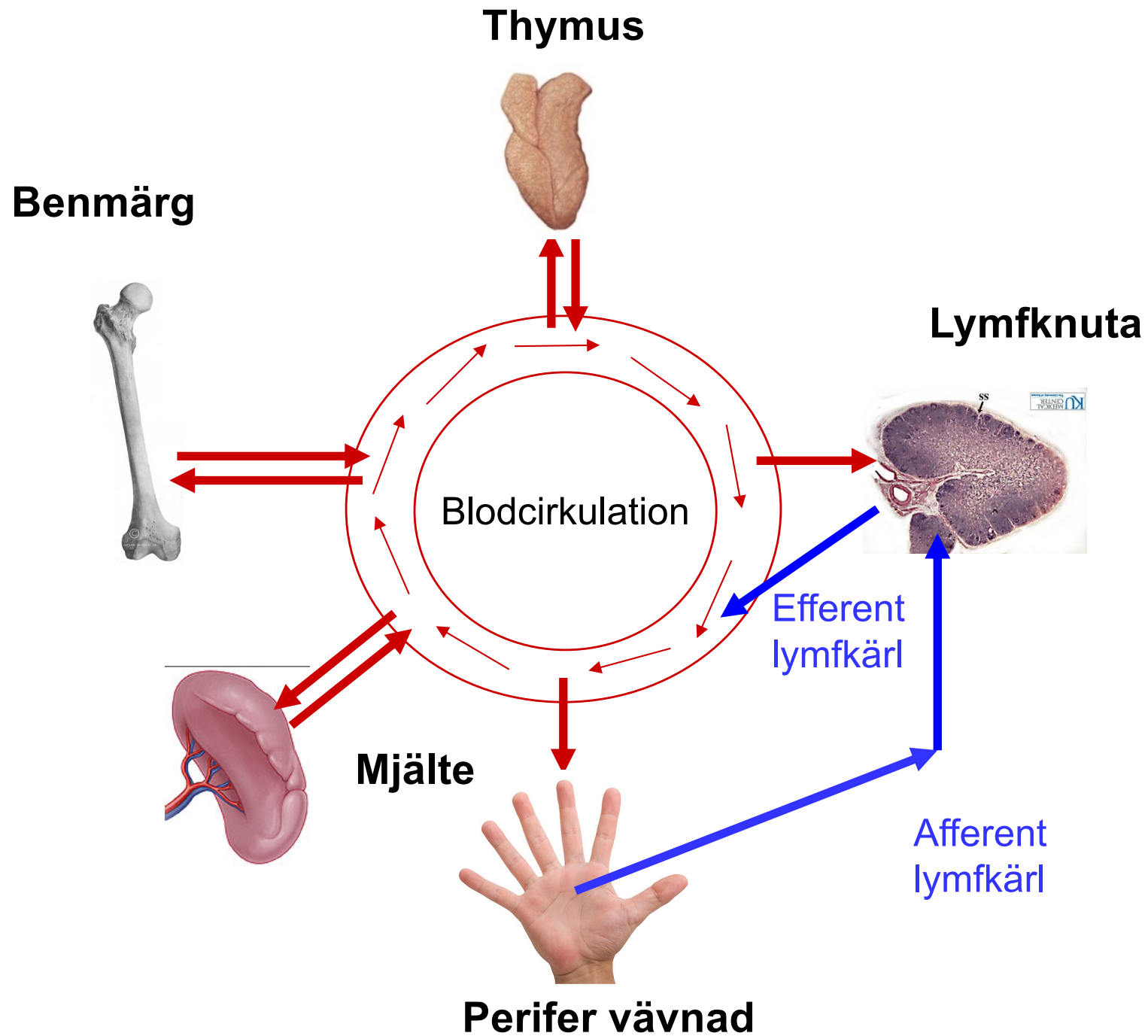


Medfödd immunitet

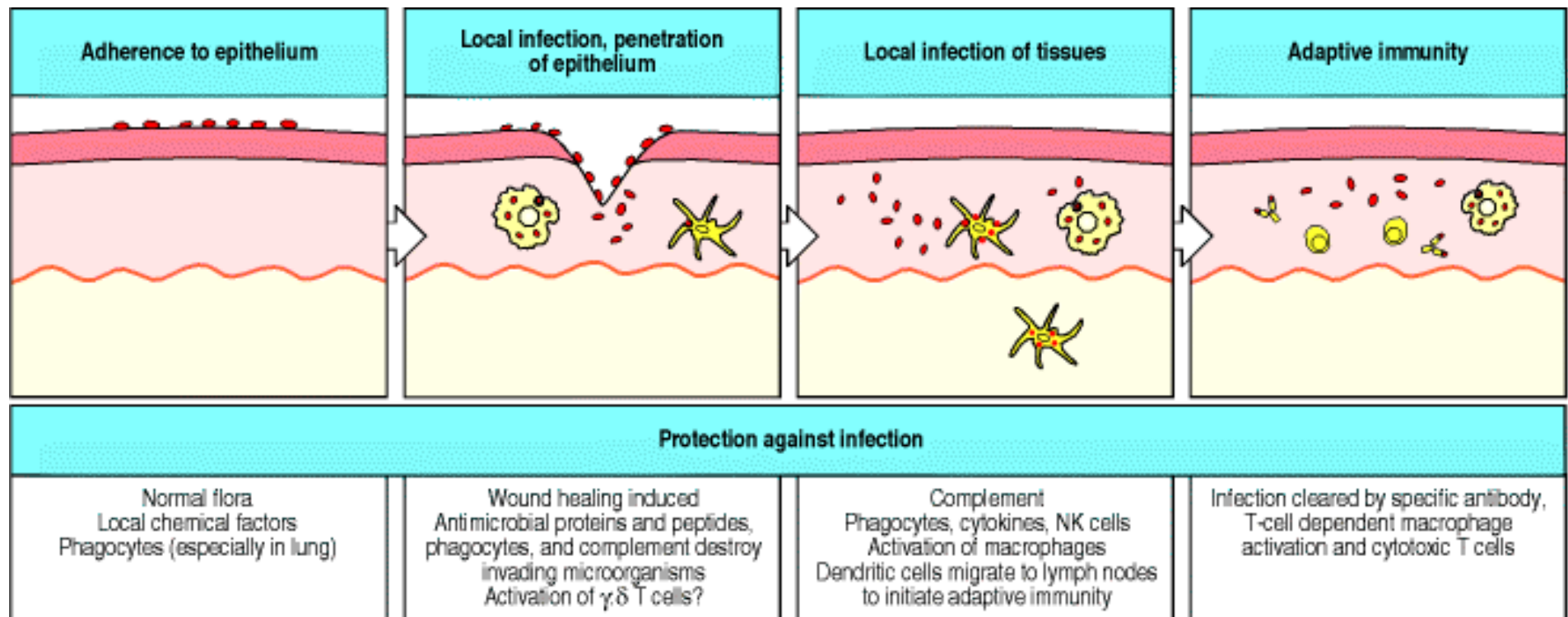
Sidhänvisningar: Abbas: Kap 2-3, Wold Mölne Kap 2, 3 5 (sidor 79-84)

Ulf Yrlid

Institutionen för
Mikrobiologi och immunologi



Stadier i ett immunsvär



Barriär
funktioner

Igenkänning
och *aktivering*
av det
medfödda
immunsvaret

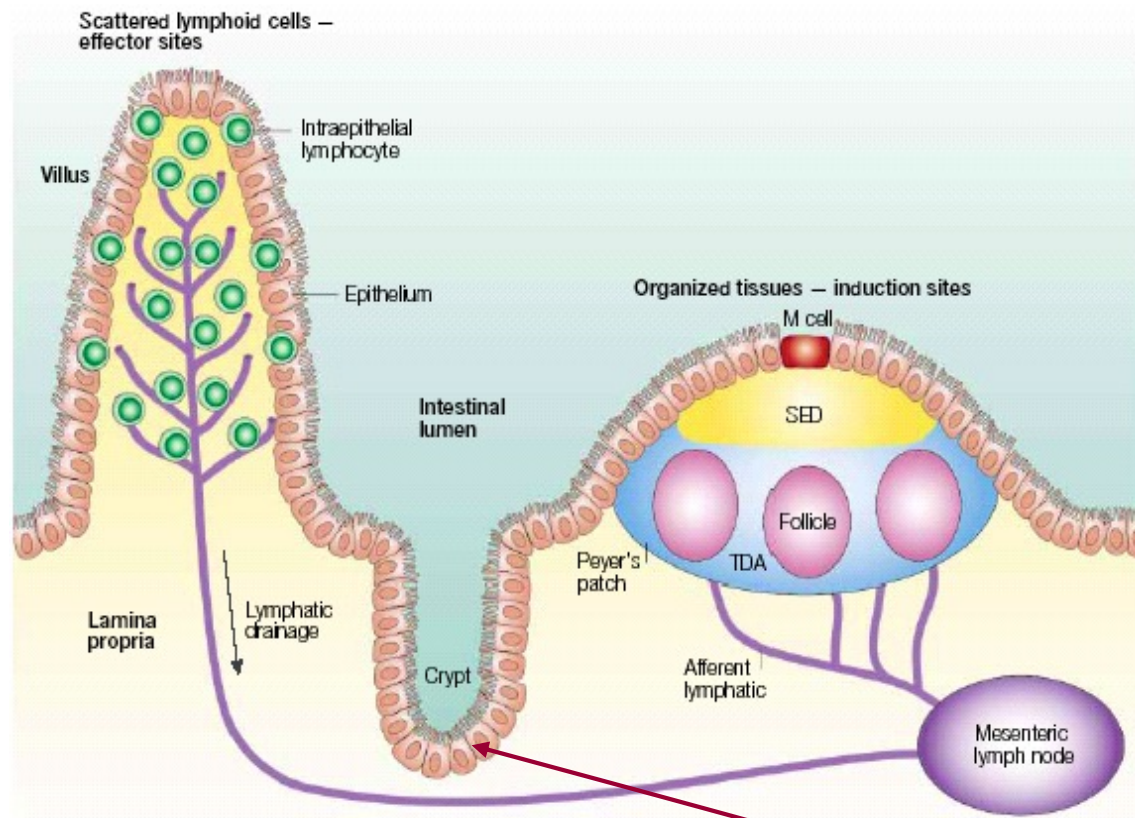
Kommunikation
och *aktivering*
av det
förvärvade
immunsvaret

Effektor
funktioner
leder till
avstötning av
mikrober

Barriärfunktioner

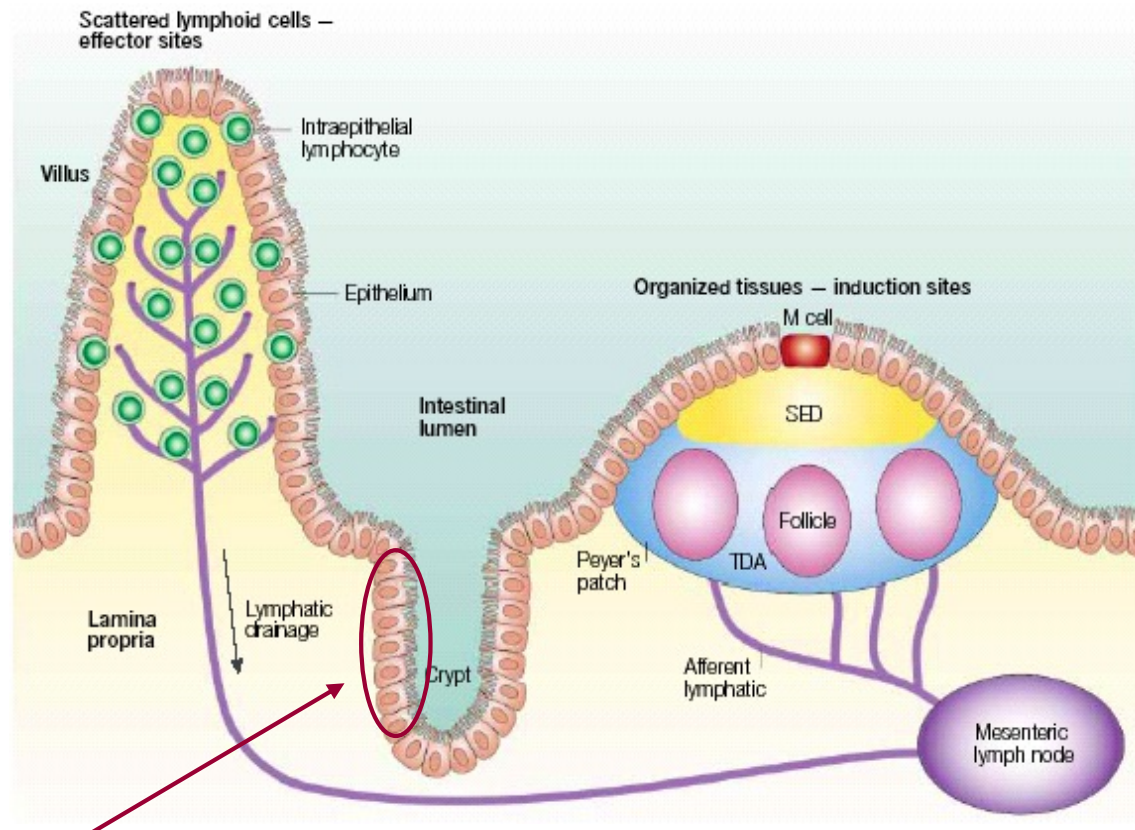
- Tight junctions mellan epitelceller
- Keratinisering av huden
- Antibakteriella peptider
- Mukus
- Cilier
- Kommensala bakterier

Tarmslemhinnan



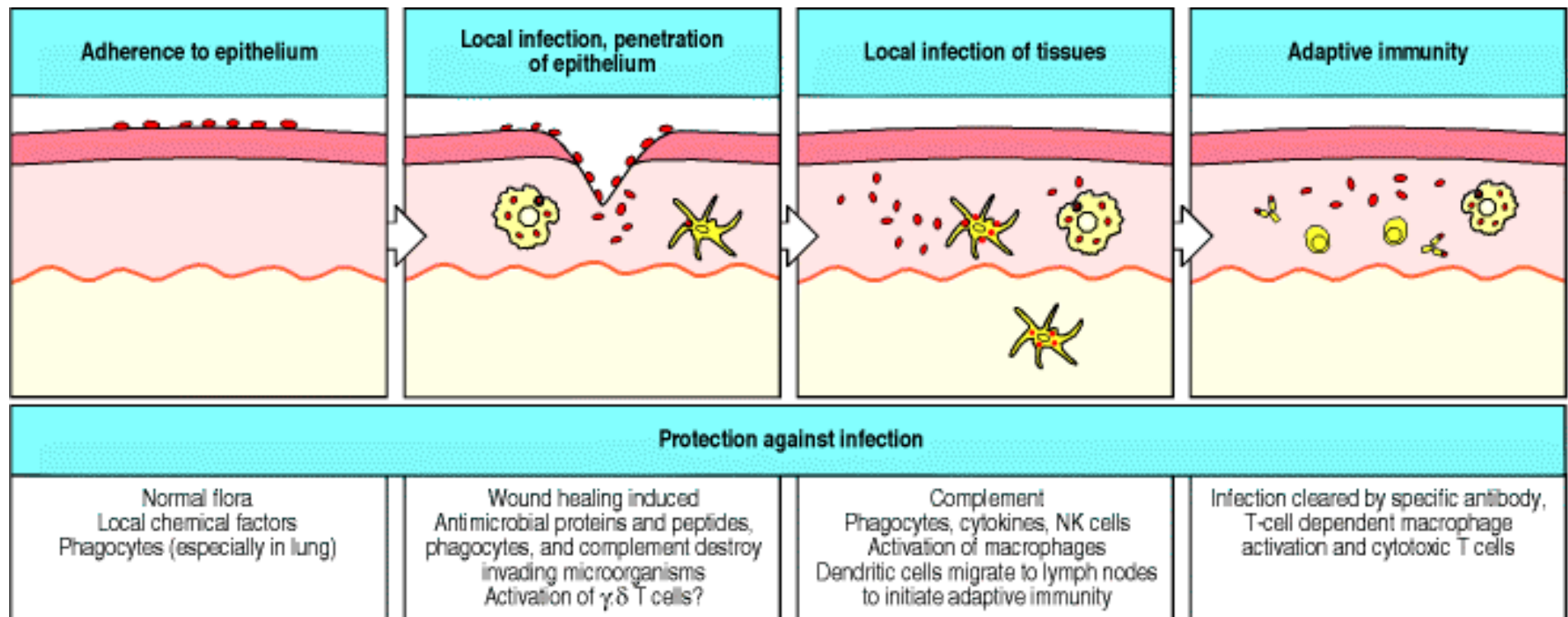
- Sekretoriskt skydd
 - Bägarceller - Slemutsöndring
 - Paneth celler - Antimikrobiella ämnen (defensiner)

Tarmslemhinnan



- Epitelceller (vilar på basalmembranet)
 - Ett enda lager av celler - förnyas hela tiden
 - Tätt sammanfogade - Tight junctions
 - Magtarmkanalen/andningsvägarna - Mikrovilli

Stadier i ett immunsvär



Barriär
funktioner

Igenkänning
och *aktivering*
av det
medfödda
immunsvaret

Kommunikation
och *aktivering*
av det
förvärvade
immunsvaret

Effektor
funktioner
leder till
avstötning av
mikrober

Medfödd immunitet

- Verkar snabbt (minuter - timmar)
- Lösliga mediatorer
 - Komplementsystemet
 - Akutfasproteiner
 - Interferoner
 - Lipidmetaboliter
- Celler
 - Vävnadsbundna
 - Makrofager, dendritiska celler och mastceller
 - Blodburna
 - Neutrofiler, monocyter, eosinofiler, basofiler och NK celler

Komplementsystemet

- Består av plasmaproteiner (C1 – C9)
- Kan aktiveras av infektion på olika sätt
- Plasmaproteinerna aktiveras genom klyvning
- Aktivering leder till en enzymkaskad
- Slutprodukterna kan leda till:
 - Lysering av bakterier
 - Ökat upptag av fagocytiska celler - opsonisering
 - Rekrytering av fagocytiska celler
- Amplifieras genom att slutprodukter kan aktivera proteiner i början av kedjan

Komplementsystemet

- Består av plasmaproteiner (C1 – C9)
- Kan aktiveras av infektion på olika sätt
- Plasmaproteinerna aktiveras genom klyvning
- Aktivering leder till en enzymkaskad
- Slutprodukterna leder till:
 - Lysering av bakterier
 - Ökat upptag av fagocytiska celler - opsonisering
 - Rekrytering av fagocytiska celler
- Amplifieras genom att slutprodukter kan aktivera proteiner i början av kedjan

Komplementsystemet

- Består av plasmaproteiner (C1 – C9)
- Kan aktiveras av infektion på olika sätt
- Plasmaproteinerna aktiveras genom klyvning
- Aktivering leder till en enzymkaskad
- Slutprodukterna leder till:
 - Lysering av bakterier
 - Ökat upptag av fagocytiska celler - opsonisering
 - Rekrytering av fagocytiska celler
- Amplifieras genom att slutprodukter kan aktivera proteiner i början av kedjan

Komplementsystemet

Classical pathway

C1q
C1r*, C1s*
C4
C2
C4a
C2a

C3 convertases

C5 convertases

Lectin pathway

MBL, ficolins
MASPs*
C4
C2
C4a
C2a

Alternative pathway

C3
C3(H₂O)
factor B
factor D*
C3(H₂O)Bb*
C3a
C3b

factor B
factor D*
C3bBb*
C3a
C3b

C3

C5

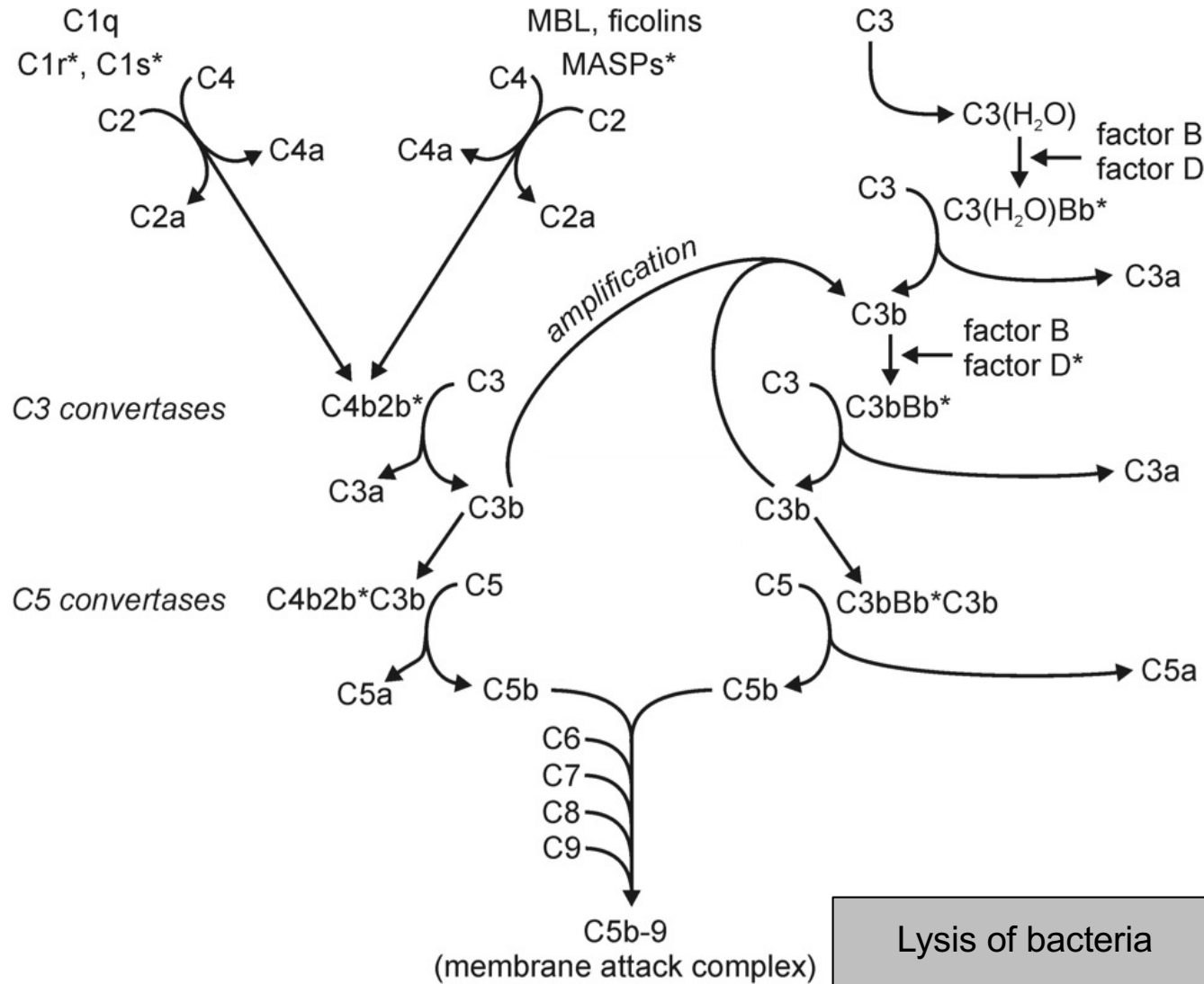
C5b

amplification

C6
C7
C8
C9

C5b-9
(membrane attack complex)

Lysis of bacteria



Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway

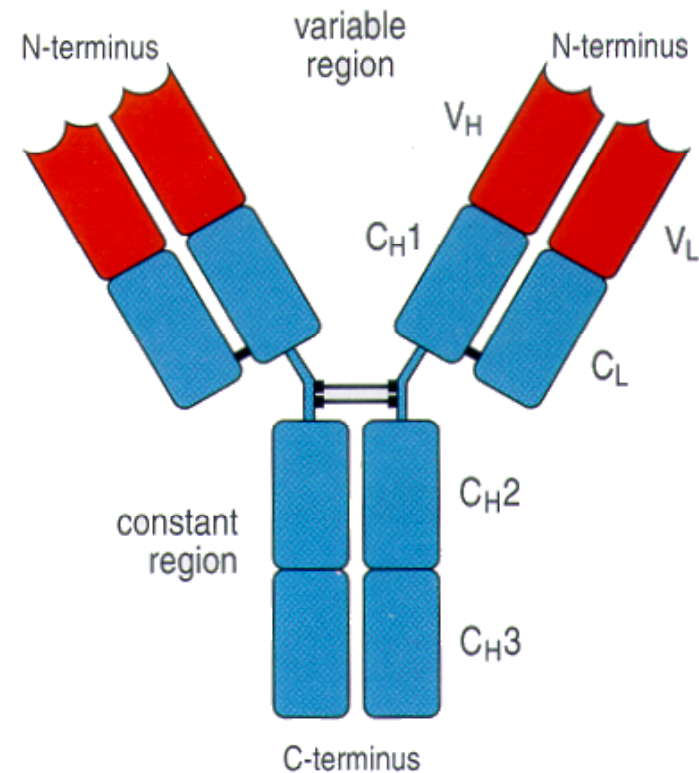
Alternative pathway

Komplementsystemet

Classical pathway

Den klassiska vägens komplementaktivering

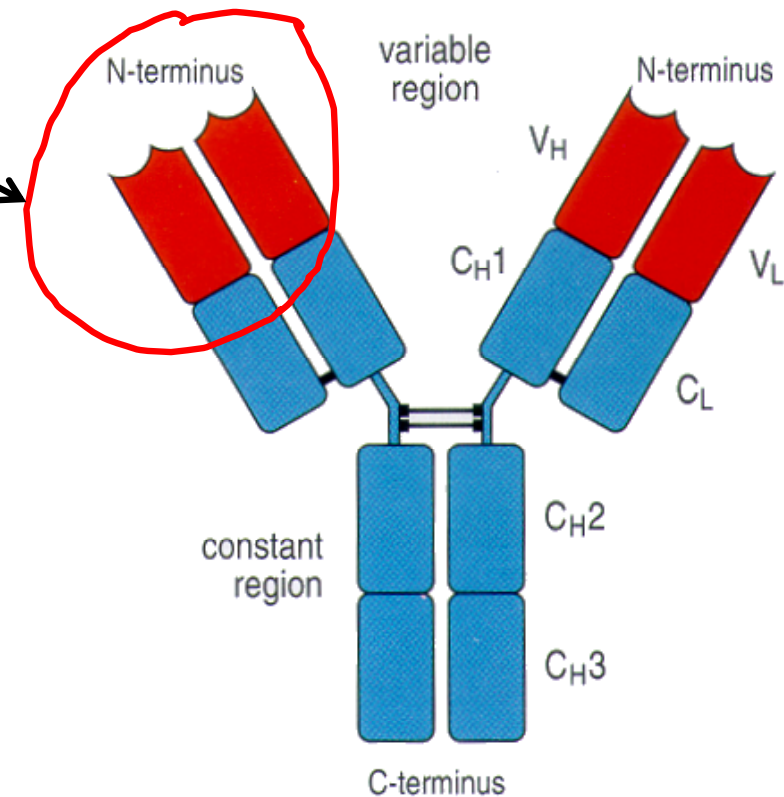
- sker då antikroppar binder till mikrober



Den klassiska vägens komplementaktivering

- sker då antikroppar binder till mikrober

Den variabla delen av antikroppen binder mikroben

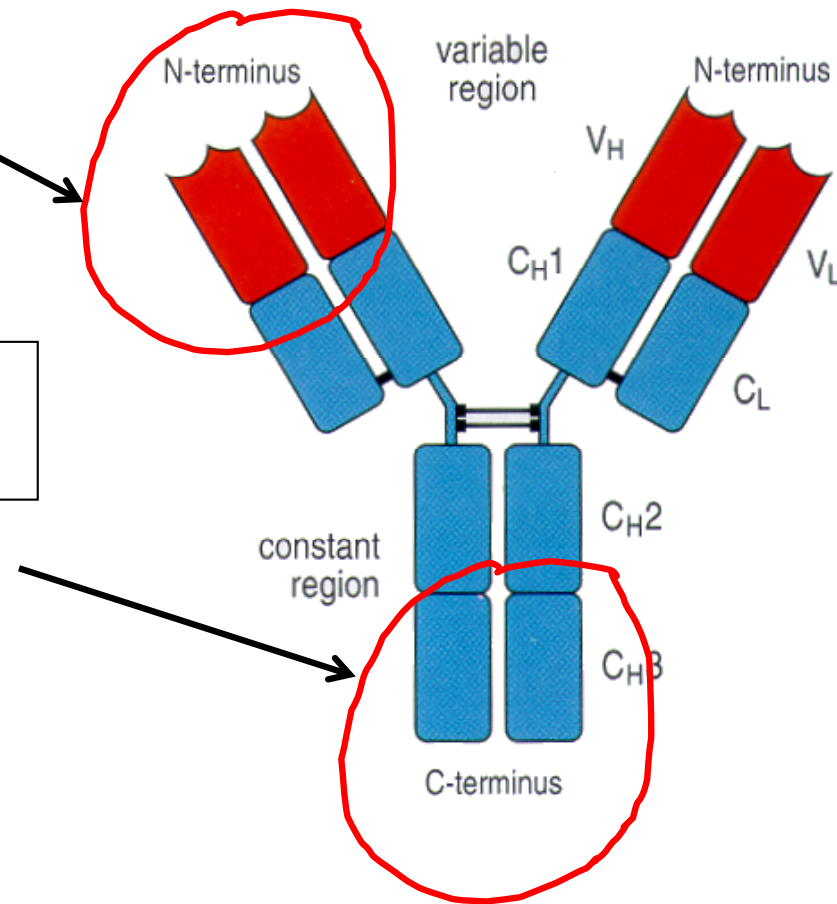


Den klassiska vägens komplementaktivering

- sker då antikroppar binder till mikrober

Den variabla delen av antikroppen binder mikroben

Till den konstanta delen (Fc) av antikroppen



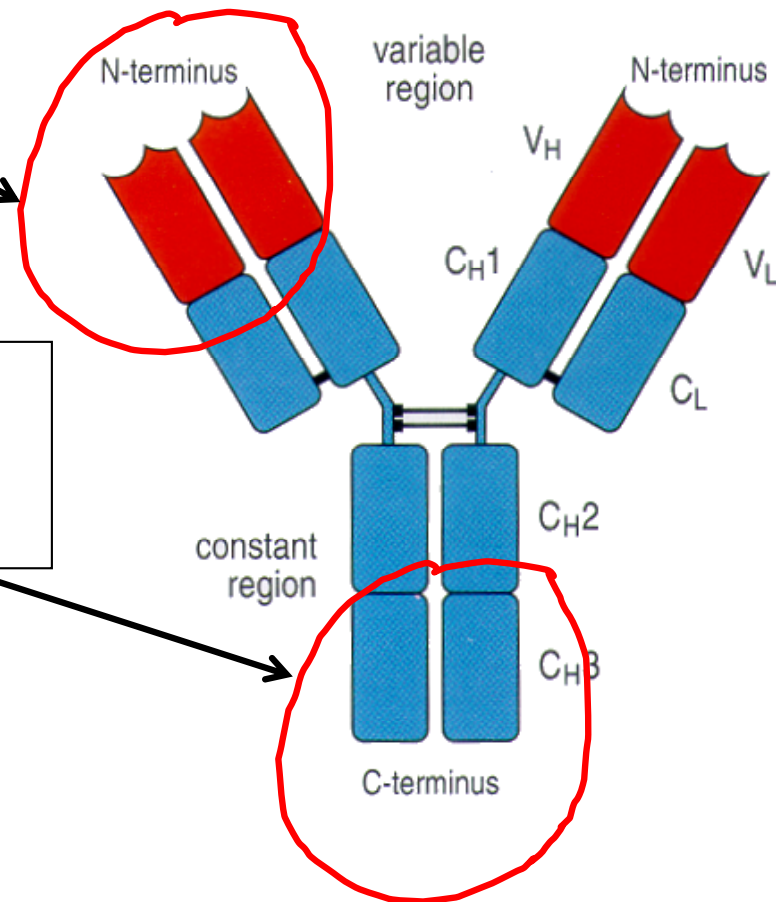
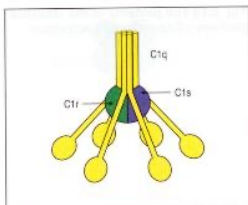
Den klassiska vägens komplementaktivering

- sker då antikroppar binder till mikrober

Den variabla delen av antikroppen binder mikroben

Till den konstanta delen (Fc) av antikroppen kan komplementprotein C1 binda in och då aktiveras

C1

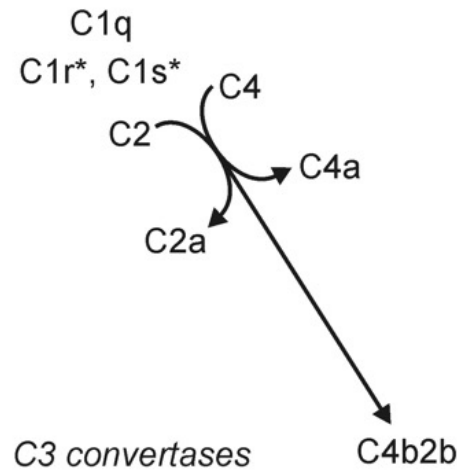


Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway

Alternative pathway

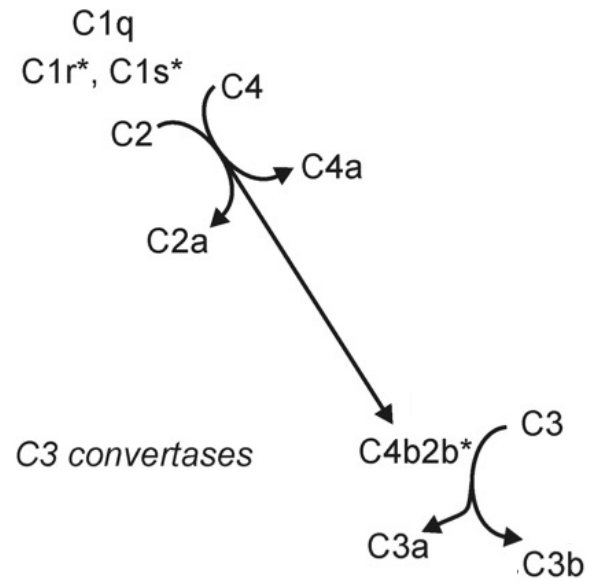


Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway

Alternative pathway

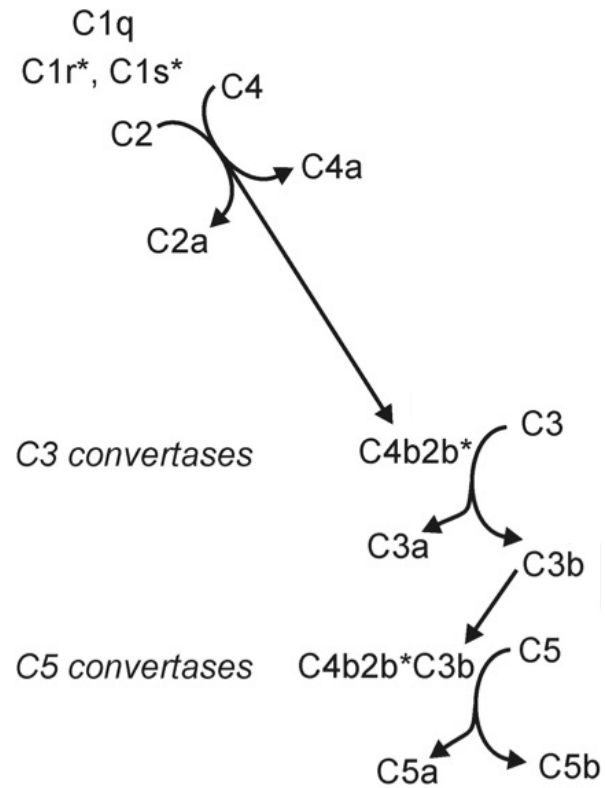


Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway

Alternative pathway

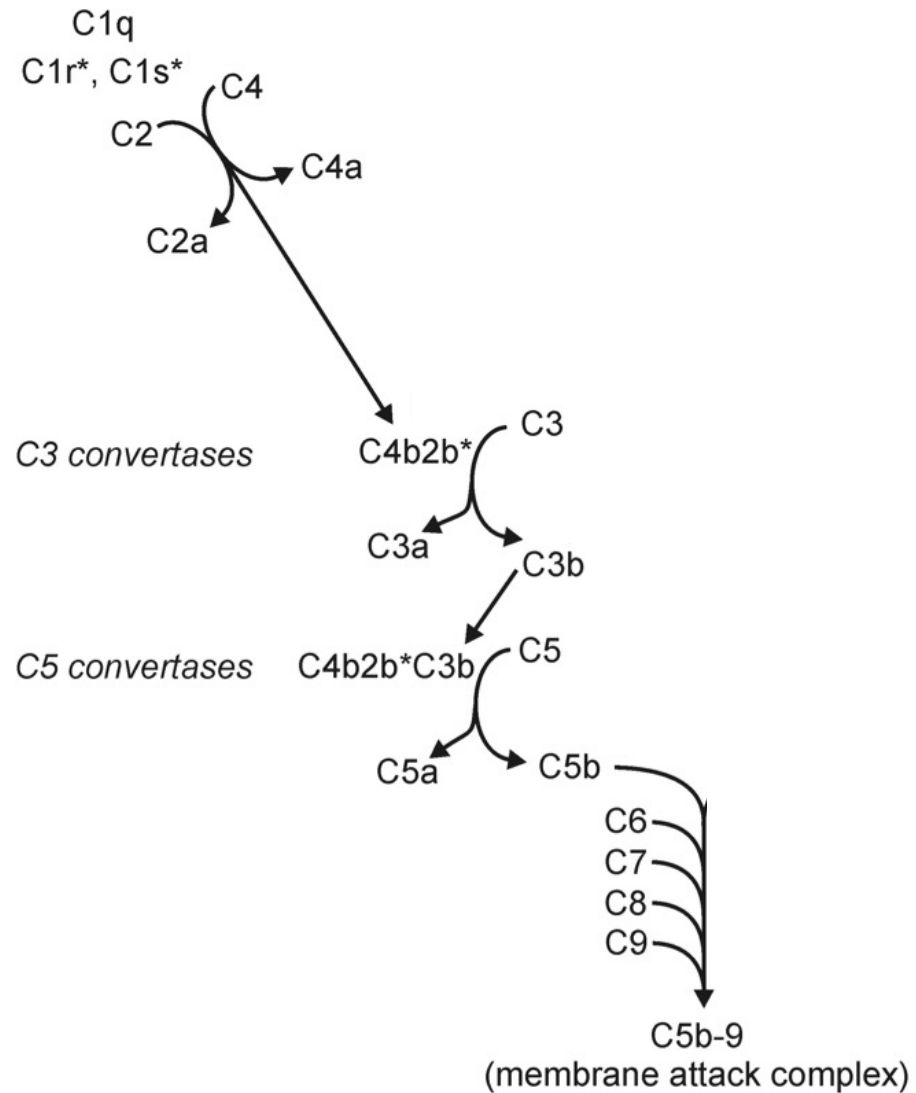


Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway

Alternative pathway

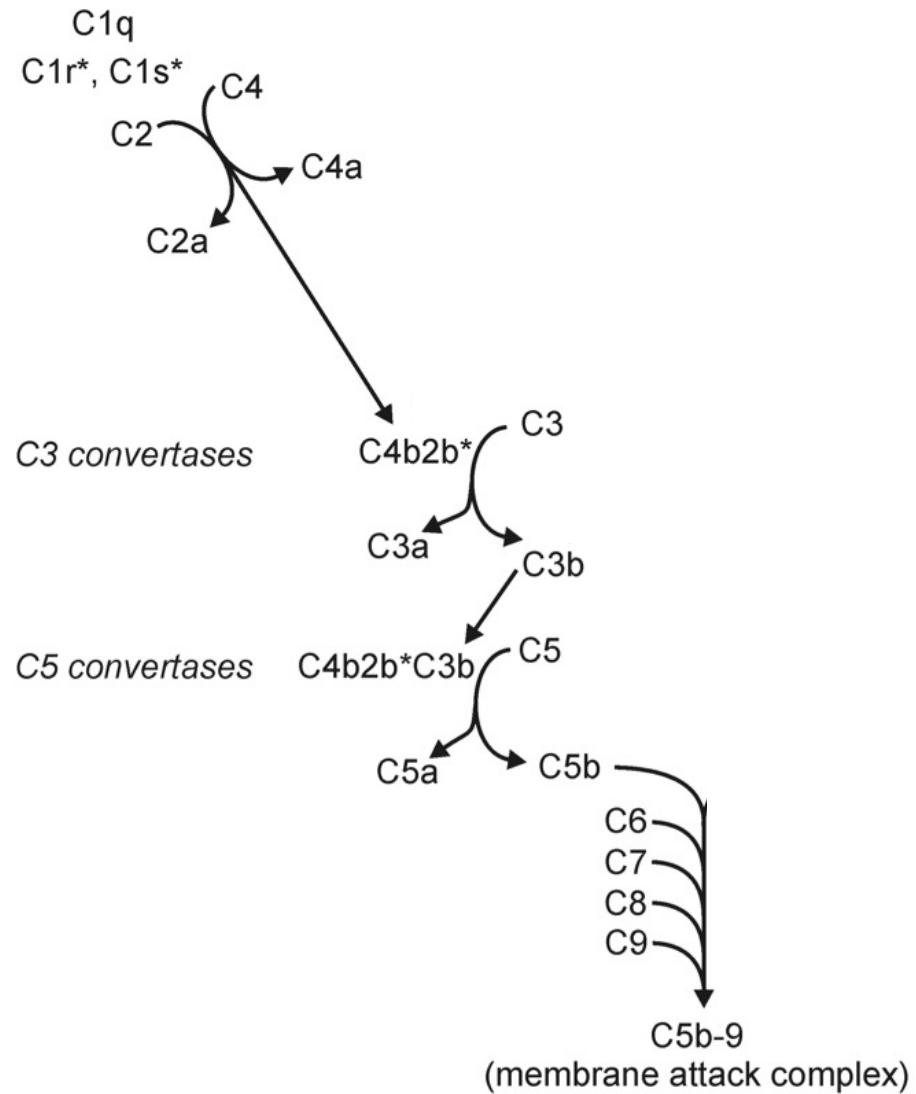


Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway

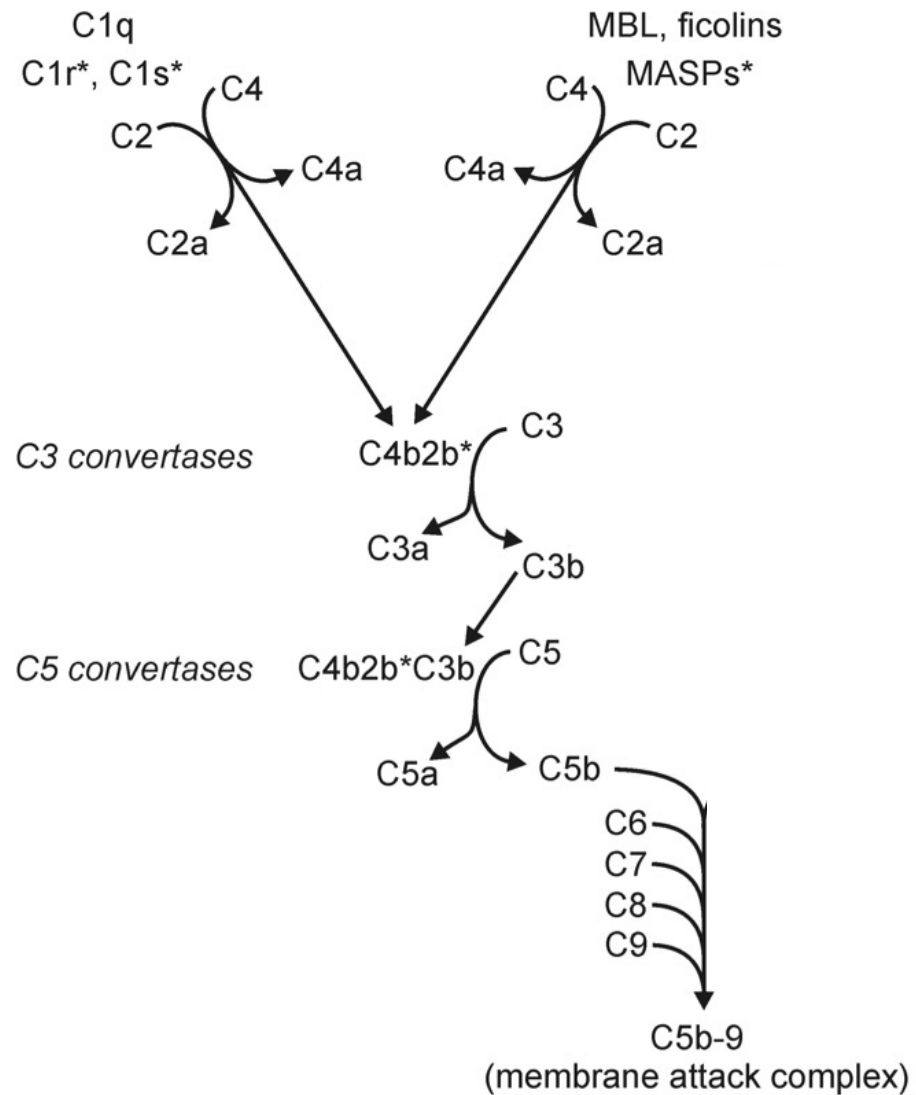
Alternative pathway



Komplementsystemet

Classical pathway

Lectin pathway



Komplementsystemet

Classical pathway

C1q
C1r*, C1s*
C4
C2
C4a
C2a

C3 convertases

C5 convertases

Lectin pathway

MBL, ficolins
MASPs*
C4
C2
C4a
C2a

Alternative pathway

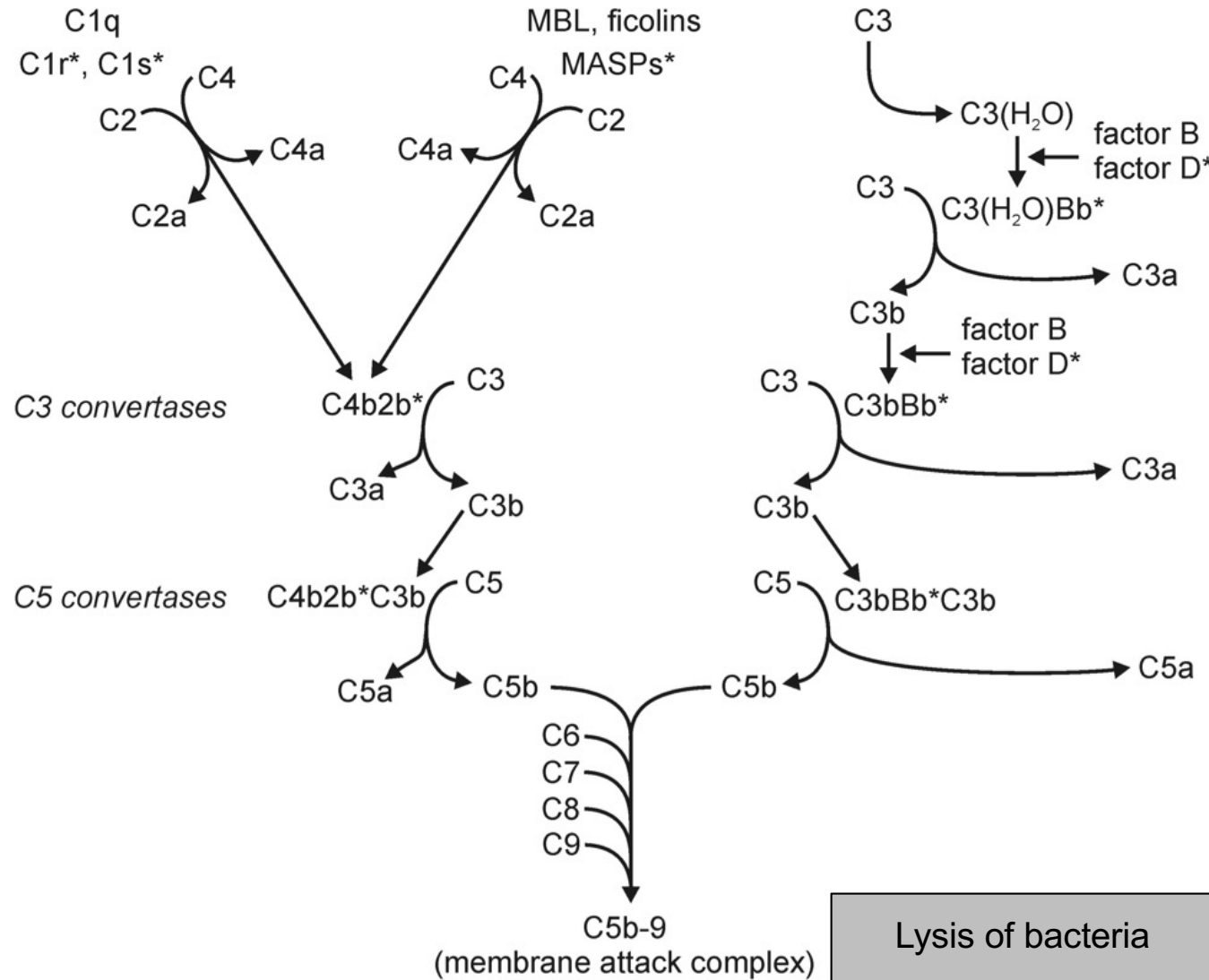
C3
C3(H₂O)
C3
C3(H₂O)Bb*
C3a
C3b
factor B
factor D*

C3
C3b
C3a
C3bBb*
C3b
C3a
C3bBb*C3b
C5a
C5b

C6
C7
C8
C9

C5b-9
(membrane attack complex)

Lysis of bacteria



Komplementsystemet

- Består av plasmaproteiner (C1 – C9)
- Kan aktiveras av infektion på olika sätt
- Plasmaproteinerna aktiveras genom klyvning
- Aktivering leder till en enzymkaskad
- Slutprodukterna leder till:
 - Lysering av bakterier
 - Ökat upptag av fagocytiska celler - opsonisering
 - Rekrytering av fagocytiska celler
- Amplifieras genom att slutprodukter kan aktivera proteiner i början av kedjan

Komplementsystemet

Classical pathway

C1q
C1r*, C1s*
C4
C2
C4a
C2a

C3 convertases

C5 convertases

Lectin pathway

MBL, ficolins
MASPs*
C4
C2
C4a
C2a

Alternative pathway

C3
C3(H₂O)
C3
C3(H₂O)Bb*
C3a
C3b
factor B
factor D*

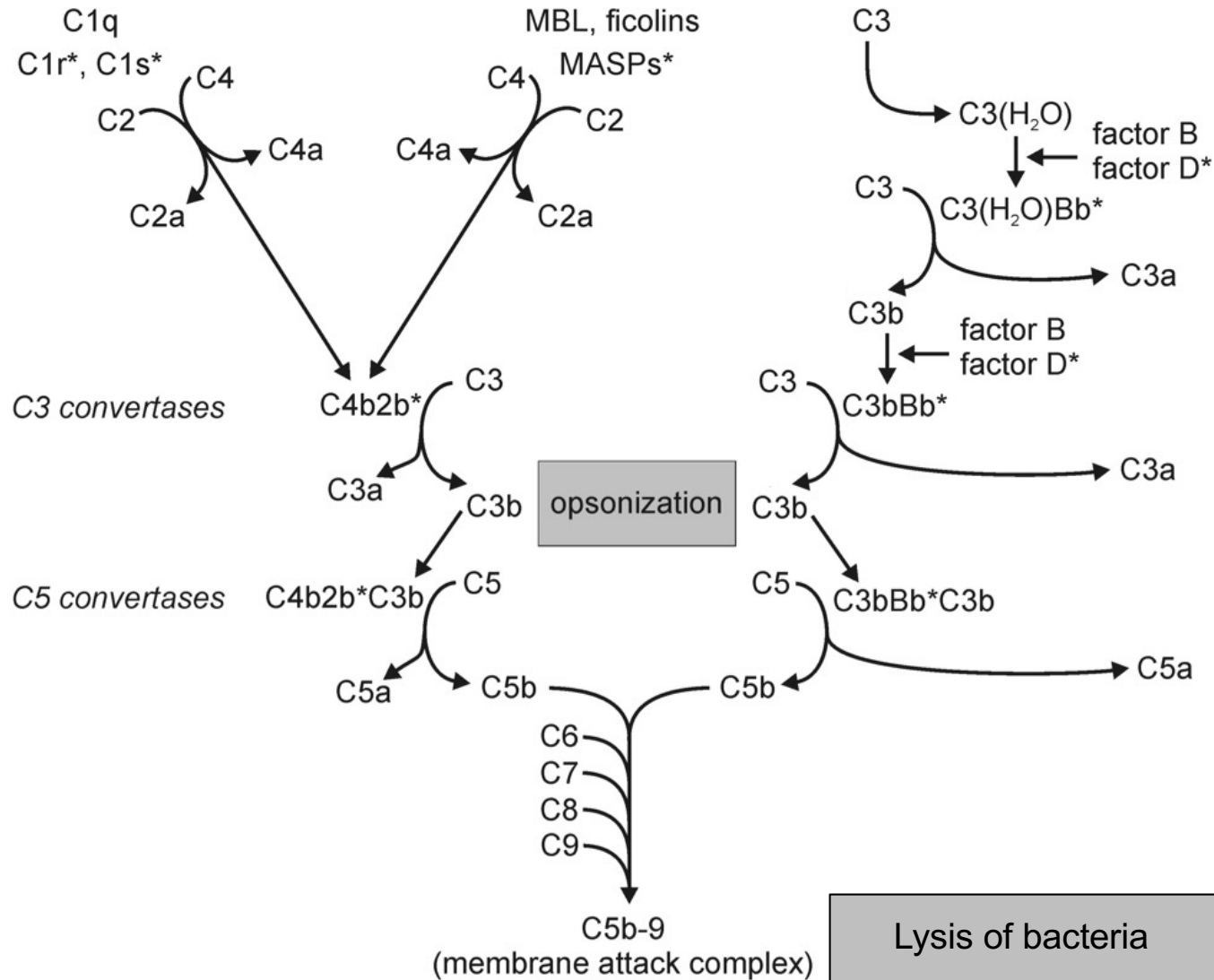
C3
C3b
C3a
C3bBb*

C5
C3bBb*C3b
C5a
C5b

opsonization

C6
C7
C8
C9
C5b-9
(membrane attack complex)

Lysis of bacteria



Komplementsystemet

Classical pathway

C1q
C1r*, C1s*
C4
C2
C4a
C2a

C3 convertases

C5 convertases

Lectin pathway

MBL, ficolins
MASPs*
C4
C2
C4a
C2a

Alternative pathway

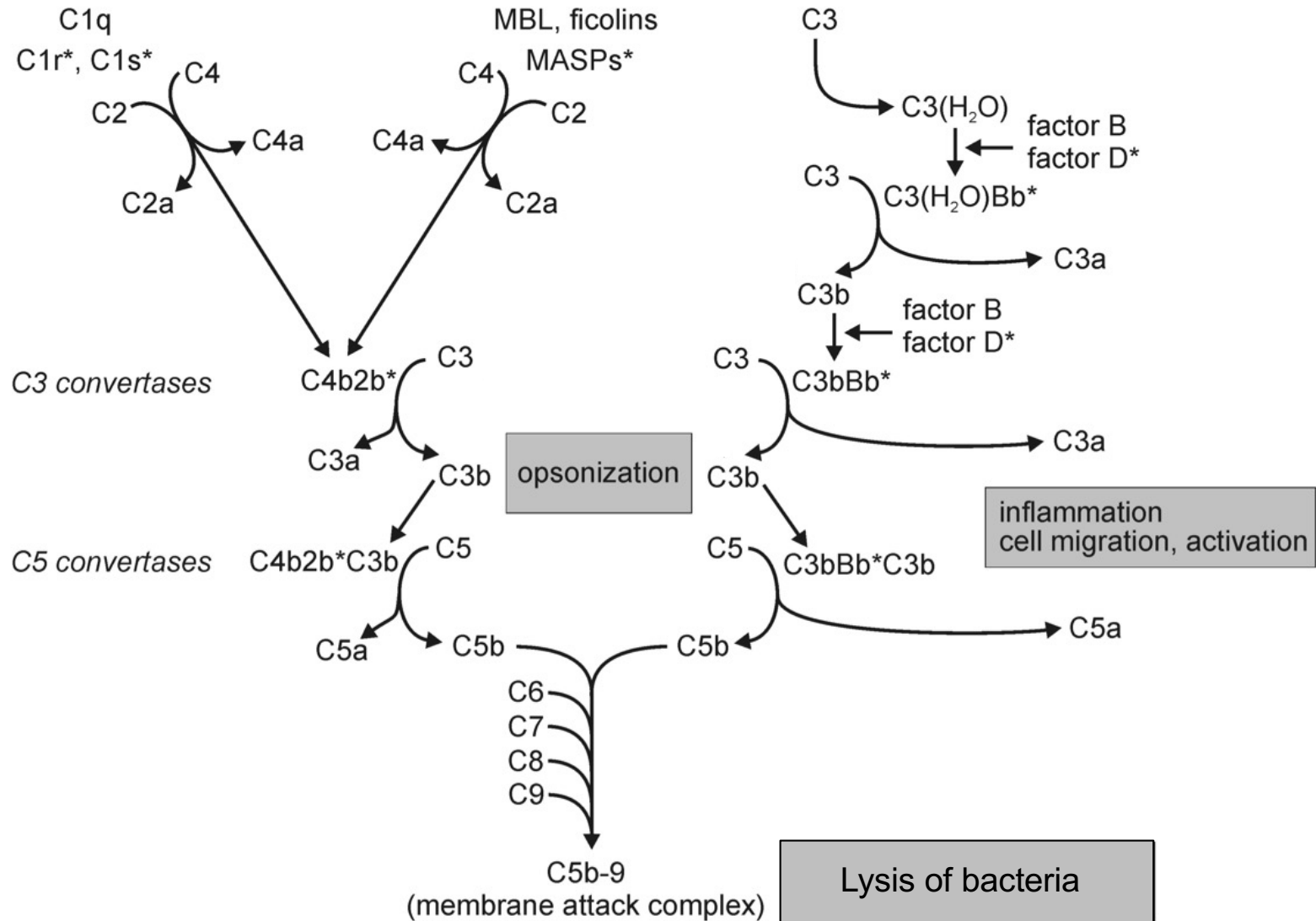
C3
C3(H₂O)
C3
C3(H₂O)Bb*
C3a
C3b
C3bBb*
C3a
C3b

inflammation
cell migration, activation

C5b-9
(membrane attack complex)

Lysis of bacteria

opsonization



Komplementsystemet

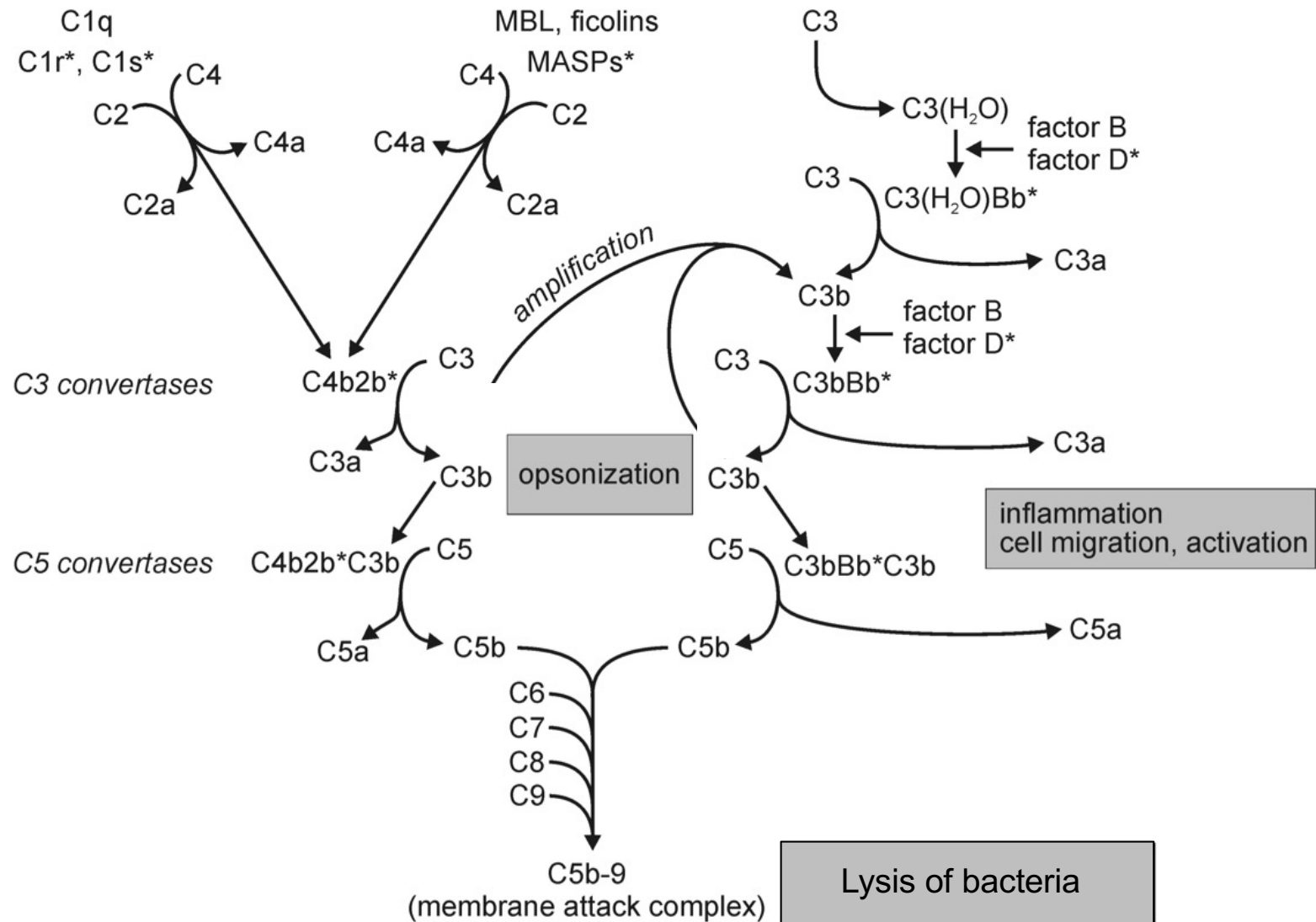
- Består av plasmaproteiner (C1 – C9)
- Kan aktiveras av infektion på olika sätt
- Aktivering leder till en enzymkaskad
- Plasmaproteiner aktiveras genom klyvning
- Slutprodukterna kan leda till:
 - Lysering av bakterier
 - Rekrytering av fagocytiska celler
 - Ökat upptag av fagocytiska celler
- Amplifieras genom att slutprodukter kan aktivera proteiner i början av kedjan

Komplementsystemet

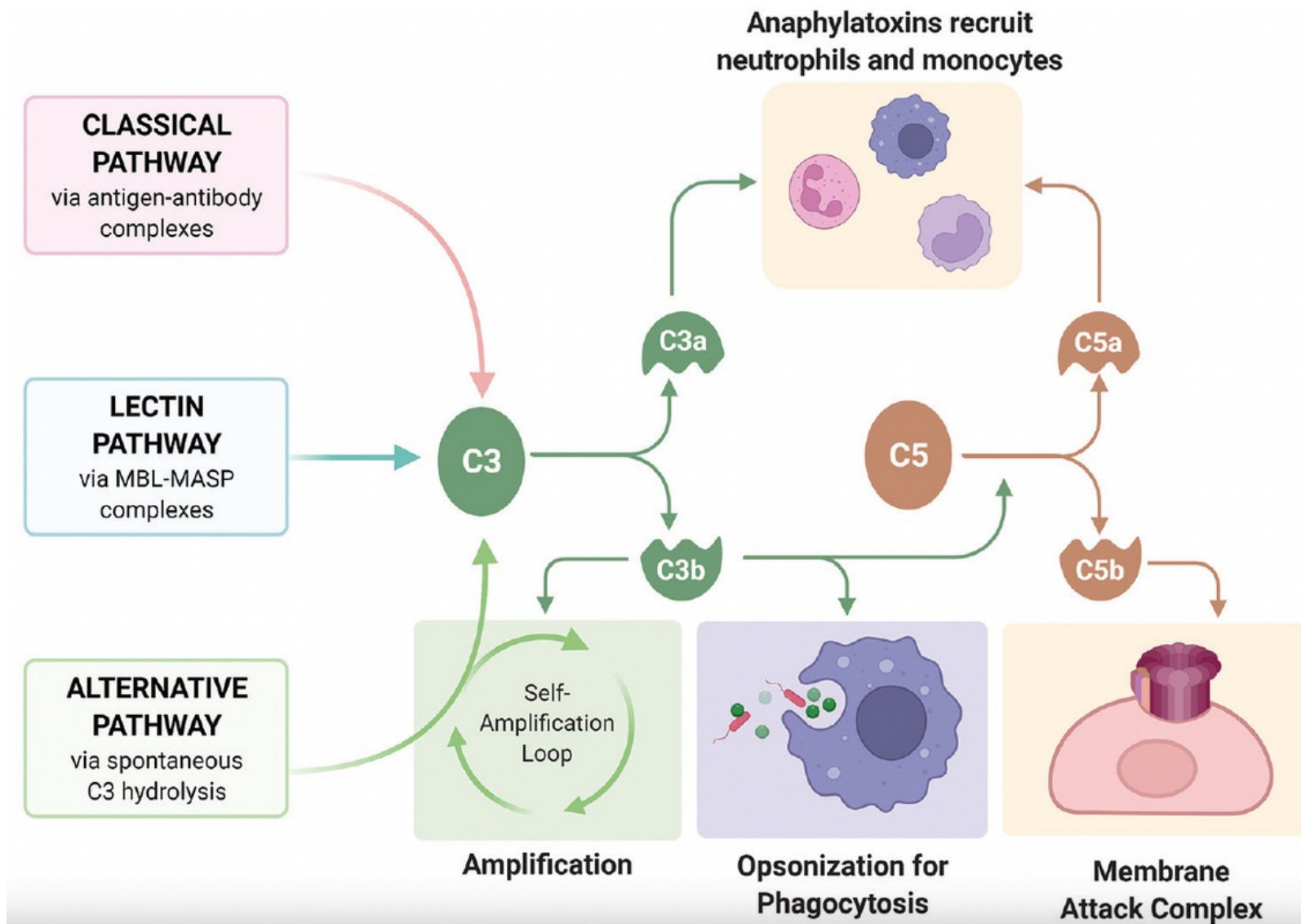
Classical pathway

Lectin pathway

Alternative pathway



Komplementsystemet



Medfödd immunitet

- Verkar snabbt (minuter - timmar)
- Lösliga mediatorer
 - Komplementsystemet
 - Akutfasproteiner
 - Interferoner
 - Lipidmetaboliter
- Celler
 - Vävnadsbundna
 - **Makrofager**, dendritiska celler och mastceller
 - Blodburna
 - Neutrofiler, eosinofiler, basofiler, monocytter och NK celler

Makrofager

- Finns redan i vävnaden
- Huvudfunktioner
 - Fagocytos
 - Utsöndring av cytokiner (signalproteiner) och kemokiner (attraktionsproteiner)
- Har en stor uppsättning ytreceptorer som känner igen patogener
 - Indirekt: komplement-receptorer (CR) och antikropps-receptorer (FcR)
Opsonisering "gjort mer aptitligt för makrofagen"

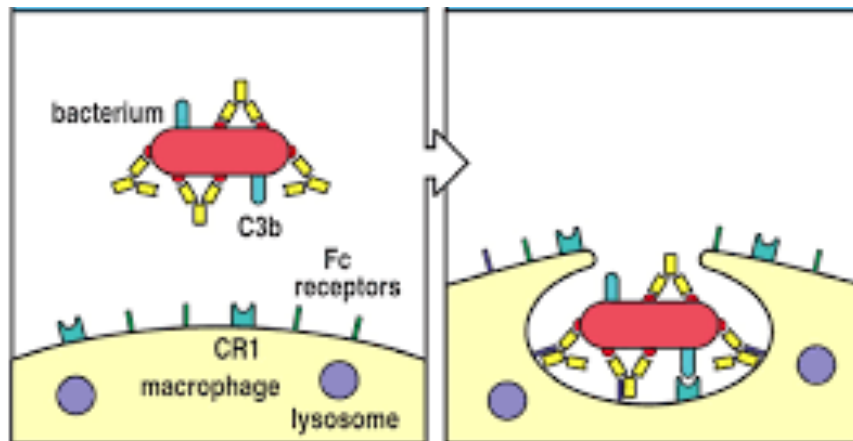


Figure 9-32 part 1 of 2 Immunobiology, 6th, © Garland Science 2007

Makrofager

- Finns redan i vävnaden
- Huvudfunktioner
 - Fagocytos
 - Utsöndring av cytokiner (signalproteiner) och kemokiner (attraktionsproteiner)
- Har en stor uppsättning ytreceptorer som känner igen patogener
 - Indirekt: komplement-receptorer (CR) och antikropps-receptorer (FcR)
Opsonisering "gjort mer aptitligt för makrofagen"
 - Direkt: Pattern Recognition Receptors (PRRs)

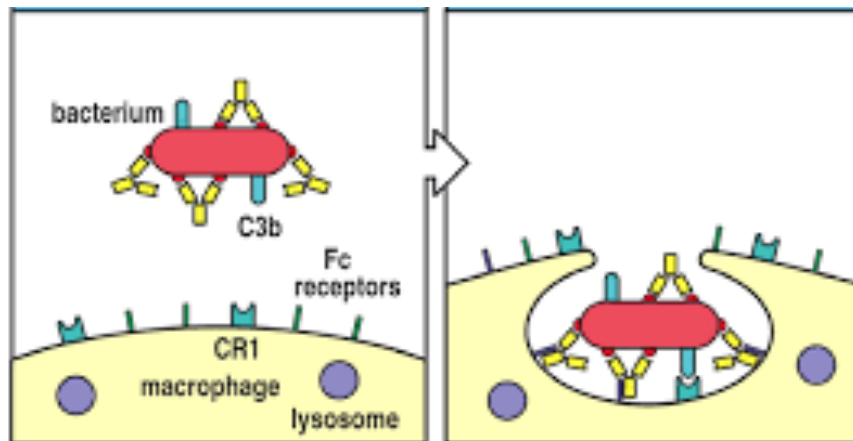
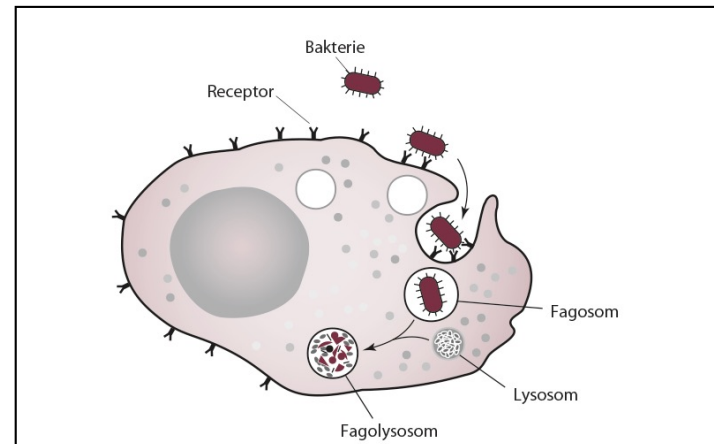


Figure 9-32 part 1 of 2 Immunobiology, 6th, © Garland Science 2008



Pattern recognition receptors (PRRs)

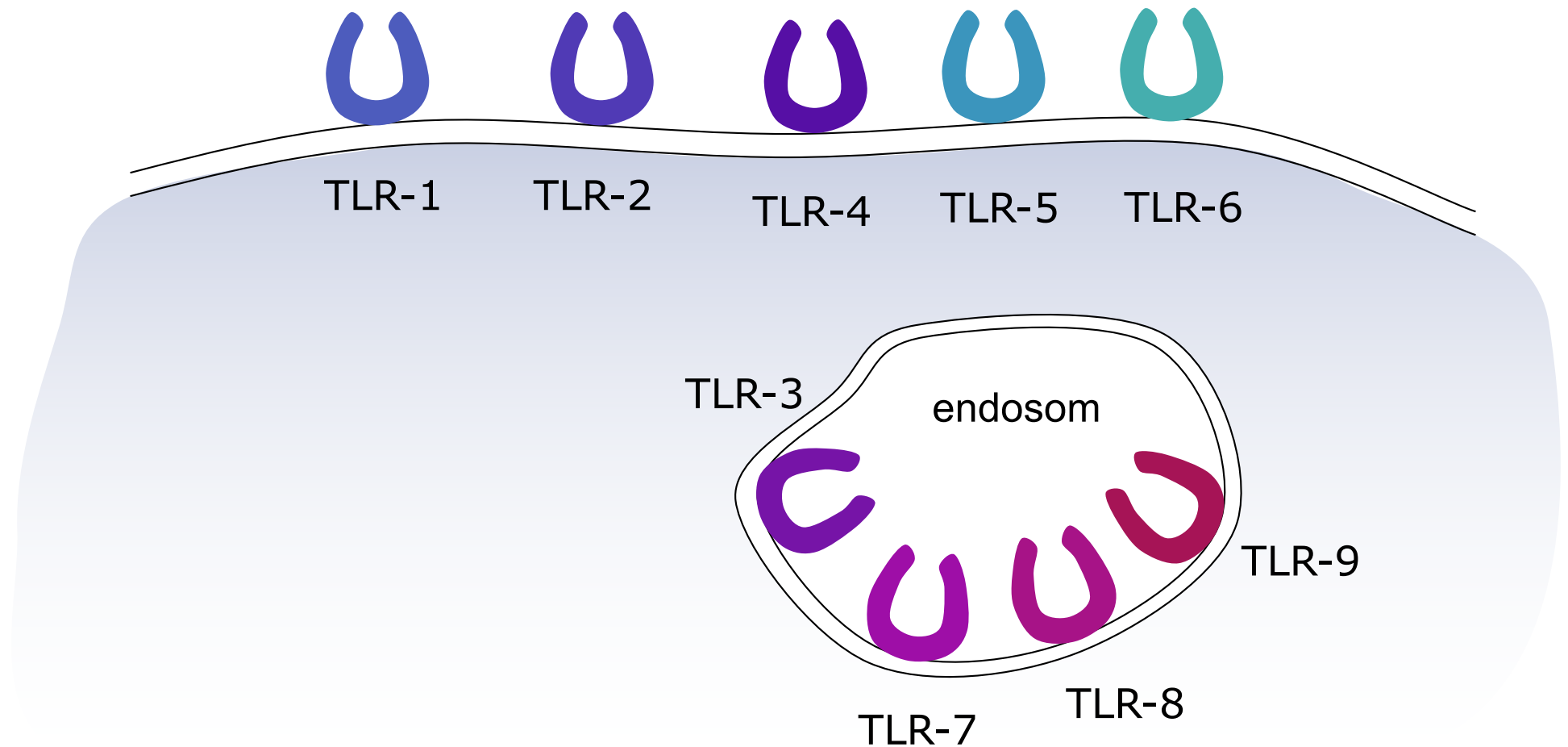
- Känner igen strukturer på mikrober – ofta nödvändiga för dess överlevnad – PAMPs (**P**athogen **a**ssociated **m**olecular **p**atterns)
- Generna nedärvs från föräldrar i oförändrad form
- Olika celltyper kan ha olika uppsättning av PRRs
- Höga receptornivåer på celler i det medfödda immunsvaret
- Känner även igen molekyler från skadade/döende celler – DAMPs (**D**amage **a**ssociated **m**olecular **p**atterns)
 - Mindre väldefinierade receptorer som binder komponenter från cellkärnan eller cytoplasman – frisätts vid stress och nekros (ej vid apoptos)
 - ”Stranger and danger – diskussion”

Pattern recognition receptors (PRRs)

- två huvudsakliga uppgifter

1. Ökat upptag av mikrober – fagocytiska celler
 - Mannosreceptor
2. Aktivering av medfödda immunceller
 - NOD-like receptor (NLR) – PAMPs/DAMPs
 - Toll-like receptor (TLR) - PAMPs

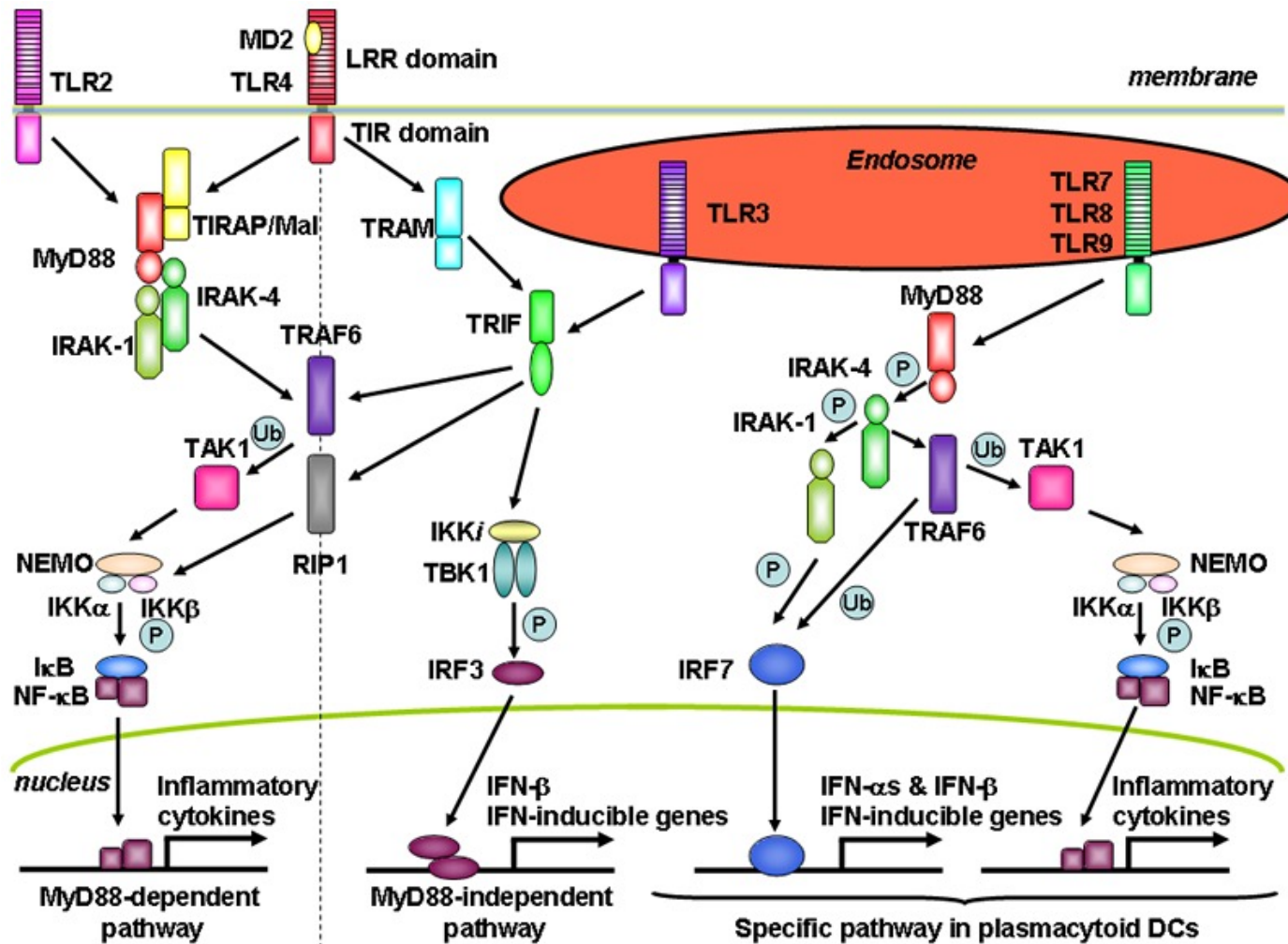
Toll like receptors (TLRs)



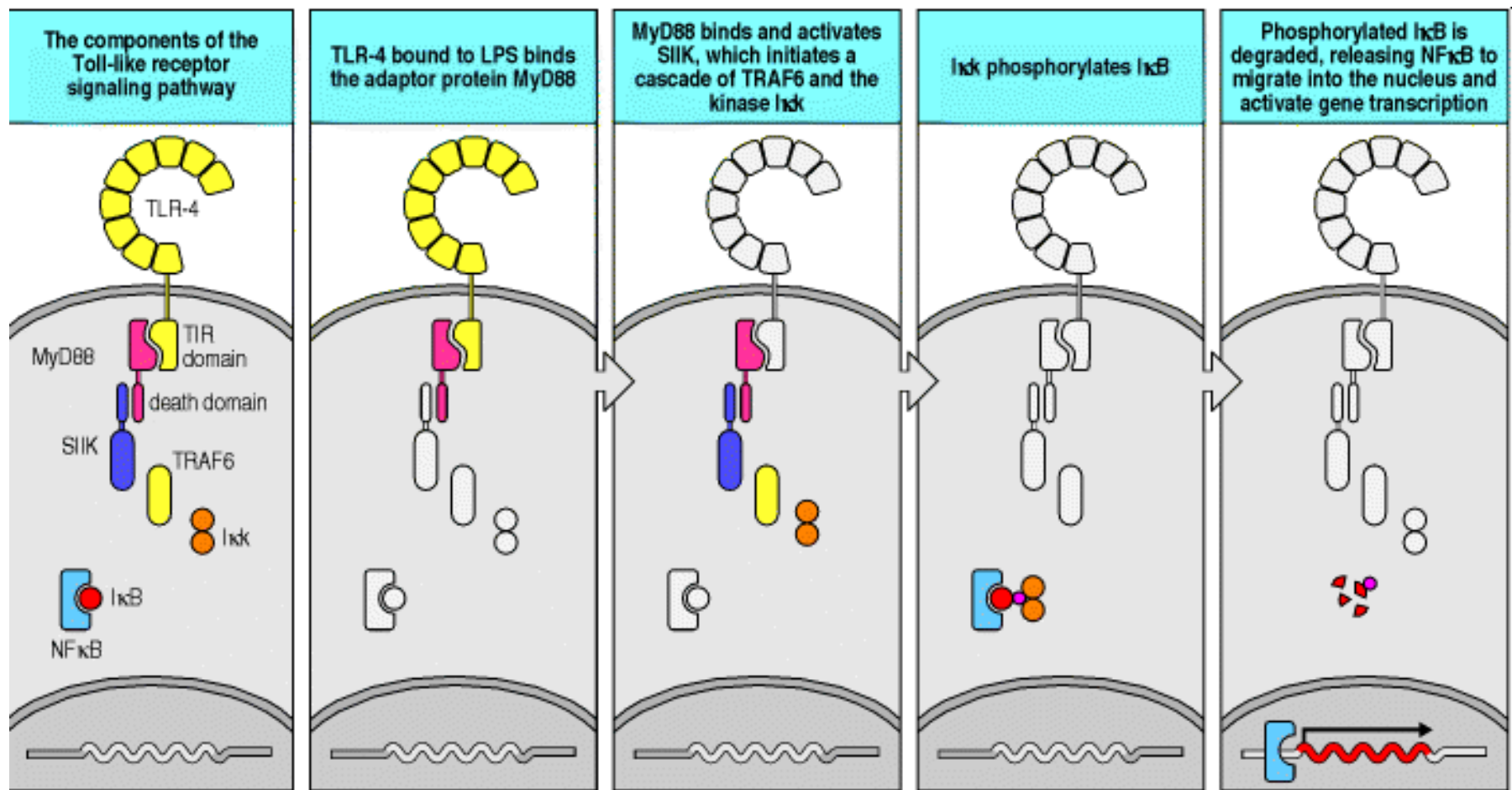
Toll like receptors (TLRs)

- Evolutionärt konserverade
 - Upptäcktes i bananflugor (Toll)
 - Finns liknande strukturer i växter
- Finns på cellytan för igenkänning av:
 - LPS (TLR4)
 - Peptidoglukan (TLR2)
 - Flagellin (TLR5)
- Finns i endosomer för igenkänning av:
 - Viralt och bakteriellt DNA (TLR9)
 - Viralt dubbelt och enkelsträngat RNA (TLR3,7,8)

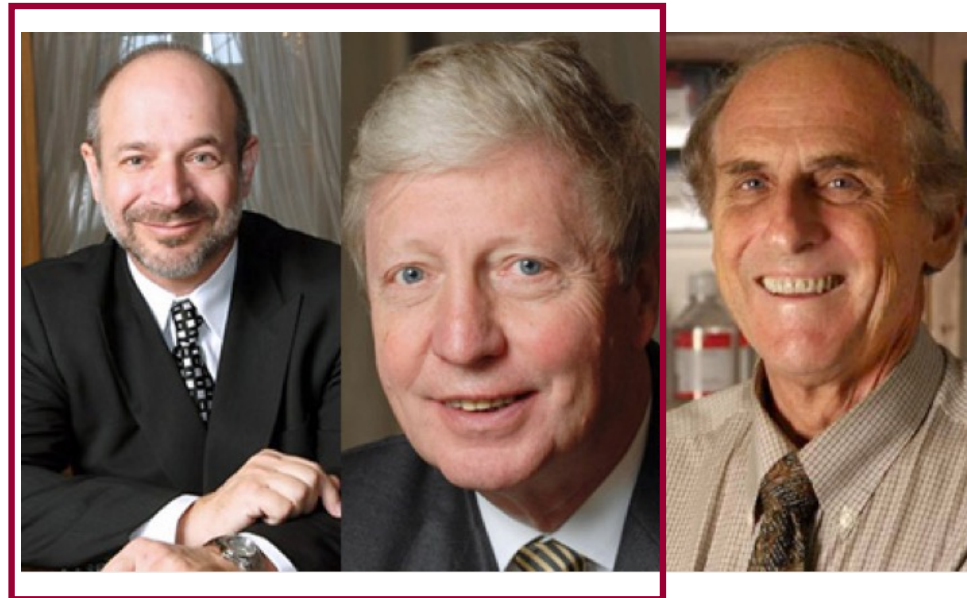
Toll like receptors (TLRs)



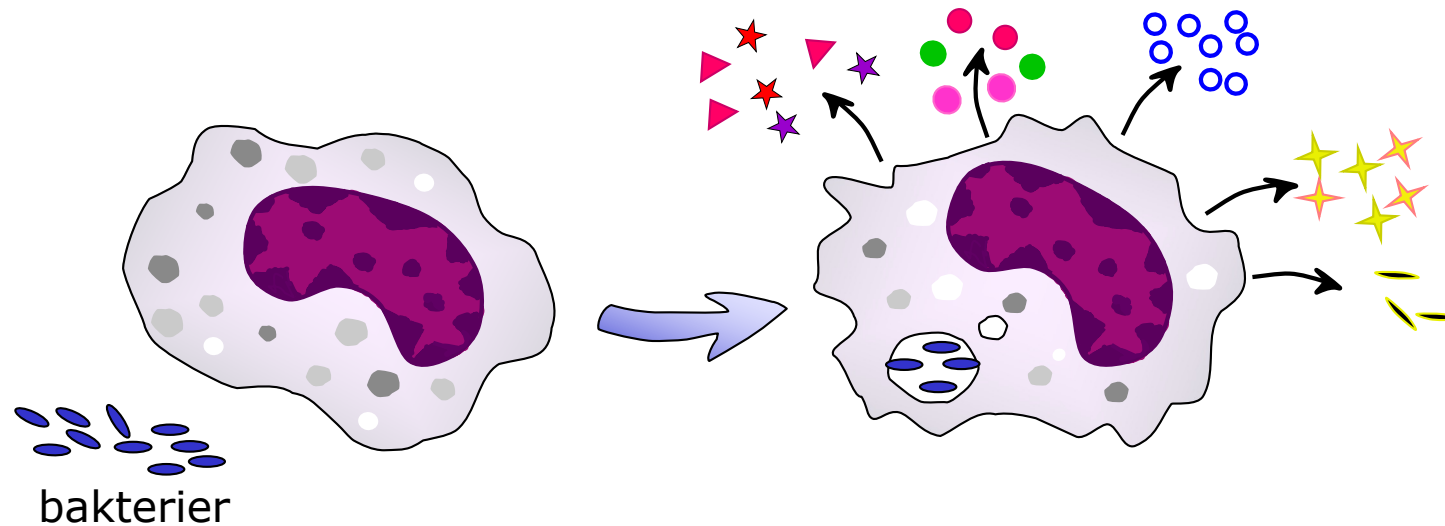
Inbindning till PRRs leder till aktivering av pro-inflammatoriska gener



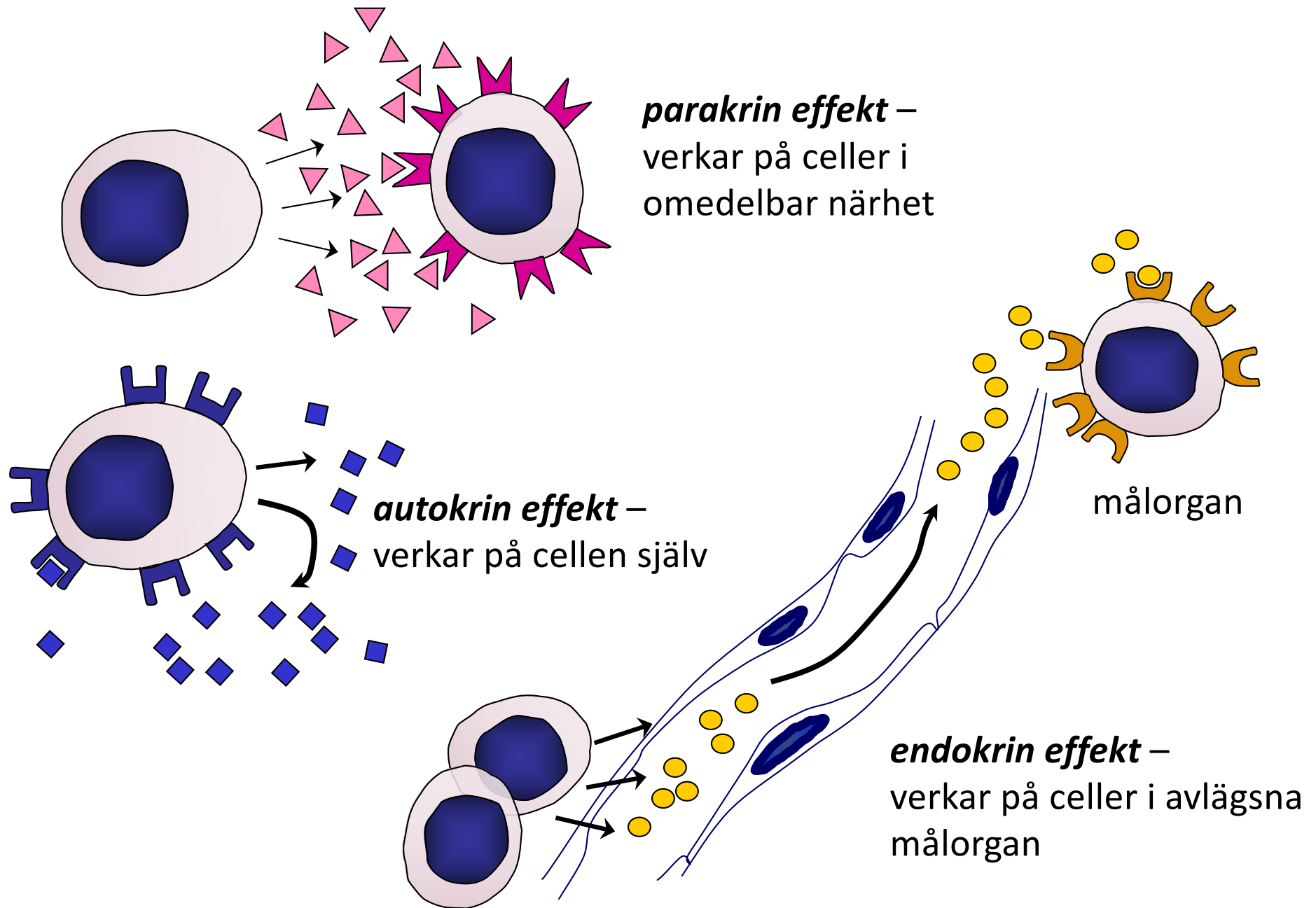
Nobelpriset i fysiologi och medicin 2011



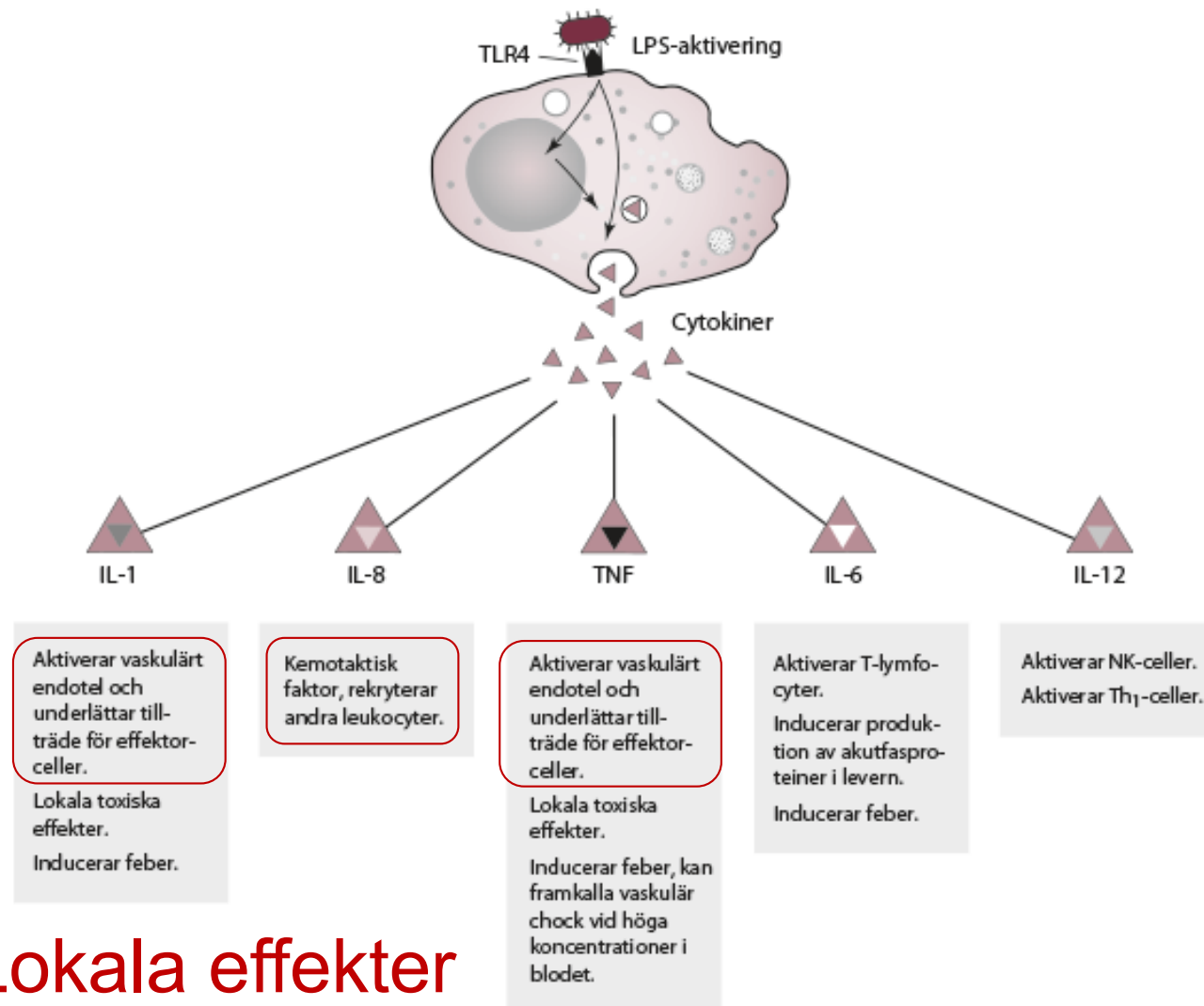
Pro-inflammatoriska cytokiner produceras av aktiverade fagocyter



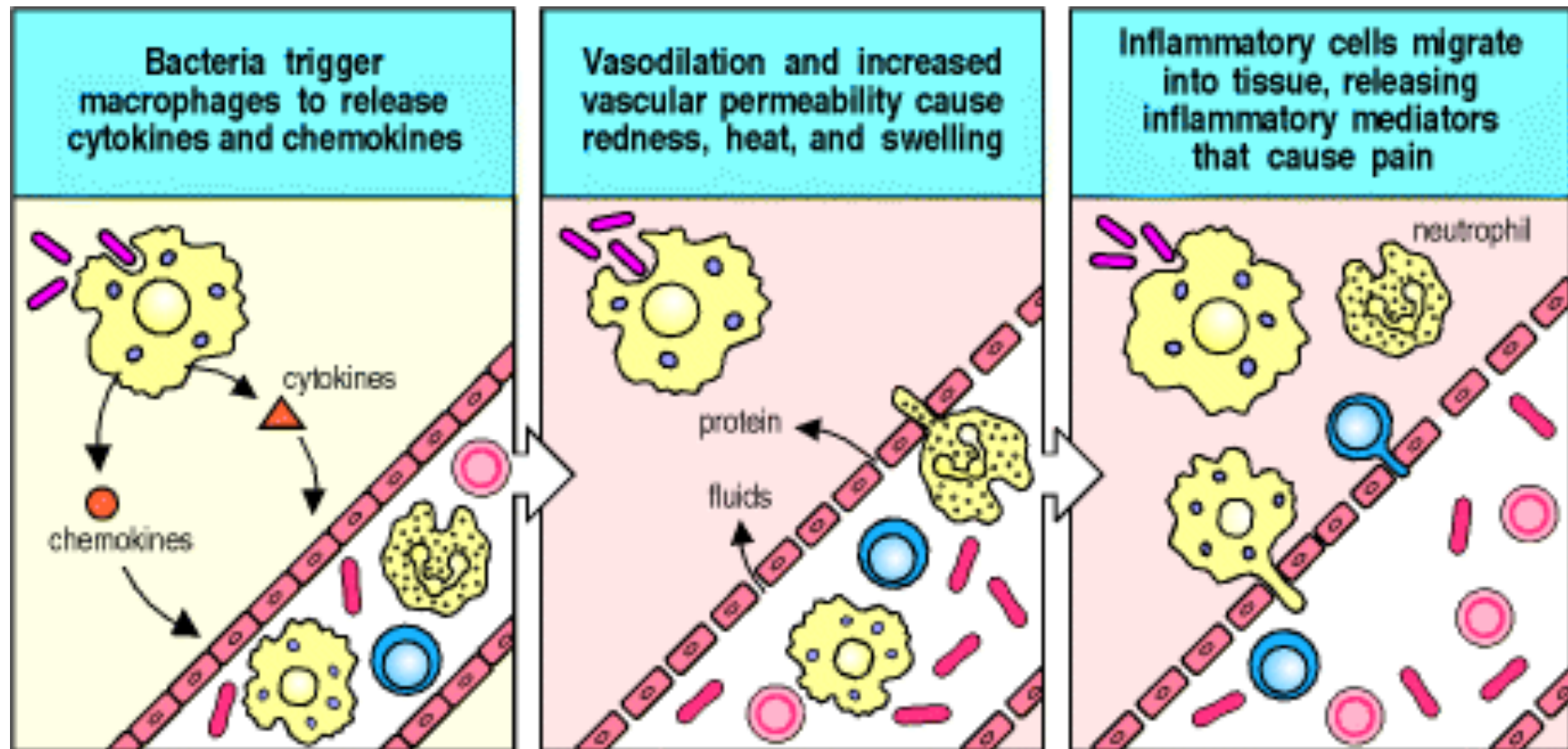
Cytokiner har företrädesvis parakrina effekter



Pro-inflammatoriska cytokiner produceras av aktiverade fagocyter



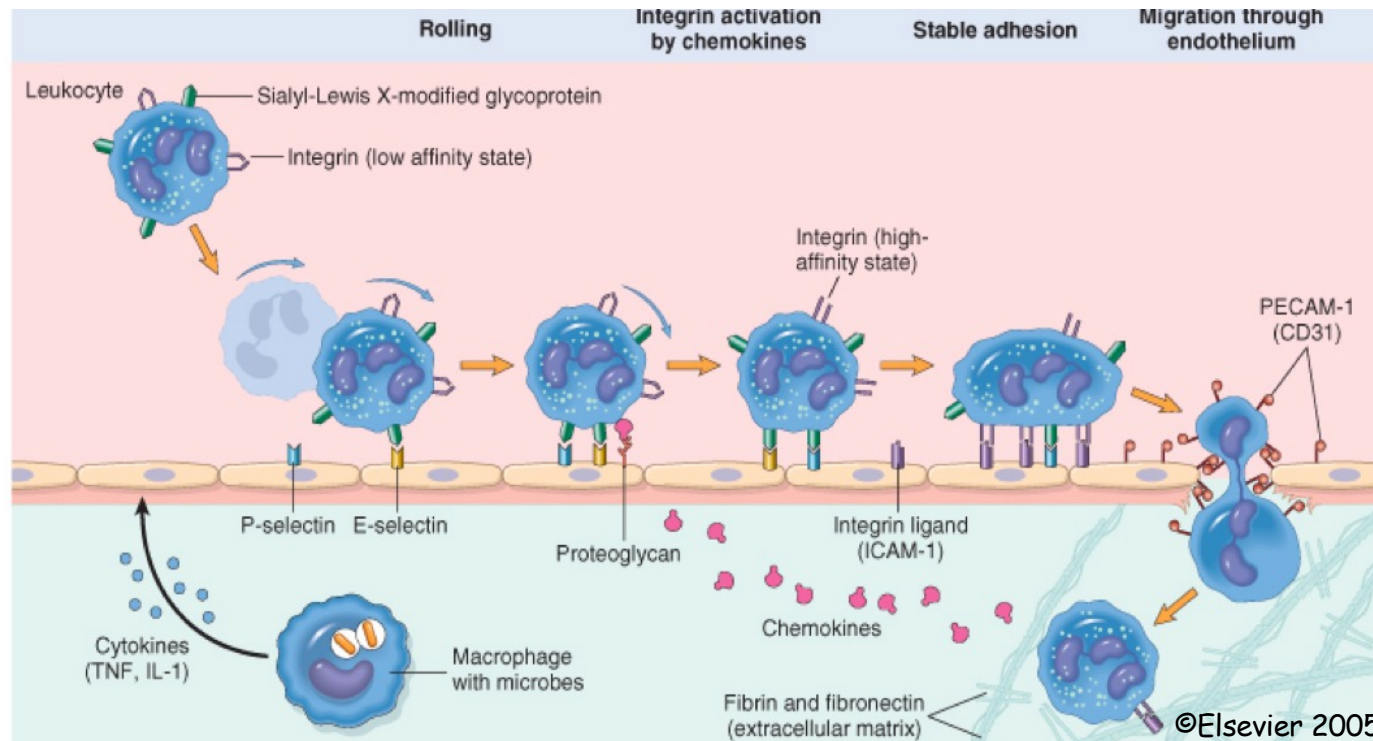
Rekrytering av fagocyter



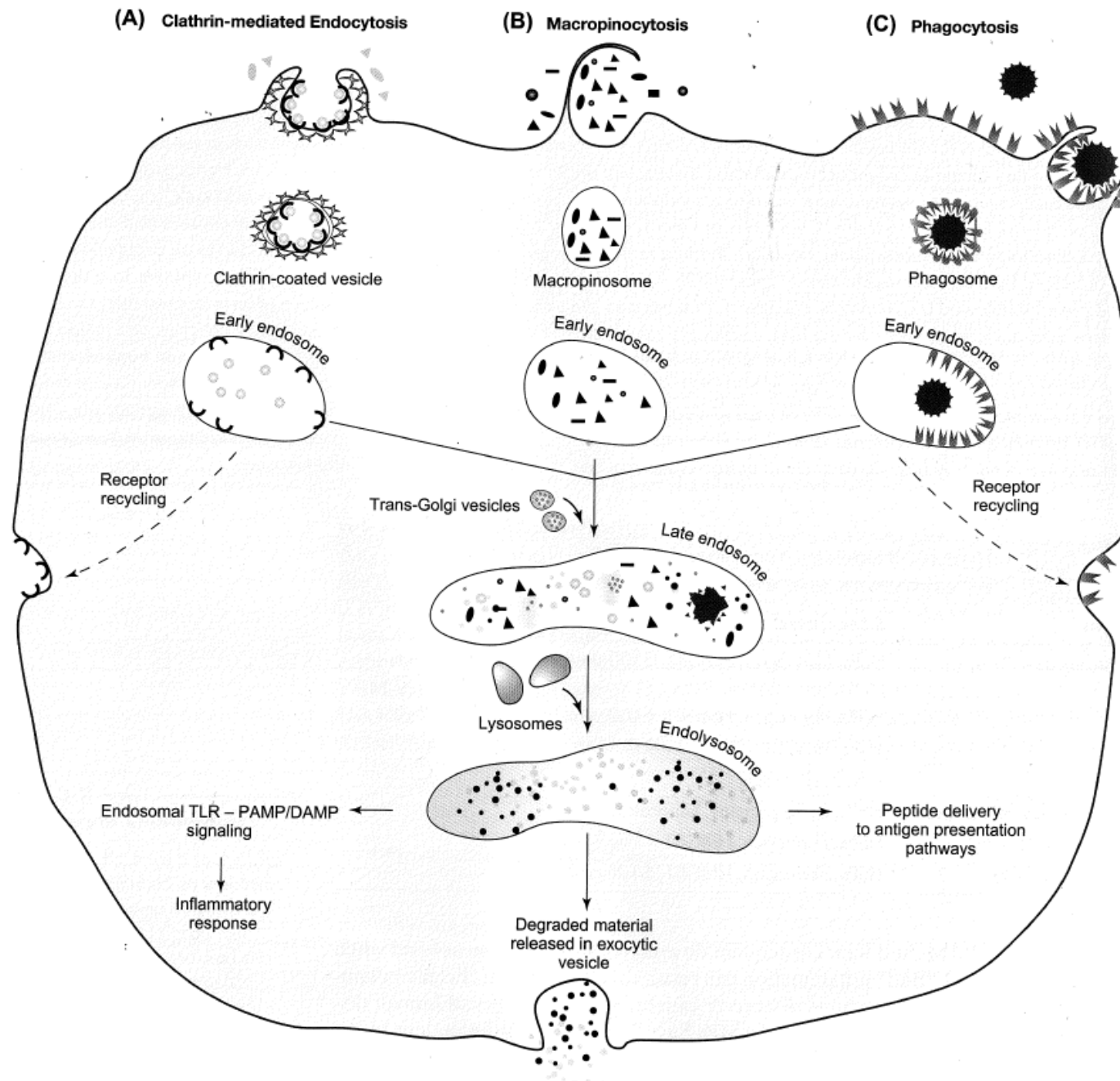
Medfödd immunitet

- Verkar snabbt (minuter - timmar)
- Lösliga mediatorer
 - Komplementsystemet
 - Akutfasproteiner
 - Interferoner
 - Lipidmetaboliter
- Celler
 - Vävnadsbundna
 - Makrofager, dendritiska celler och mastceller
 - Blodburna
 - **Neutrofiler**, monocyter, eosinofiler, basofiler, och NK celler

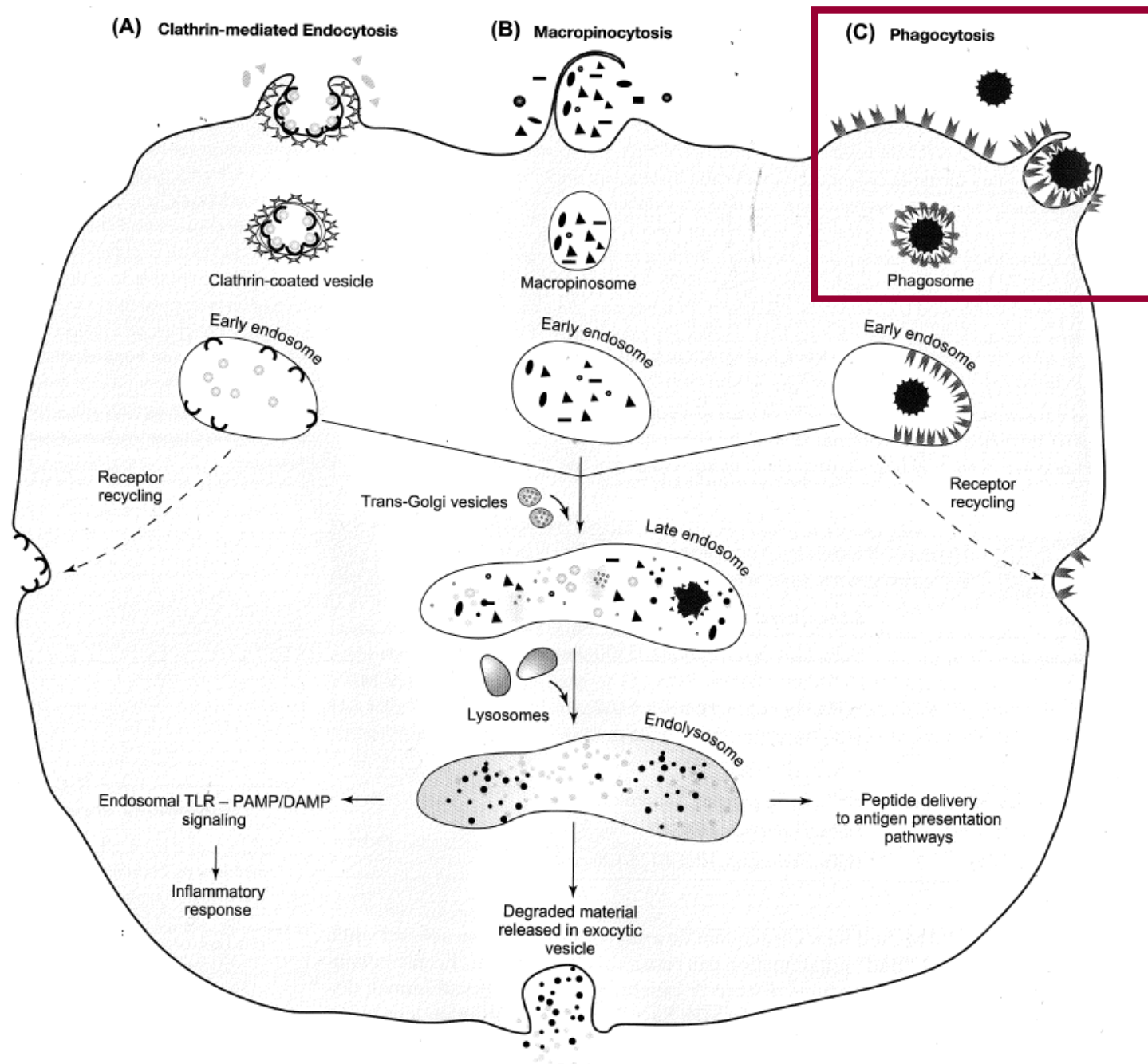
Rekrytering till vävnaden



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



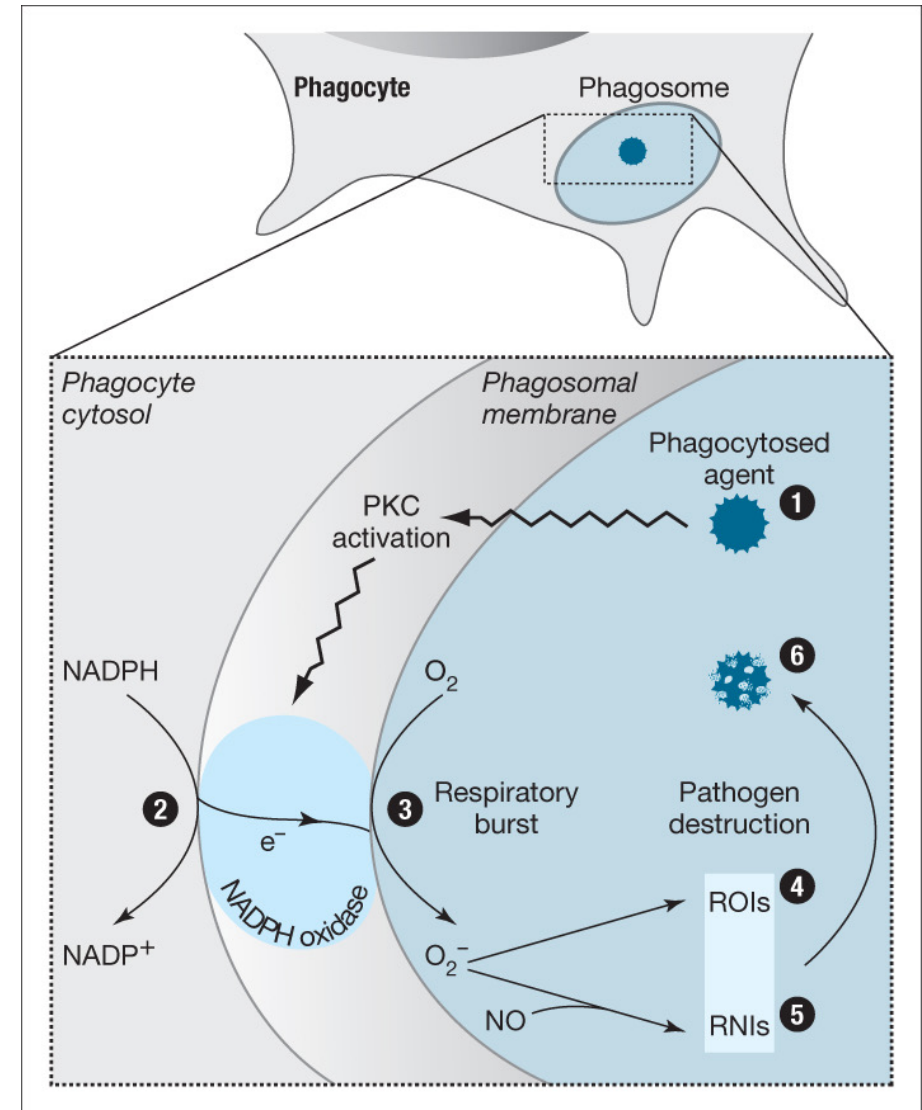
- **Endocytosis** - Upptag av antigen genom att innesluta material med sitt cellmembran



- **Endocytosis** - Upptag av antigen genom att innesluta material med sitt cellmembran

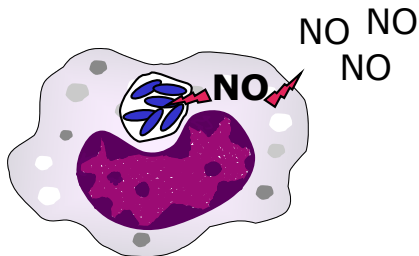
Fagosom

- Upptag av mikrober
- Fagocytiska celler
- Avdödning av mikroben
 - NADPH oxidaskomplex
 - Reaktiva syreradikaler
 - Inducerbar kväveoxidsyntas
 - Kväveoxid (NO)

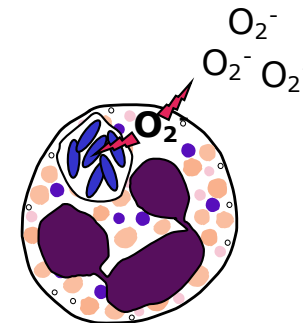


Makrofager - Neutrofiler

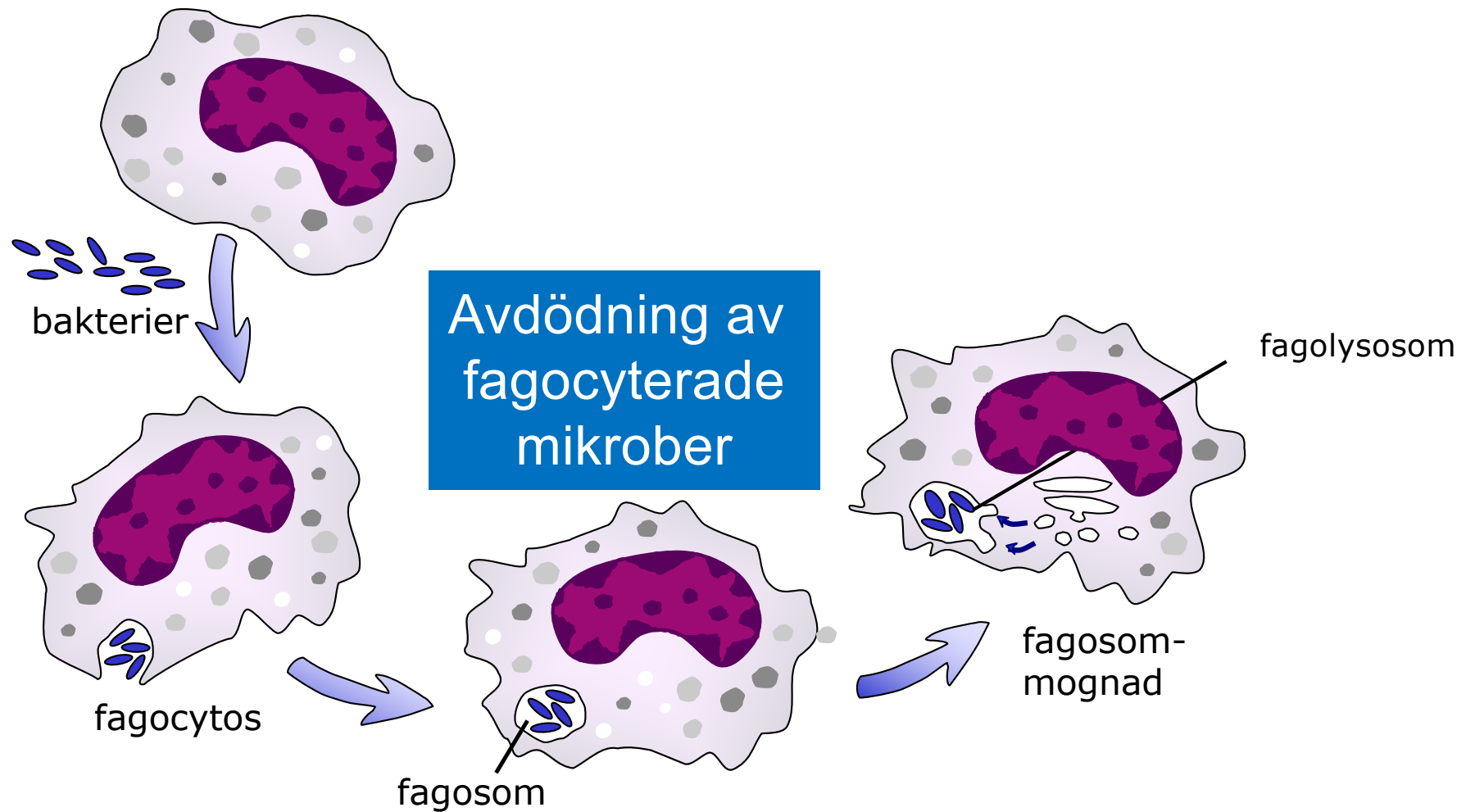
- Finns i vävnaden
- Långlivade
- Alarmerar genom utsöndring av cytokiner och kemokiner
- Fagocytiska
 - Kan överleva nedbrytning av bakterier
- Cirkulerar i blodet (utgör 45-70% av vita blodkroppar)
- Kortlivade (två dagar i blodet)
- Fagocytiska
 - Överlever ej nedbrytning av bakterier
 - Döda neutrofiler utgör en stor del av var



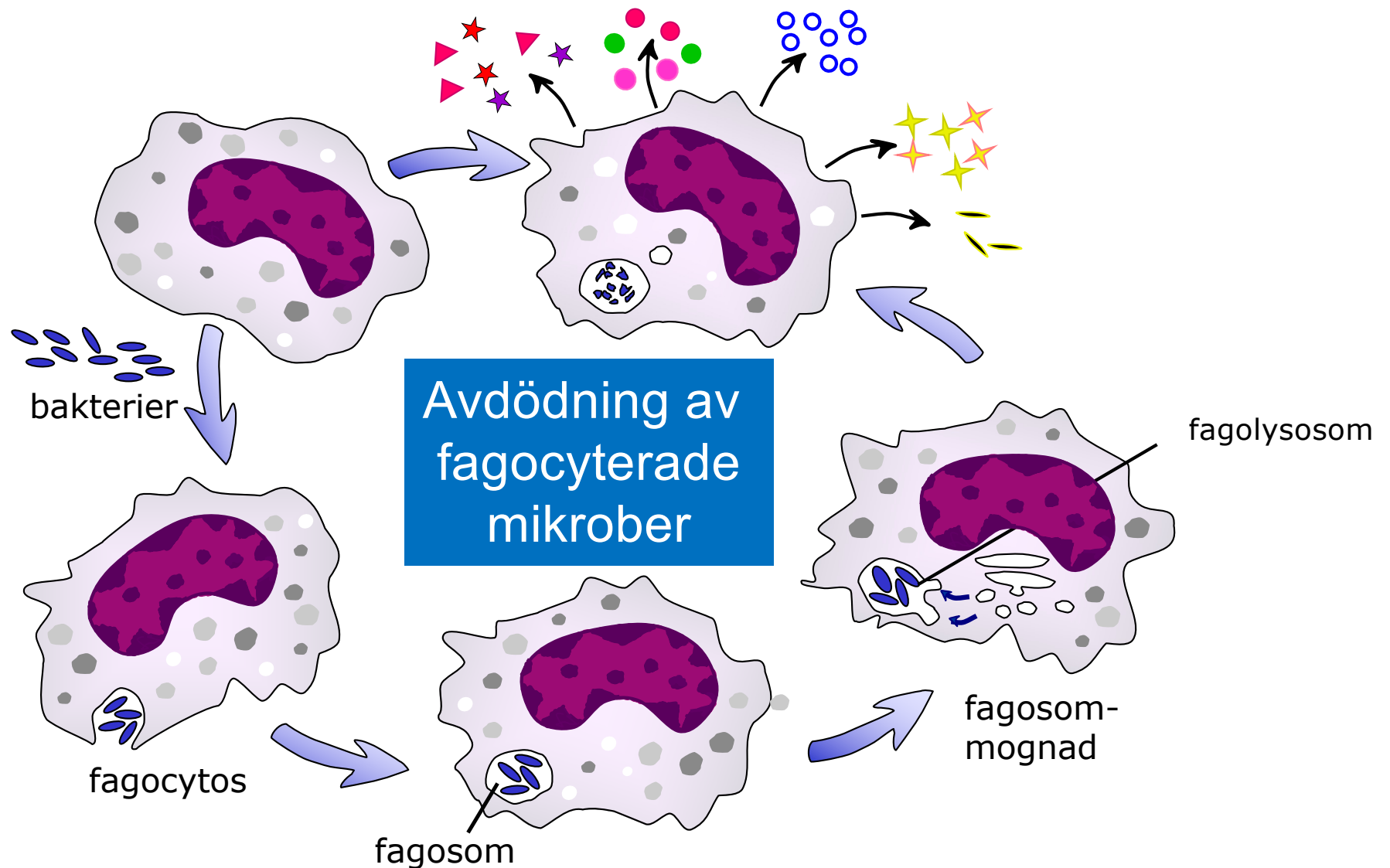
Kväveradikaler



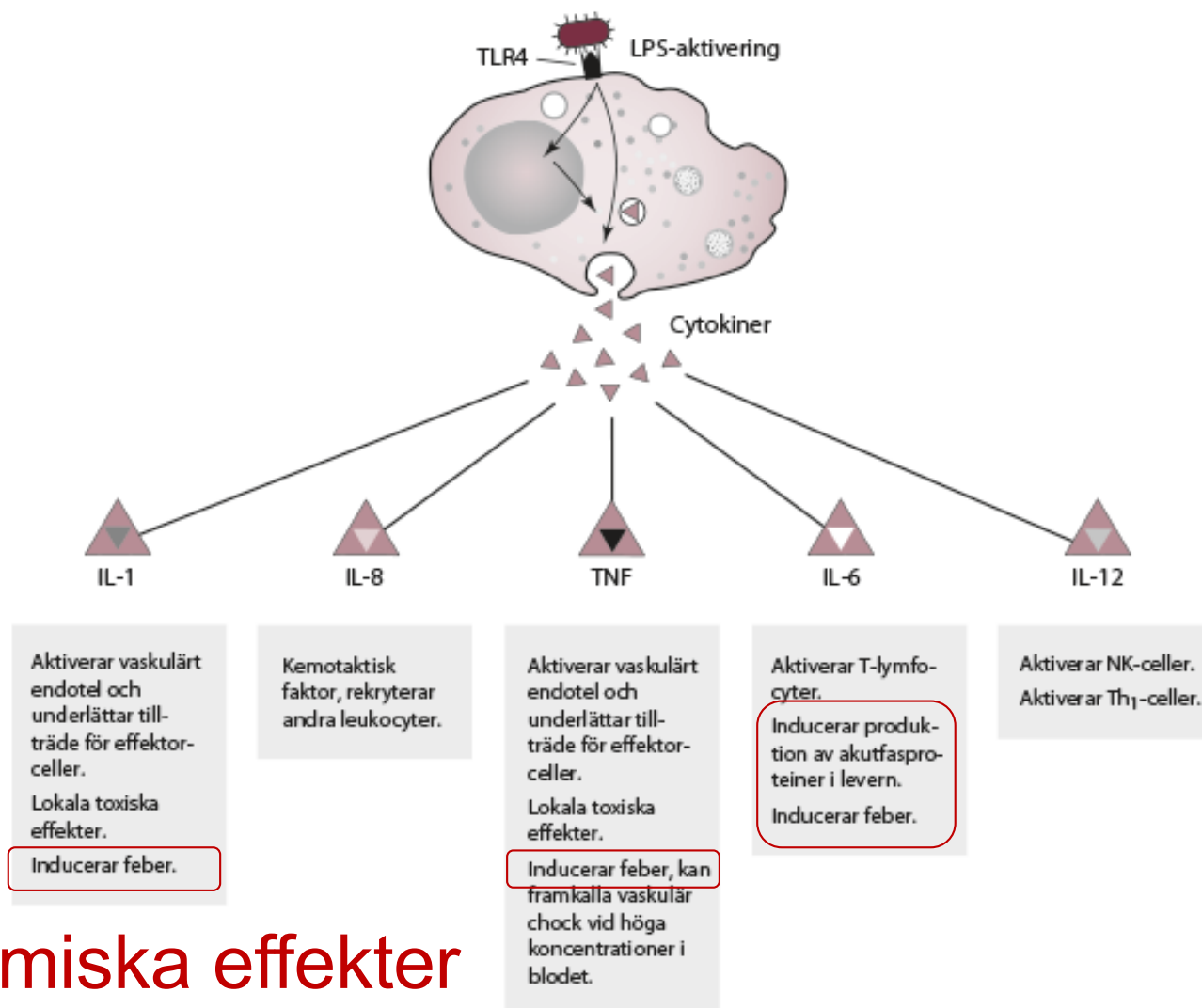
Syreradikaler



Utsöndring av proinflammatoriska cytokiner



Pro-inflammatoriska cytokiner produceras av aktiverade fagocyter



Systemiska effekter

Systemiska effekter av pro-inflammatoriska cytokiner

Feber

- Inhiberar tillväxt av mikrober (för hög kroppstemp. skadligt)

Medfödd immunitet

- Verkar snabbt (minuter - timmar)
- Lösliga mediatorer
 - Komplementsystemet
 - Akutfasproteiner
 - Interferoner
 - Lipidmetaboliter
- Celler
 - Vävnadsbundna
 - Makrofager, dendritiska celler och mastceller
 - Blodburna
 - Neutrofiler, eosinofiler, basofiler, monocytter och NK celler

Systemiska effekter av pro-inflammatoriska cytokiner

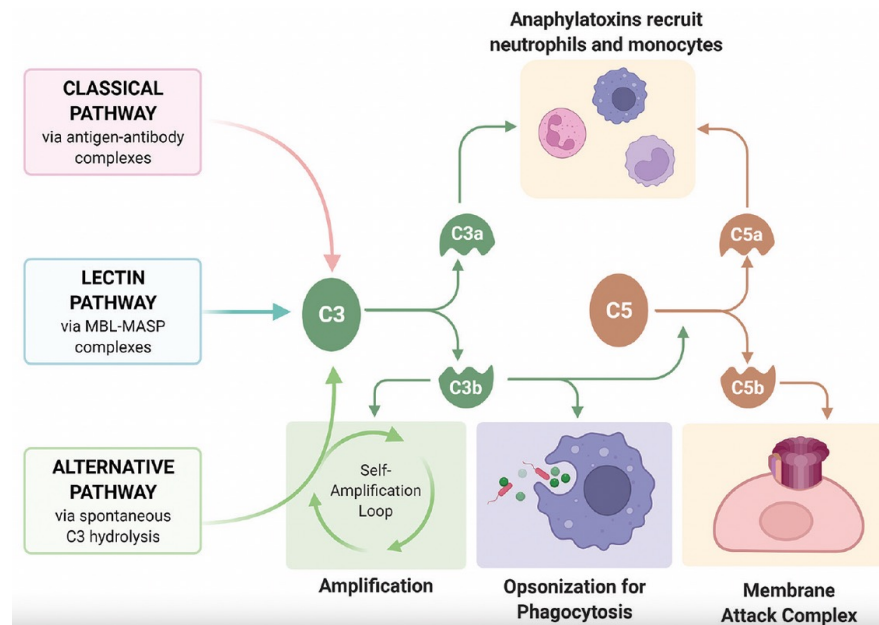
Feber

- Inhiberar tillväxt av mikrober (för hög kroppstemp. skadligt)

Frisättning av akutfasproteiner från hepatocyter

Binder till mikrob – aktivering av komplementsystemet

- Mannosbindande lektin (MBL) – lektinvägen
- C reaktivt protein (CRP) – klassiska vägen



Systemiska effekter av pro-inflammatoriska cytokiner

Feber

- Inhiberar tillväxt av mikrober (för hög kroppstemp. skadligt)

Frisättning av akutfasproteiner från hepatocyter

Binder till mikrob – aktivering av komplementsystemet

- Mannosbindande lektin (MBL) – lektinvägen
- C reaktivt protein (CRP) – klassiska vägen

CRP mäts på kliniken för att påvisa akutfasreaktioner



Systemiska effekter av pro-inflammatoriska cytokiner

Feber

- Inhiberar tillväxt av mikrober (för hög kroppstemp. skadligt)

Frisättning av akutfasproteiner från hepatocyter

Binder till mikrob – aktivering av komplementsystemet

- Mannosbindande lektin (MBL) – lektinvägen
- C reaktivt protein (CRP) – klassiska vägen

CRP mäts på kliniken för att påvisa akutfasreaktioner

Överreaktion

Blodförgiftning - PAMPs/mikrober i blodbanan - sepsis

- Systemiskt $\text{TNF}\alpha$

Sänkt blodtryck – systemisk vasodilation och permeabilitetsökning

Kan vara ett livshotande tillstånd

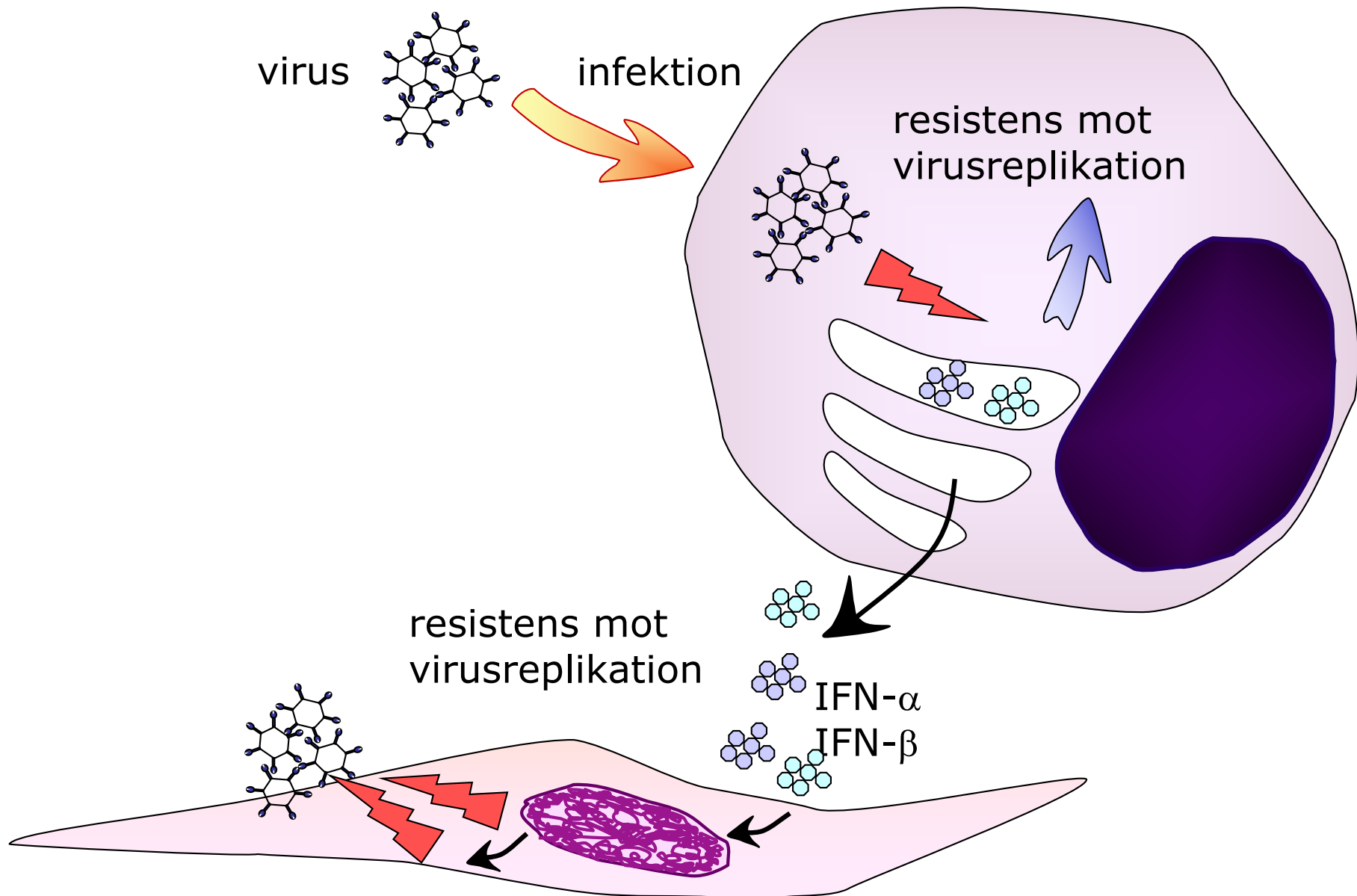
Medfödd immunitet

- Verkar snabbt (minuter - timmar)
- Lösliga mediatorer
 - Komplementsystemet
 - Akutfasproteiner
 - Interferoner
 - Lipidmetaboliter
- Celler
 - Vävnadsbundna
 - Makrofager, dendritiska celler och mastceller
 - Blodburna
 - Neutrofiler, eosinofiler, basofiler, monocyter och NK celler

Typ I interferon (IFN α och β)

- Cytokin som utsöndras vid virusinfektioner
 - Förhindrar viral replikation i alla celler
 - Ökar uttrycket av MHC-I (HLA) molekyler
- Utsöndras av
 - Låga nivåer av alla celler som infekteras
 - Höga nivåer (upp till 1000 ggr mer) av celler i det medfödda immunsvaret som uttrycker TLR3,7,8 eller 9 (känner igen DNA/RNA)

Typ 1 Interferoner – skydd mot virusinfektion



Medfödd immunitet

- Verkar snabbt (minuter - timmar)
- Lösliga mediatorer
 - Komplementsystemet
 - Akutfasproteiner
 - Interferoner
 - Lipidmetaboliter
- Celler
 - Vävnadsbundna
 - Makrofager, dendritiska celler och mastceller
 - Blodburna
 - Neutrofiler, eosinofiler, basofiler, monocytter och NK celler

Lipidmetaboliter viktiga för inflammationsprocessen

Lipidmetaboliter - Eikosanoider

Bildas från lipider i cellmembranet katalyseras av enzymerna COX och LOX

Exempel på eikosanoider

- Prostaglandiner

 - Kärl dilatation – ökat/långsammare blodflöde

 - Potentierar smärtreceptorer

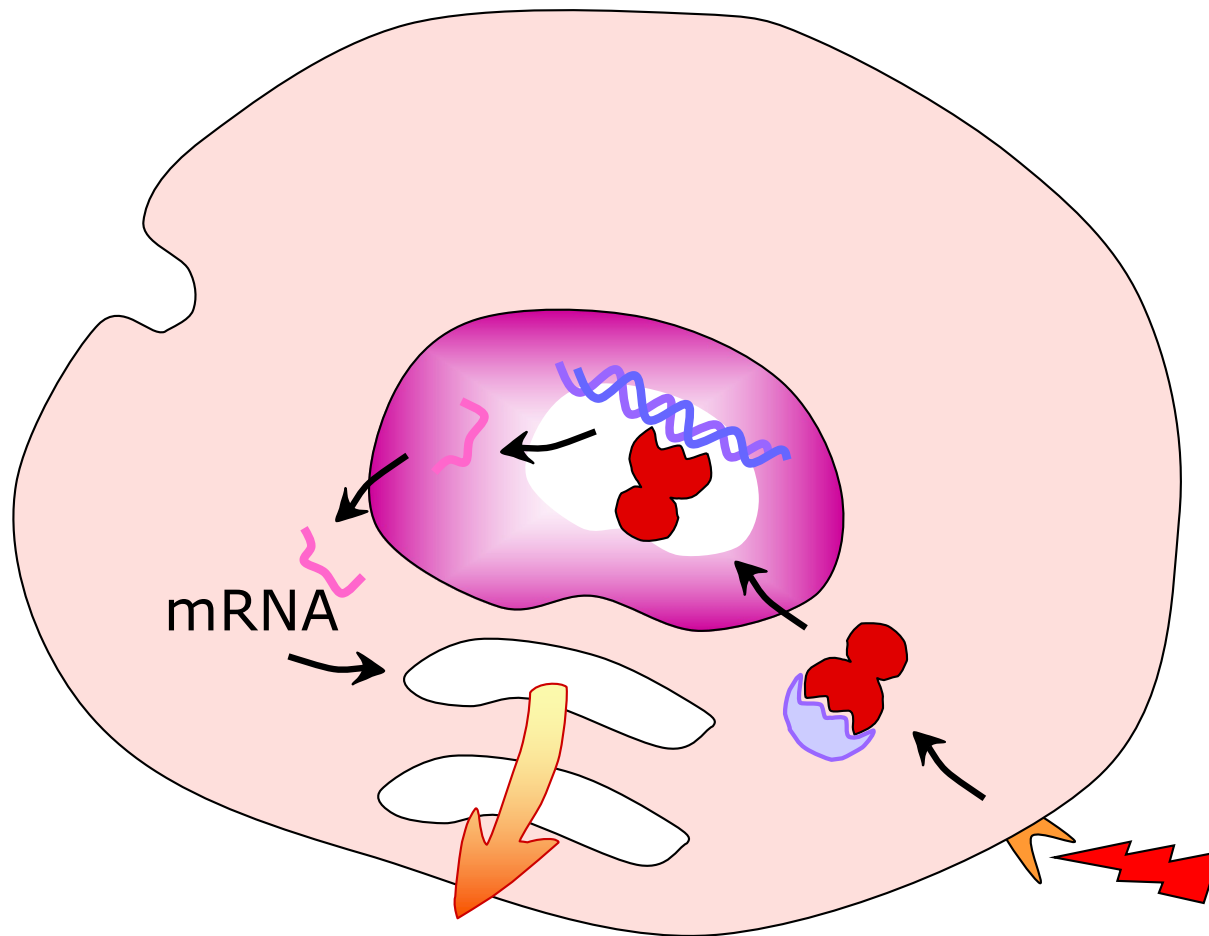
- Tromboxaner

 - Stimulerar blodproppsbildningen – minskar spridning av mikrober

- Leukotriener

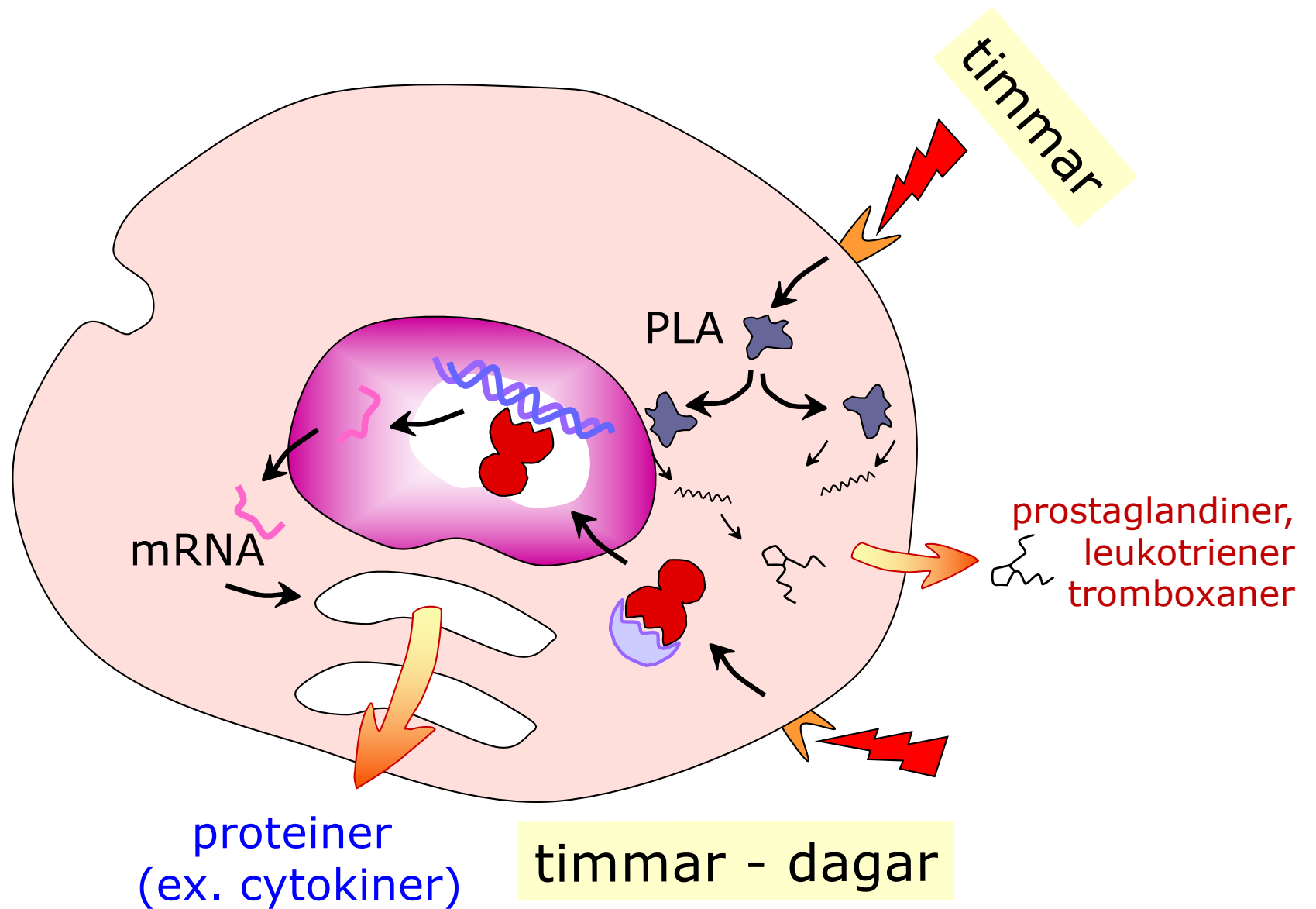
 - Attraherar och aktiverar neutrofiler

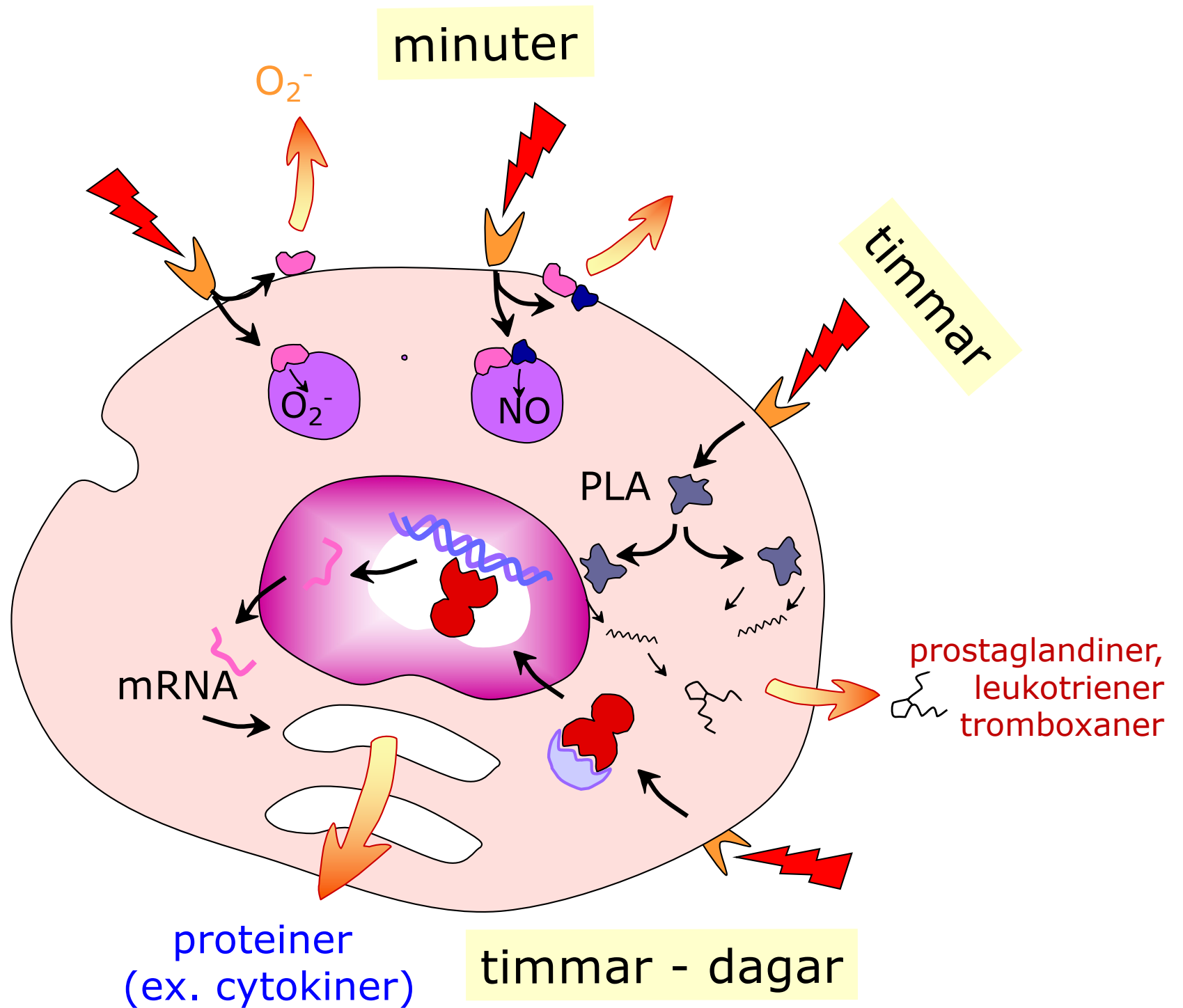
Kan nedreglas mha NSAID

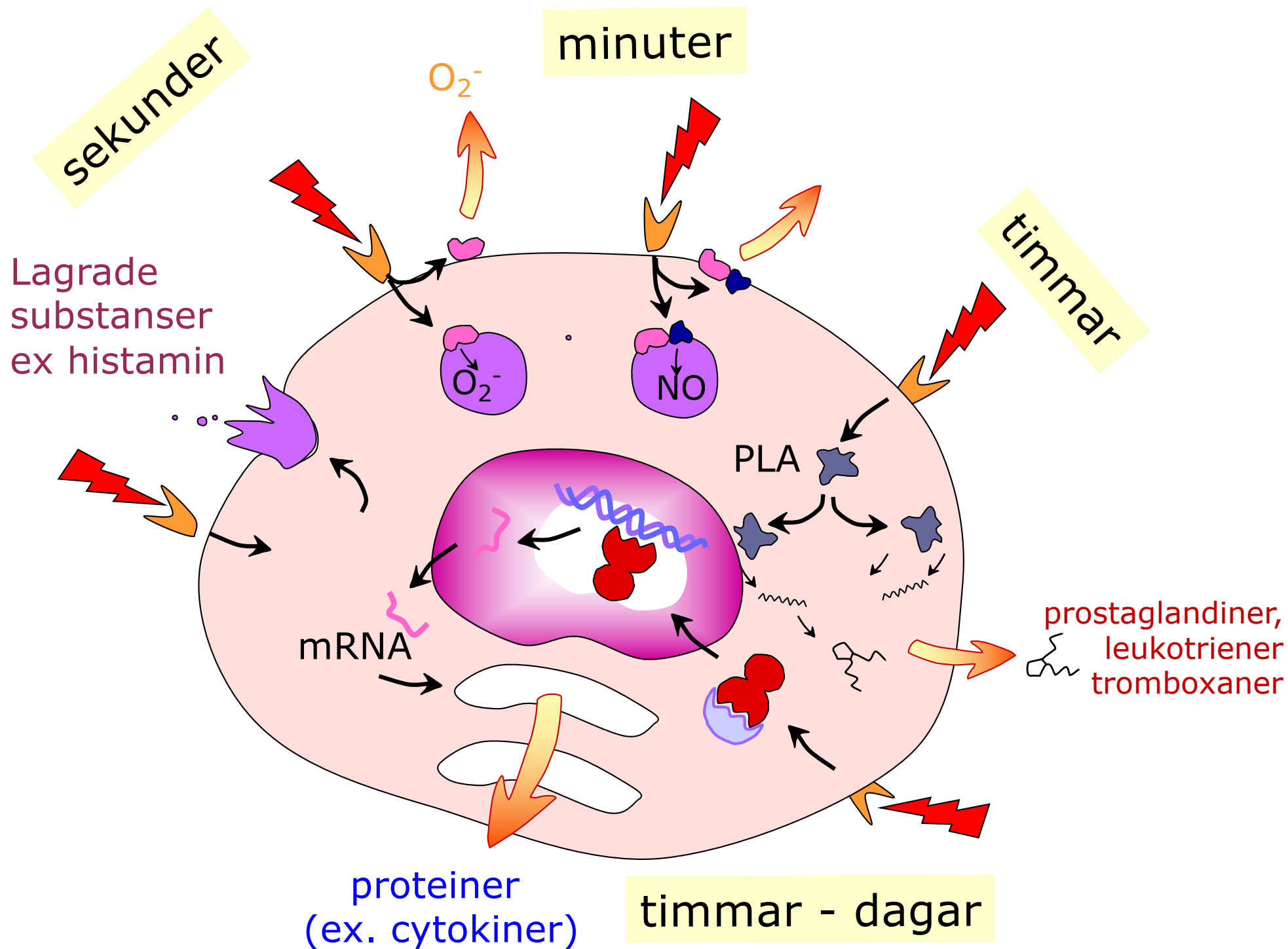


protein
(ex. cytokin)

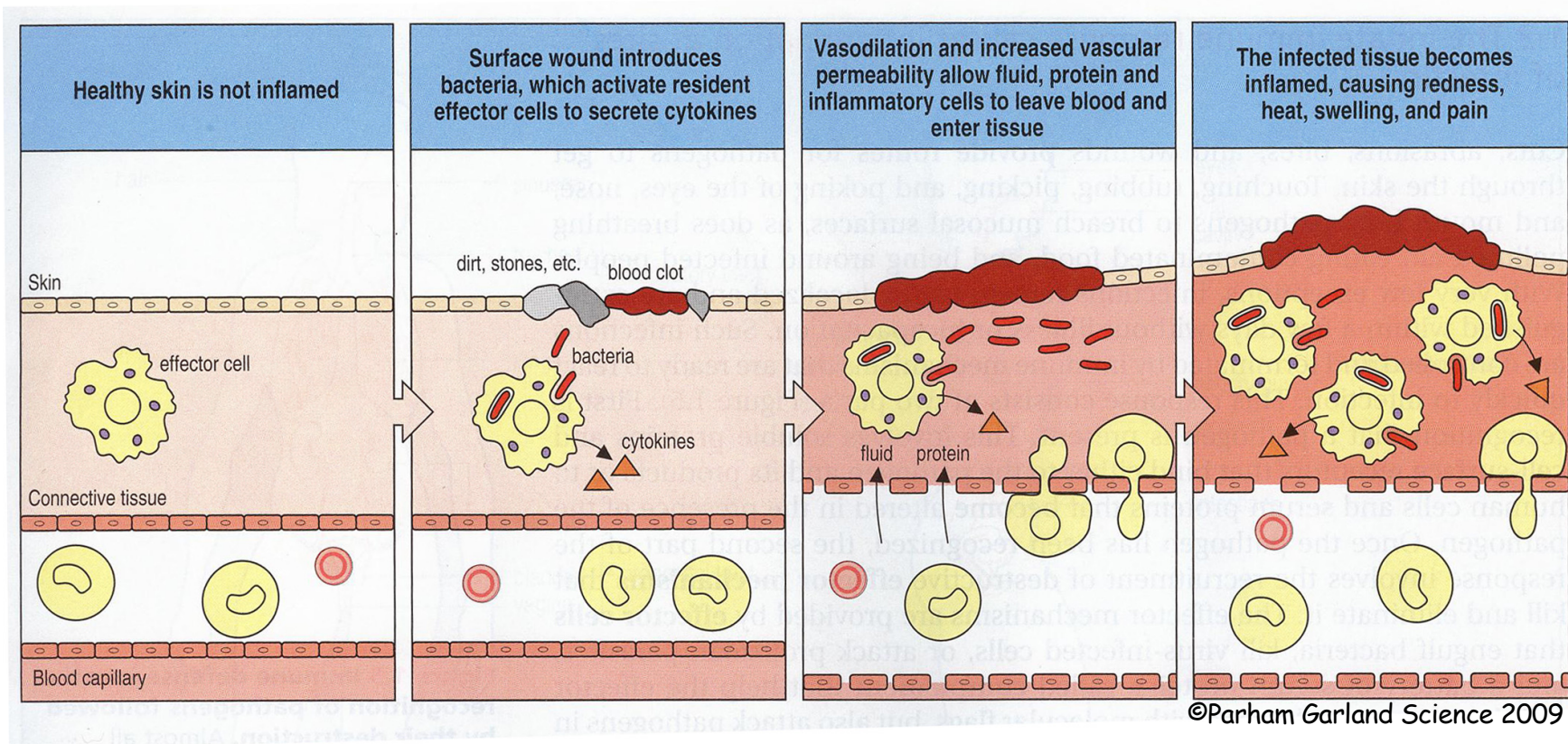
timmar - dagar







Lokal inflammation

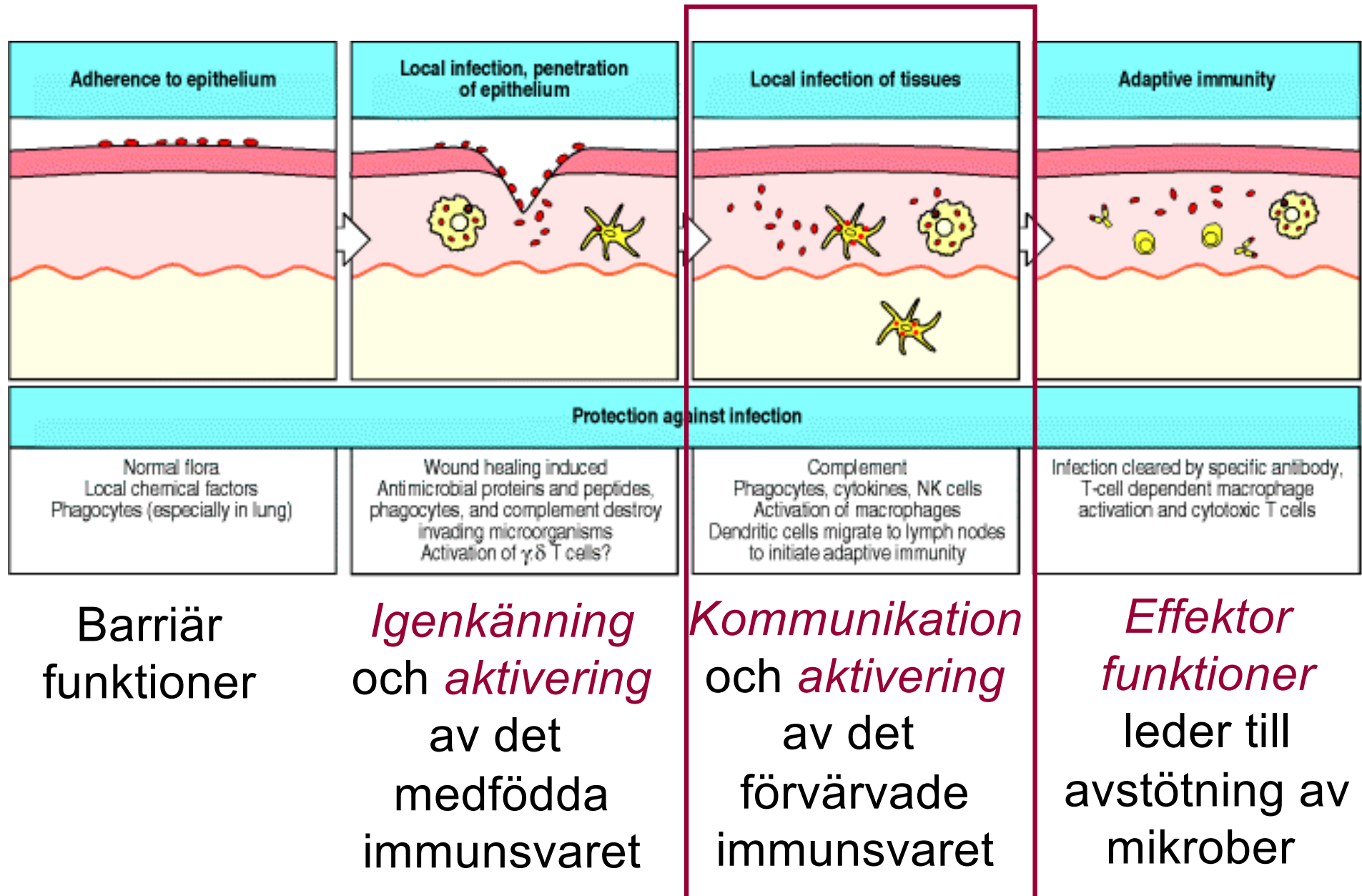


- Ökad lokal genomblödning
- Ökad genomsläpplighet hos blodkärl
- Rekrytering av celler från blodbanan
- Rodnad, smärta, svullnad och värme

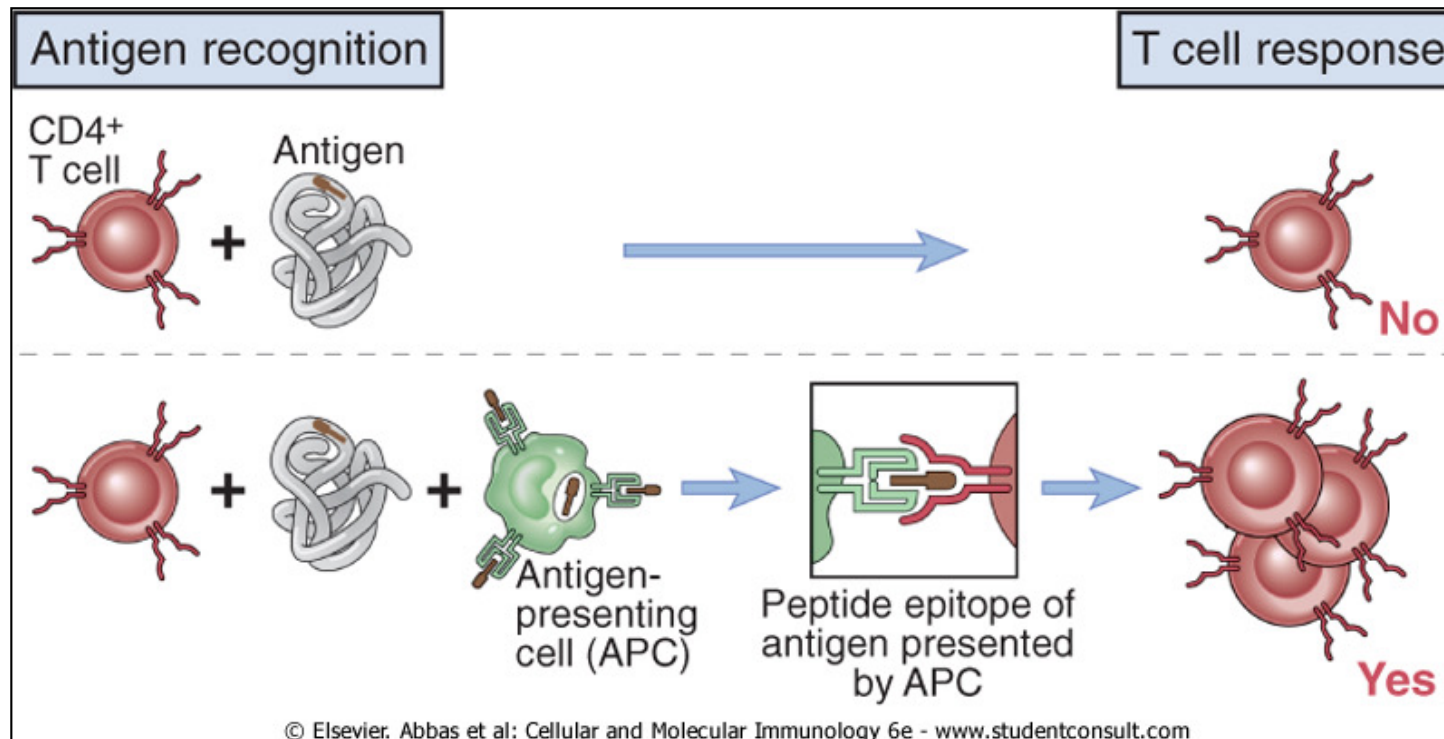
Medfödd immunitet

- Skapa en lokal inflammation
 - Minska spridning av mikroben
 - Måste ske fort då mikrober delar sig och sprider sig snabbt
 - Mikrober har dock funnit vägar att undvika det medfödda immunsvaret
- Aktivera det förvärvade immunsvaret
 - Cellmedierade – T lymfocyter (T celler)
 - Humoral – B lymfocyter (B celler)

Stadier i ett immunsvär



Hur känner T celler igen mikrober?

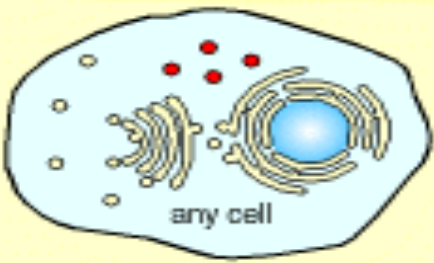
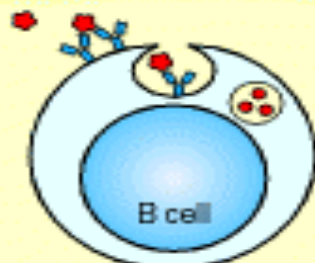


- T celler känner inte igen hela mikrober/antigen utan peptider från dessa
- Peptiderna måste presenteras på ytan av andra celler
- Antigen presenterande celler (APC) bryter ned mikrober till peptider
- APC uppvisar peptiderna bundna till MHC-molekyler (kallas HLA – humant)
- Genom bindning till MHC + peptid till T cells receptor (TCR) kan T cellen aktiveras

Antigen presentation

- Sker med hjälp av MHC-molekyler
- MHC-I molekyler uppvisar peptider från antigen som finns intracellulärt – CD8⁺ cytotoxiska T celler
- MHC-II molekyler uppvisar peptider från antigen som har tagits upp extracellulärt – CD4⁺ T hjälpar celler

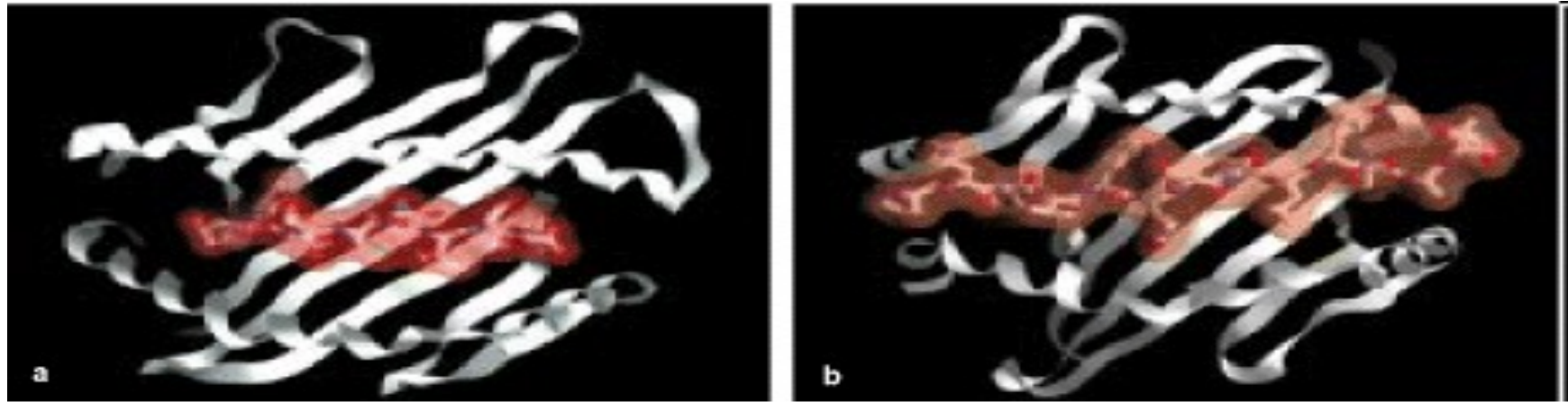
Antigenpresentation till olika T celler – varför?

	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
			
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	CD8 T cells	CD4 T cells	CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Hur presenteras peptider på MHC
molekyler?

Vad är det egentligen T cellens
receptor ser?

MHC + peptid



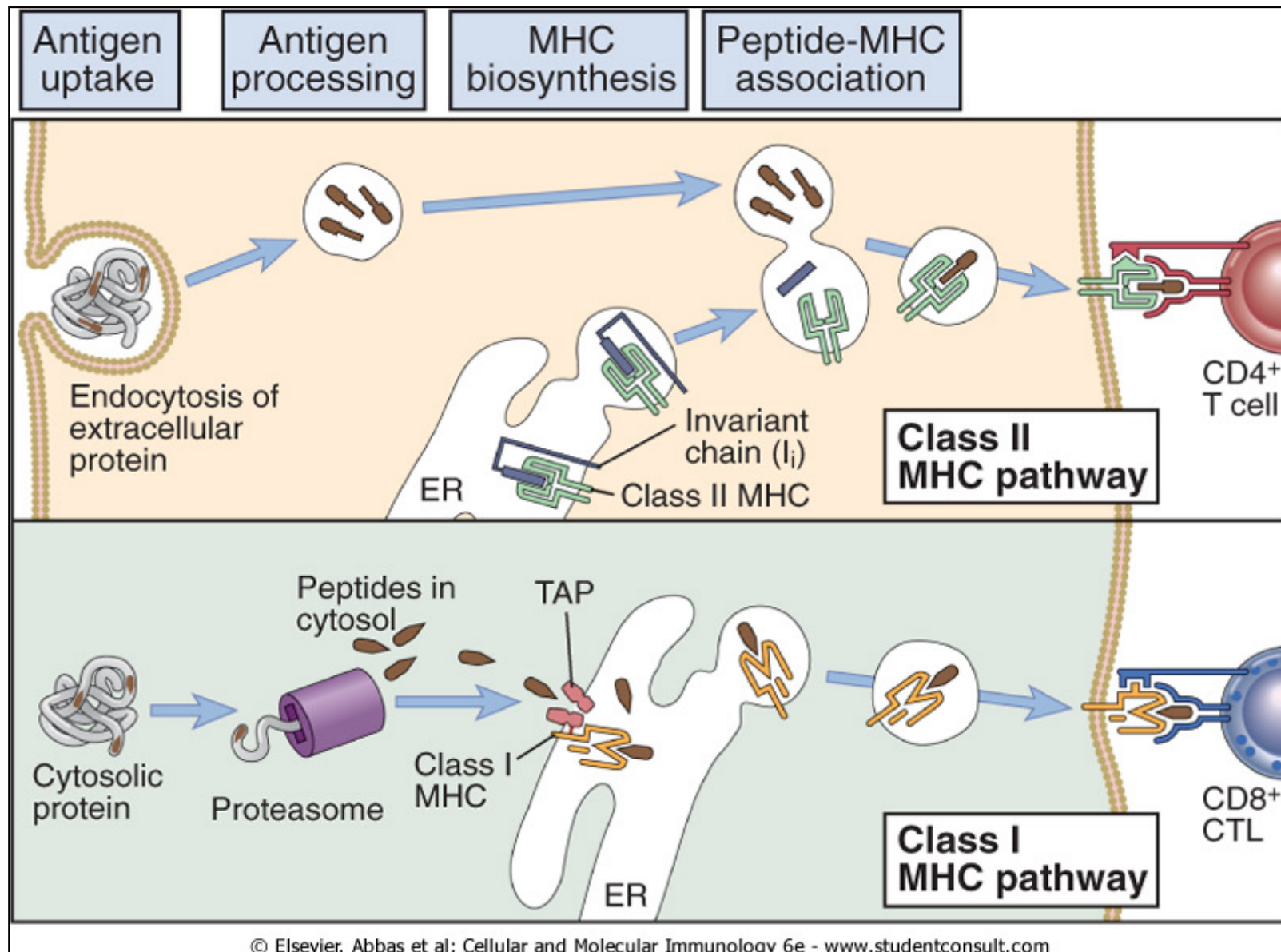
”som en varmkorv med bröd”

Nobelpriset i fysiologi och medicin 1996

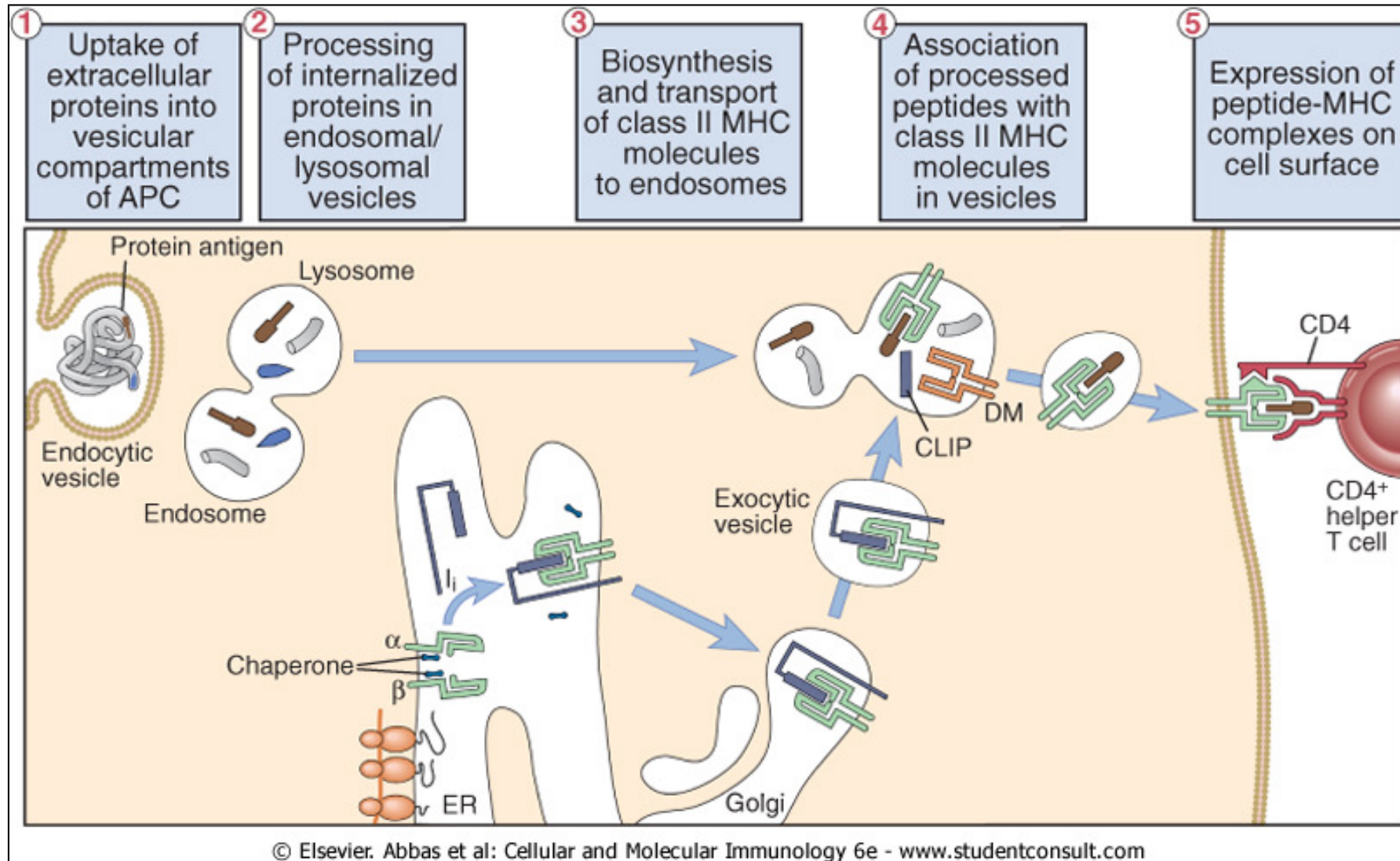


Hur genereras peptider från
antigen och hur laddas de på
MHC-I och MHC-II?

“Antigenprocessning och presentation”

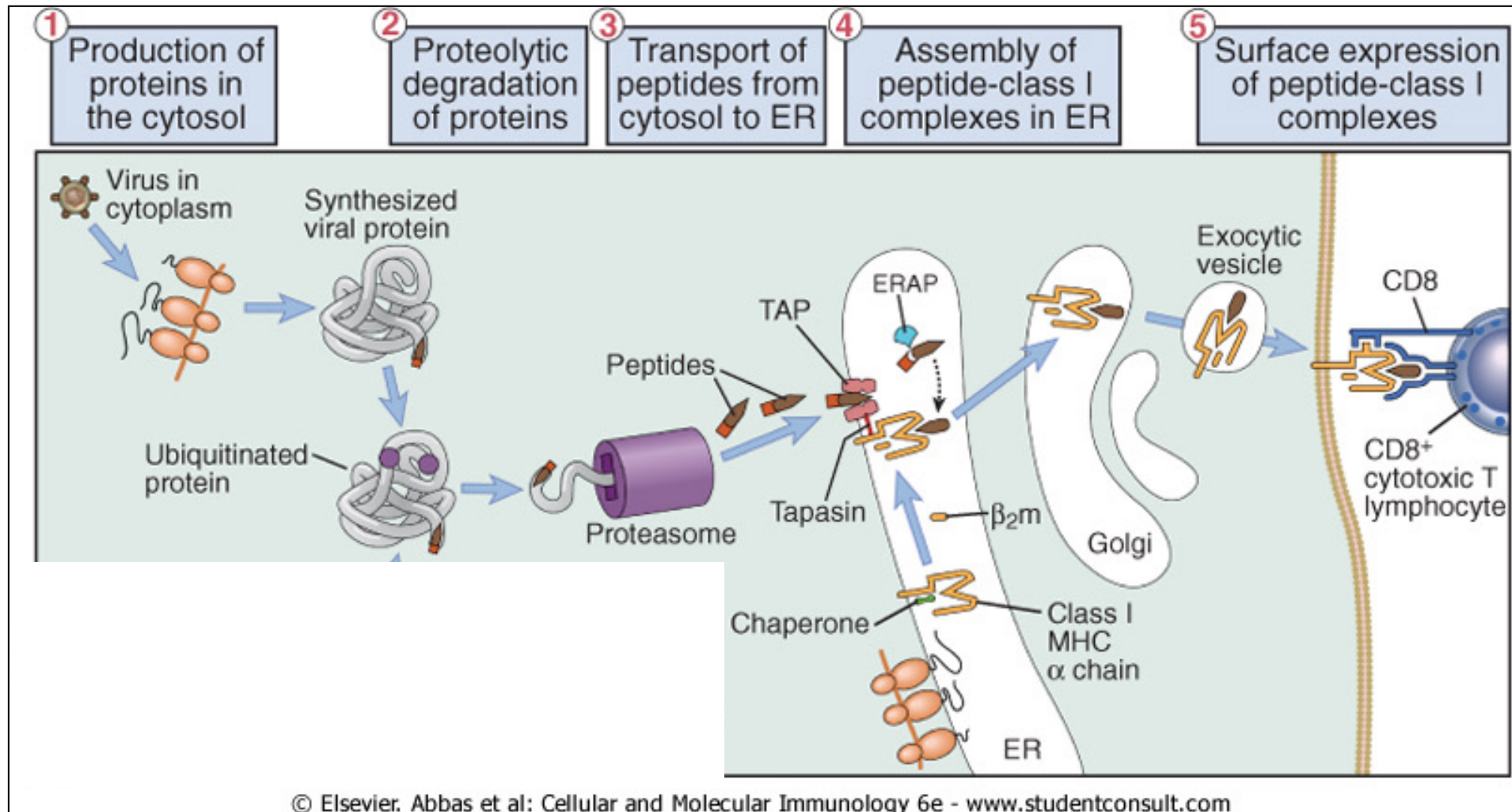


Hur laddas MHC-II med peptid?



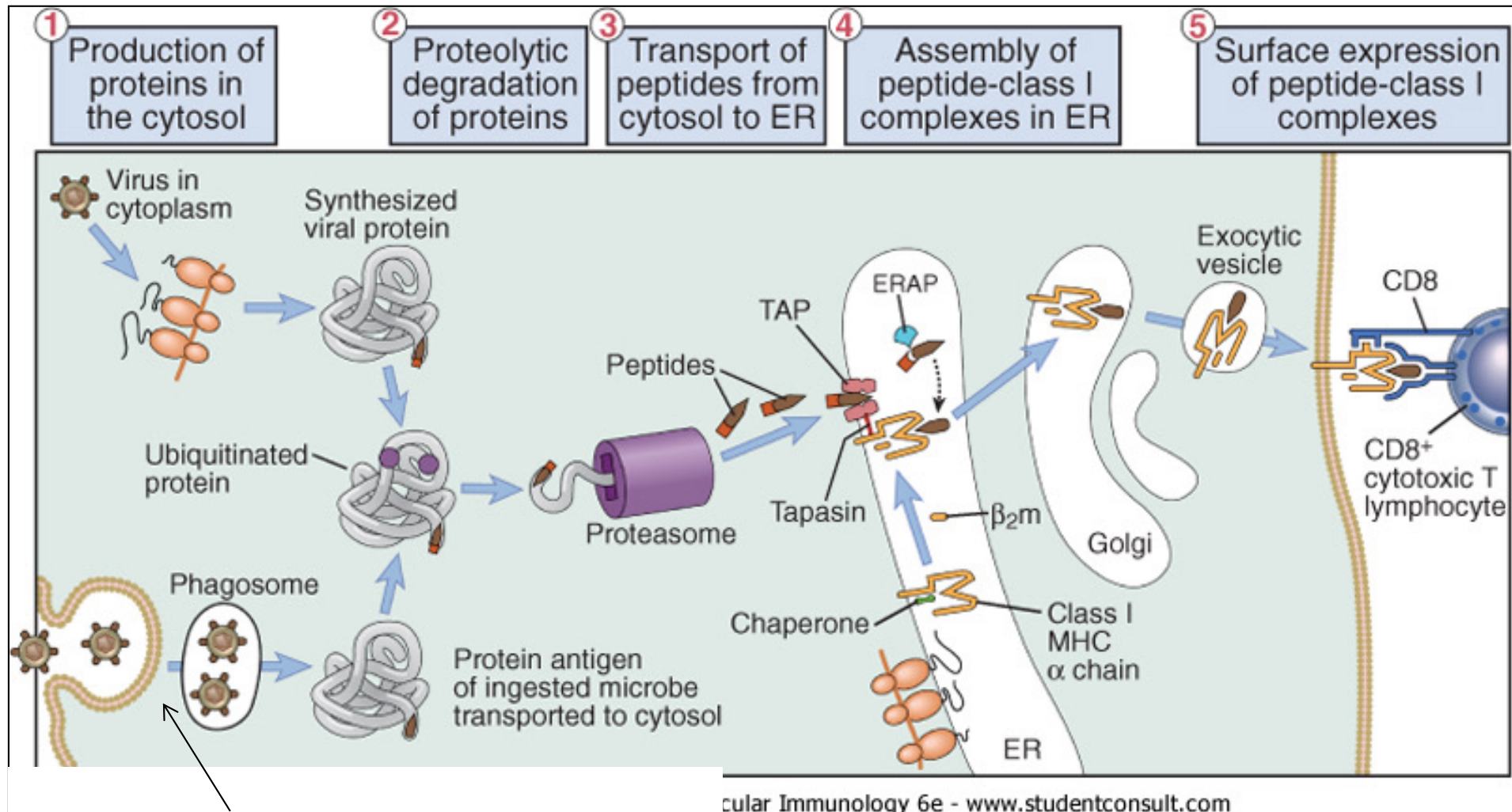
Invariant chain och DM

Hur laddas MHC-I med peptid?



Proteasomen och TAP (Transporter associated with antigen processing)

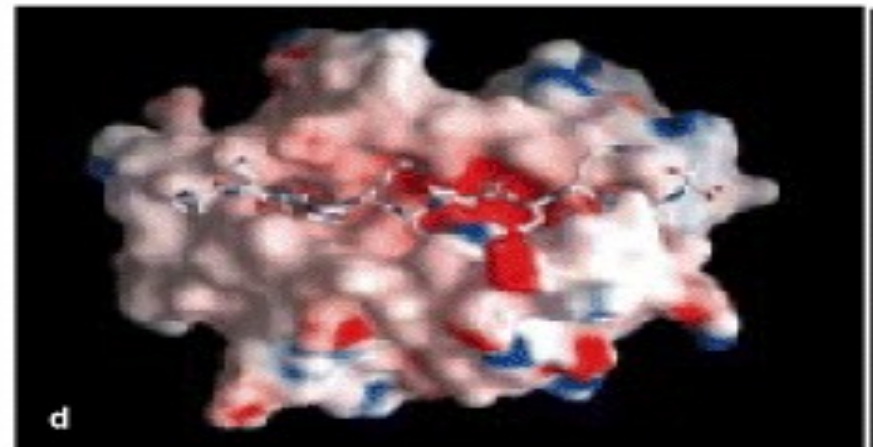
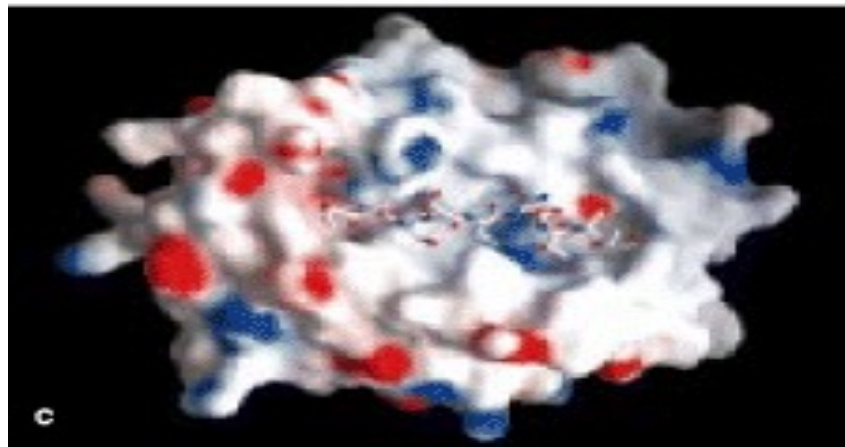
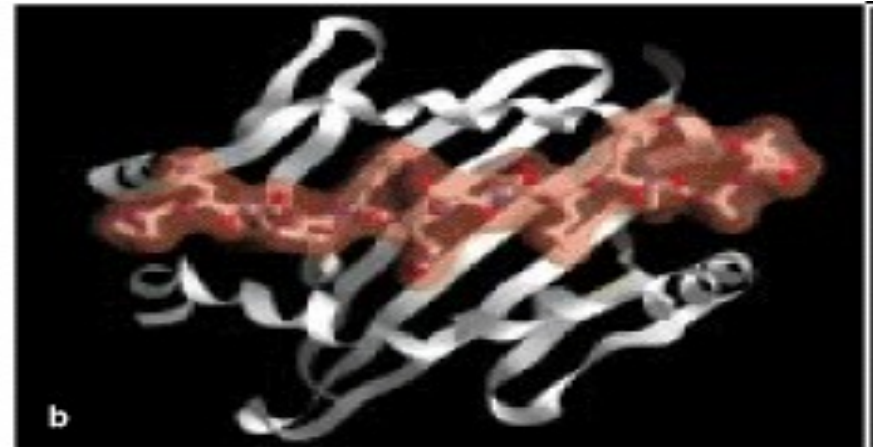
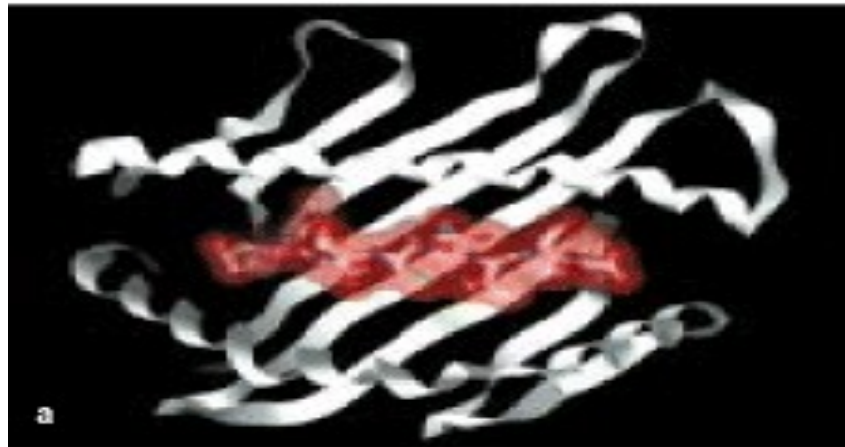
Hur laddas MHC-I med peptid?



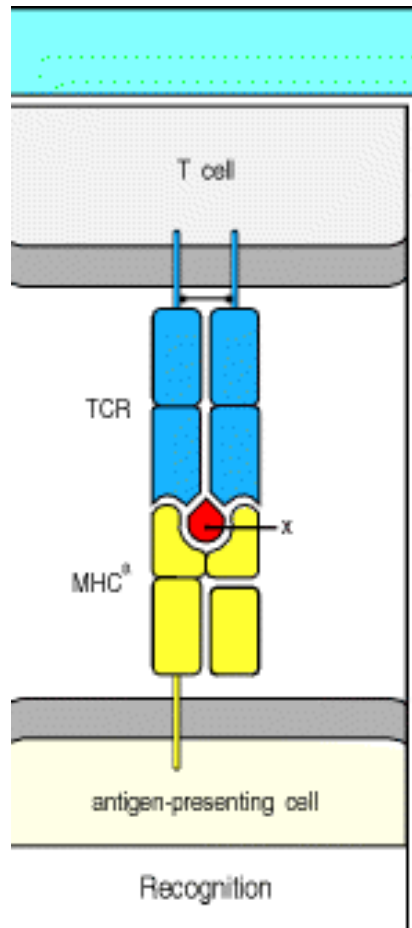
Crosspresentation

Vad binder T cells
receptorn till?

MHC + peptid



TCR binder till peptid **och** MHC



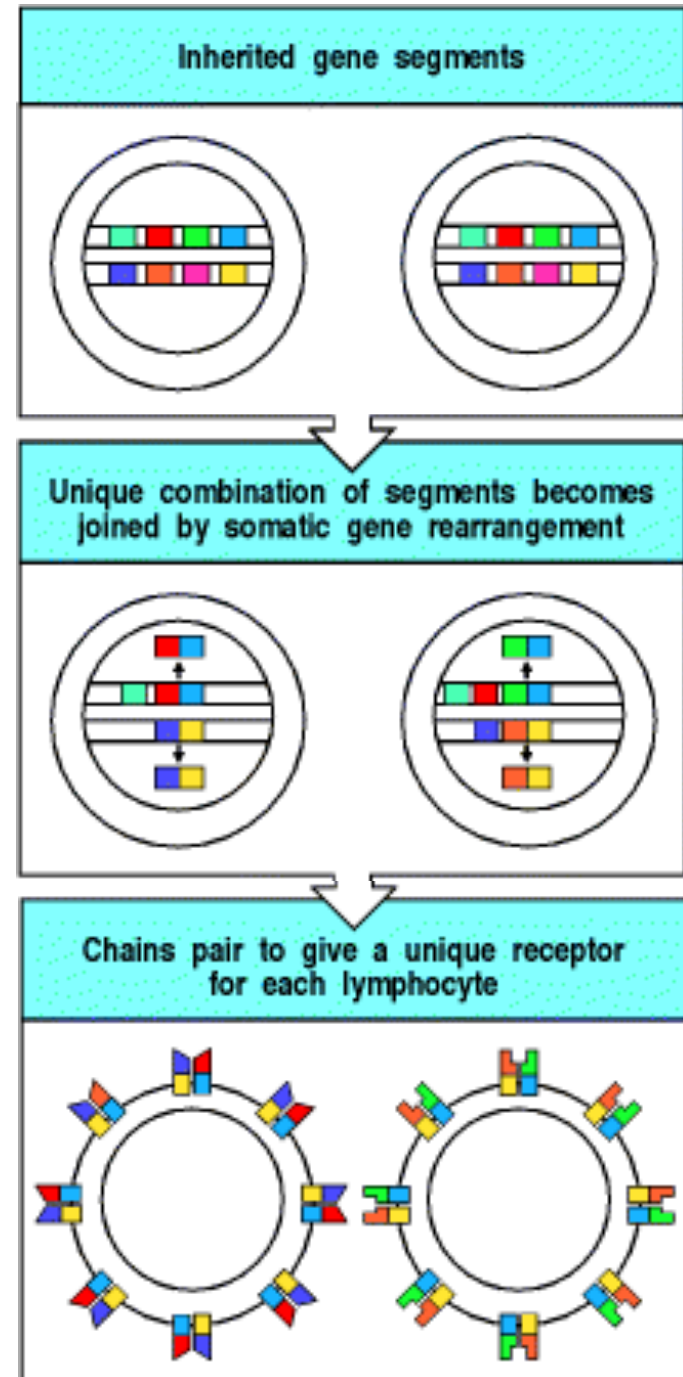
- Varje individ uttrycker fler än en variant av MHC molekyler på ytan av en cell
- Miljontals olika T cells receptorer i en individ
- En T cell uttrycker dock bara en variant av T cells receptor

Bildning av T cellers antigenreceptorer

De specifika antigenreceptorerna kodas av olika gensegment.

Gensegmenten omkombineras i **tymus (T-celler)**.

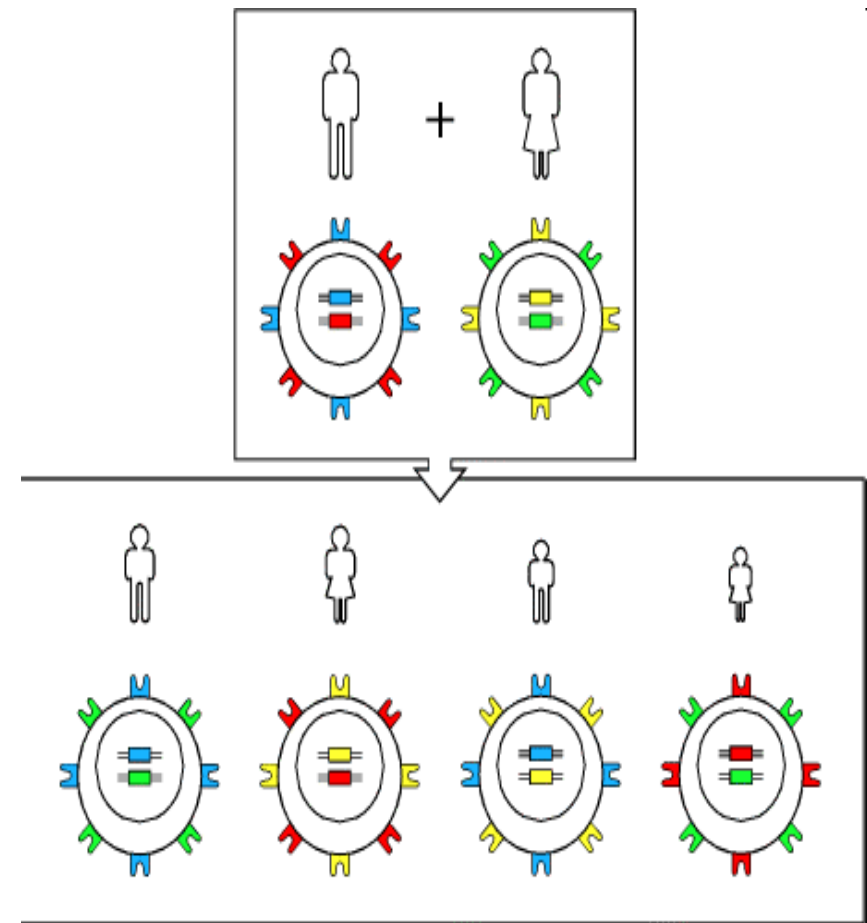
Olika delar av receptorerna paras ihop till en unik receptor hos varje cell.



Diversitet hos MHC-
uppsättningen skapas **ej**
genom omkombinering av
gensegment

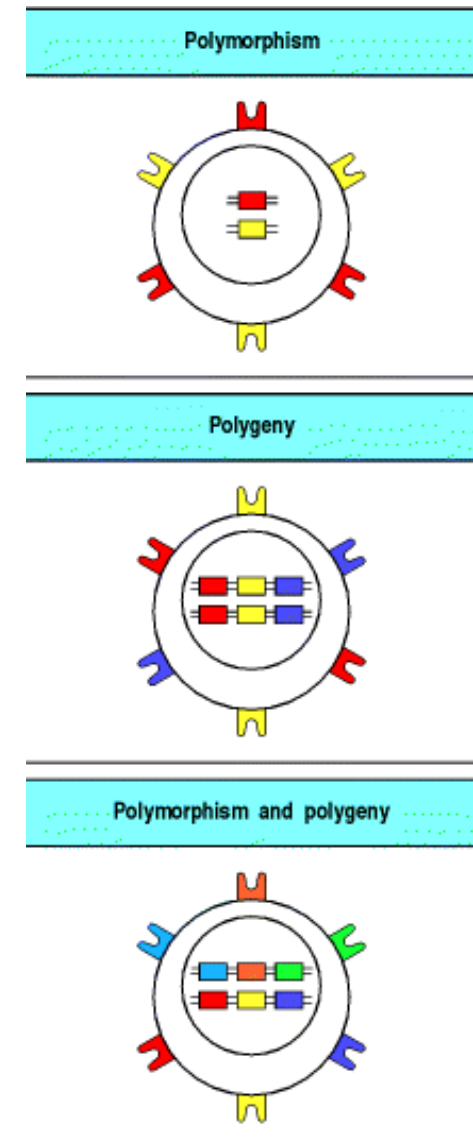
"Co-dominant expression" av gener

- Genom selektion kan det uppstå olika former av samma gen inom en art - **polymorfism**
- Båda allelerna av genen uttrycks – **co-dominant expression**
- 25% chans att syskon uttrycker identisk uppsättning av gener i detta locus - ökad diveristet



Vår uppsättning av MHC molekyler?

- Ärvs från föräldrar
- "Co dominant expression"
- Människor har tre gensegment som kodar för MHC-I som kan binda peptider (HLA-A, -B eller -C)
- Människor har tre gensegment som kodar för MHC-II som kan binda peptider (HLA-DP, -DQ eller -DR)
- **Polygenisk** - flera gener med samma funktion
- Kombinationen av polygeni och polymorfism leder till en stor variabilitet mellan individer
- Kan som mest uttryck sex olika MHC-I och MHC-II molekyler som kan binda peptider



Varför är denna MHC
diversitet viktigt?

Räcker det inte med en
uppsättning av MHC-molekyler?

Kan uppvisa fler peptider

- Alla peptider binder inte till en MHC-molekyl
- Flera gener för MHC-molekyler ökar chansen att peptider från olika mikrober kan presenteras till T celler
- Skapar dock problem vid transplantationer då MHC molekyler är de viktigaste avstötningsreaktioner

MHC-I

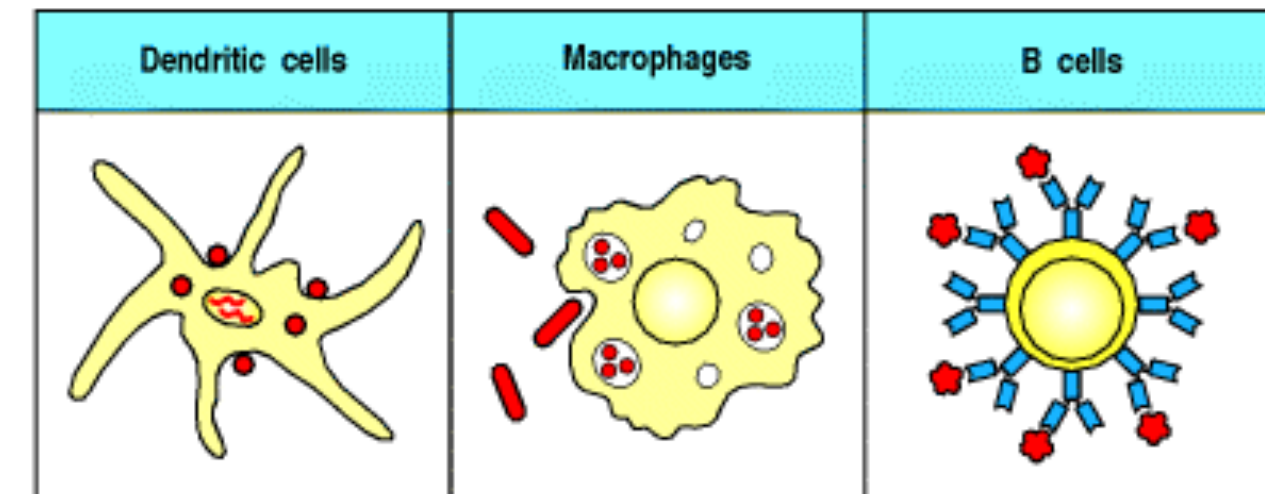
- Presenterar peptider från intracellulära antigen
- Peptider laddas på MHC-I molekyler i ER
- MHC-I+peptid känns igen av CD8⁺ cytotoxiska T celler
- Viktigt för bekämpning av intracellulära patogener
- Alla celler med kärna har MHC-I på ytan

MHC-II

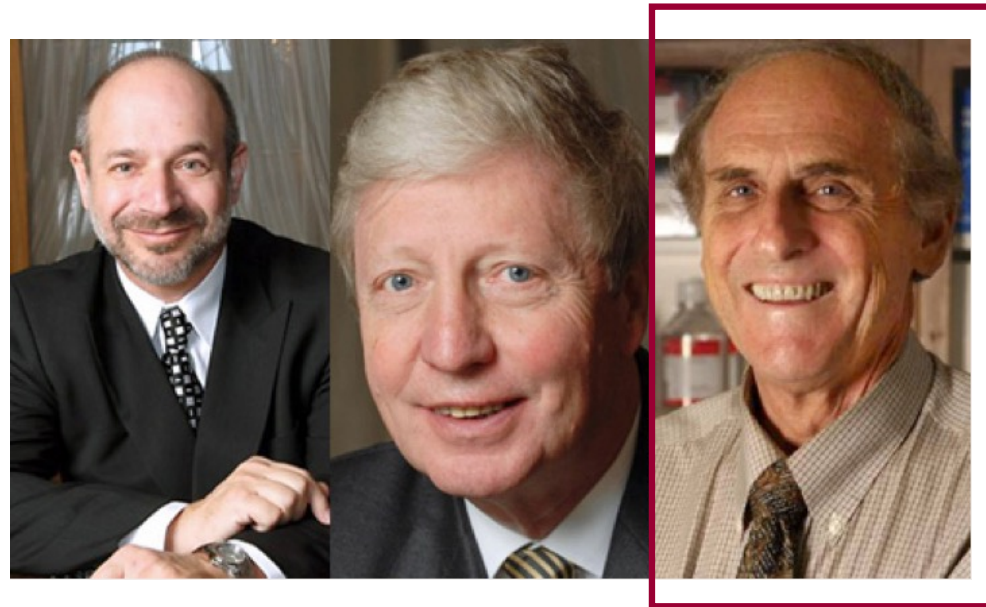
- Presenterar peptider från extracellulära antigen
- Peptider laddas på MHC-II molekyler i endosmer
- MHC-II+peptid känns igen av CD4⁺ T hjälpar celler
- Viktigt för bekämpning av extracellulära patogener
- Framförallt antigen-presenterande celler har MHC-II på ytan

Antigenpresenterande celler

- Makrofager
 - Antigen tas upp genom fagocytos
- B celler
 - Antigen tas upp genom receptor medierad endocytos
 - Upptaget sker med ytbundna antikroppar
- Dendritiska celler (DC)
 - Antigen tas upp genom pinocytos
 - Antigen tas upp genom fagocytos



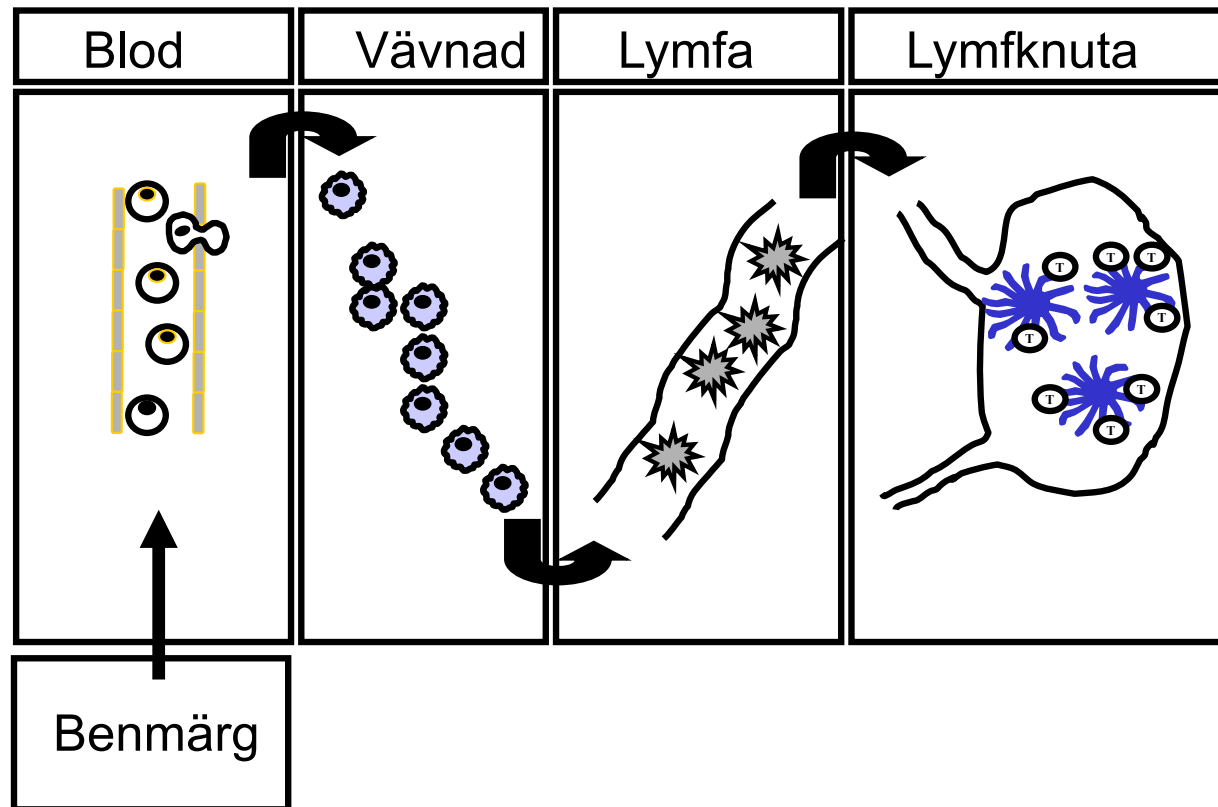
Nobelpriset i fysiologi och medicin 2011



Dendritiska celler

- Finns i alla vävnader
 - perifera och lymfoida
- Fungerar som spejare
 - information till T celler i lymfknutan

En dendritisk cells vandring



Vad aktiverar och får en
dendritisk cell att bege sig till
lymfknutan?

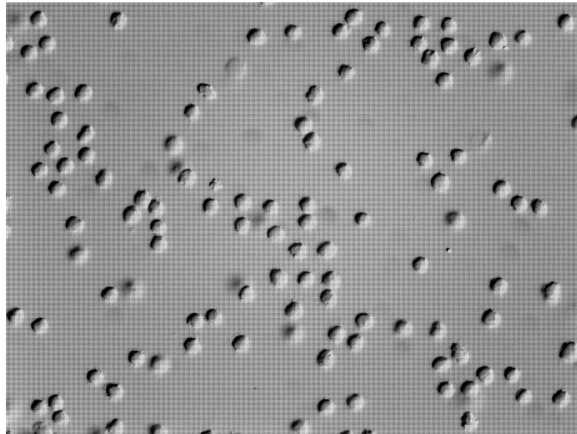
Inbindning av PAMP till PRRs

Aktivering av dendritiska celler (DC)

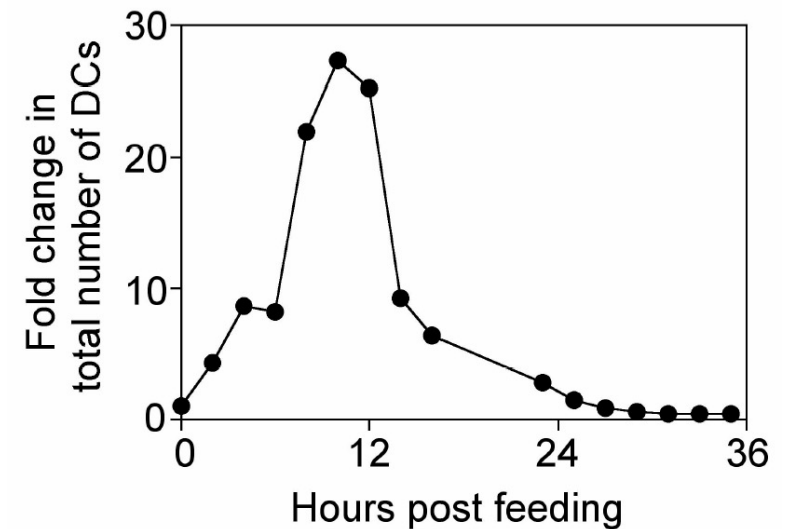
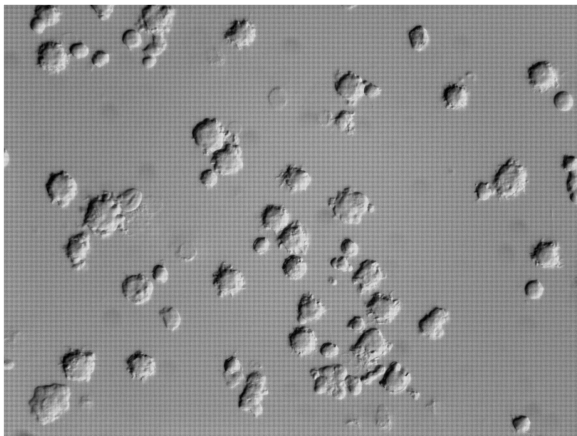
- Ändrat uttryck av kemokinreceptorer – ökad migration till lymfknutan

Kannulering av afferent lymfkärl efter mikrobiellt stimulus

Kontroll

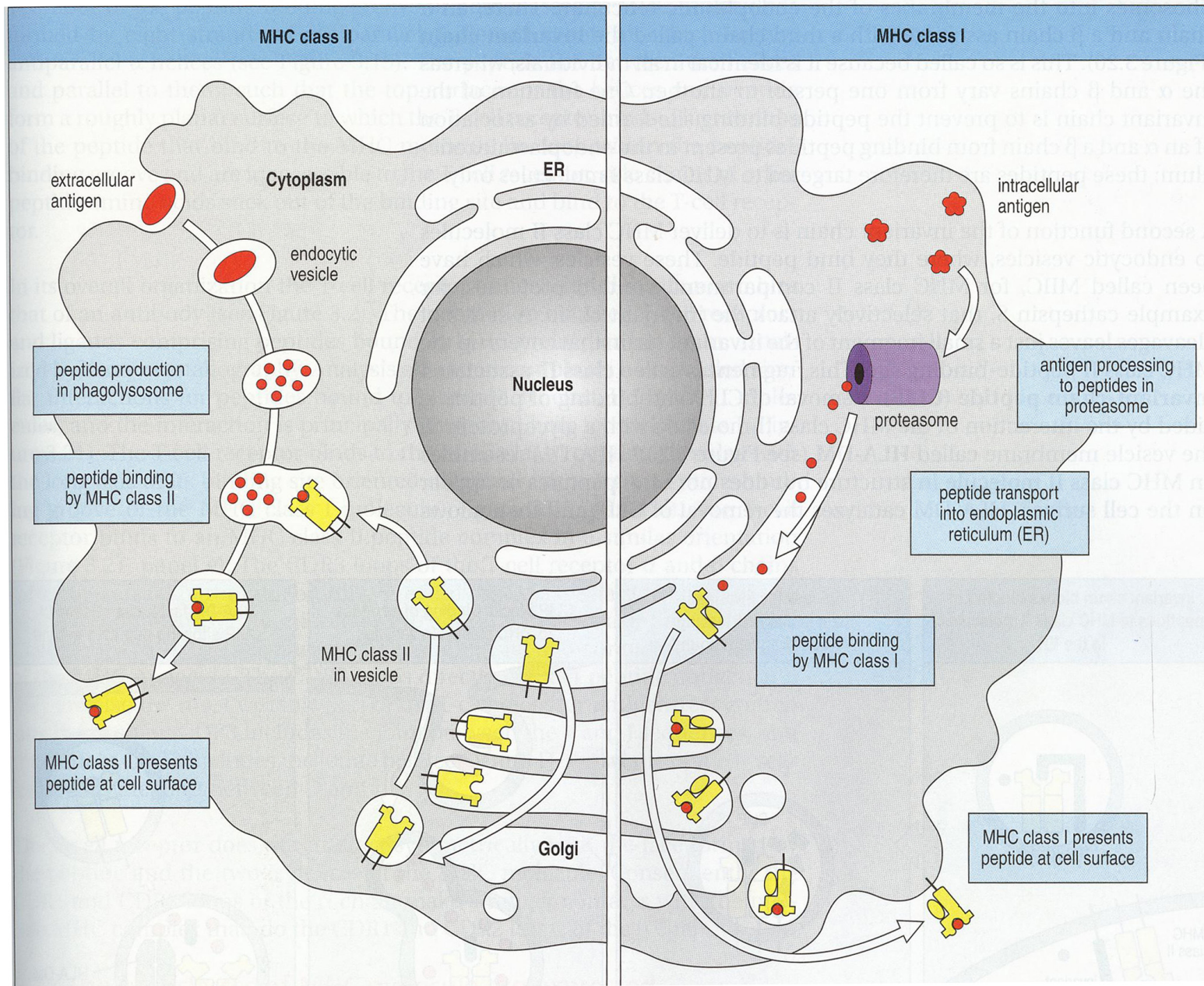


Stimulus



Aktivering av dendritiska celler (DC)

- Ändrat uttryck av kemokinreceptorer – ökad migration till lymfknutan
- **Nedreglering av antigenprocessning** – har träffat på en mikrob behöver ej ta upp mer



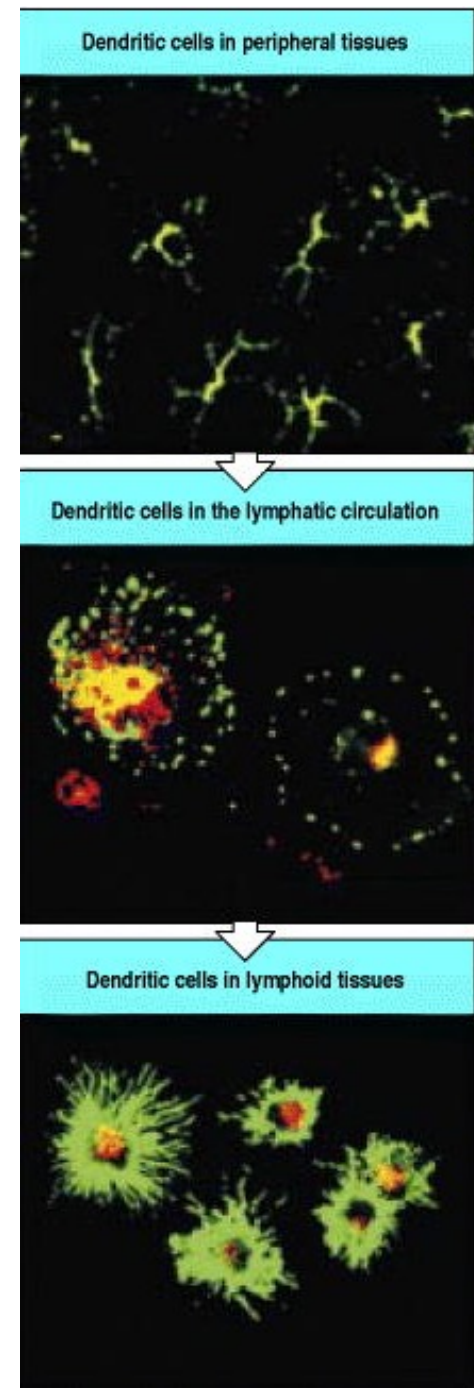
Aktivering av dendritiska celler (DC)

- Ändrat uttryck av kemokinreceptorer – ökad migration till lymfknutan
- Nedreglering av antigen processning – har träffat på en mikrob behöver ej ta upp mer
- Uppreglering av MHC molekyler på ytan – optimera interaktionen med T celler

Utmognad/aktivering av dendritiska celler

Lysosomala proteiner

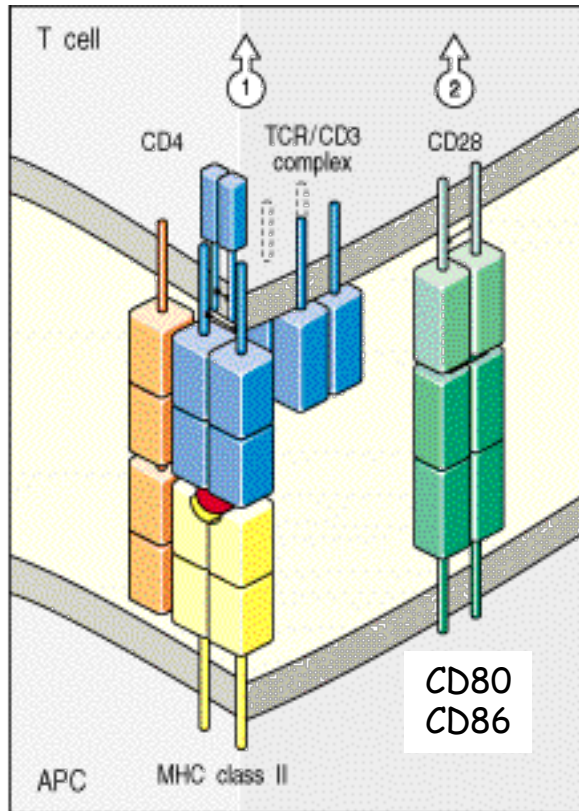
MHC-II molekyler



Aktivering av dendritiska celler (DC)

- Ändrat uttryck av kemokinreceptorer – ökad migration till lymfknutan
- Nedreglering av antigen processning – har träffat på en mikrob behöver ej ta upp mer
- Uppreglering av MHC molekyler på ytan – optimera interaktionen med T celler
- **Uppreglering av co-stimulatoriska molekyler** – informera T celler om att DC:n mött en mikrob

Aktivering av T celler

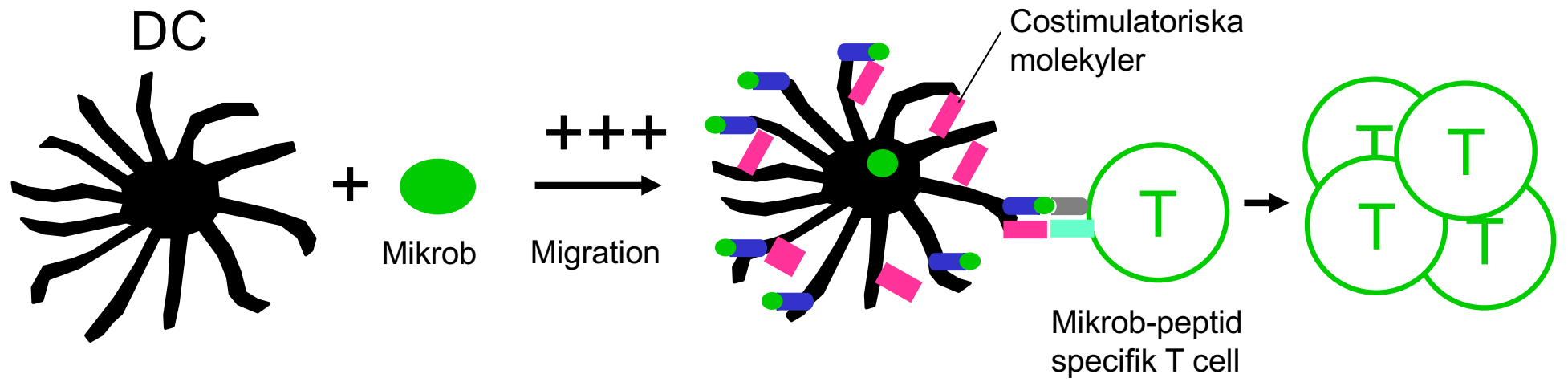


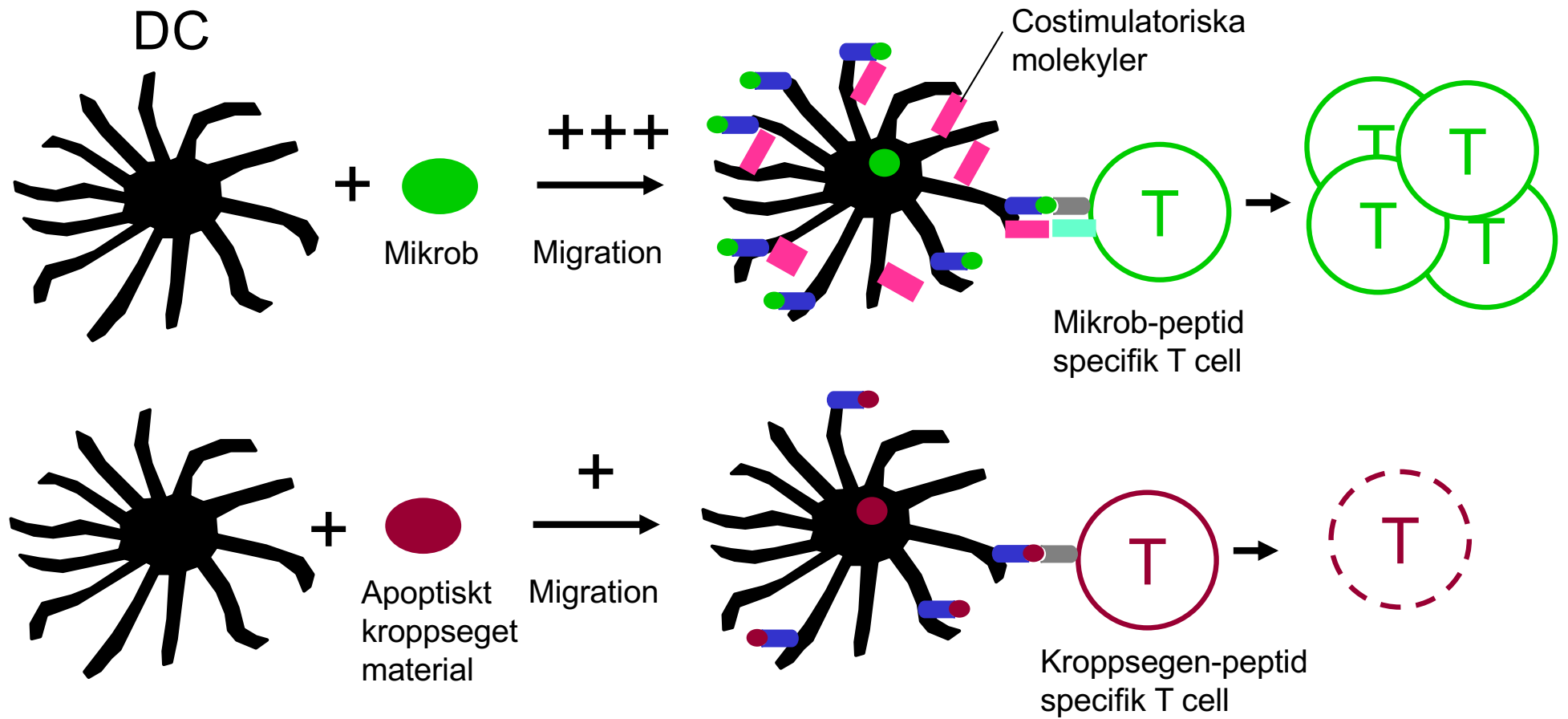
Krävs **två** signaler:

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

Samt cytokiner:

för expansion och differentiering





DC

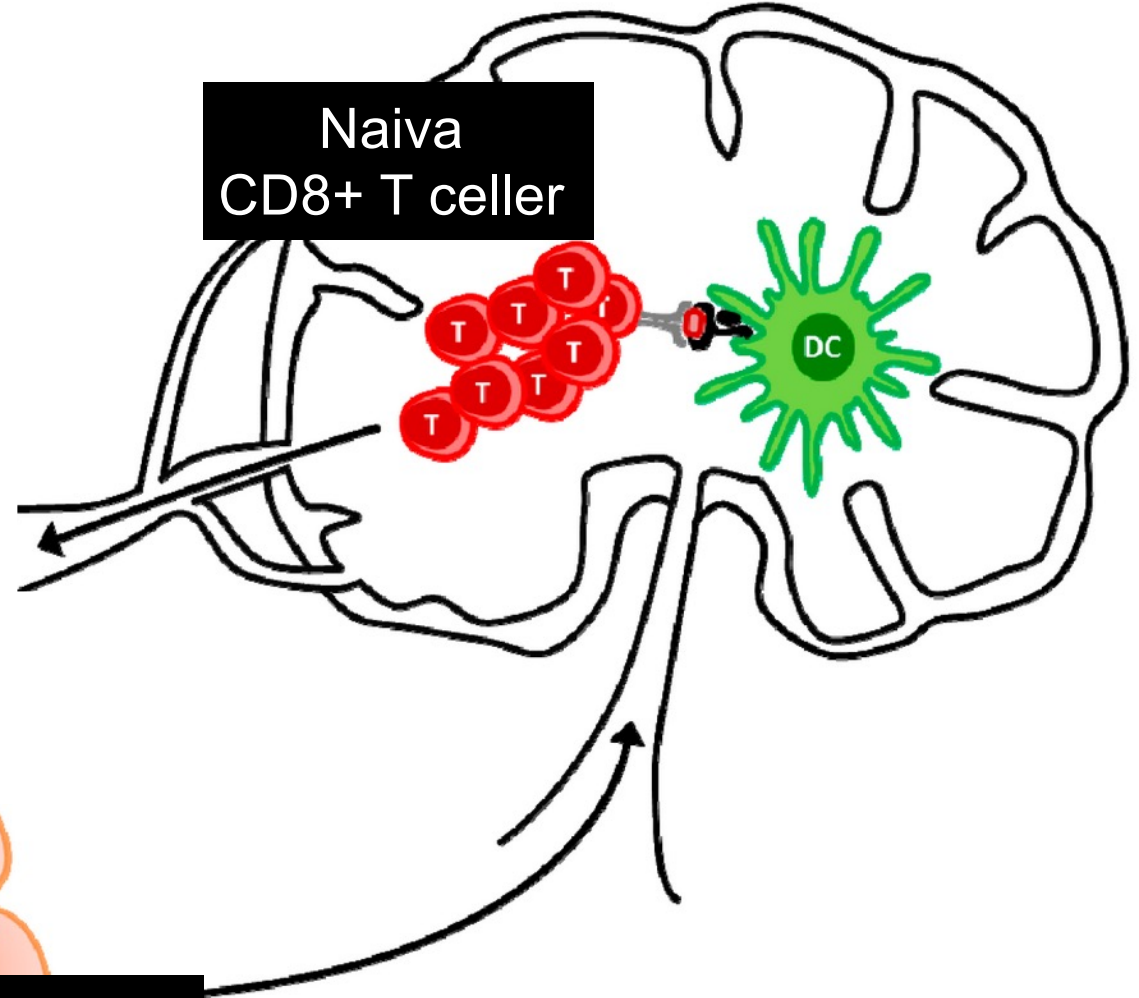
- Fagocytera mikrober för presentation på MHC
- Mindre arsenal av mikrobnedrytande substanser
- Migration till lymfknutan
- Aktiverar naiva T celler i lymfknutan
- Kan "cross-presentera" på MHC-I

Makrofag

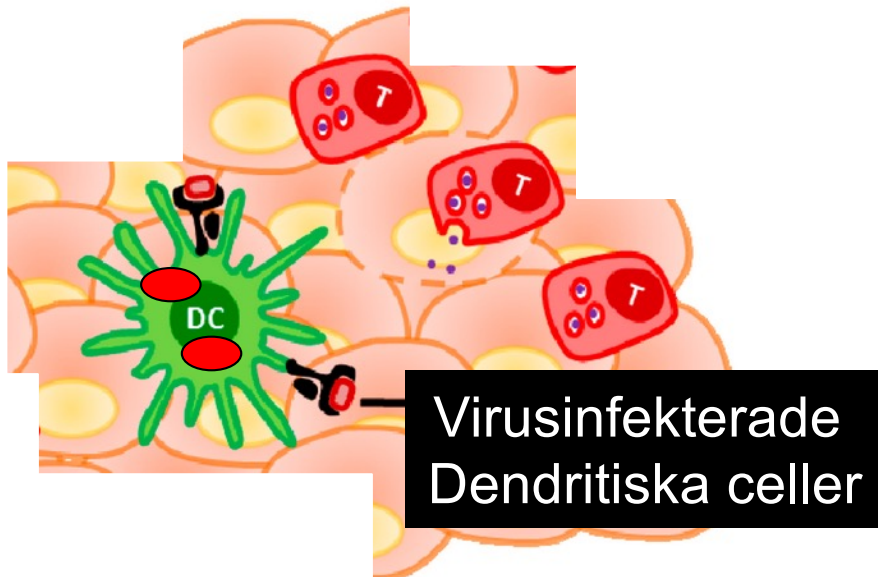
- Fagocytera mikrober för att oskadliggöra dem
- Stor arsenal av mikrobnedrytande substanser
- Stannar kvar i vävnaden
- Initiera inflammation - cellrekrytering

Lymfknuta

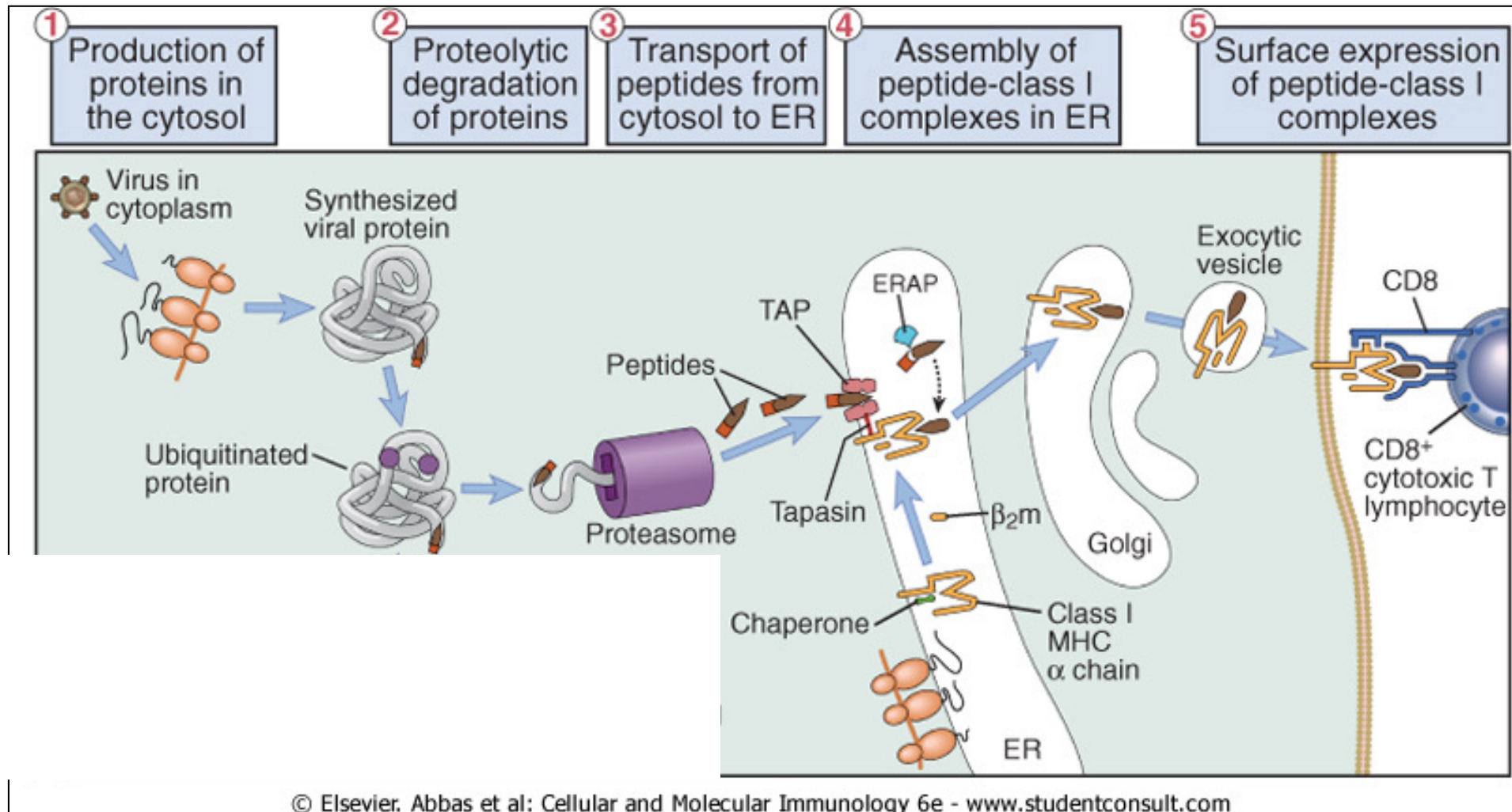
Naiva
CD8+ T celler



Perifer vävnad



Hur laddas MHC-I med peptid?



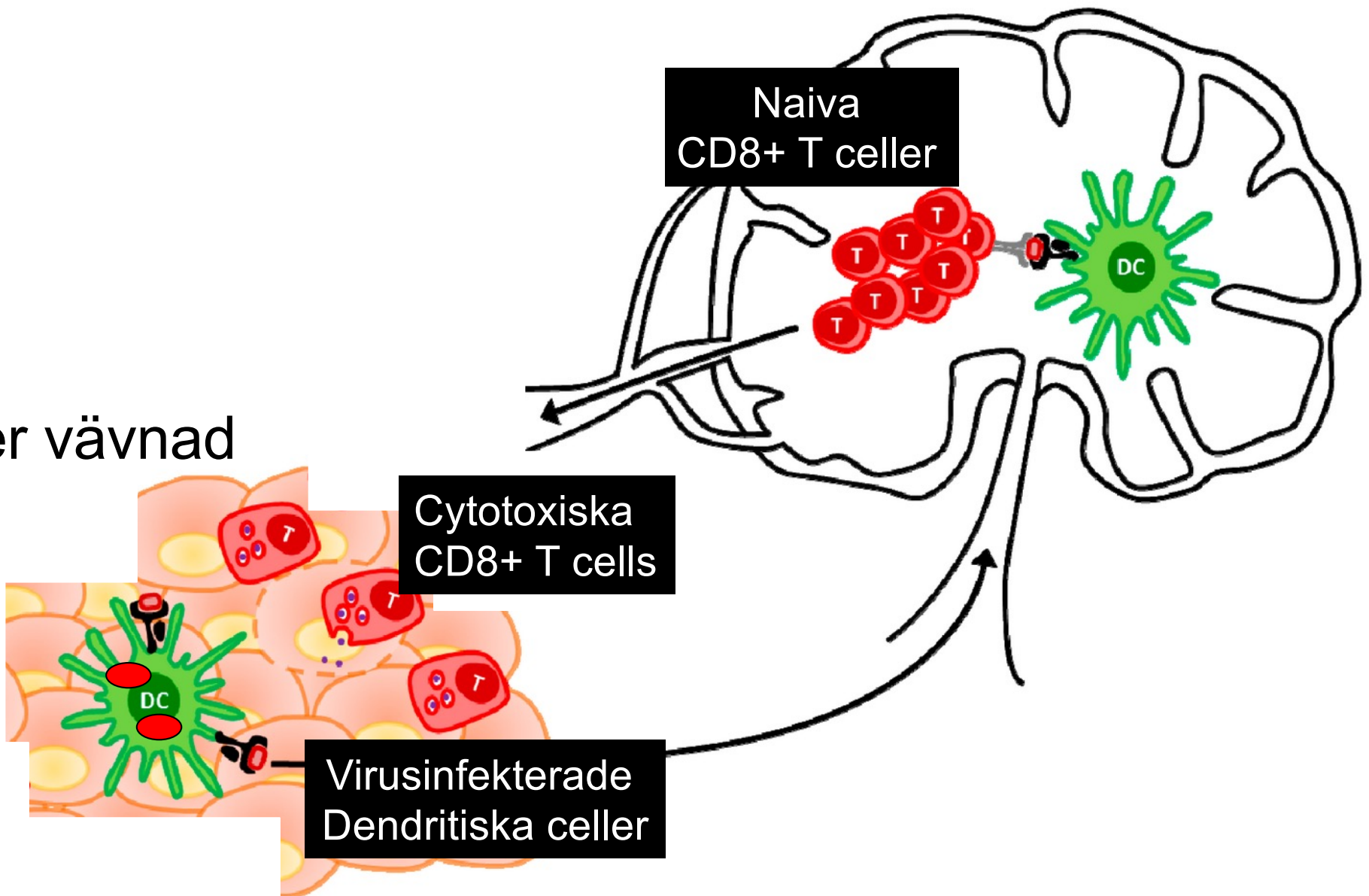
Lymfknuta

Naiva
CD8+ T celler

Perifer vävnad

Cytotoxiska
CD8+ T cells

Virusinfekterade
Dendritiska celler



Lymfknuta

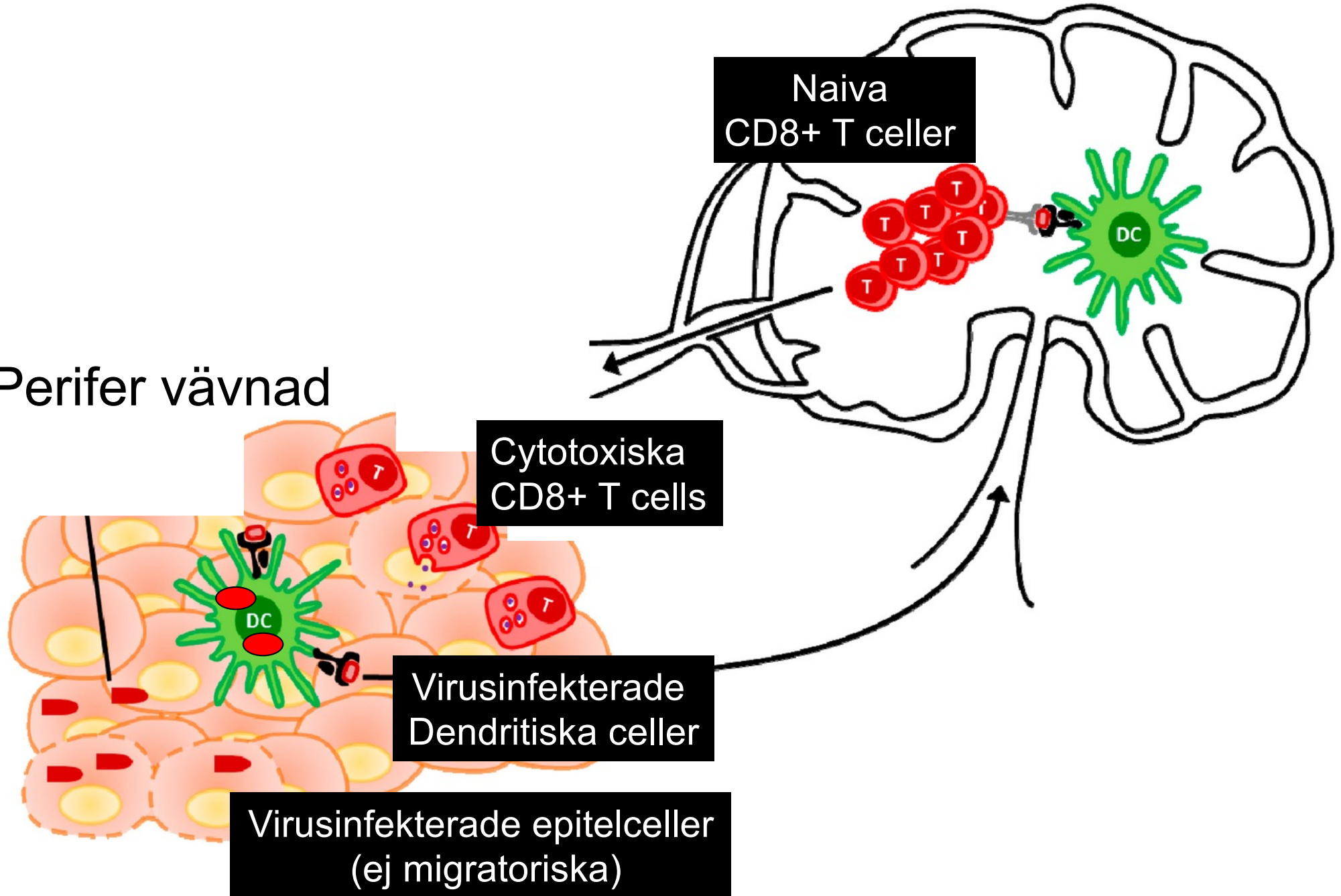
Naiva
CD8+ T celler

Perifer vävnad

Cytotoxiska
CD8+ T cells

Virusinfekterade
Dendritiska celler

Virusinfekterade epitelceller
(ej migratoriska)



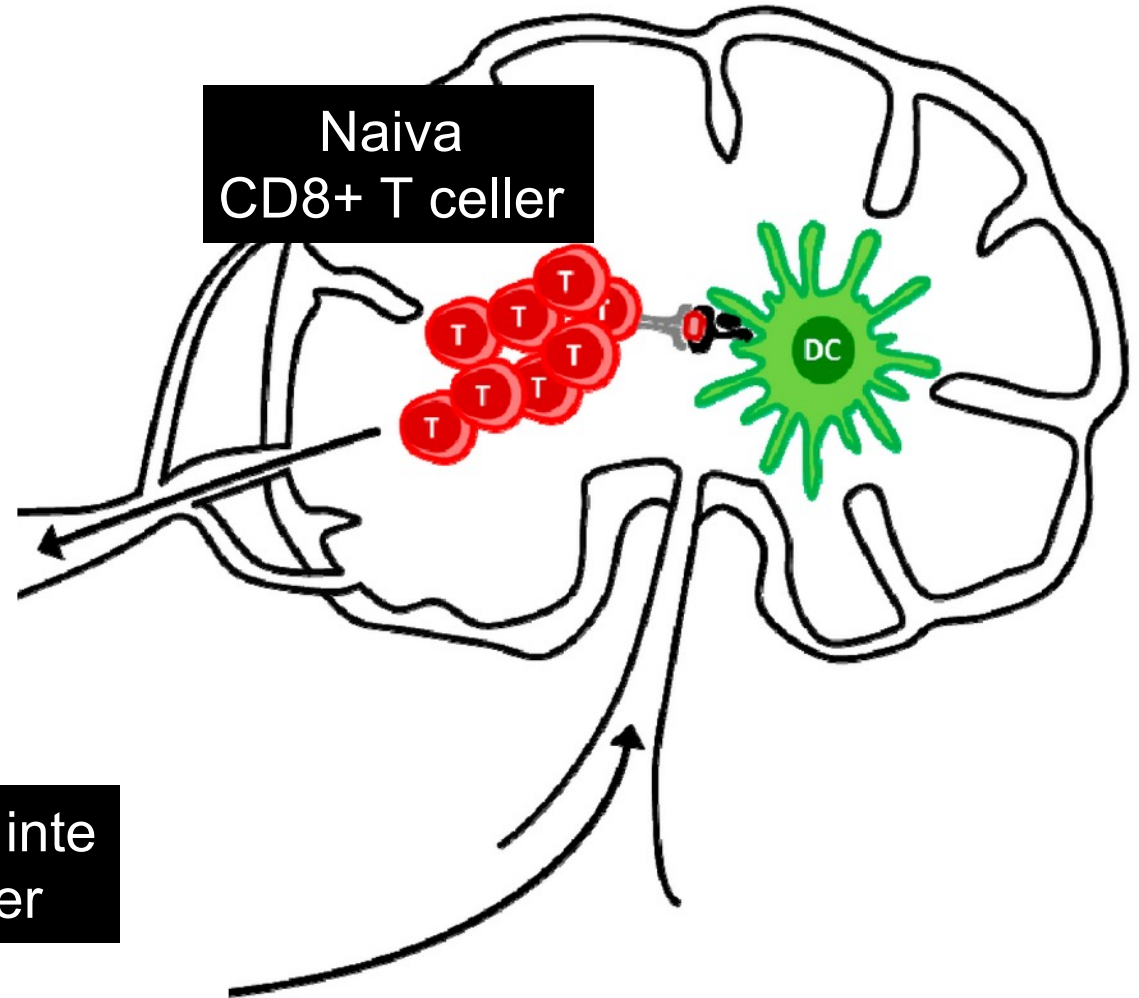
Lymfknuta

Naiva
CD8+ T celler

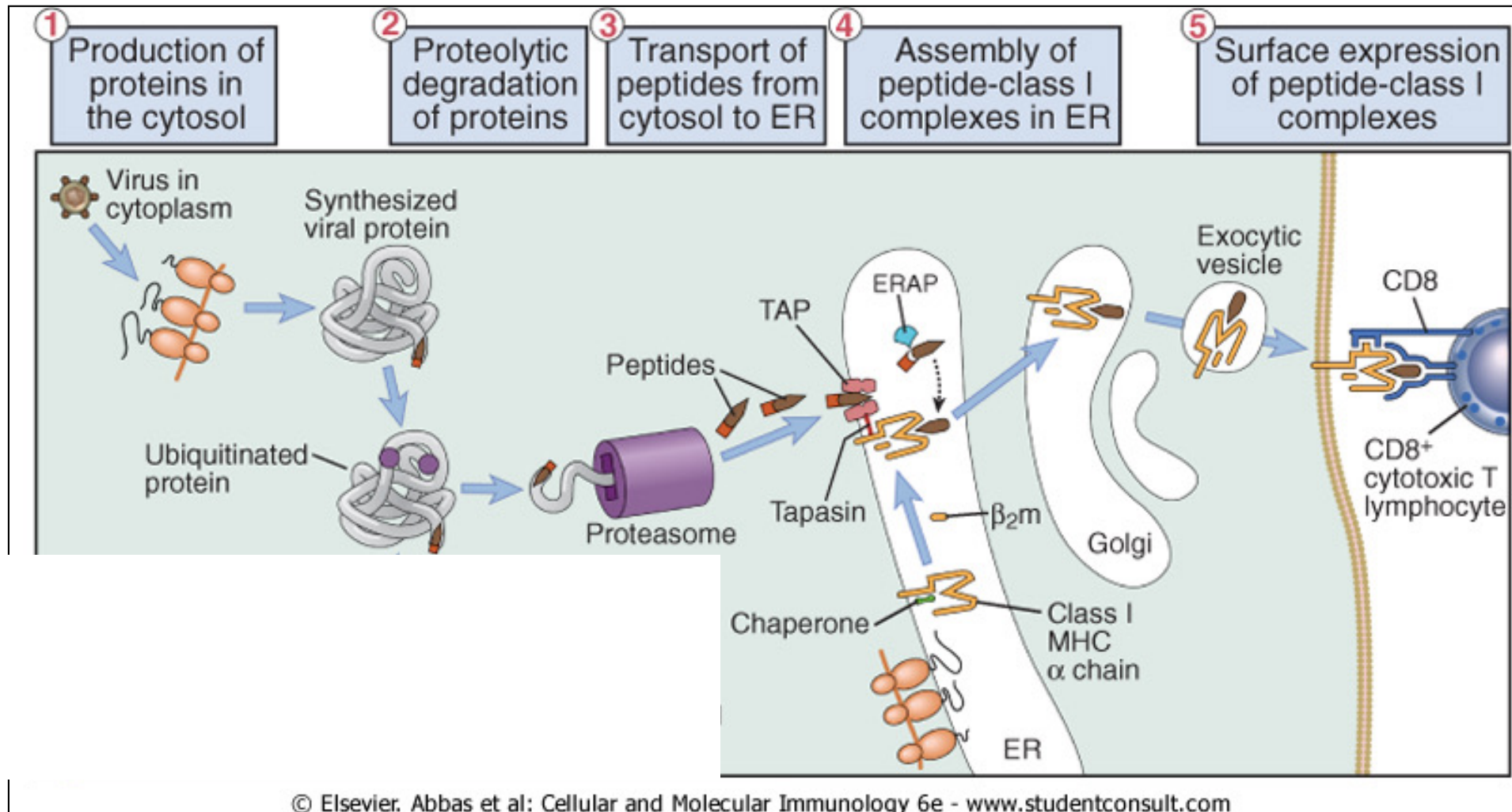
Perifer vävnad

Viruset infekterar inte
dendritiska celler

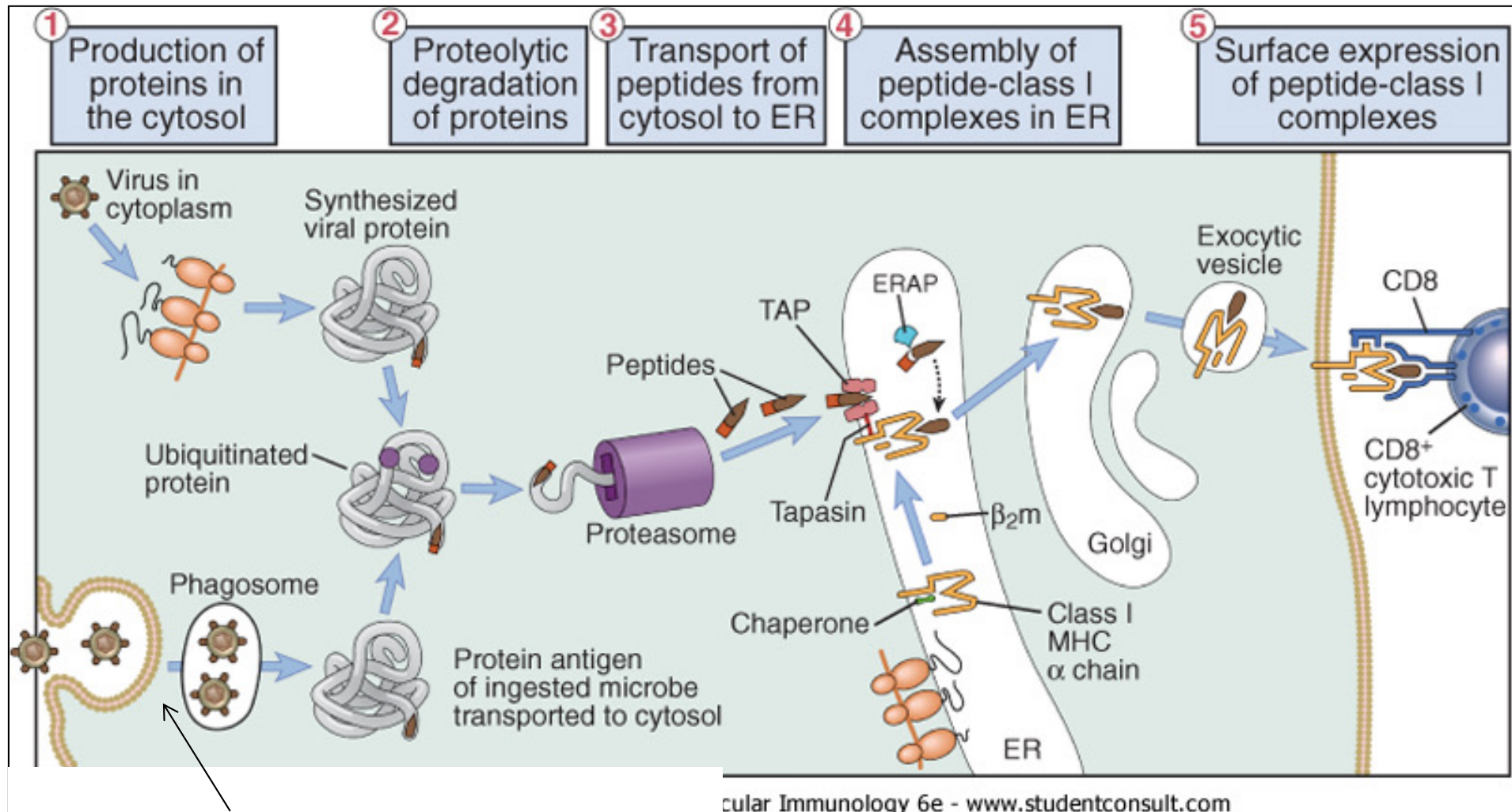
Viruset infekterar epitelceller
(ej migratoriska)



Hur laddas MHC-I med peptid?



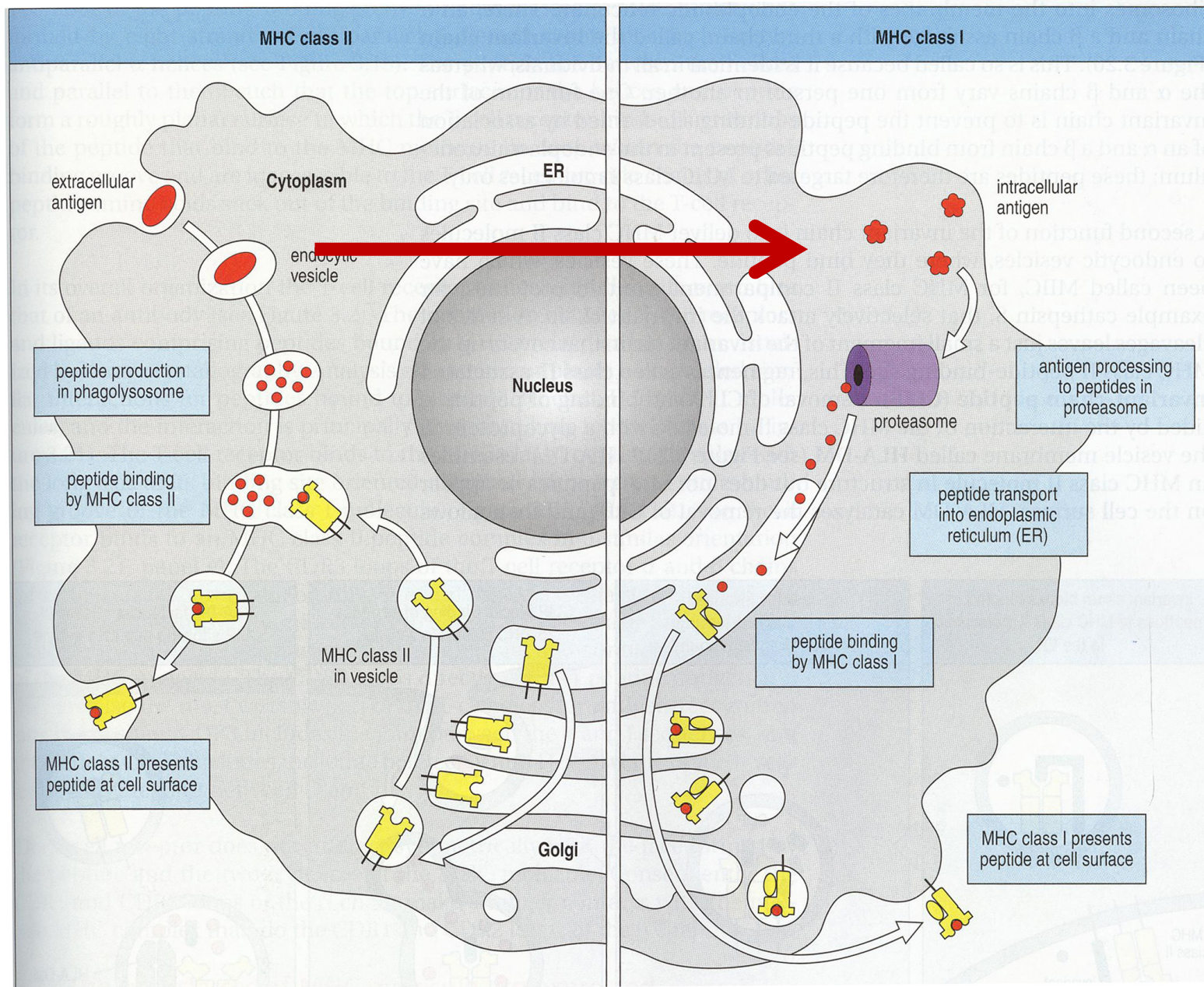
Hur laddas MHC-I med peptid?



cular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Crosspresentation

“Cross presentation”



“Cross presentation”

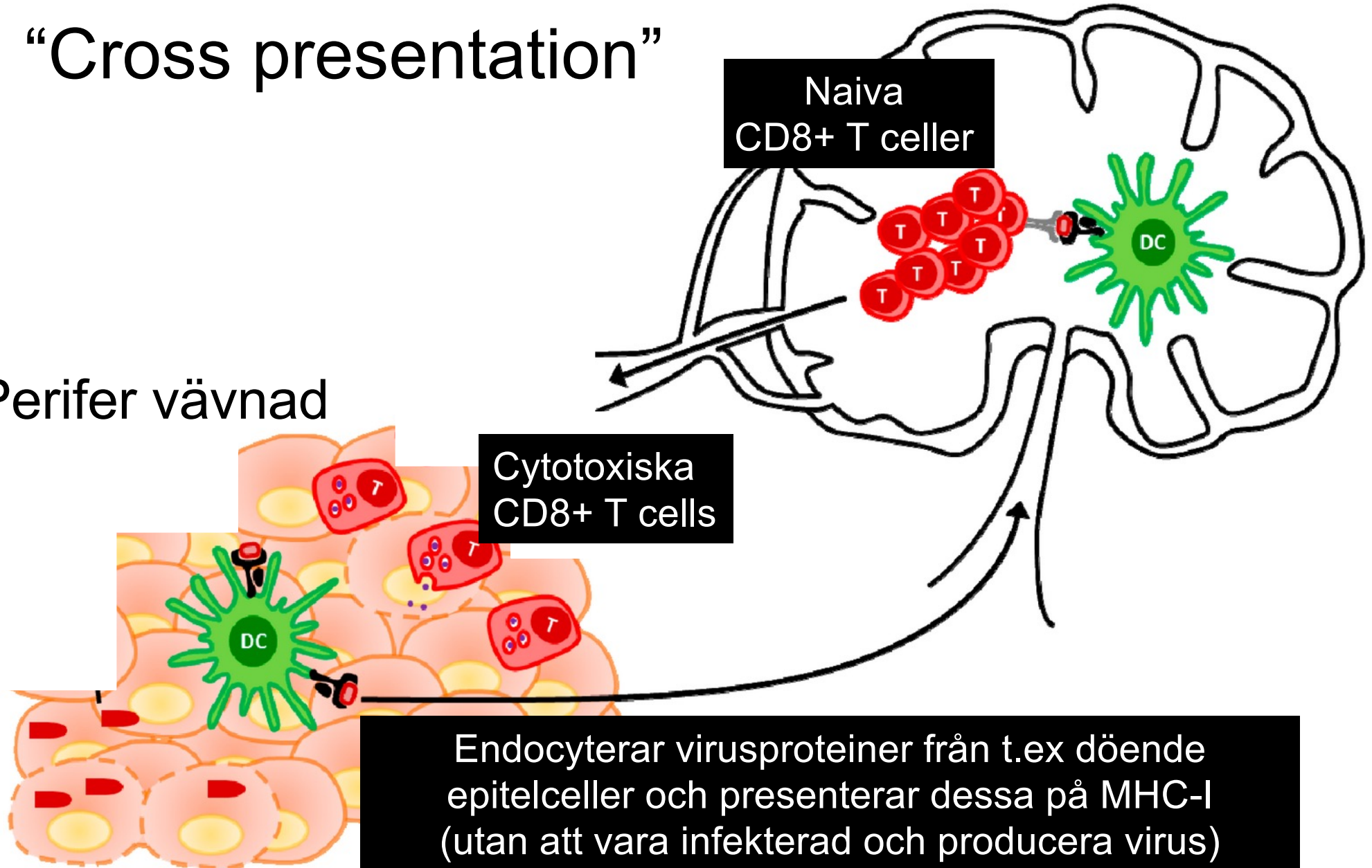
Perifer vävnad

Lymfknuta

Naiva
CD8+ T celler

Cytotoxiska
CD8+ T cells

Endocyterar virusproteiner från t.ex döende
epitelceller och presenterar dessa på MHC-I
(utan att vara infekterad och producera virus)



Medfödd immunitet

- Verka snabbt - stoppa spridning och tillväxten av mikroben
 - Lösliga faktorer (komplement, interferoner)
- Igenkänning av PAMPs
 - Celler i vävnaden (makrofager, DC)
- Skapa en lokal inflammation
 - Rekrytering av ytterligare celler
- Aktivering av lymfocyter i dränerande lymfknutan
 - CD8⁺ Cytotoxiska T celler
 - avdödning infekterade celler
 - CD4⁺ T hjälpar celler
 - Makrofager - öka nedbrytning av fagocyterade mikrober
 - B celler – plasma celler - utsöndring av antikroppar