

Samspelet mellan det medfödda och det förvärvade immunsvaret

Sidhänvisningar Abbas: Kap 1-8

Wold Mölne: Kap 1-3, 5, 7 (sidor 116-122)

Om inget annat anges är bilderna hämtade från Janeway, "Immunobiology", Garland Science

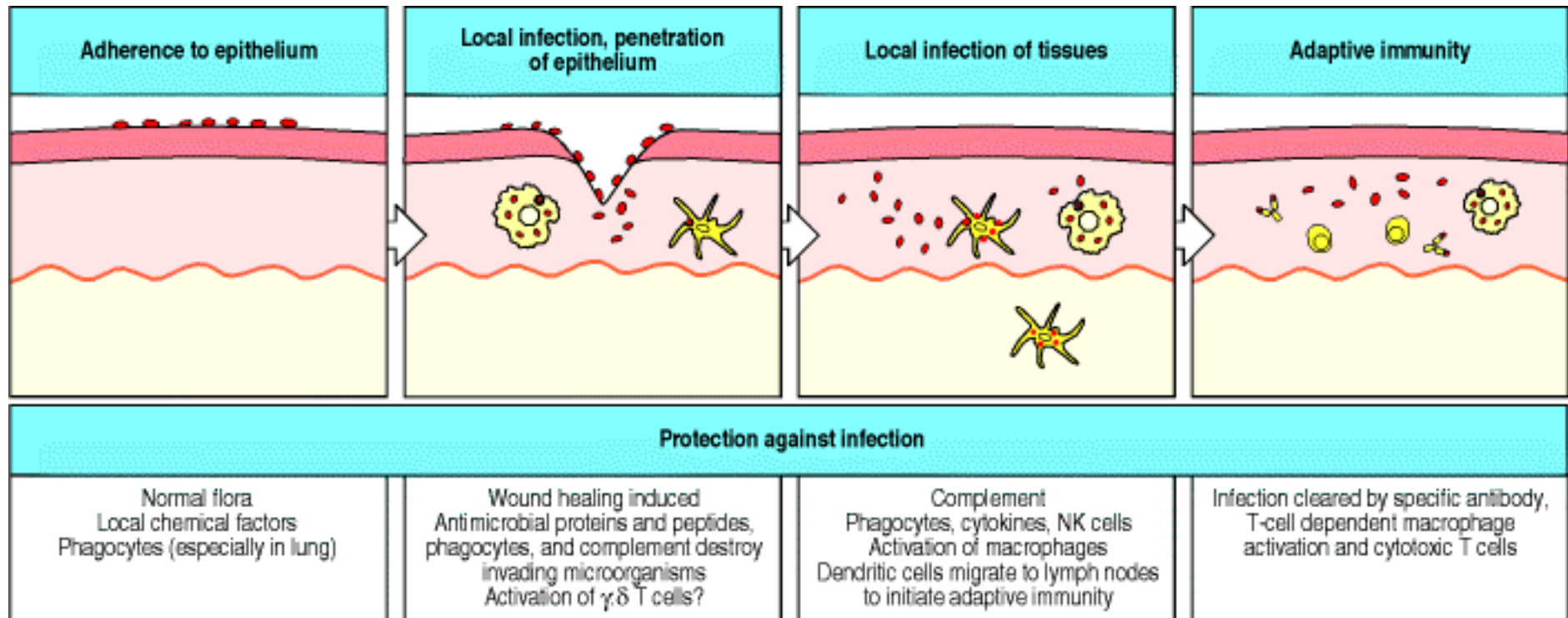
Ulf Yrlid

Institutionen för biomedicin

Avd. för mikrobiologi och immunologi

Tel:031-7866225, email: ulf.yrlid@microbio.gu.se

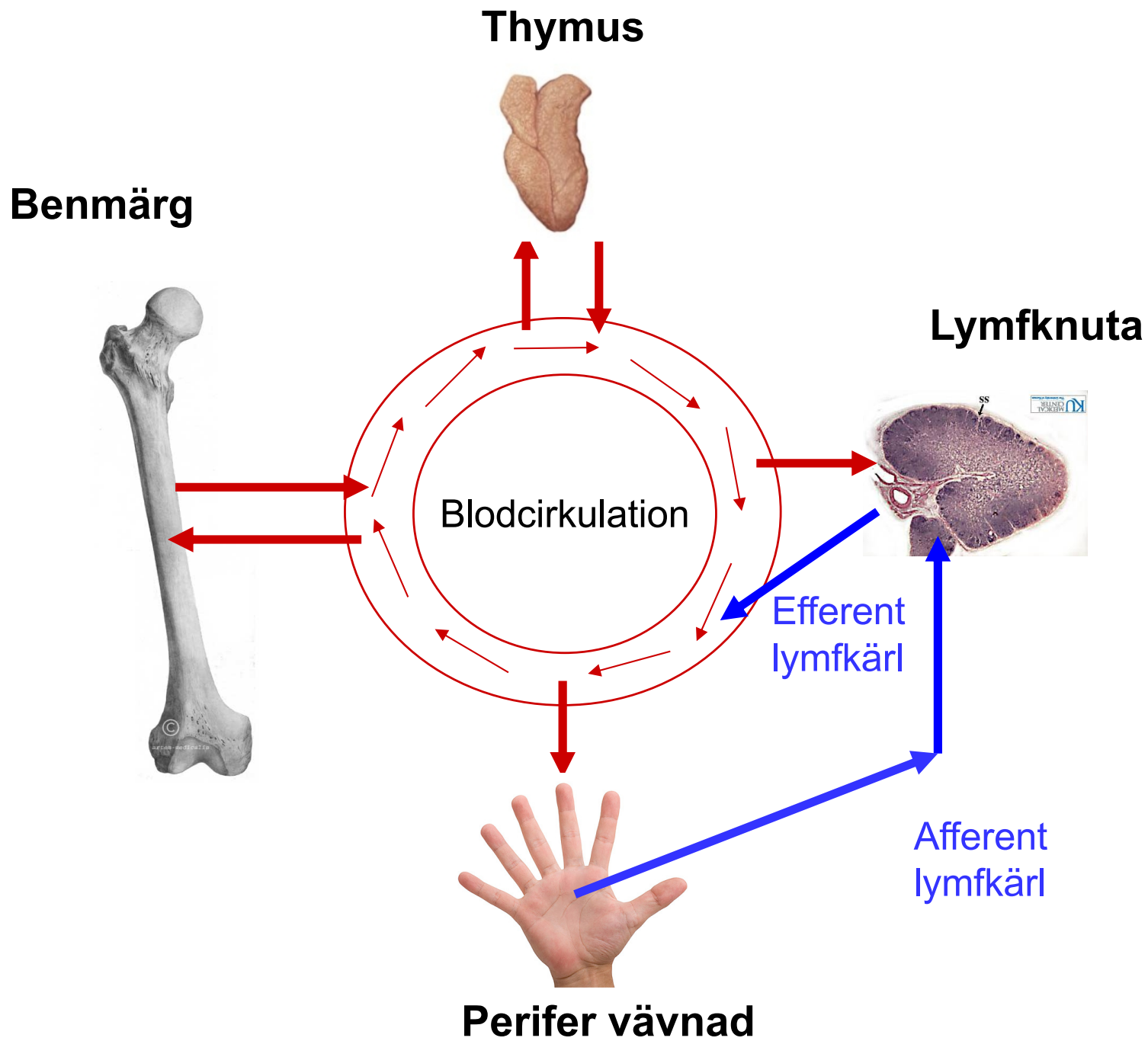
Stadier i ett immunsvaret



Barriär
funktioner

Aktivering
av det
medfödda
immunsvaret

Samspelet mellan
det medfödda och
det förvärvade
immunsvaret

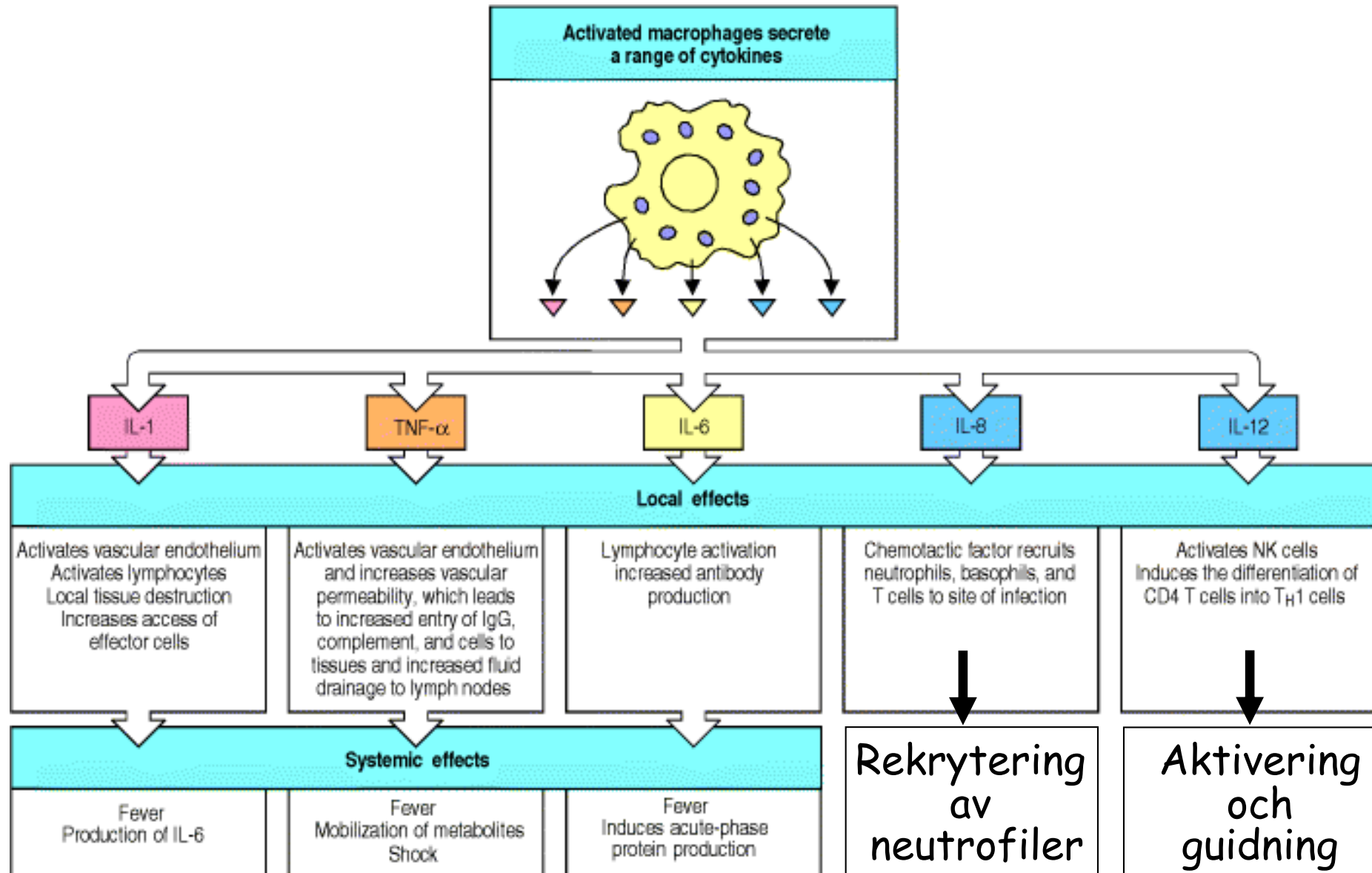


Makrofager

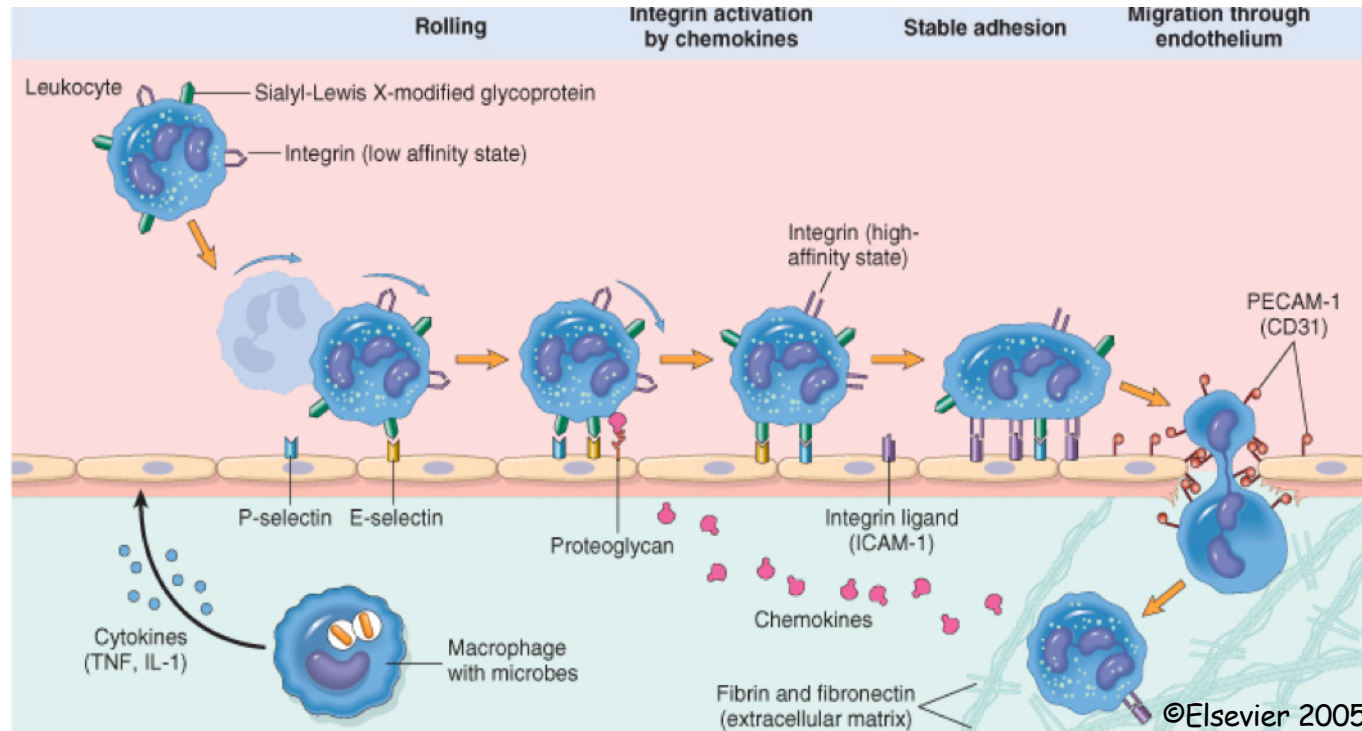


- Finns i vävnader
 - Kupffer cell – Lever
 - Microglia celler - CNS
- Har en stor uppsättning ytreceptorer som känner igen patogener
 - Direkt: LPS receptor
 - Indirekt: komplement-receptorer
- Huvudfunktioner
 - Fagocytos
 - Utsöndring av cytokiner och kemokiner
 - M1 (proinflammatoriska)
 - M2 (läkningsprocesser, immundämpande)

Inflammatoriska cytokiner/kemokiner

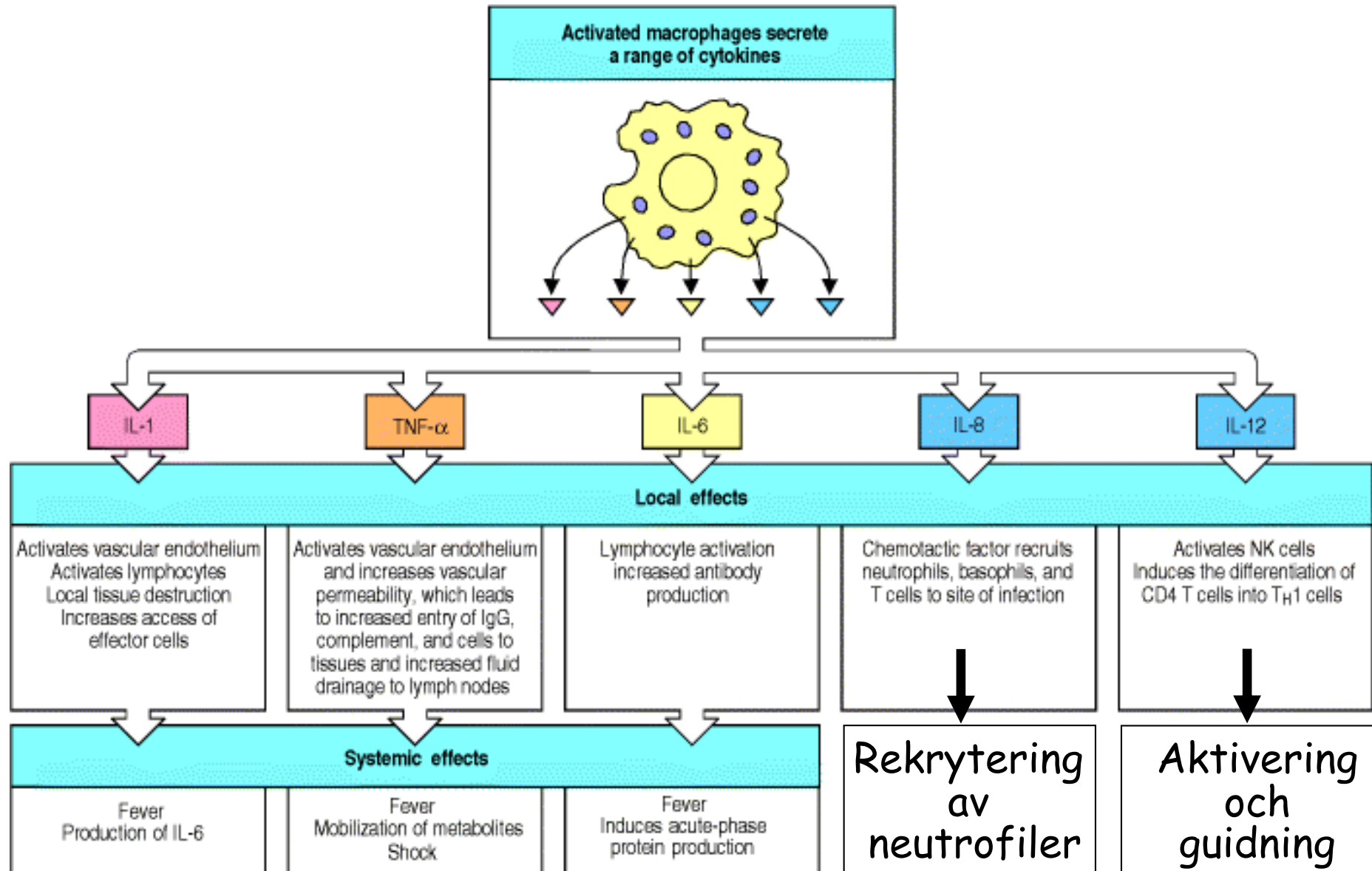


Rekrytering till vävnaden

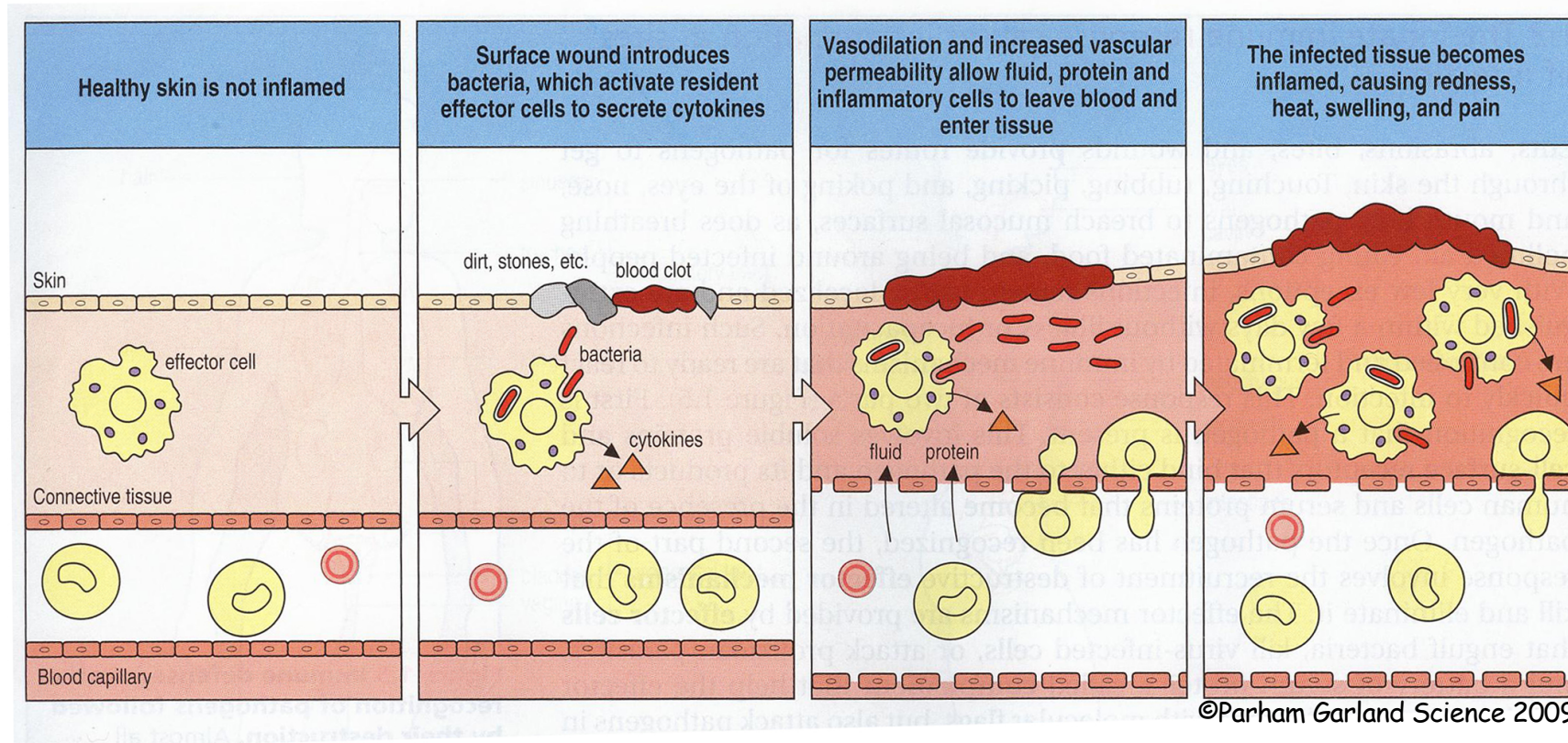


- Inflammatoriska cytokiner
- Ändrar selektin uttrycket på endotelet
- Neutrofiler bromsas upp av **selektiner**
- Binder starkare till endotelet – **integriner**
- Diapedes mellan endotelceller
- Migration till den inflammerade vävnaden - **kemokiner**

Inflammatoriska cytokiner/kemokiner

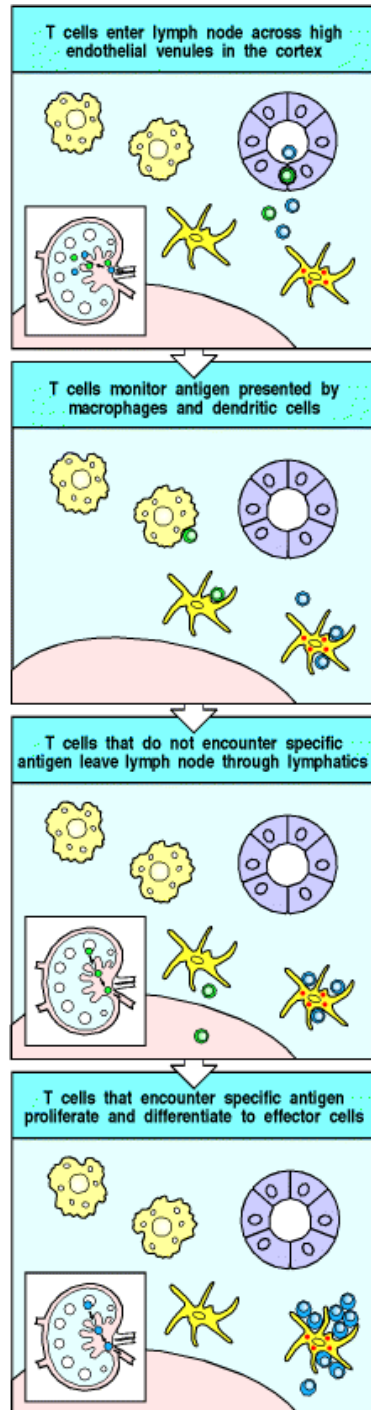


Inflammation

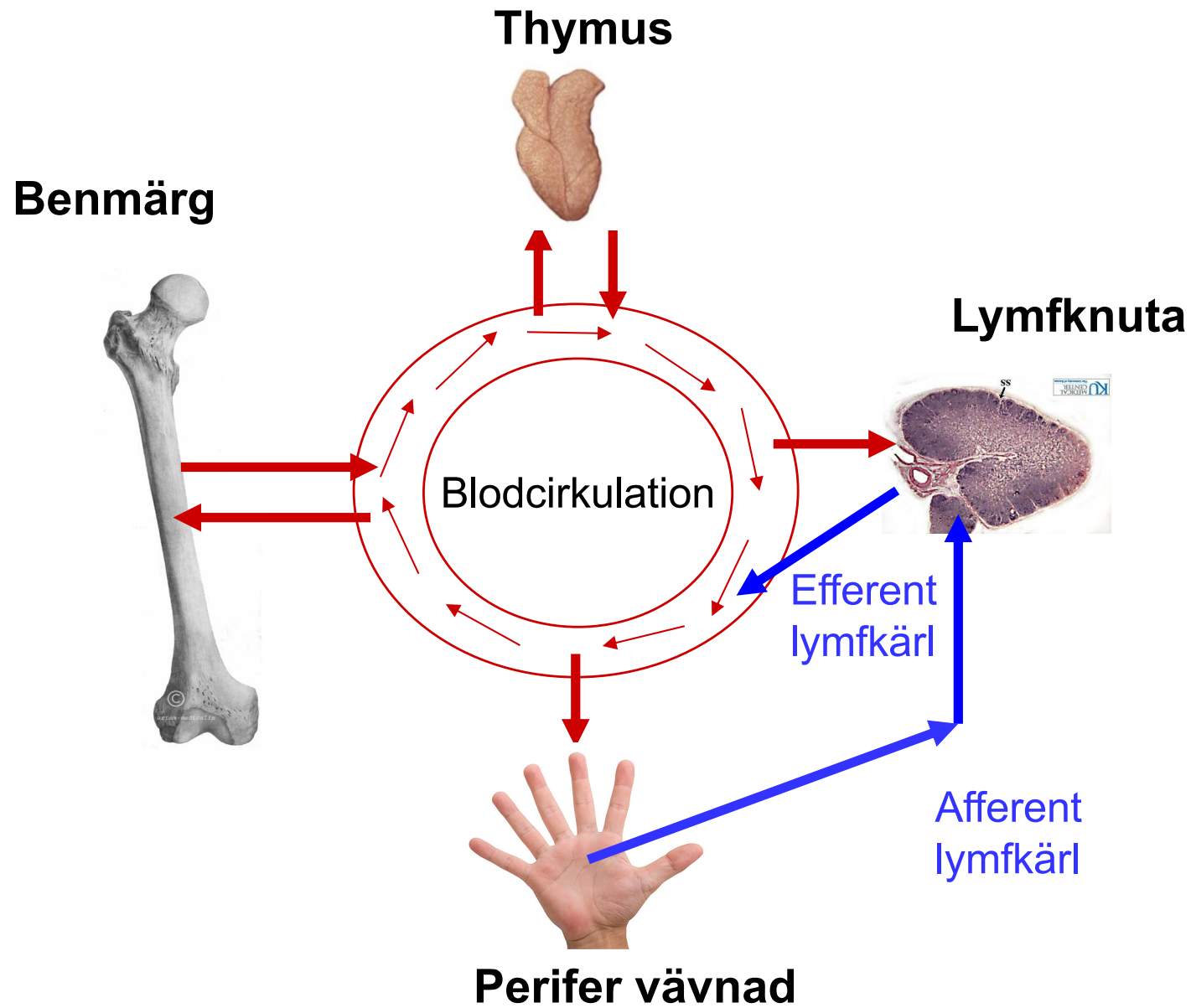


- Ökad lokal genomblödning
- Ökad genomsläpplighet hos blodkärl
- Rekrytering av celler från blodbanan
- Rodnad, smärta, svullnad och värme

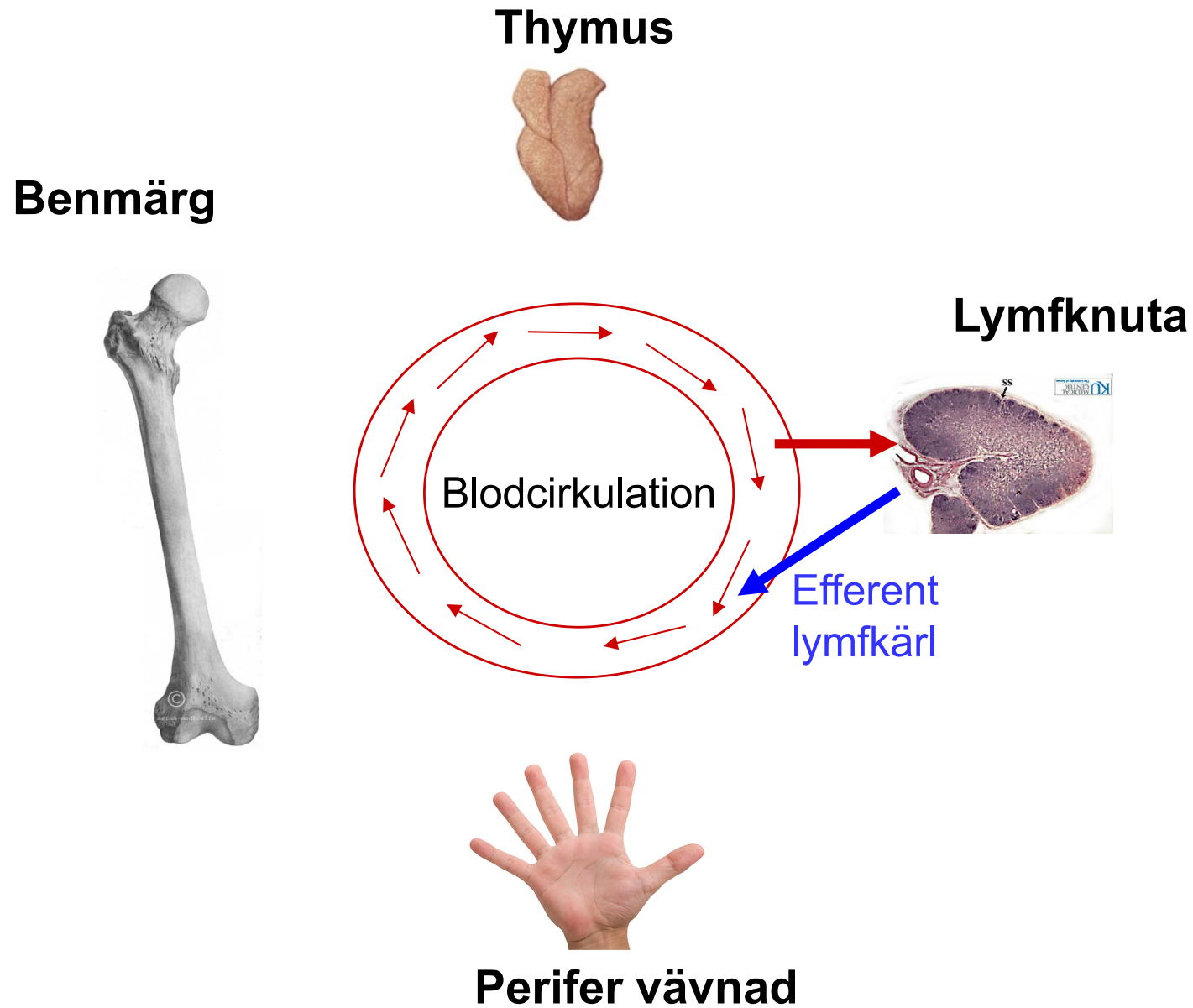
Recirkulering av naiva T celler



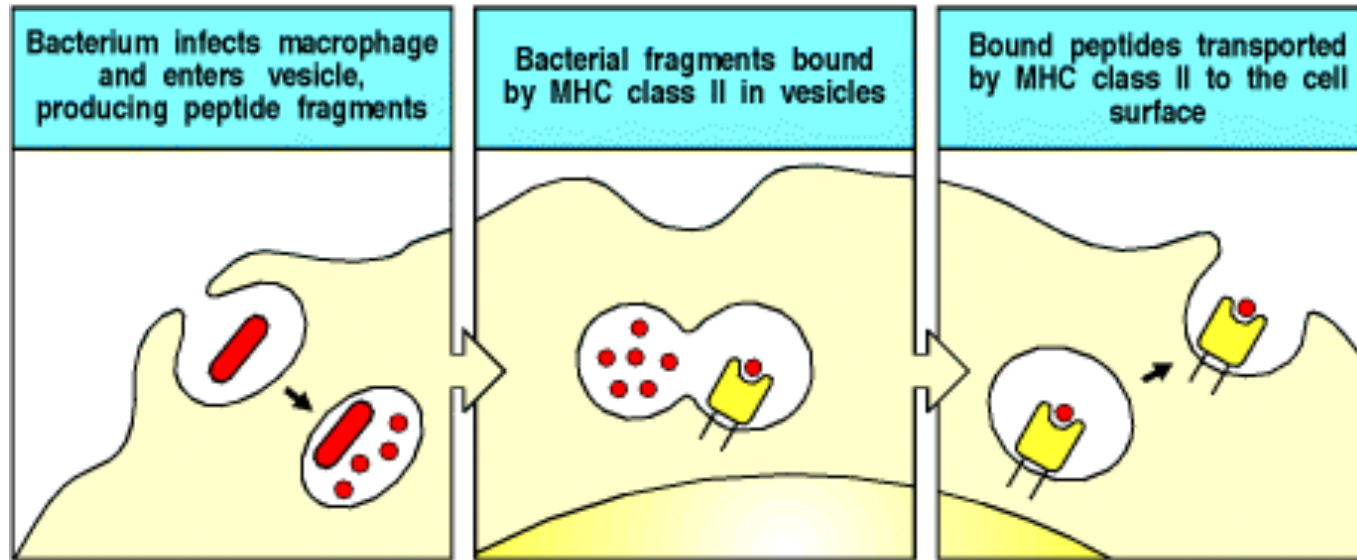
- Naiva T celler lämnar thymus - blod
- Uttrycker mycket L-selektin och CCR7 på cellytan
- L-selektin kan binda till HEV (high endothelial venules) – lymfknutor
- CCR7 binder till kemokiner som utsöndras från T cells området i lymfknutan
- Lämnar lymfknutan via efferent lymfkärl
- Från lymfan tillbaks till blodet genom ductus thoracicus
- Naiva T celler ger sig **ej** in i vävnader



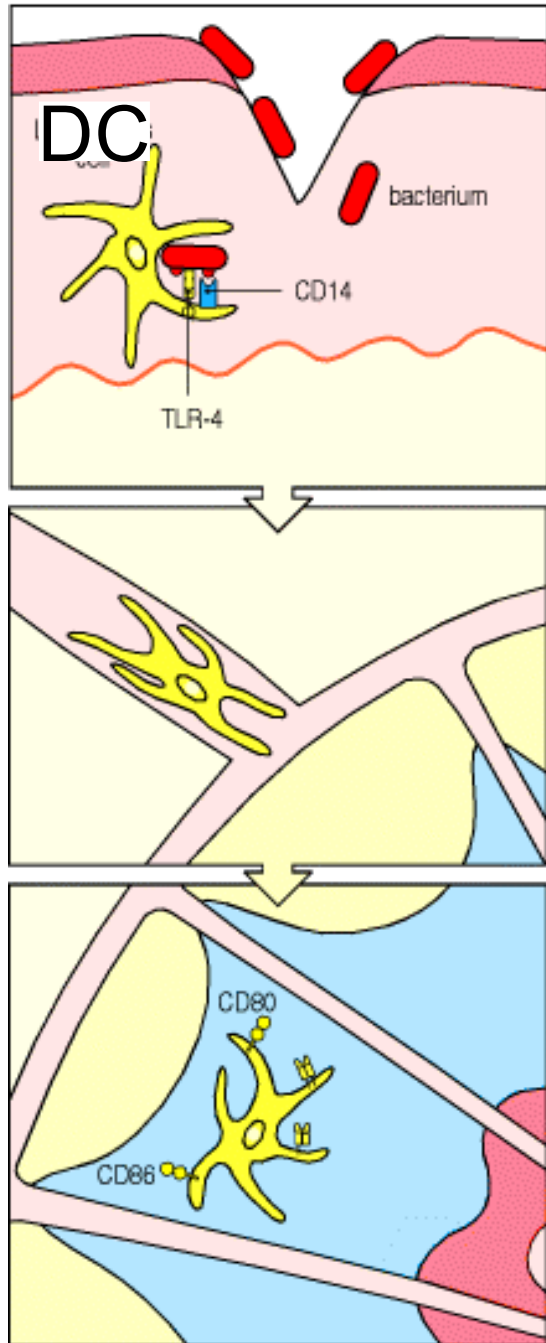
Recirkulering av naiva T celler



Dendritiska celler (DC)



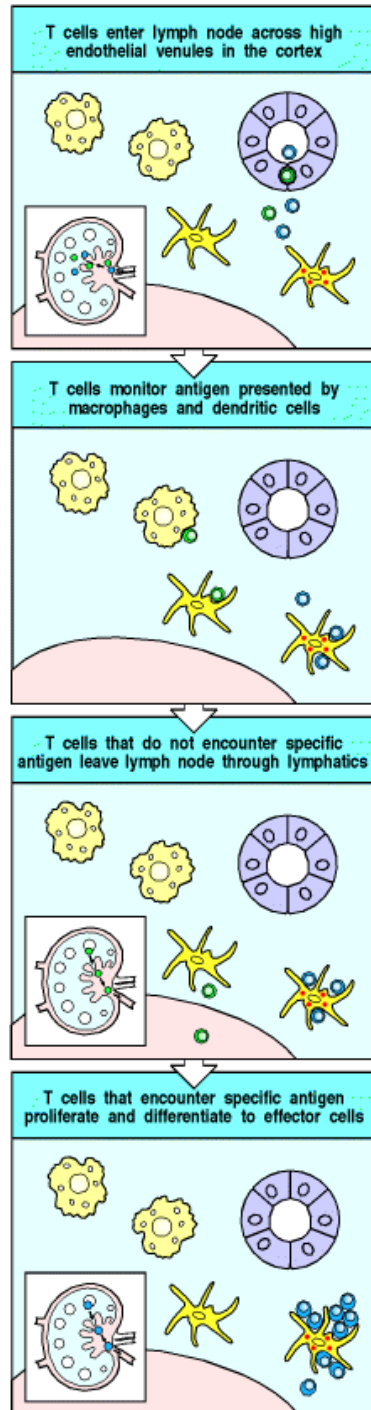
- Finns i alla perifera vävnader
- Är fagocytiska i dessa vävnader
- Kan bryta ned antigen och presentera peptider på MHC-II molekyler



Dendritiska celler (DC)

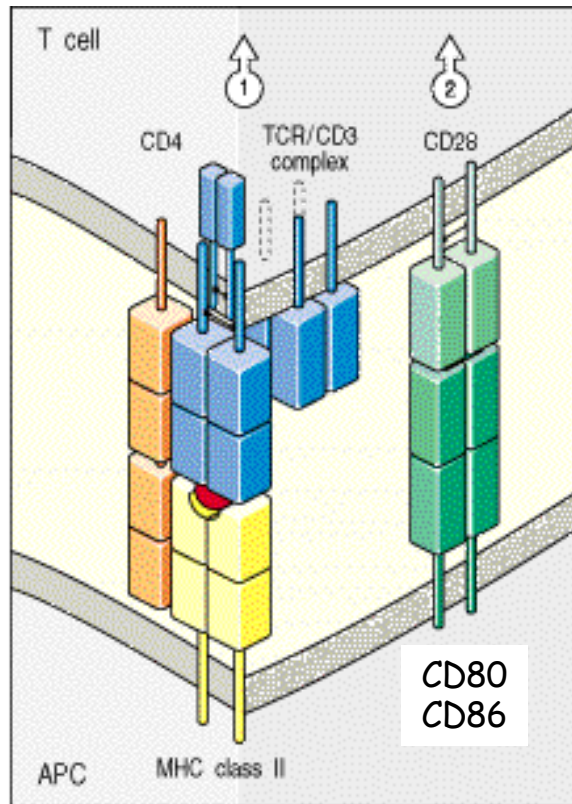
- Uttrycker en mängd ytreceptorer för patogener
 - Toll lika receptorer (TLR)
- Bindning till dessa receptorer leder till aktivering av DC
 - Uttryck av costimuleringsmolekyler (CD80 och CD86)
- Ger DC licens att aktivera naiva T celler – i lymfknutan
- Migrerar **från** vävnaden via afferent lymfa till T cells området i lymfknutorna – hittar dit mha CCR7

Aktivering av naiva T celler



- Naiva T celler lämnar thymus - blod
- Uttrycker mycket L-selektin på cellytan
- L-selektin kan binda till ytmolekyler på HEV (high endothelial venules) – lymfknutor
- Möter **aktiverad** DC (costimulatoriska molekyler) med MHC/antigen-peptid
- Antigen specifik T cells receptor – MHC-peptid interaktion

Differentiering av naiva T celler



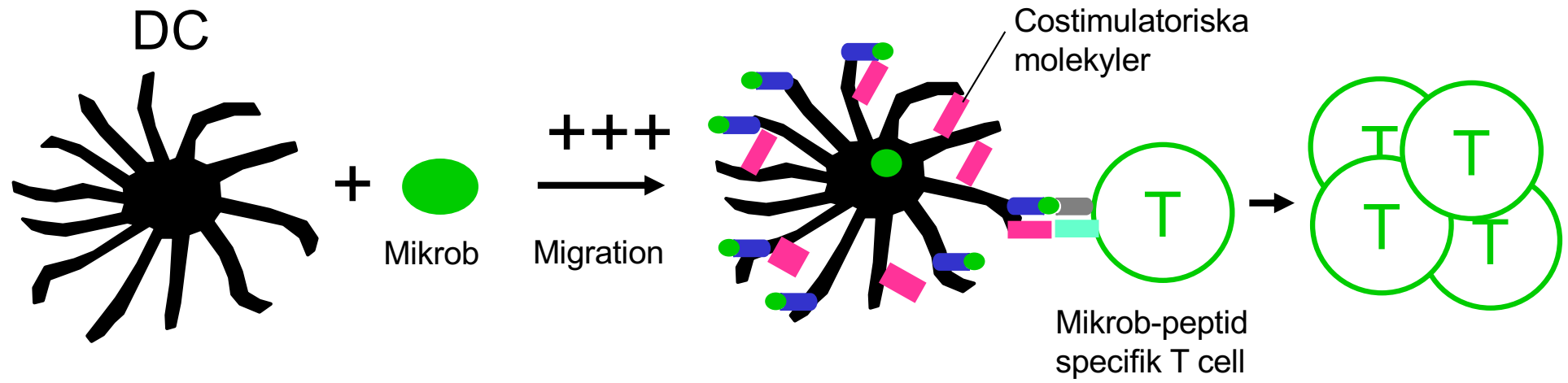
Krävs två signaler:

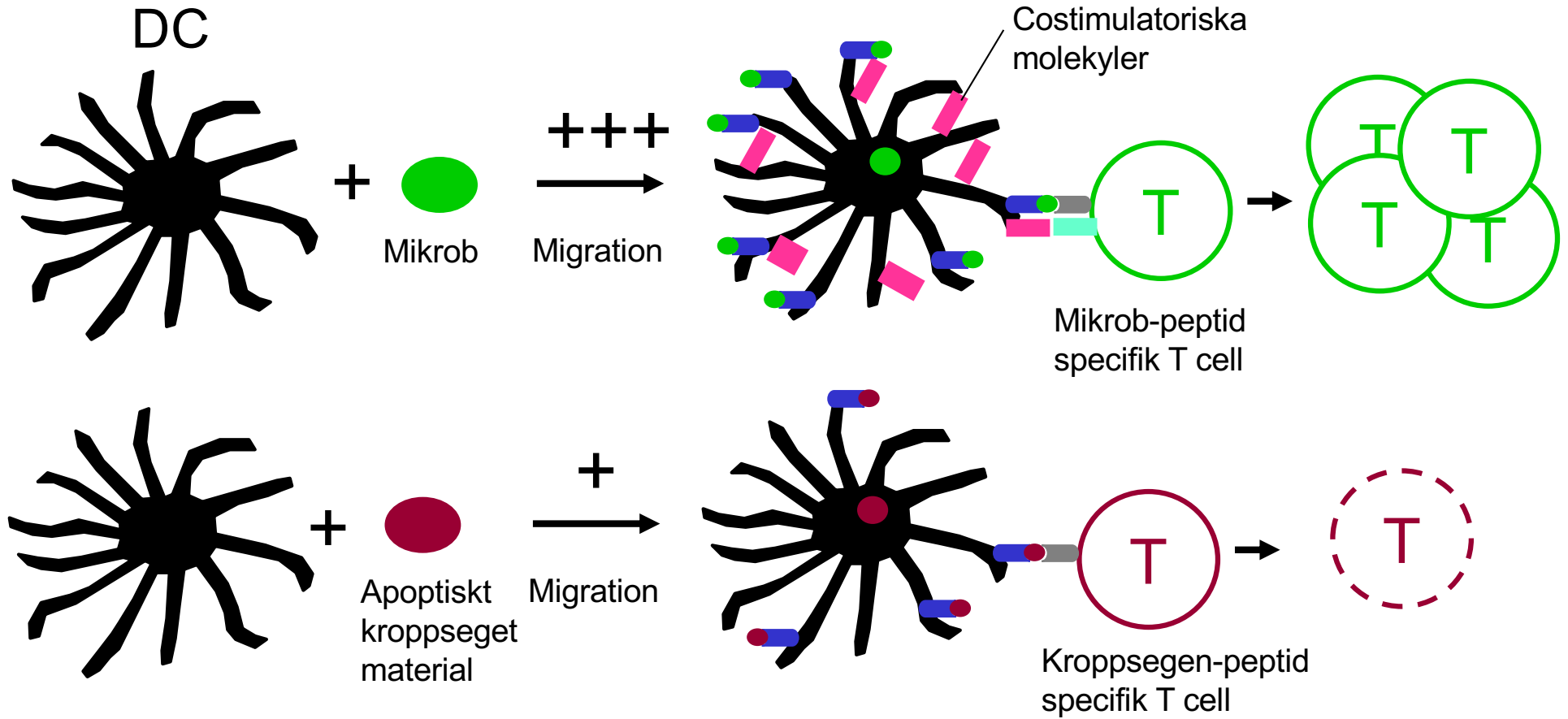
1. Antigen specifik (MHC-TCR)
2. Co-stimulatorisk

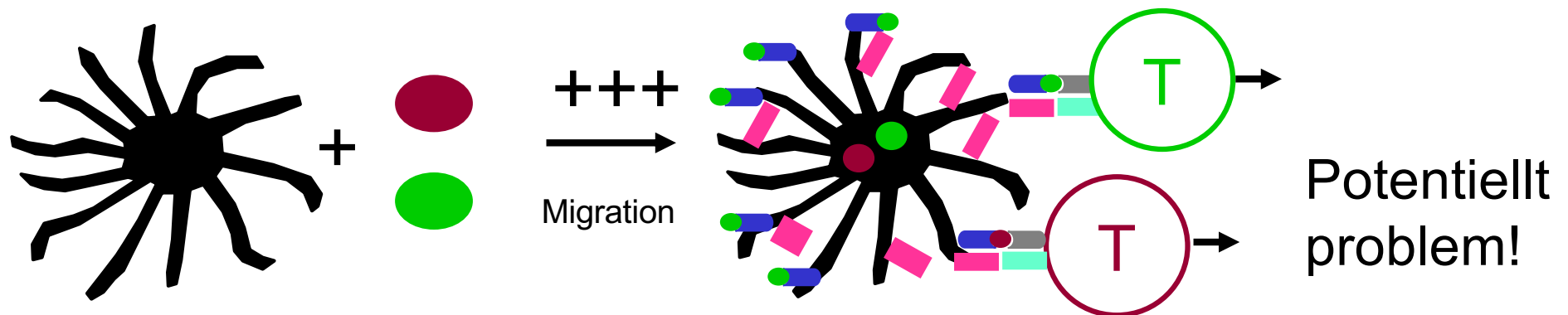
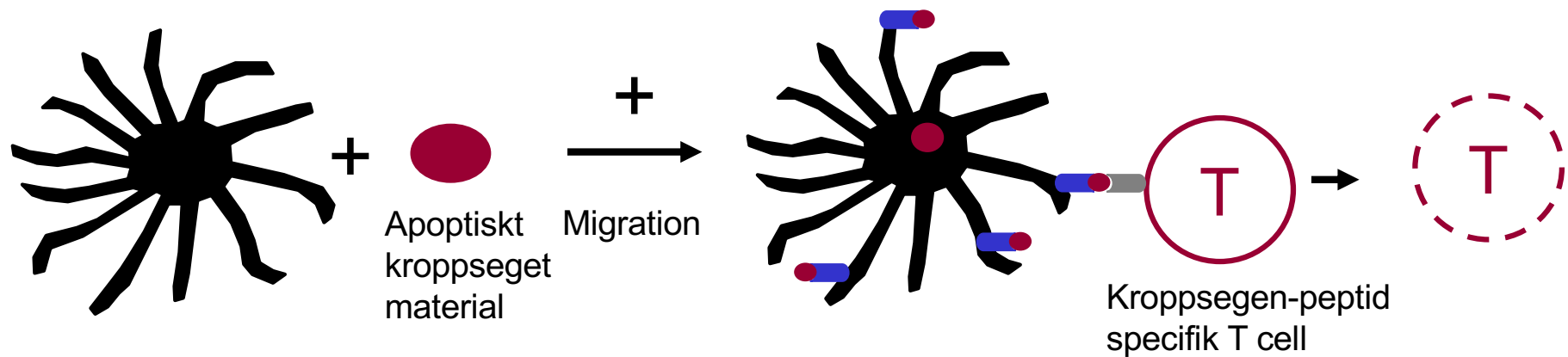
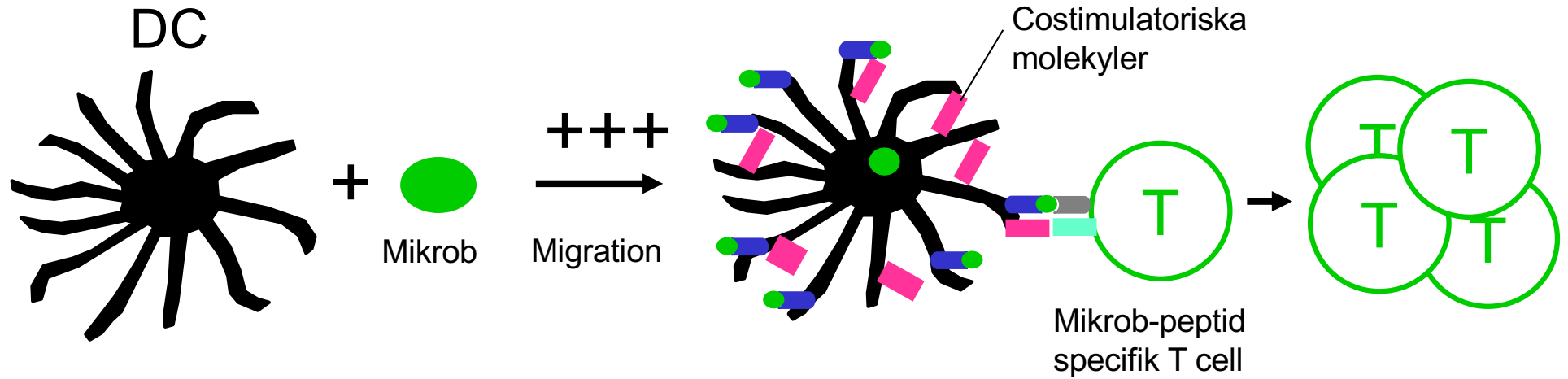
Samt

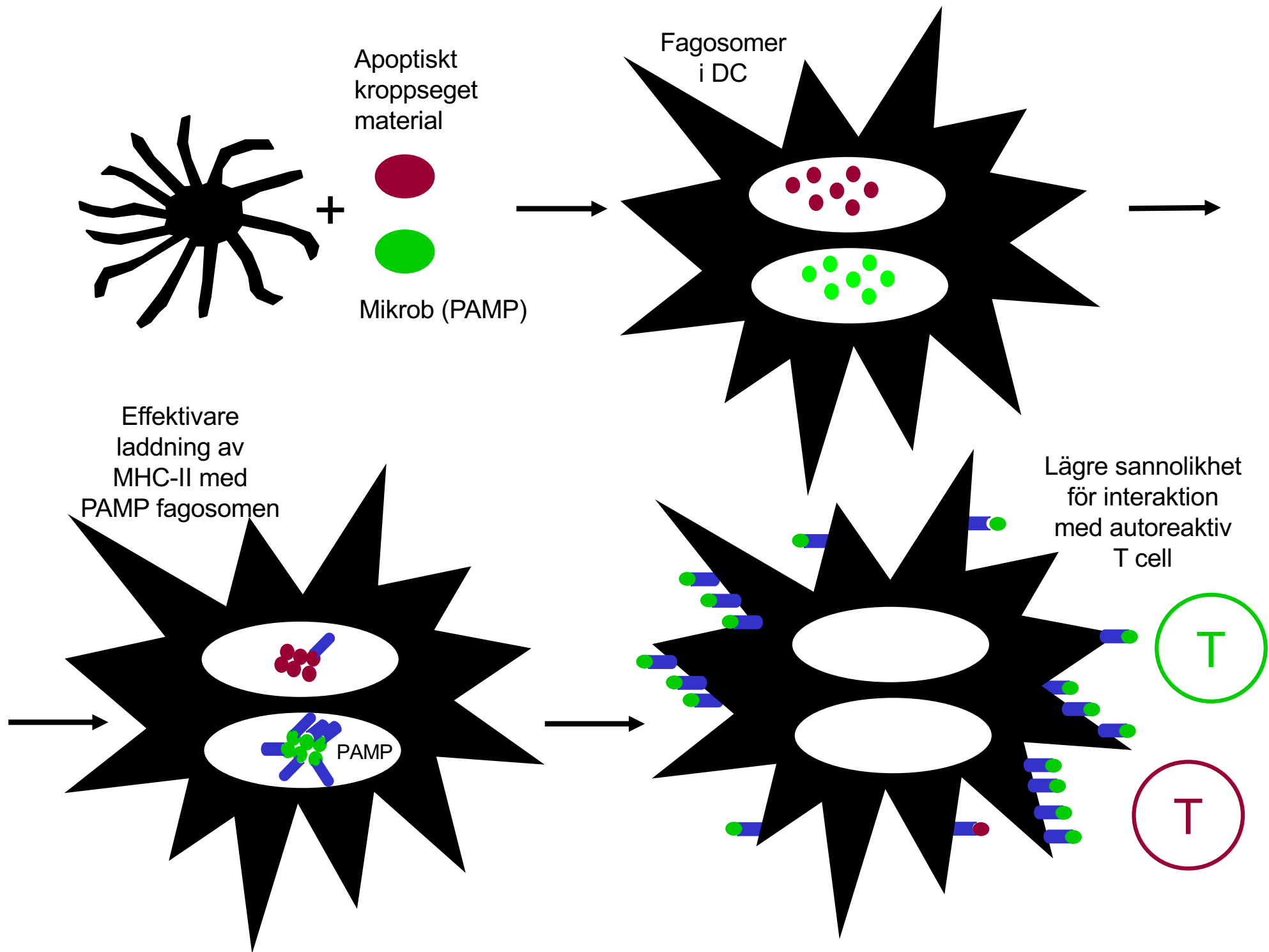
Cytokinsekretion -

- IL-2 från hjälpar T-celler driver delning T-celler och cytotoxiska T-celler.
- Cytokiner från bla antigenpresenterande celler orsakar differentiering av hjälpar T-celler till Th1, Th2, Th17, TFH och inducerade Tregs.

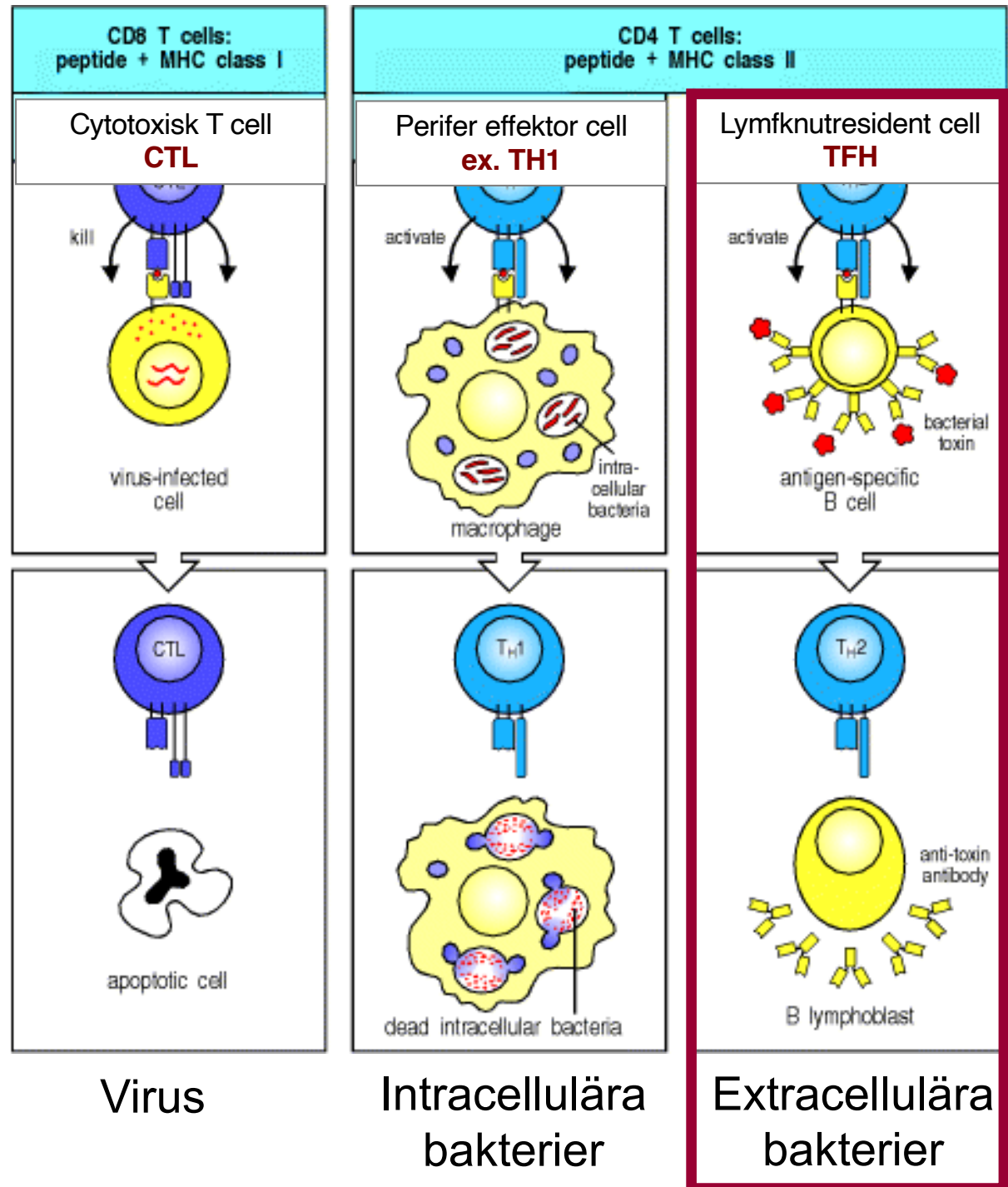




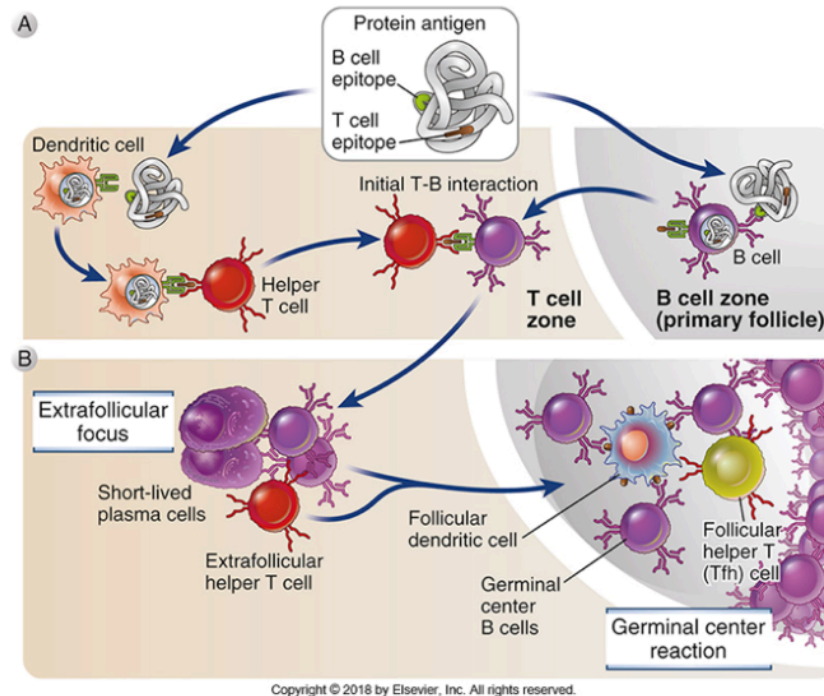




Olika typer
av T celler
behövs mot
olika typer av
patogener

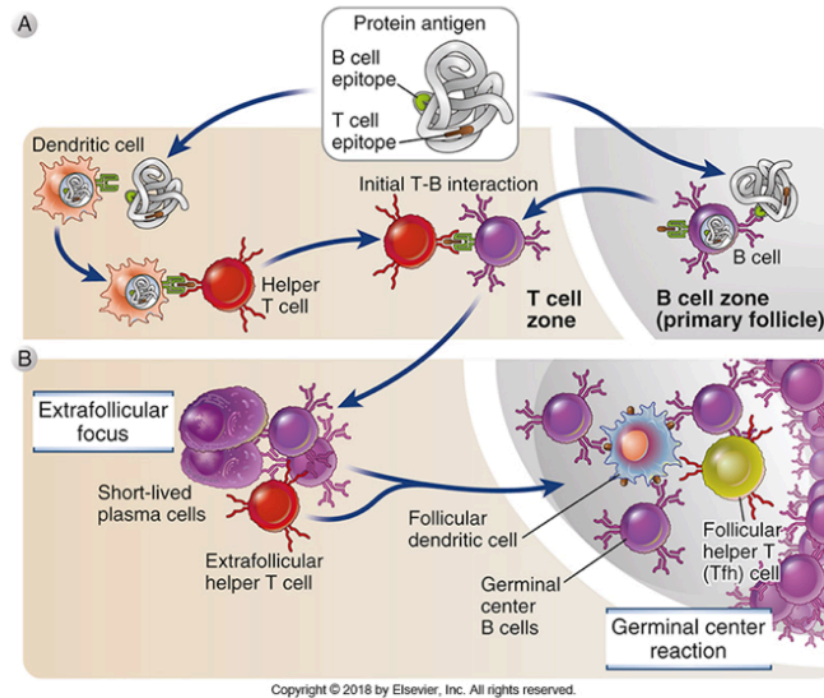


TFH celler lämnar ej lymfknutan



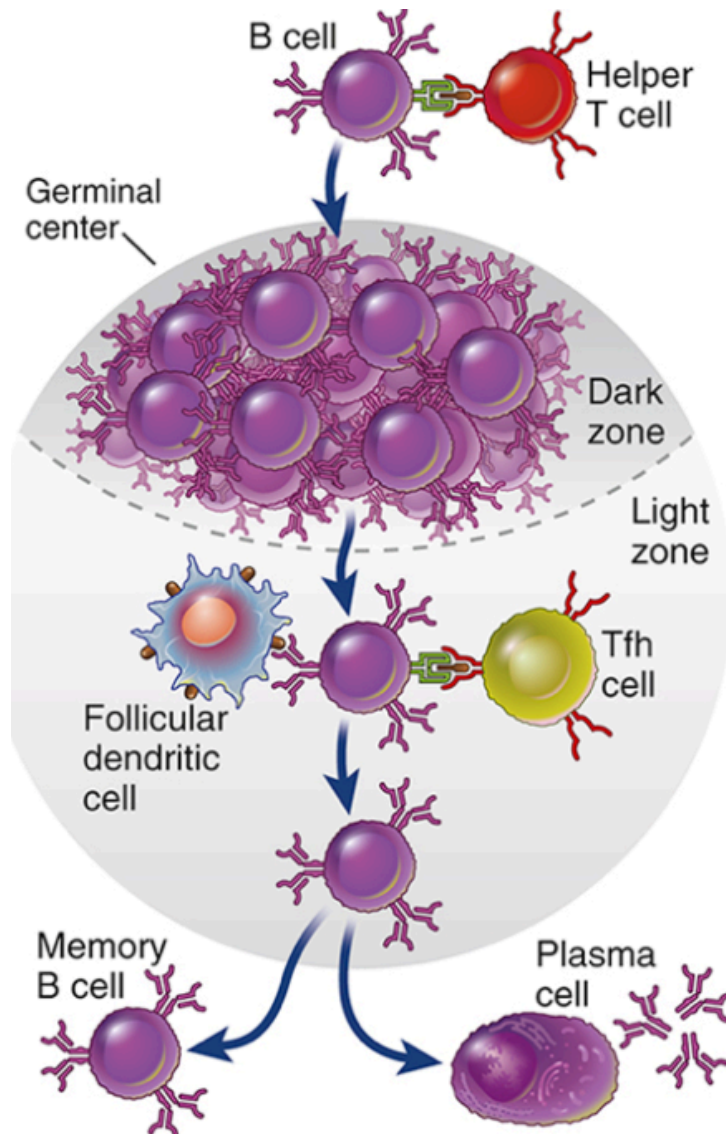
- I T cellsområdet finns de **peptid**-specifika T celler som aktiverats av en DC som presenterat **peptider** från **antigenet** på MHC-II.
- Naiva B celler når lymfknutan via HEV
- B celler med "rätt" antigen receptor kan binda till **antigenet** som förts till lymfknutan via lymfan
- B cellen kan ta upp **antigenet** med sin antigen receptor (antikropp på ytan) och sedan bryta ned det till peptider

TFH celler lämnar ej lymfknutan



- B cellen presenterar **peptider** på MHC-II för de **peptid**-specifika (av DC:en) aktiverade TFH celler.
- TFH cellerna ger överlevnadssignaler till B cellen
- Vissa B cellerna bildar plasmaceller som ger antikroppar med låg affinitet
- En del B celler migrerar till B cells området och bildar germinalcentrum

Germinalcentrumreaktion



© 2018 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

I germinal centrat sker:

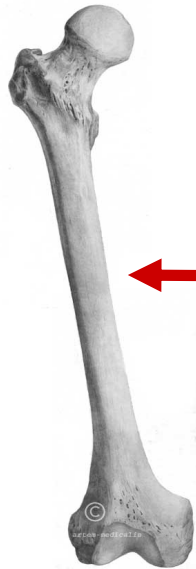
1. Isotyp switch från IgM/D till IgG, IgA, IgE
2. Somatisk hypermutation – selektion av B celler med ak med högre affinitet för antigenet
3. Bildning av plasmaceller eller minnes B celler.

Plasmaceller

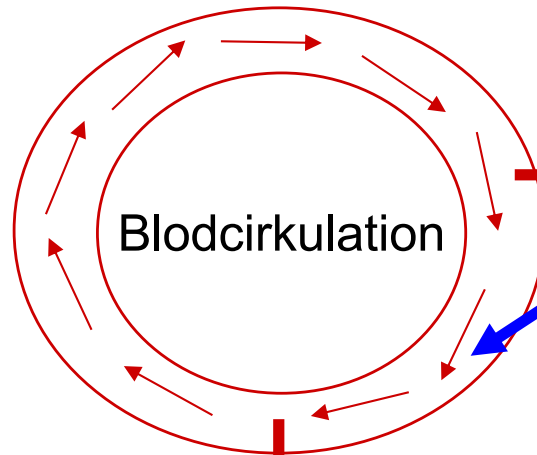
Thymus



Benmärg



Lymfknuta

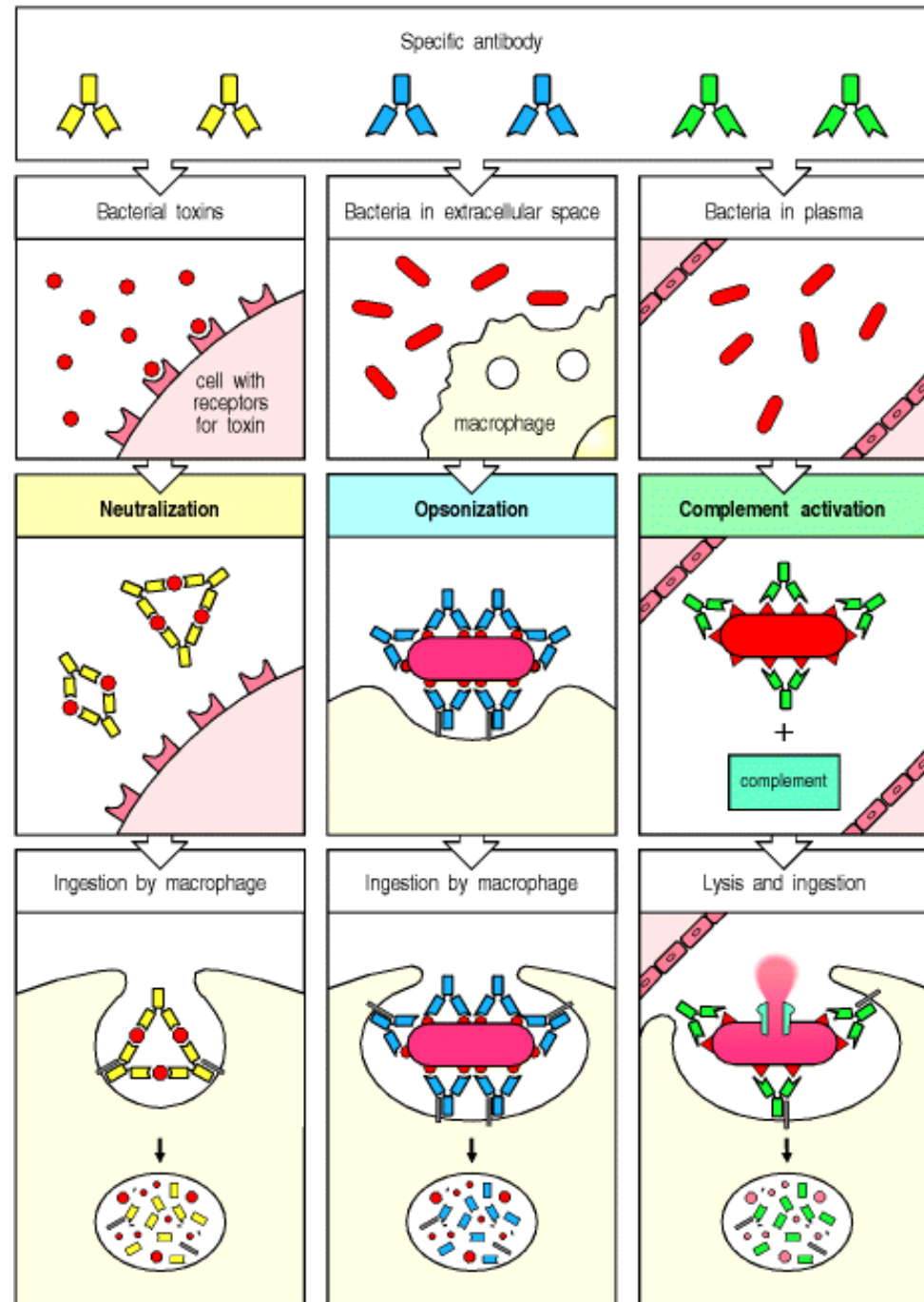


Efferent
lymfkärl

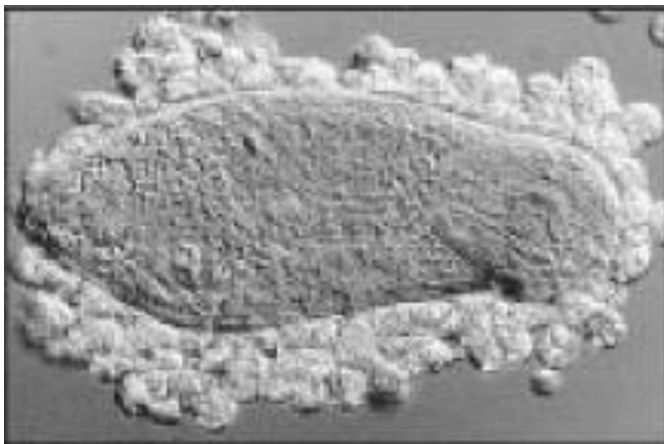
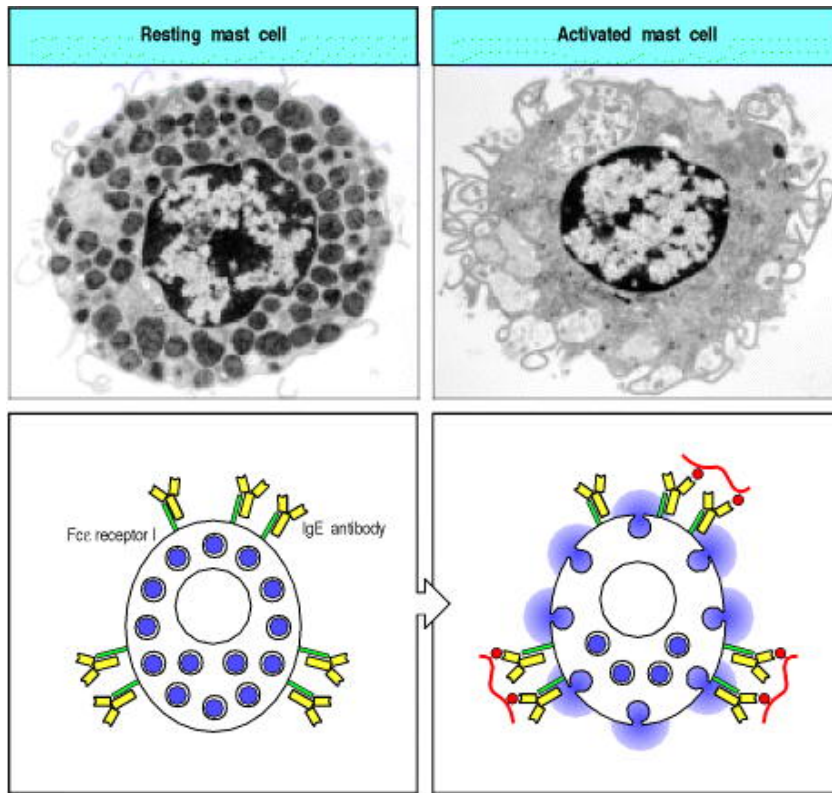


Perifer vävnad

Det adaptiva
immunsvaret
förstärker det
medfödda
immunsvaret

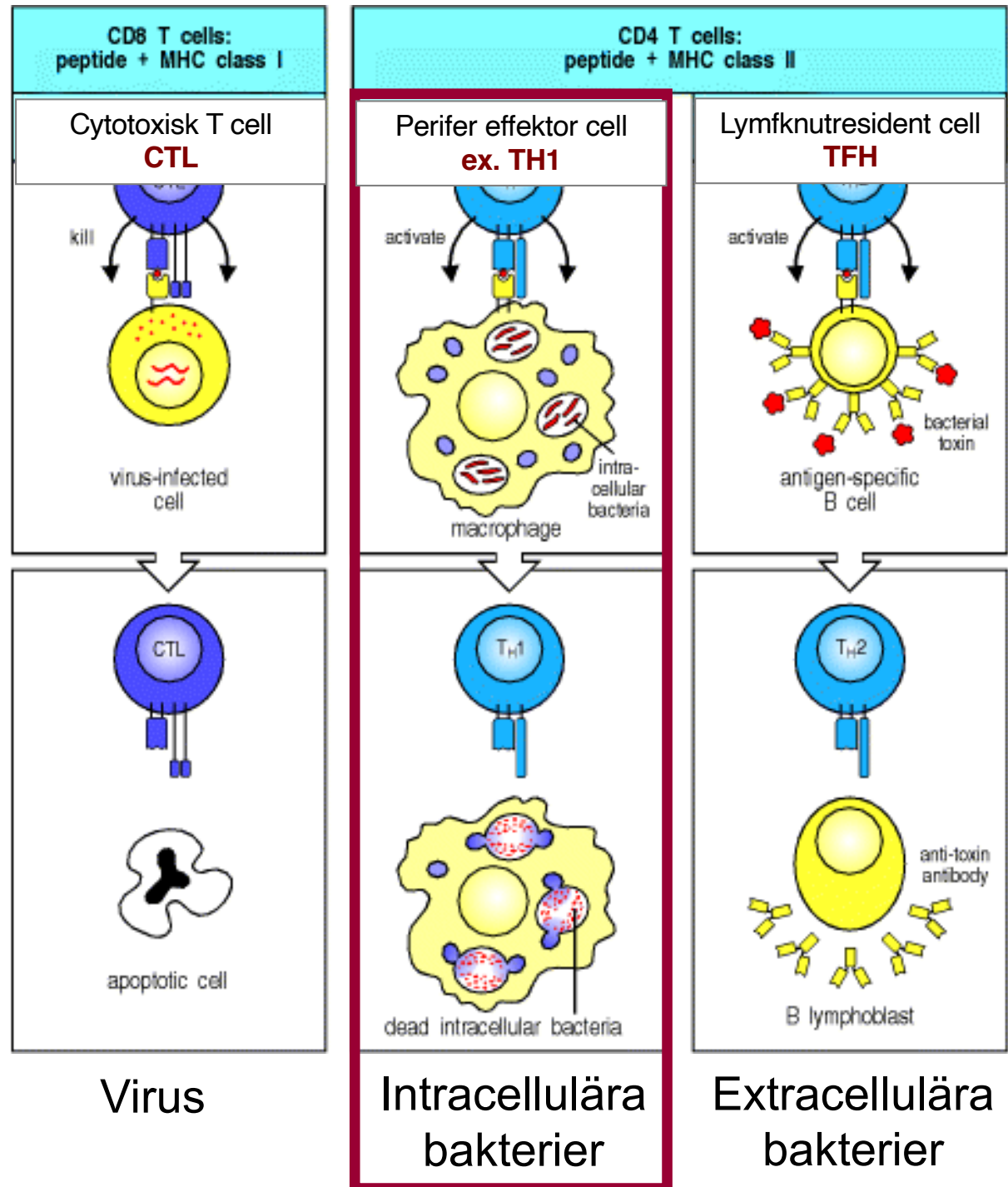


Effektormekanismer mot maskinfektioner

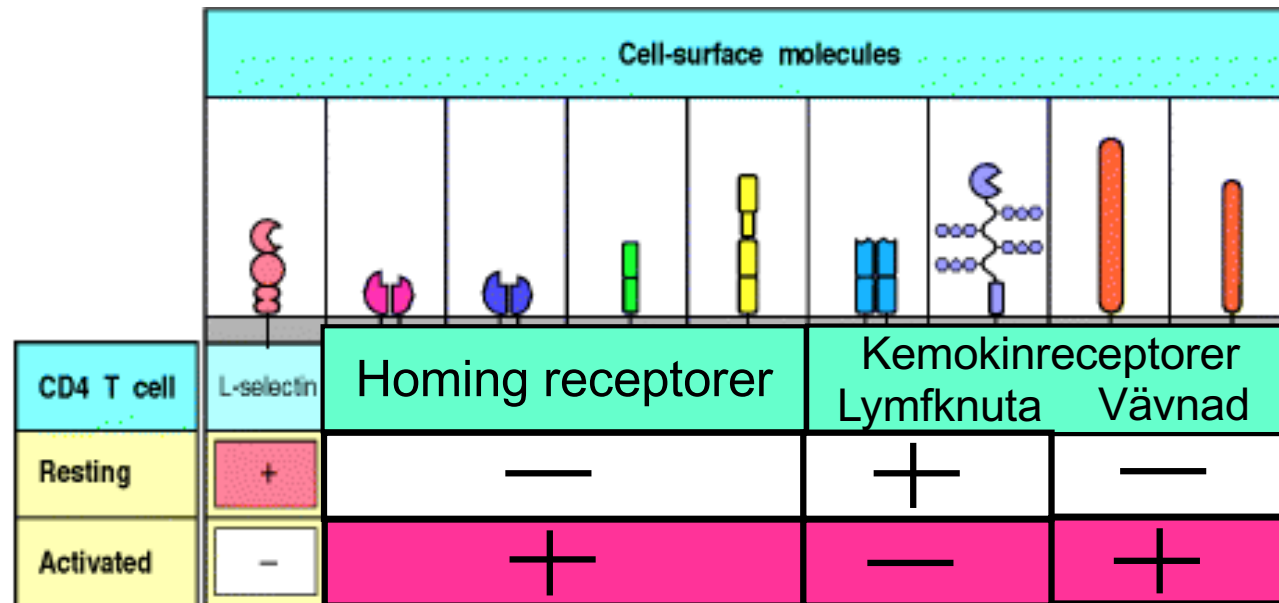


- Mastceller har Fc-receptorer för IgE (FcR ϵ) - hög affinitet
- Kan binda IgE som **inte** har bundit sitt antigen
- Har därför IgE bundna till FcR ϵ □
Granula - lytiska substanser, histaminer, leukotriener
- Bindning - exocytos och parasiten kan lyseras
- Sammandragningar av glatta muskulaturen - histamin
- Allergener kan också binda till IgE - bronksammandragning

Olika typer
av T celler
behövs mot
olika typer av
patogener

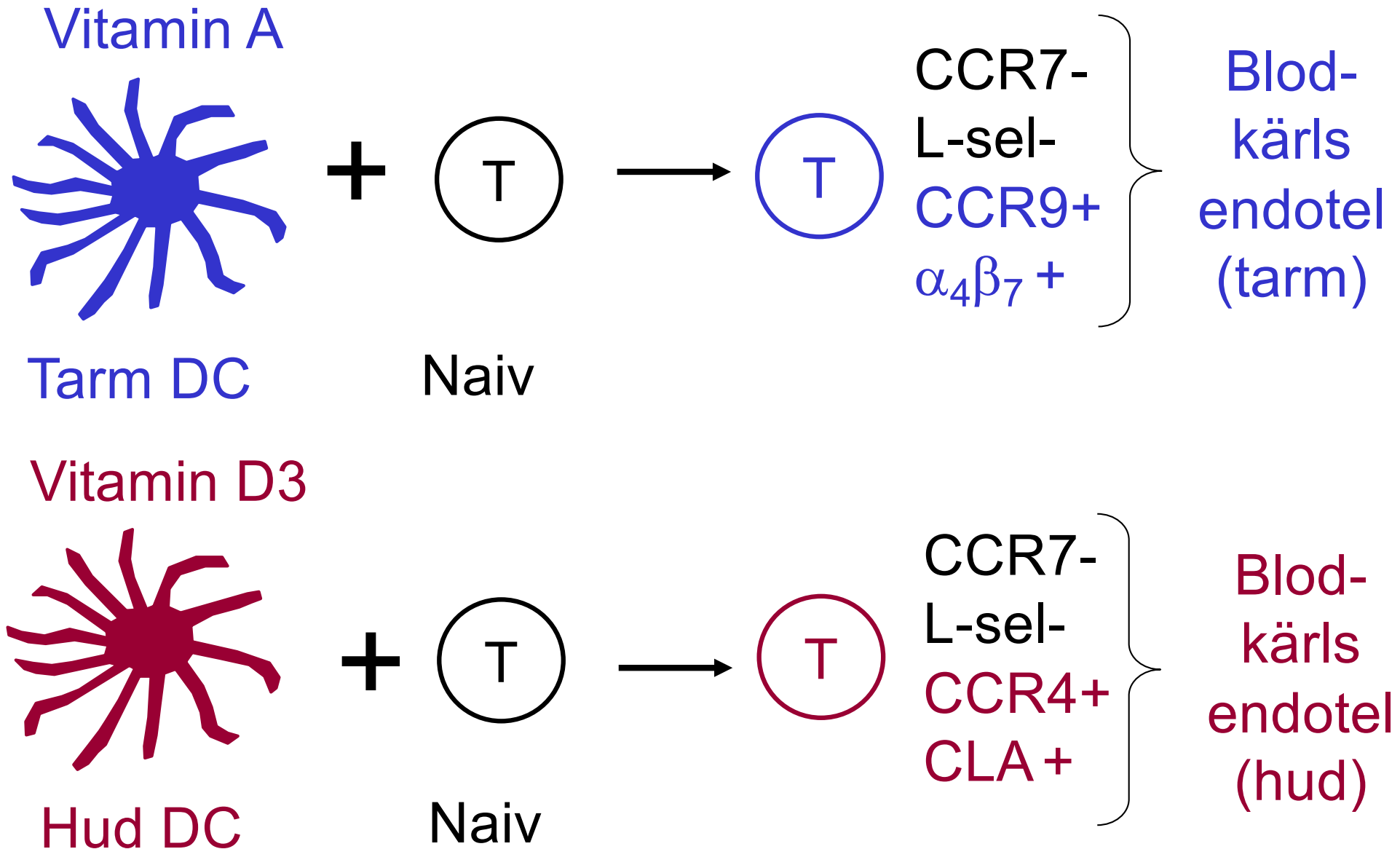


Homing av TH1 T hjälpar celler (I)



- Nedreglering av L-selektin (CD62L)
- Nedreglering av lymfknutsspecifika kemokinreceptorer – CCR7
- Uppreglering av vävnadsspecifika kemokinreceptorer
- DC-instruktion av T cellen - uttryck av homing receptorer

DC instruktion av T celler

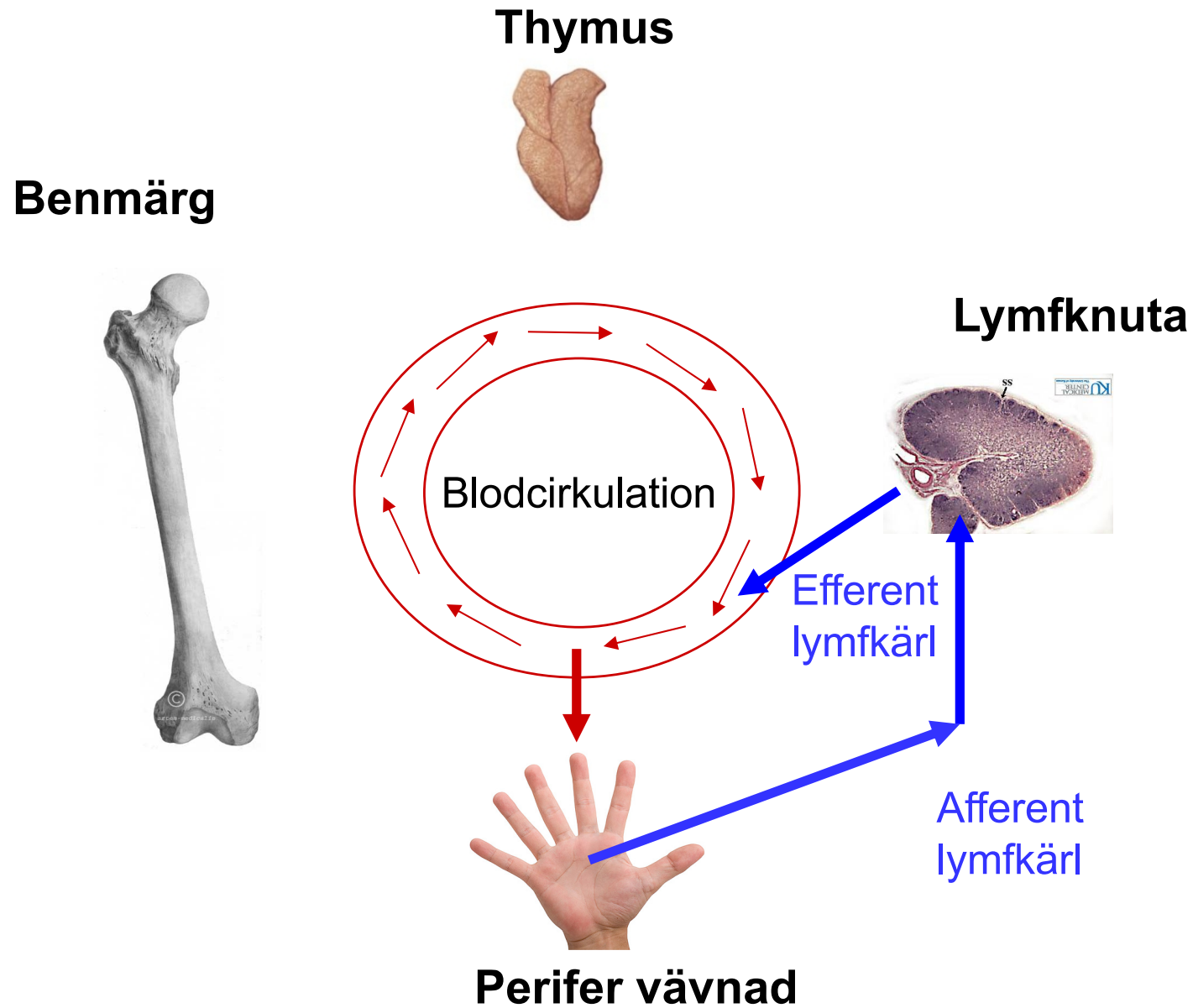


Homing av effektor

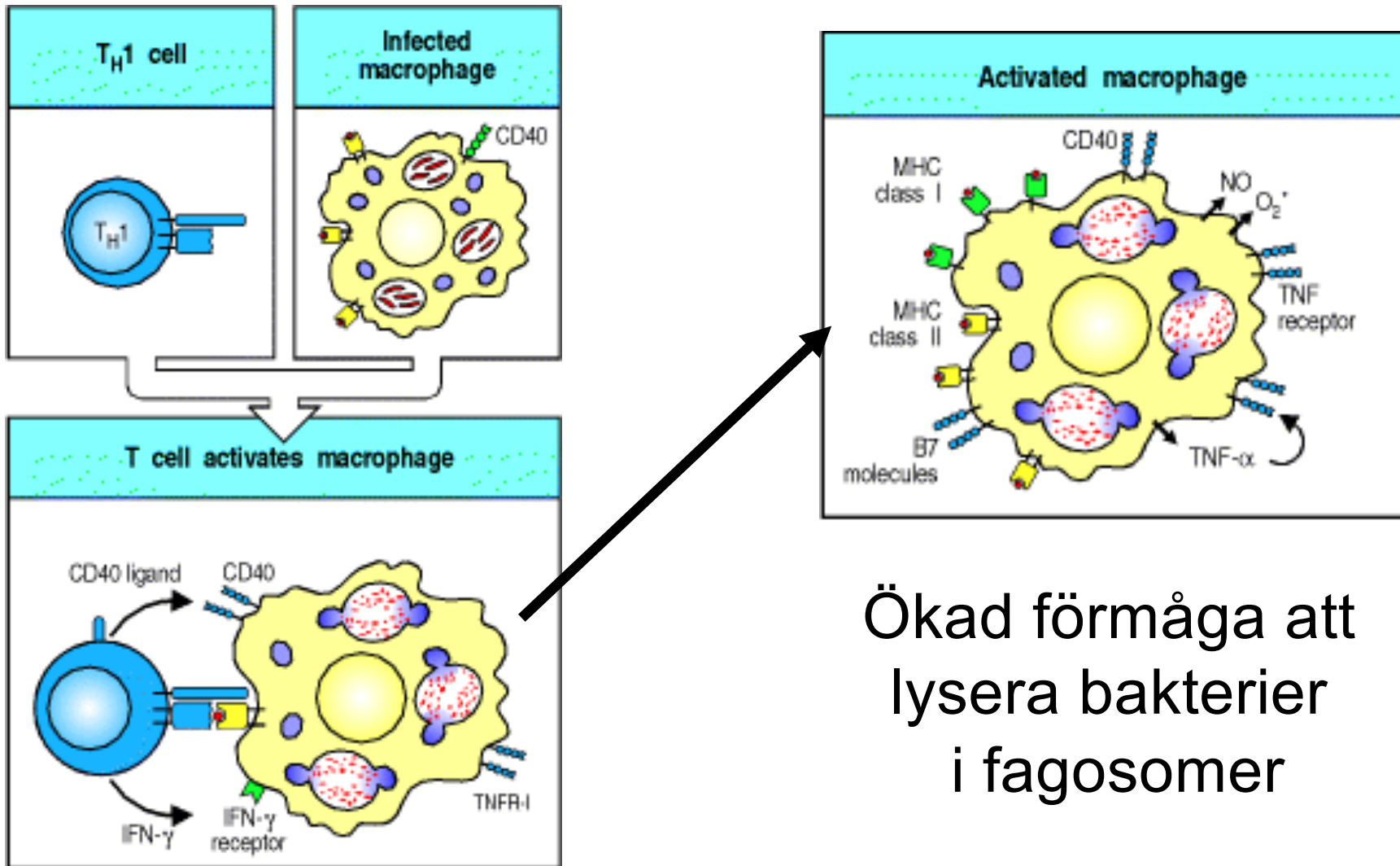
TH1 T hjälpar celler (II)

- Lämnar lymfknutan via efferent lymfa
- Till blodet via ductus thoracicus
- Inflammation påverkar blodkärlsendotelet –
inbromsning/rolling
- Blodkärlen i olika organ uttrycker homing
molekyler (ex. MadCAM i slemhinnan)
- Binder till MadCAM lämnar blodet och når
vävnaden (slemhinnan)
- Kemokinreceptor hjälper T cellen att migrera ut i
vävnaden

Perifer effektor T celler

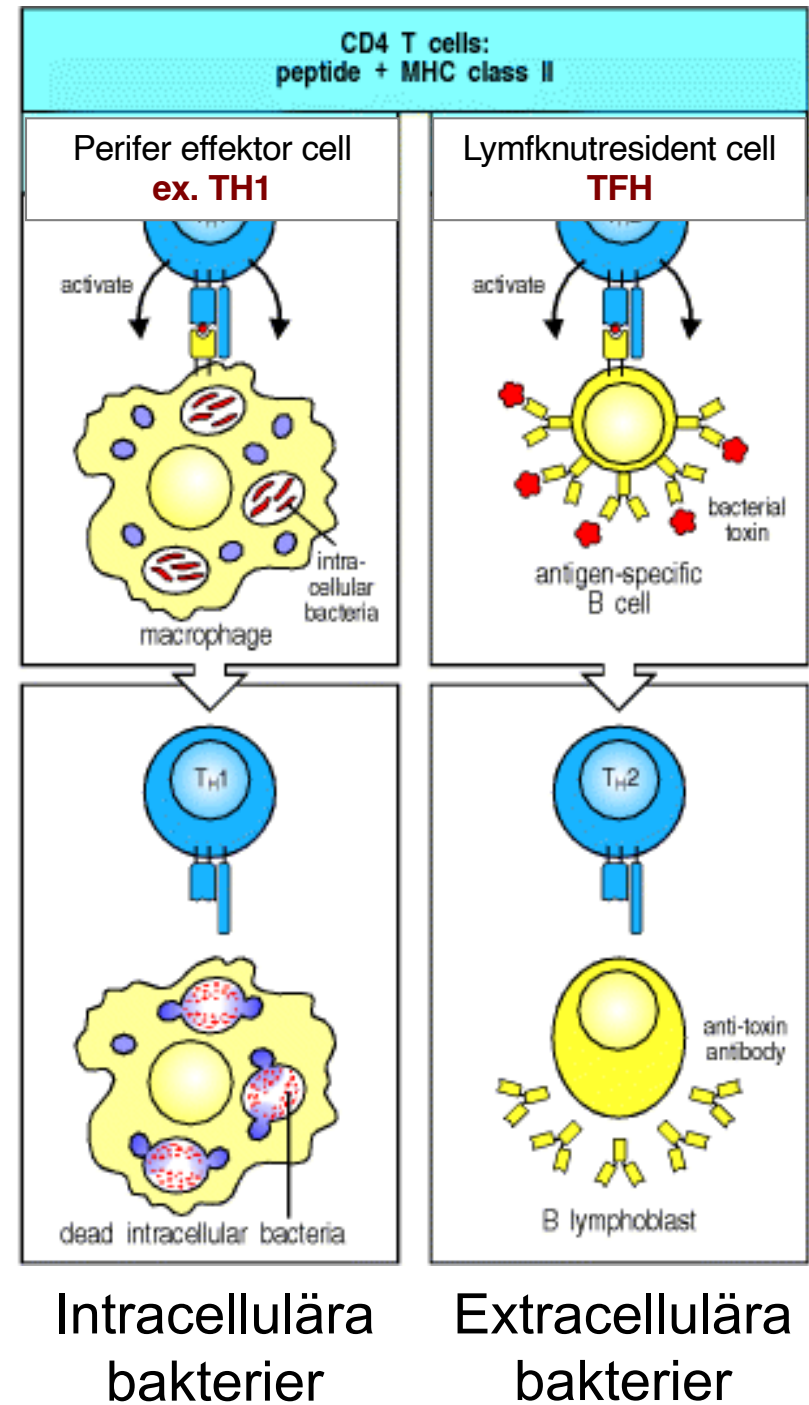
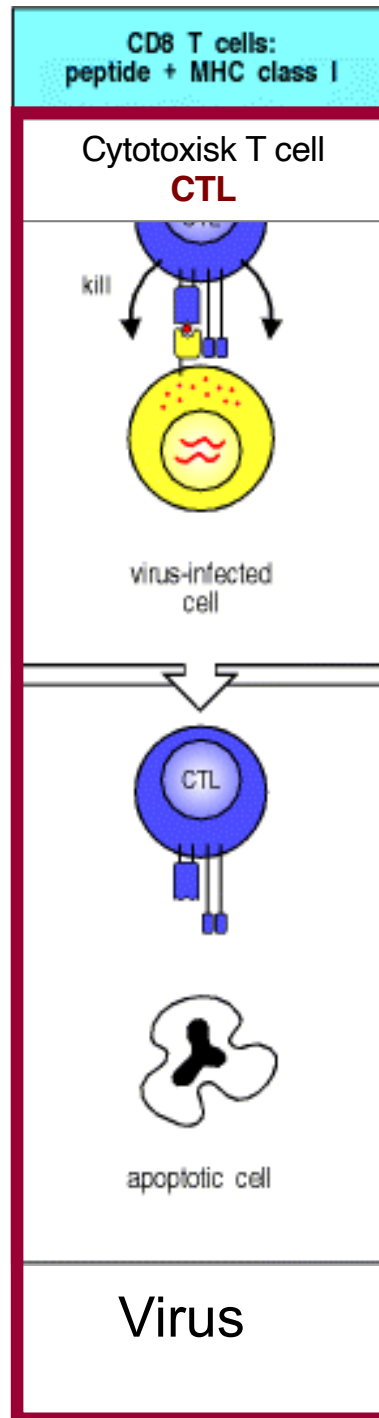


Det adaptiva immunsvaret förstärker det medfödda immunsvaret

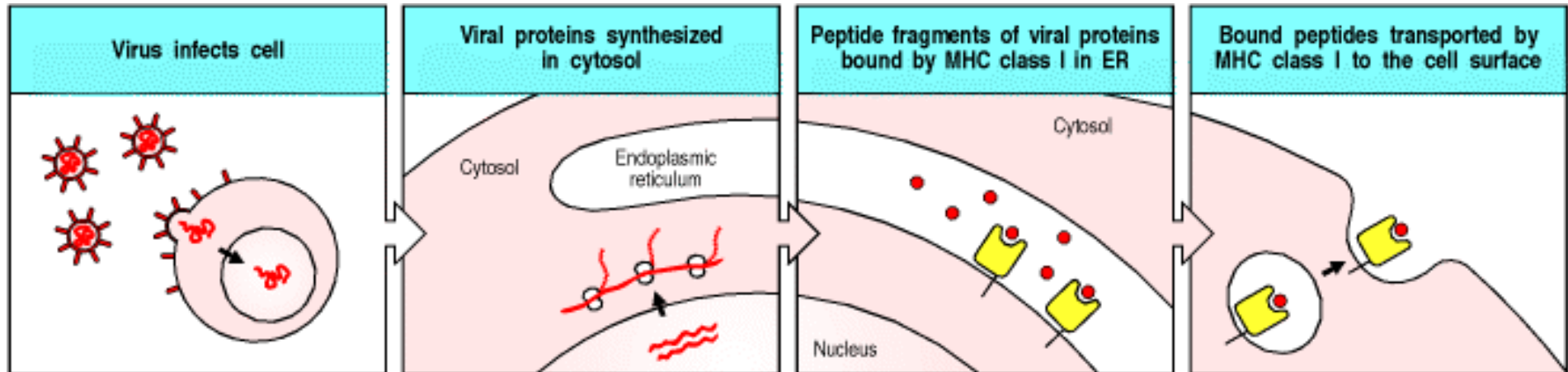


Ökad förmåga att
lysera bakterier
i fagosomer

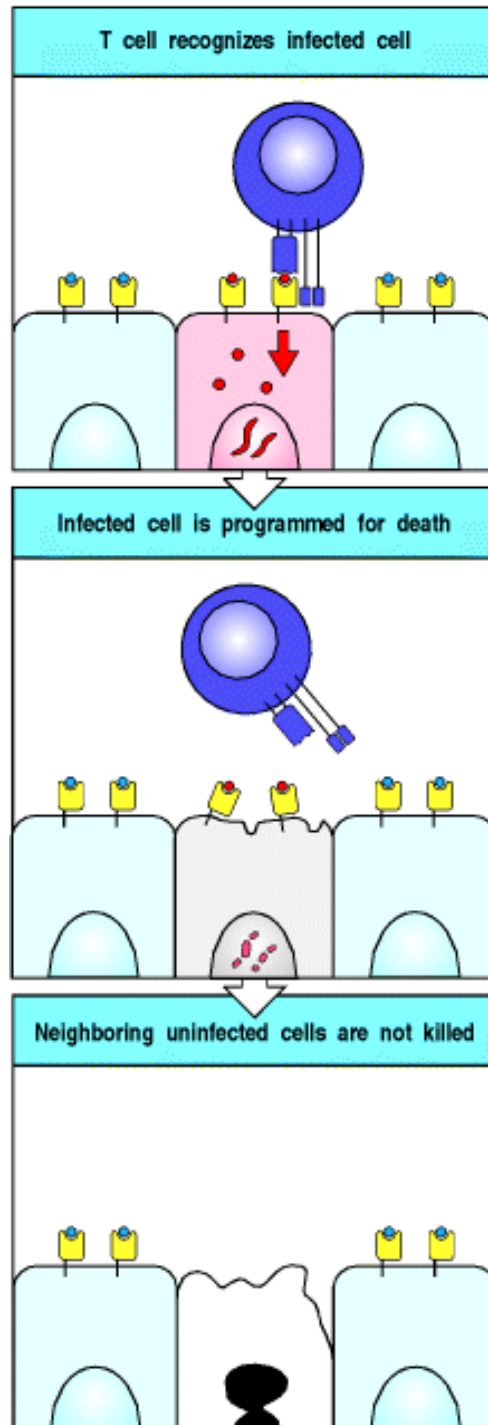
Olika typer
av T celler
behövs mot
olika typer av
patogener



Aktivering av cytotoxiska T celler



- Naiva cytotoxiska T celler aktiveras i LN av DC via presentation på MHC-I
- Cytotoxiska T celler lämnar via efferent lympfa/ductus thoracicus/blod
- Bindning till blodkärlsendotel - extravasering till infekterad vävnad



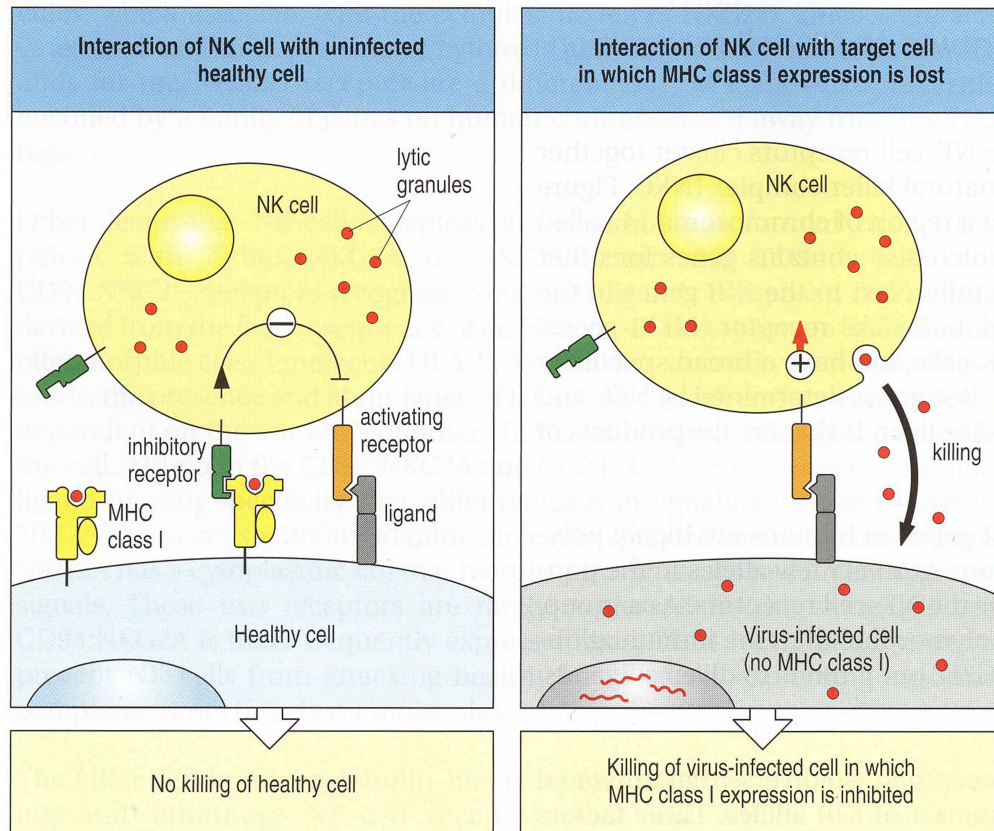
Effektor funktion av cytotoxiska T celler

- Dödar endast celler som uppvisar virus peptider på MHC-I molekyler
- Induktion av apoptos

Adaptiva immunsvaret behöver hjälp av det medfödda vid virusinfektioner

- Många virus har utvecklat mekanismer som nedreglerar uttrycket av MHC-I molekyler på den infekterade cellens yta
- Ingen igenkänning av infekterade celler av cytotoxiska T celler

NK celler



©Parham Garland Science 2009

- Lymfocyt men saknar antigenreceptorer
- Uttrycker aktiverande receptorer och inhiberande receptorer
- Inhiberande receptor MHC-I
- Normalt uttryck av MHC-I – **ingen cytotox**
- Nedreglerat uttryck av MHC-I – **cytotox** av cellen
- Patienter utan NK celler lider av återkommande virus infektioner

Samspelet mellan det medfödda och det förvärvade immunsvaret

- Cell/cell interaktion
 - Antigenpresentation
- Utsöndring av signalproteiner (cytokiner)
 - Aktivering
- Utsöndring av attraktions-signaler (kemokiner)
 - Migration/cell rörelse

