Imunidade humoral passiva em aves

Anticorpos maternos -> Ovo
(IgY, IgM, IgA)



(Kovacs-Notal et al., 2011)

Imunidade humoral passiva em aves

- “Crop milk”
 - IgA
 - Alto teor de PTN e gorduras
 - Controlado pela prolatina



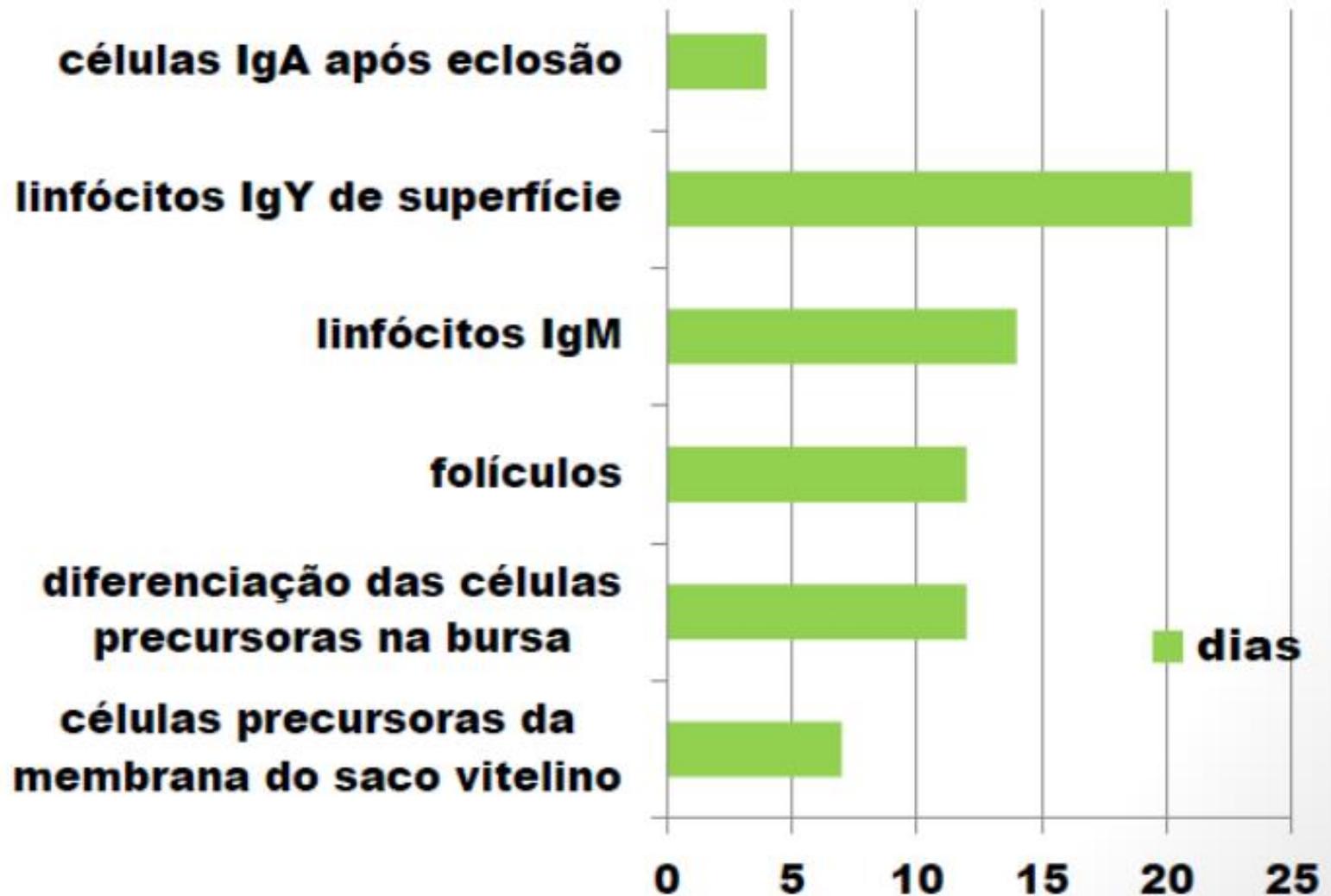
<https://www.thespruce.com/meaning-of-crop-385210>



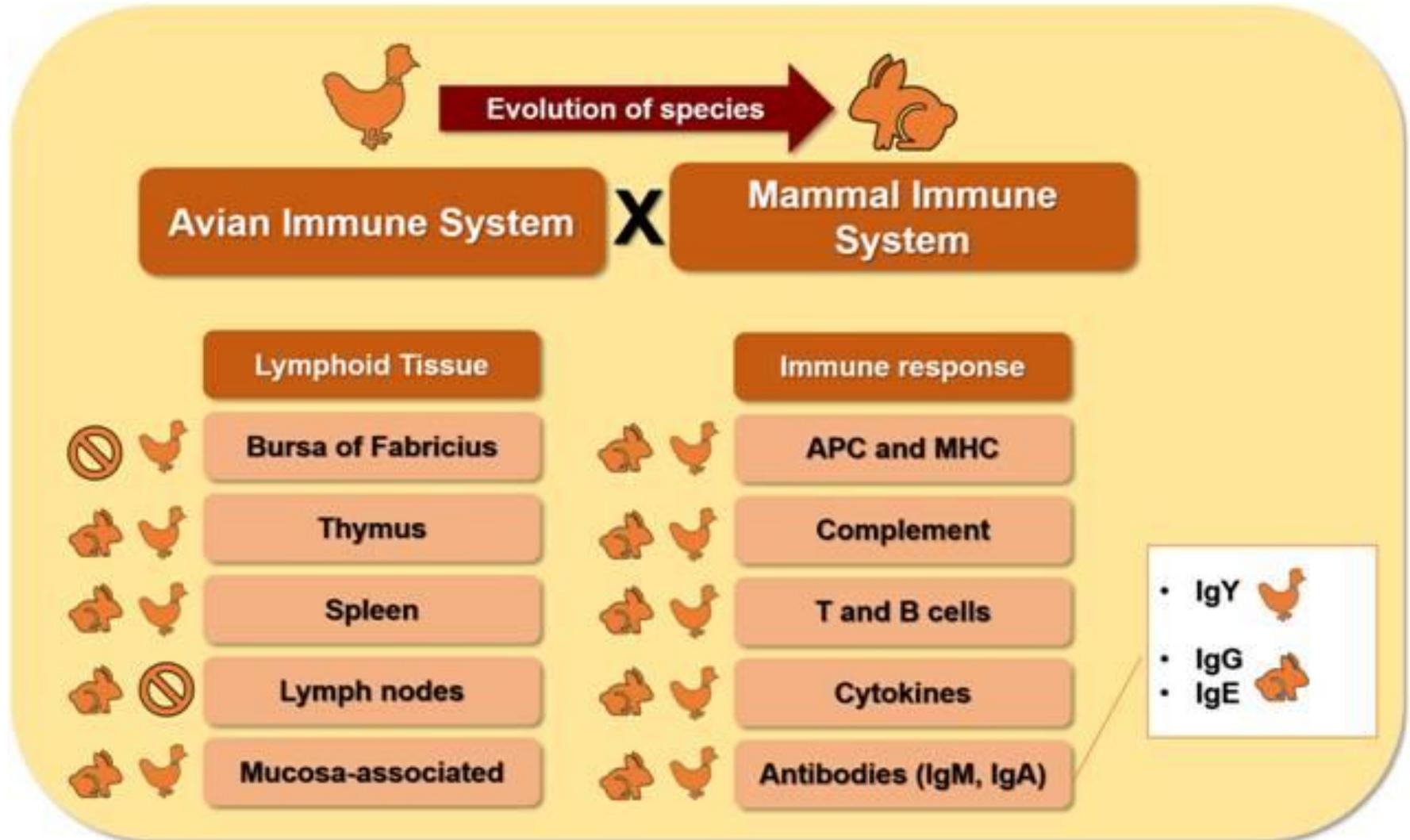
Imunidade humoral passiva em aves

- Vantagem:
 - “Imunidade” pronta
- Desvantagem:
 - Vacinação em pintos de 1d
 - Interferência
 - Não ativa o SI
 - Não gera memória
 - Proteção de baixa durabilidade

Desenvolvimento do sistema imune



Comparação dos sistemas imunes



Conclusões

- Mecanismos de aves e mamíferos diferentes, porém são capazes de gerar uma resposta imune semelhante
- Mecanismos de respostas imune foram elucidados com modelos aviários
- Imunologia das aves gerou importantes fundamentos e várias primeiras descobertas – vacinação

Leitura recomendada

Avian Pathology, 2011
Vol. 41, No. 4, 151-158. <http://dx.doi.org/10.1080/09477312.2012.711109>

REVIEW

The long view: a bright past, a brighter future? Forty years of chicken immunology pre- and post-genome

Pete Kaiser*

The Roslin Institute & Roslin, University of Edinburgh, Easter Bush, Midlothian EH25 9RG UK



Immunological Reviews

Jim Kaufman

Co-evolution with chicken c
genes

Hereditas 127: 67-73 (1997)

The "Minimal Essential MHC" revisited: Both peptide-binding and cell surface expression level of MHC molecules are polymorphisms selected by pathogens in chickens

JIM KAUFMAN¹ and JAN SALOMONSEN²

¹Institute for Animal Health, Compton, Berkshire, RG20 7NN, U.K.

²Department of Virology and Immunology, Institute for Veterinary Microbiology, Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg C, Denmark

nature

Explore our content v Journal information v Subscribe

nature > letters > article

Published: 28 October 1999

The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex

Jim Kaufman , Sarah Milne, Thomas W. F. Göbel, Brian A. Walker, Jansen P. Jacob, Charles Auffray, Rima Zoorob & Stephan Beck

Nature 401, 923-925(1999) | [Cite this article](#)

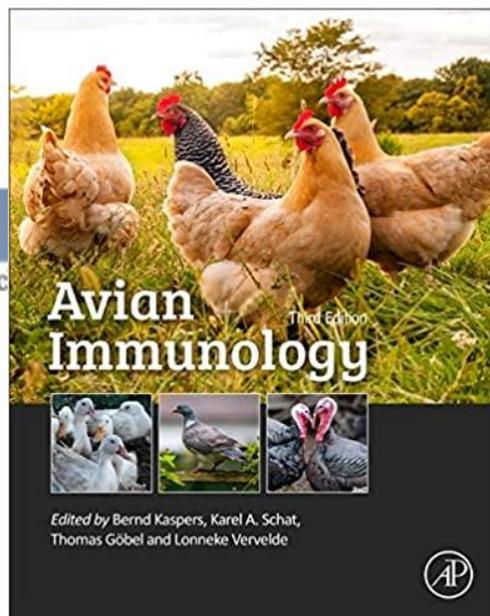
Trends in Immunology

CellPress
REVIEWS

Review

Generalists and Specialists: A New View of How MHC Class I Molecules Fight Infectious Pathogens

Jim Kaufman*



Edited by Bernd Kaspers, Karel A. Schat, Thomas Göbel and Lonneke Vervelde



O. Varrio and B.A. Imhof (Eds.)

Immunology and Developmental Biology of the Chicken



Springer