

Förvärvad immunitet

- reglering av immunsvär och tolerans

Davide Angeletti

Avd för mikrobiologi och immunologi

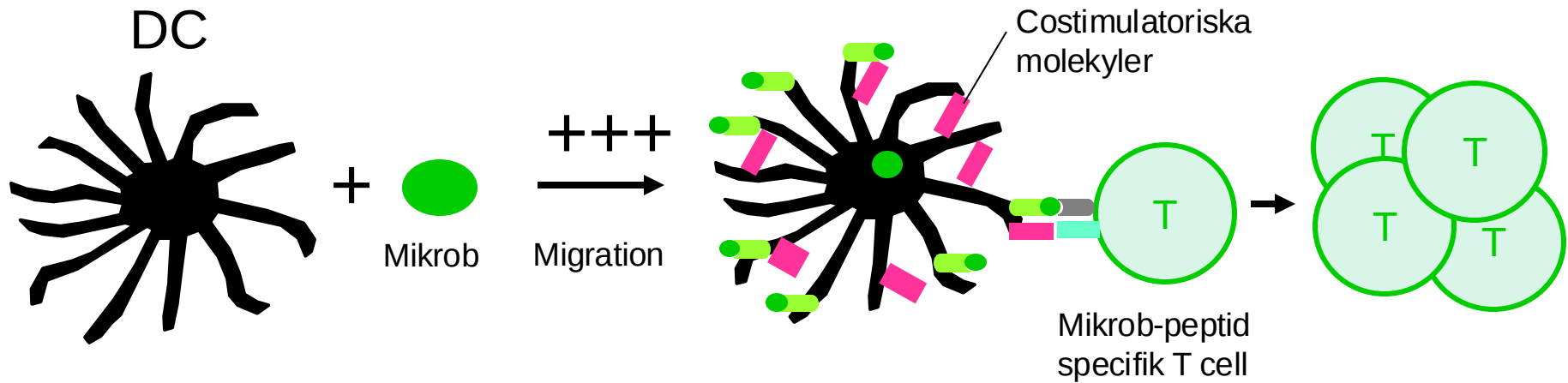
Davide.angeletti@gu.se

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

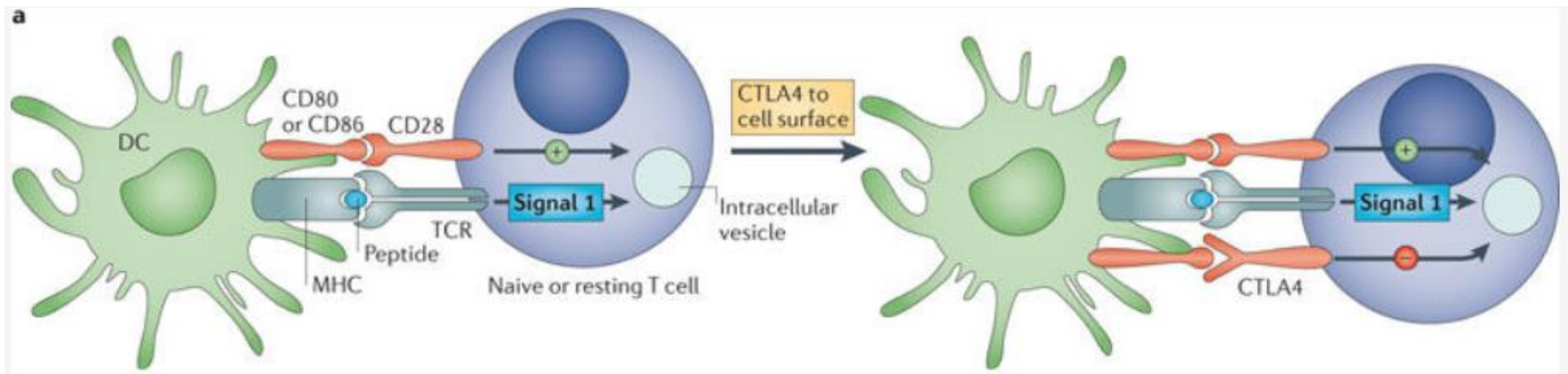
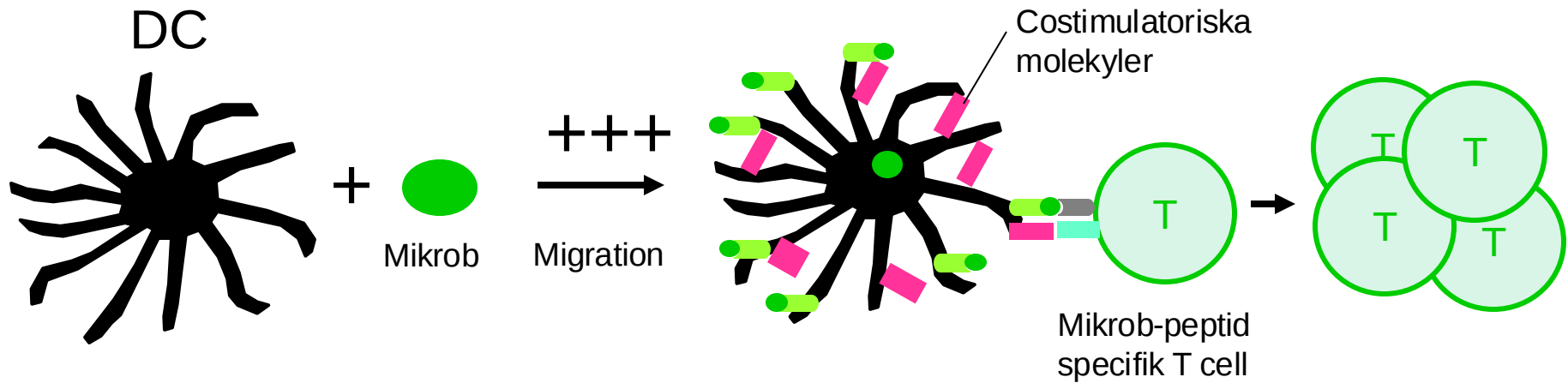
"Normal" reglering av effektorfunktioner

- Kortlivade effektorceller, brist på antigen gör att immunsvaret avstannar
- Nedreglerande cytokiner – IL-10 och TGF- β
- Glukokortikoider – immundämpande
- CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)

CTLA-4 inhiberar aktiverade T celler

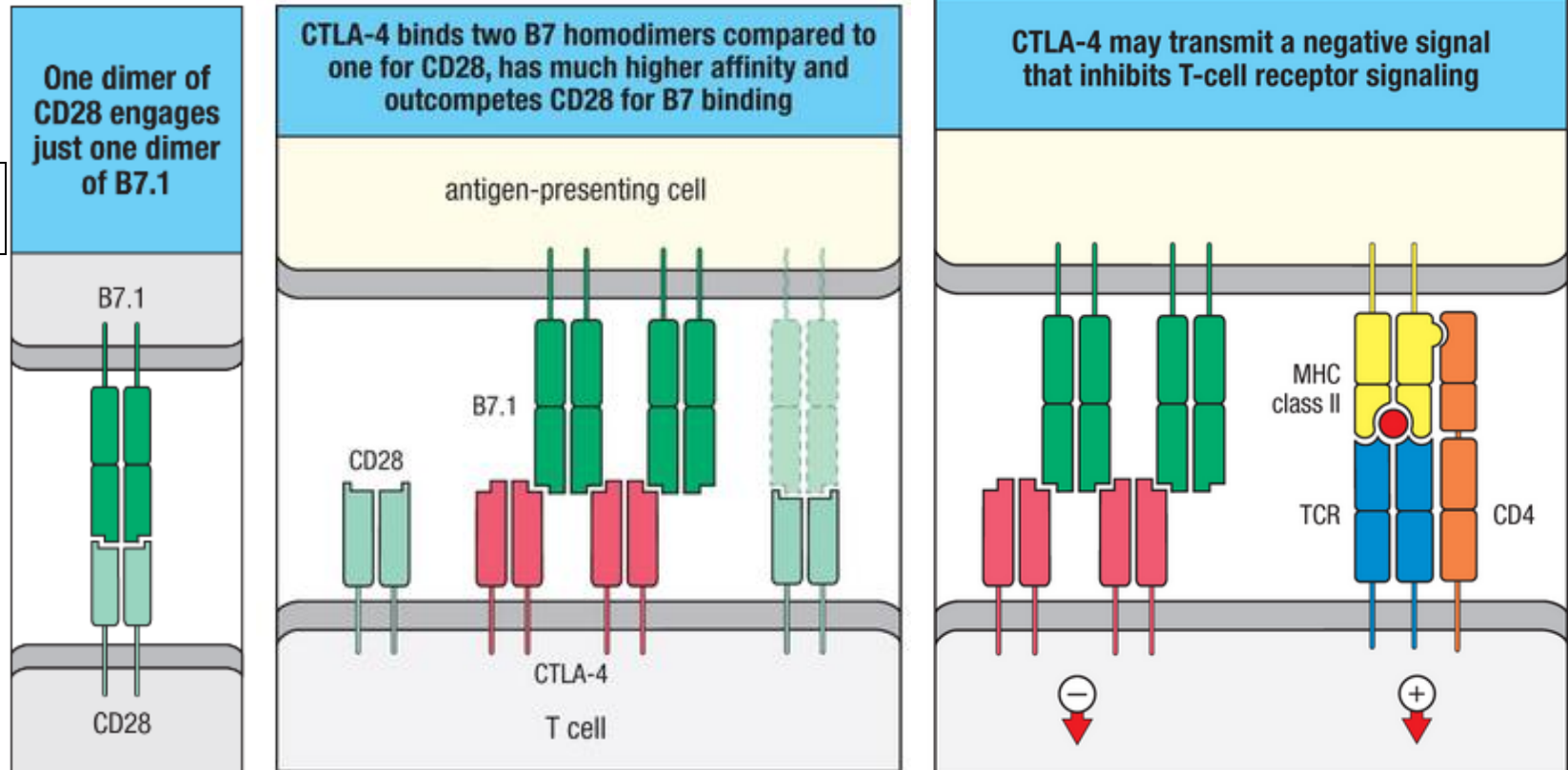


CTLA-4 inhiberar aktiverade T celler

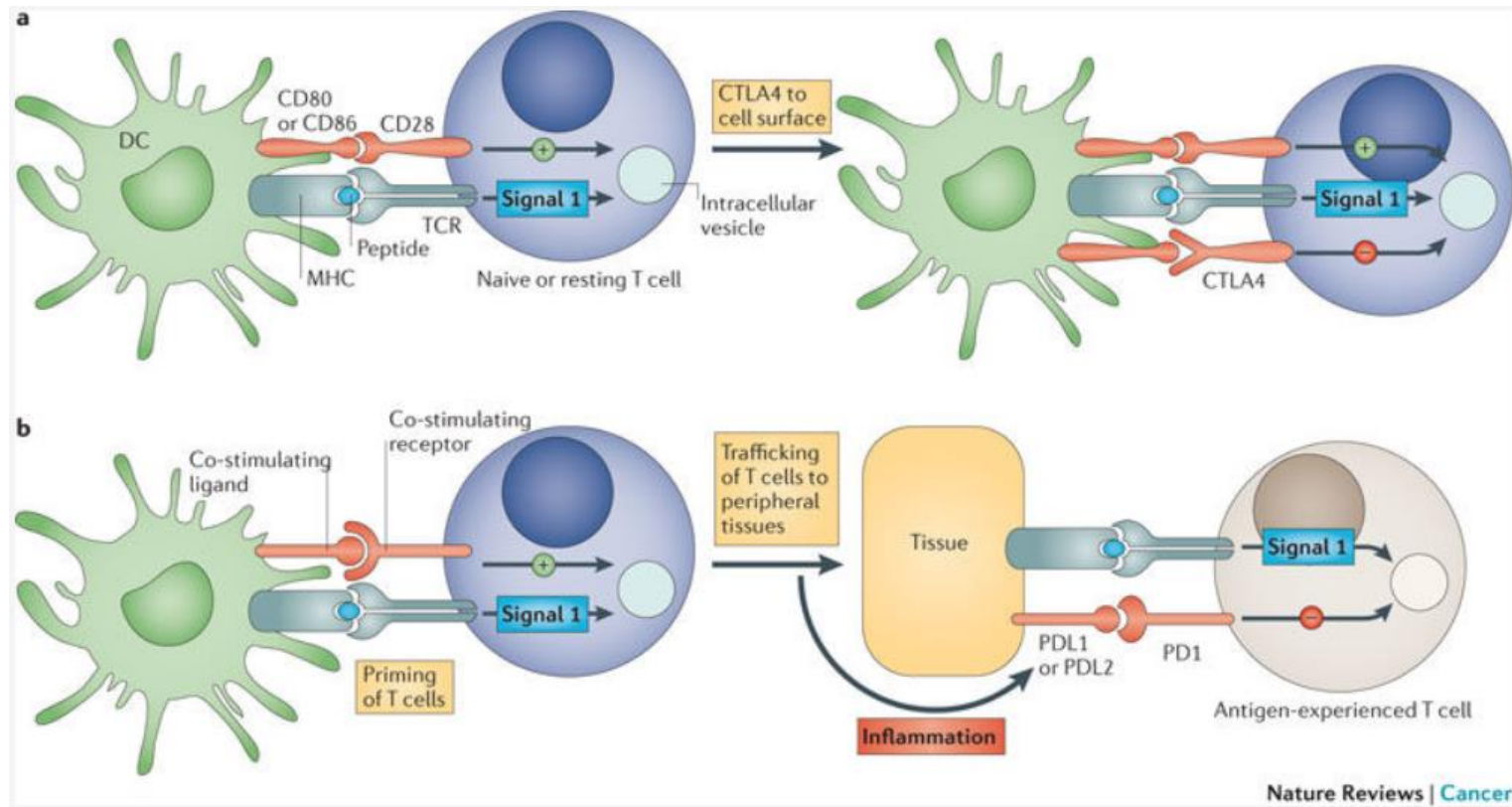


CTLA-4 inhibits activated T cell

B7.1=CD80
B7.2=CD86



Immundämpande molekyler uppregleras i inflammerad vävnad



Tolerans mot själv-antigener

- **Central tolerans**

- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

Tolerans mot själv-antigener

- **Central tolerans**

- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

Central tolerans

Negativ selektion:

- De flesta T-celler som binder starkt till självpeptid-MHC komplex dör.
- T-celler som binder svagt/medelstarkt till självpeptid-MHC komplex överlever.

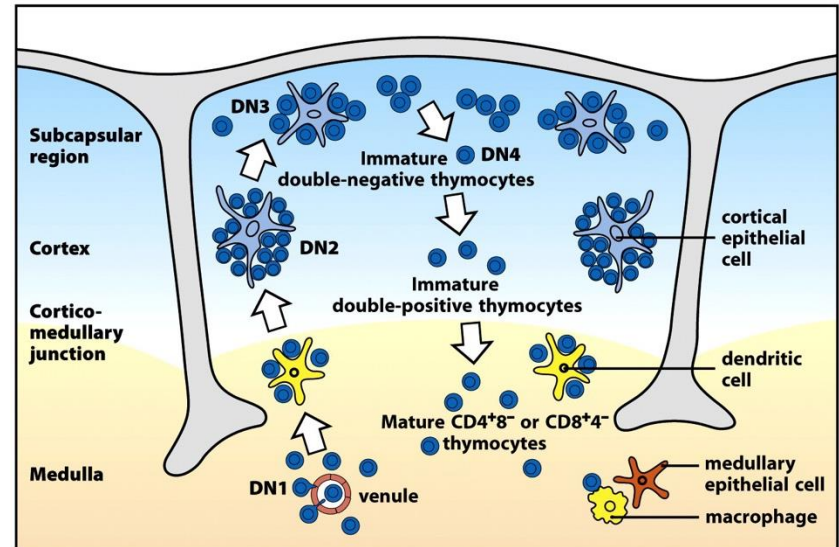


Figure 7-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

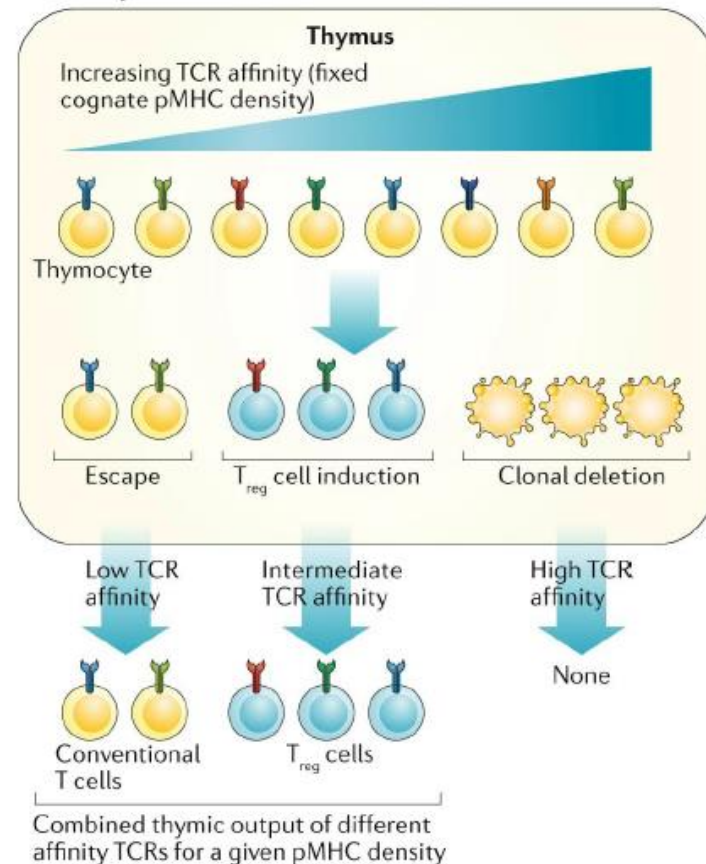
AIRE (Autoimmune regulator) –
inducerar uttryck av perifera antigen
i thymus

Central tolerans

Negativ selektion:

- De flesta T-celler som binder starkt till självpeptid-MHC komplex dör.
- T-celler som binder svagt/medelstarkt till självpeptid-MHC komplex överlever.
- Vissa självreaktiva T-celler bildar regulatoriska T-celler (Treg) som kan hämma andra T-celler.

a Affinity-based model



Tolerans mot själv-antigener

- **Central tolerans**

- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

Tolerans mot själv-antigener

- **Central tolerans**

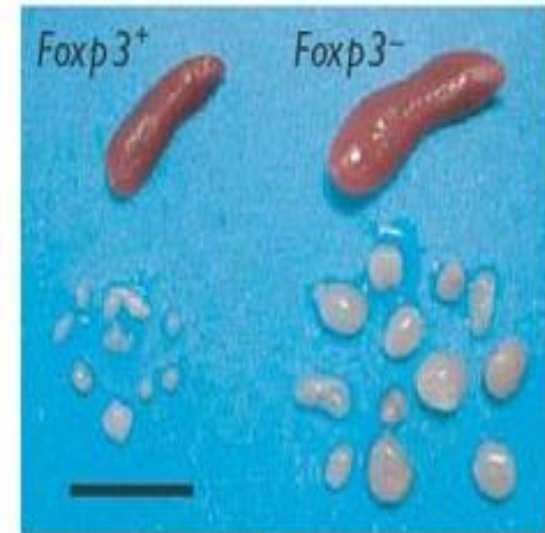
- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

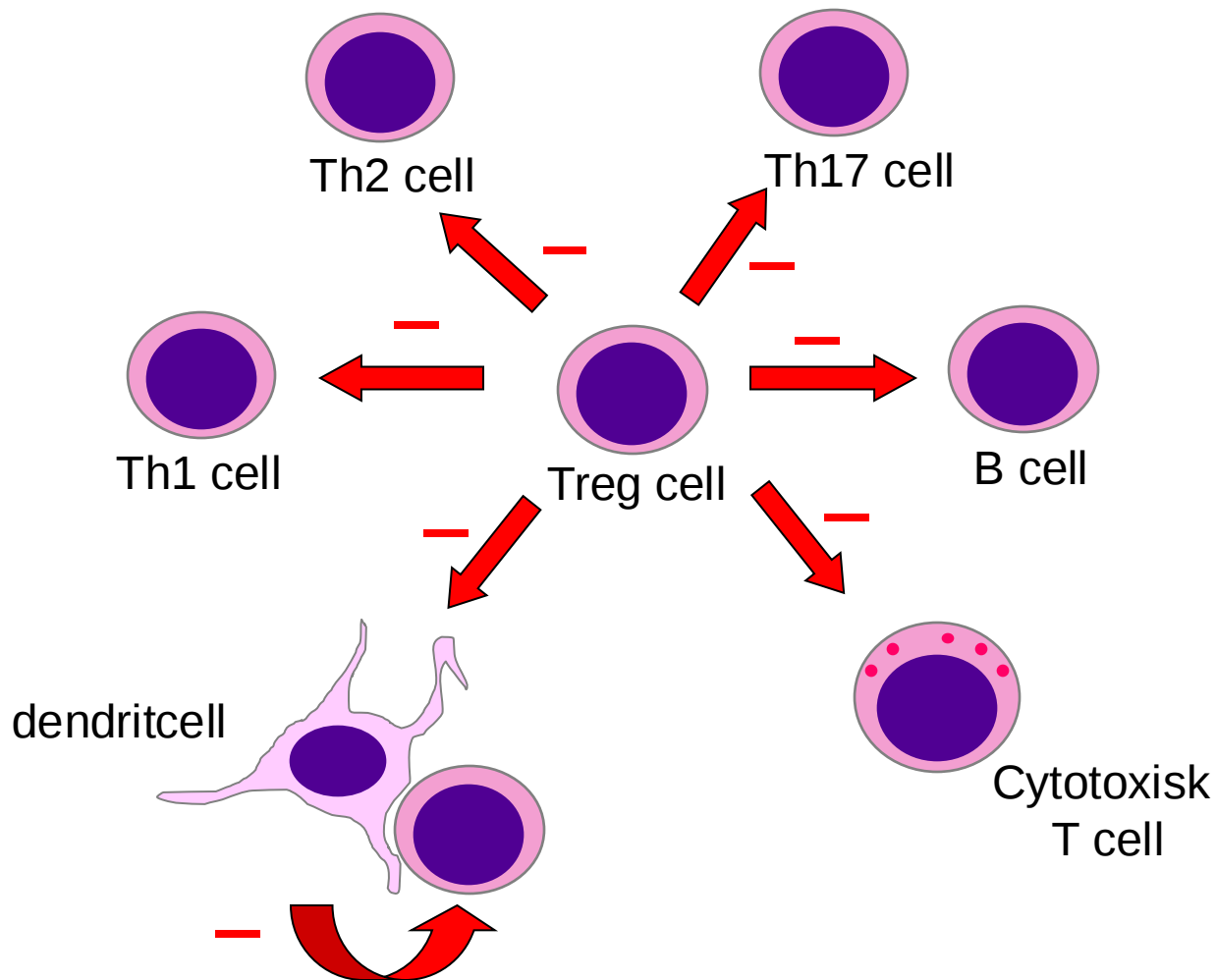
Regulatoriska T celler - Treg

- Två typer av Treg
 - nTreg induceras i thymus mot själv-antigener
 - iTreg induceras perifert
- Uttrycker höga nivåer av IL-2R (CD25)
- Utrycker höga nivåer av CTLA-4
- Transkriptionsfaktorn FOXP3 styr funktionen hos Treg
- En defekt FOXP3-gen leder till IPEX (*I*mmune dysregulation, *p*olyendocrinopathy, *e*nteropathy, *x*-linked syndrome)



Fontenot JD et.al., Nat Immunol. 2003 Apr;4:330-6

Vad gör regulatoriska T celler?



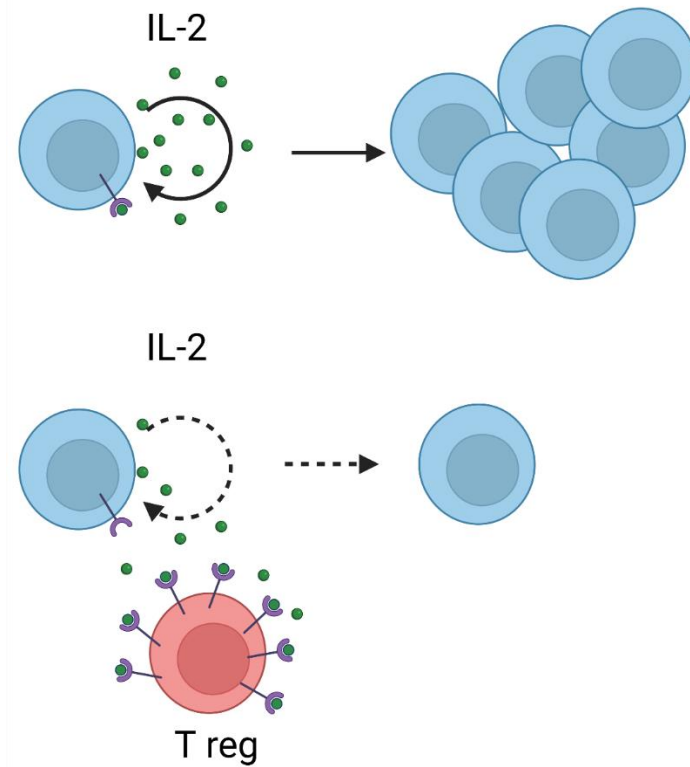
Hur gör de det?

- Utsöndring av IL-10 och TGF- β
 - IL-10 motverkar
 - DC- och makrofag-aktivering
 - Uttryck av MHC-II och CD80,86
 - TGF- β motverkar
 - Motverkar T cells proliferation
 - Motverkar makrofag-aktivering
 - Inducerar vävnadsläkning

Hur gör de det?

- Utsöndring av IL-10 och TGF- β
- IL-2 depletion
 - Uttrycker IL-2R – binder upp IL-2

Hur gör de det?

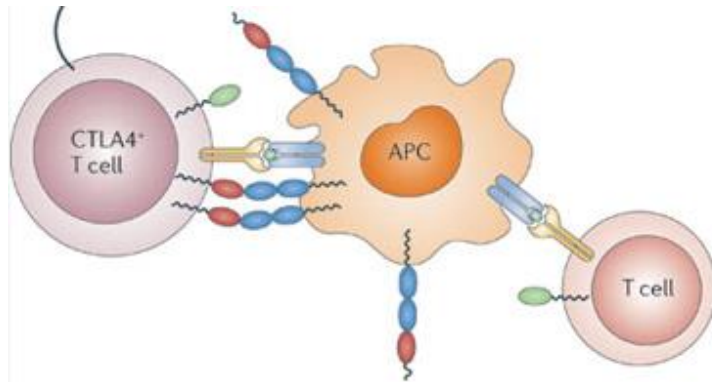


Hur gör de det?

- Utsöndring av IL-10 och TGF- β
- IL-2 depletion
- CTLA-4 - uttrycks konstitutivt

Hur gör de det?

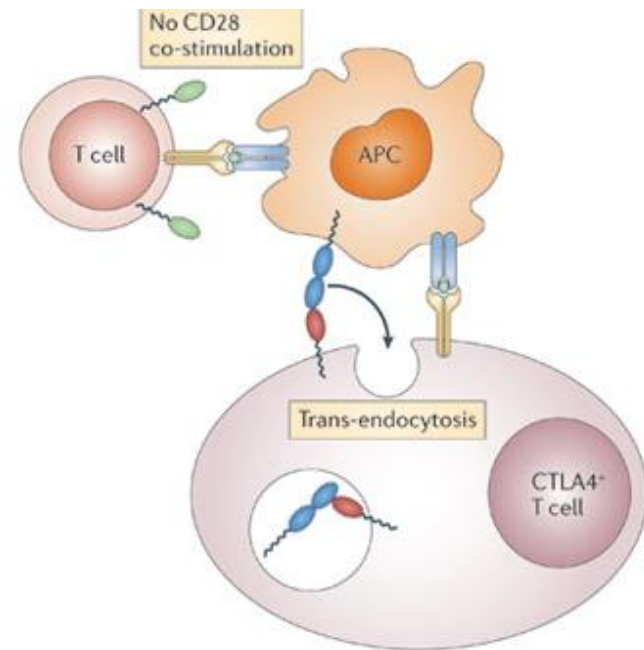
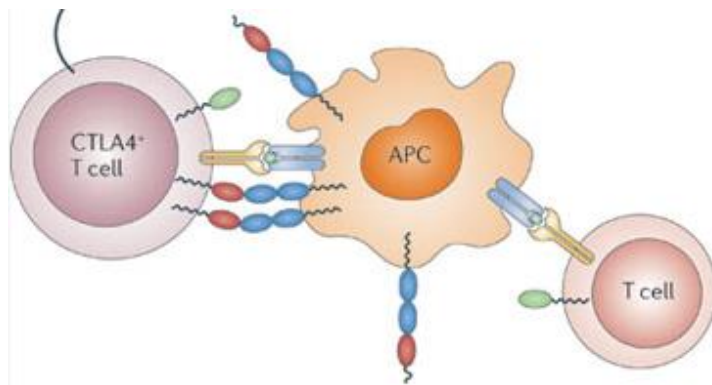
Minska tillgängligheten av CD80/CD86



1. Binda till sig CD80/CD86

Hur gör de det?

Minska tillgängligheten av CD80/CD86



2. Endocytera CD80/CD86

Tolerans mot själv-antigener

- **Central tolerans**

- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

Två signaler + cytokiner krävs för aktivering av T celler

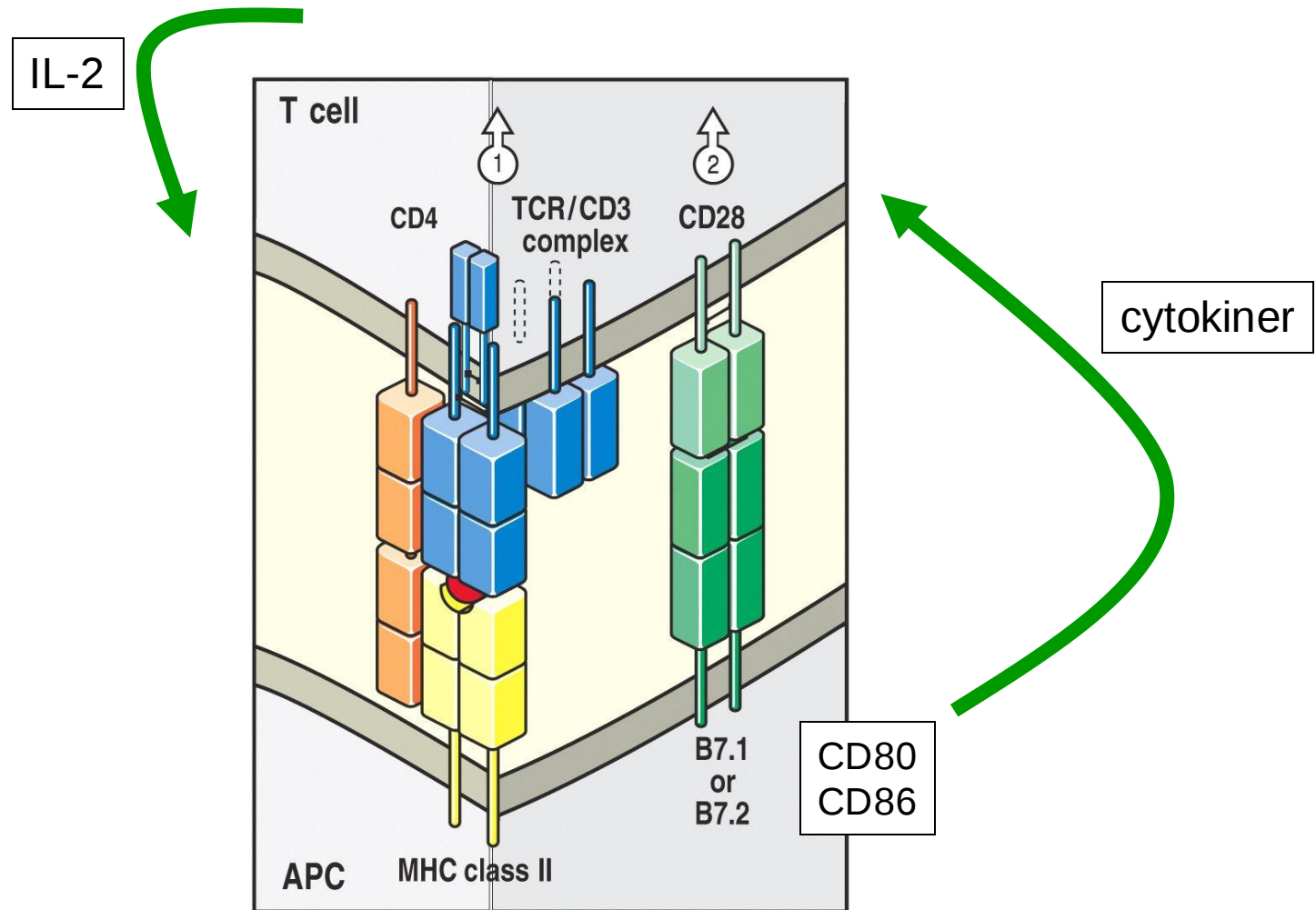
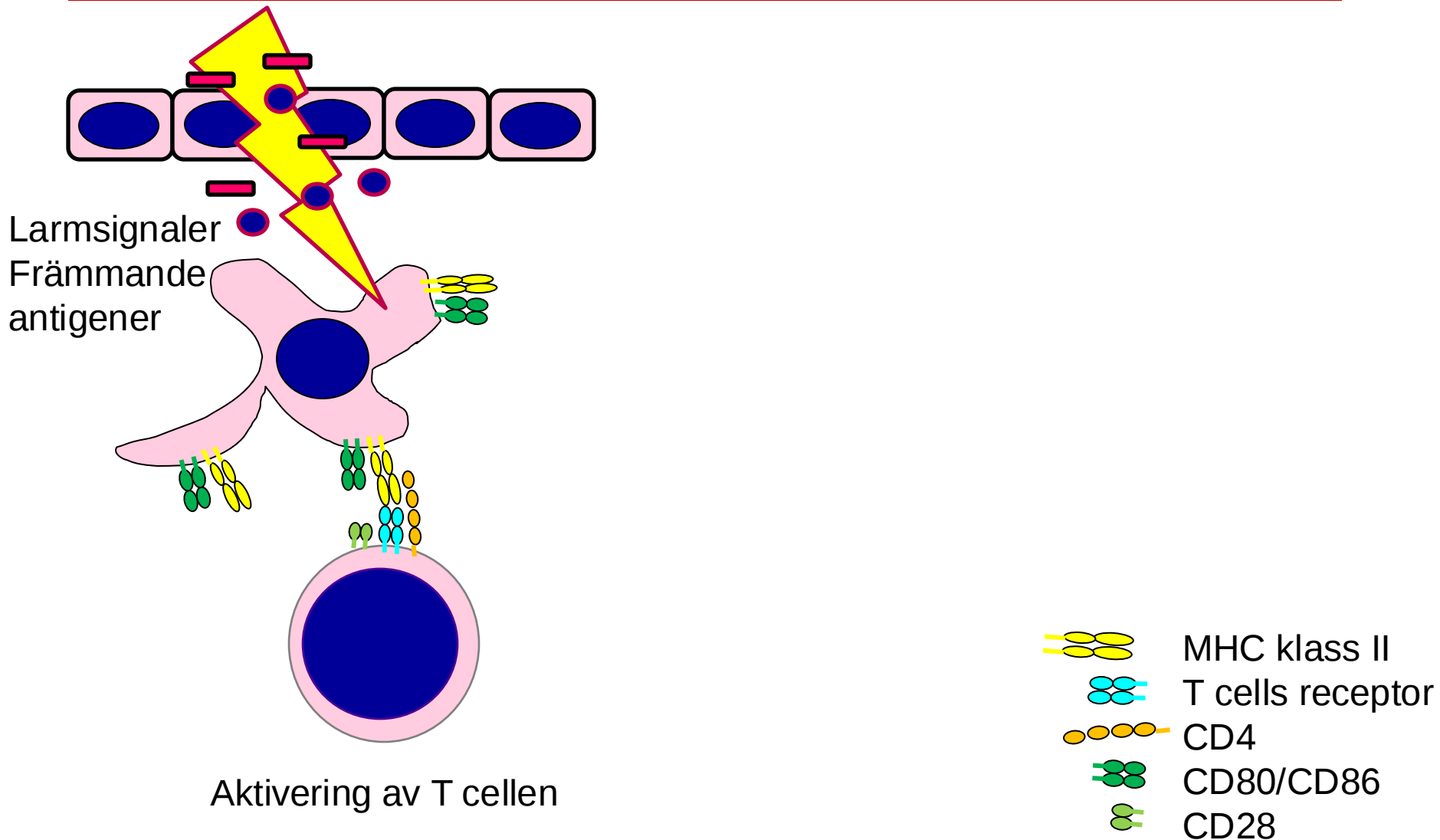
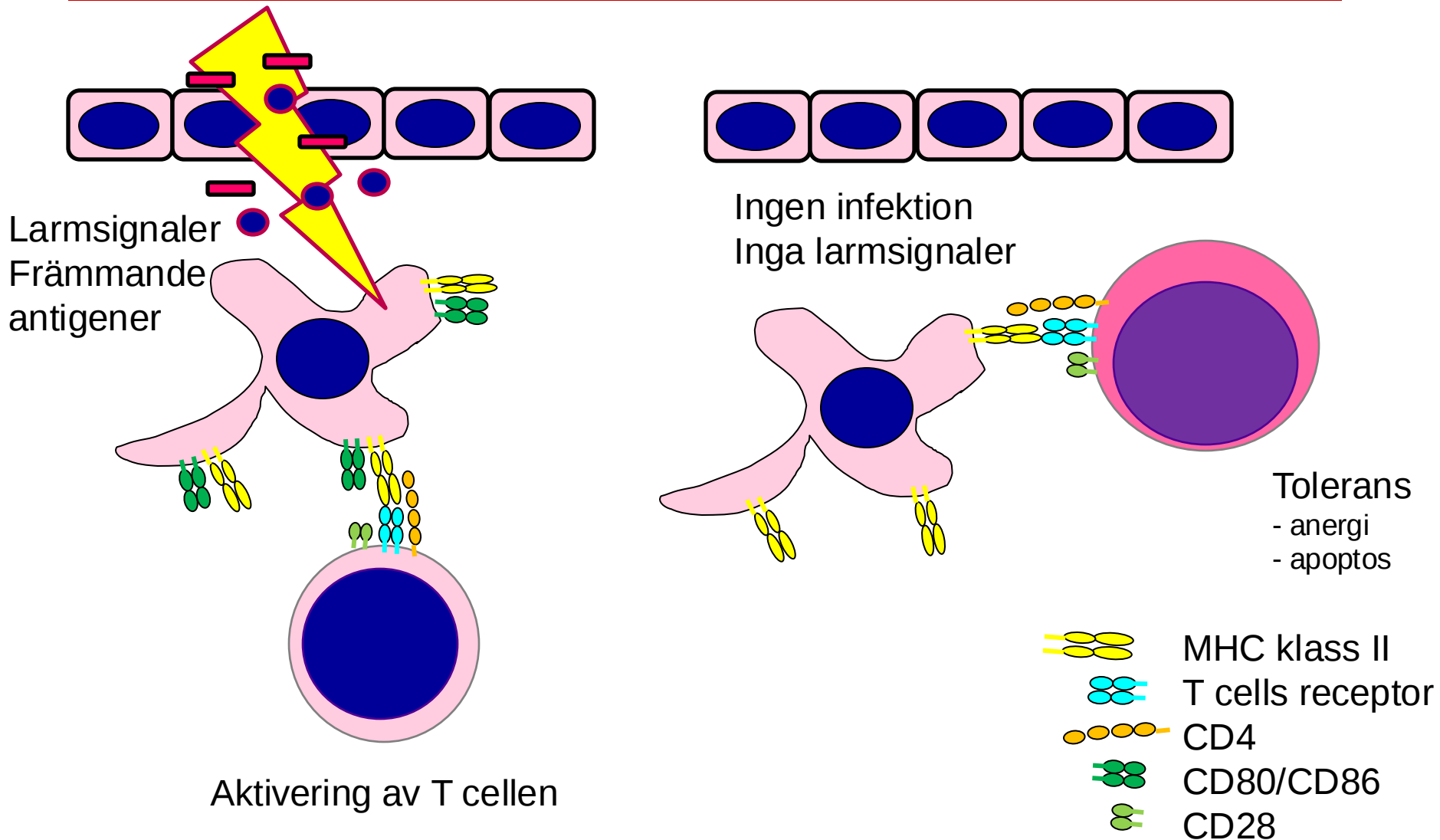


Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

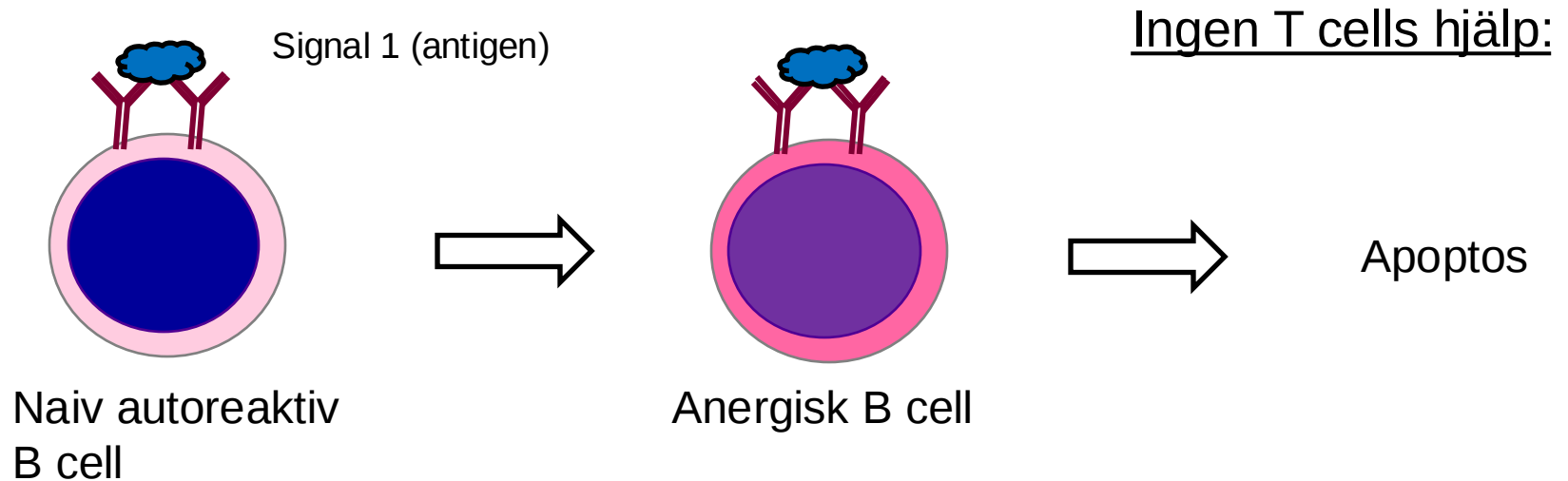
Strikt reglering av aktivering av naiva T celler



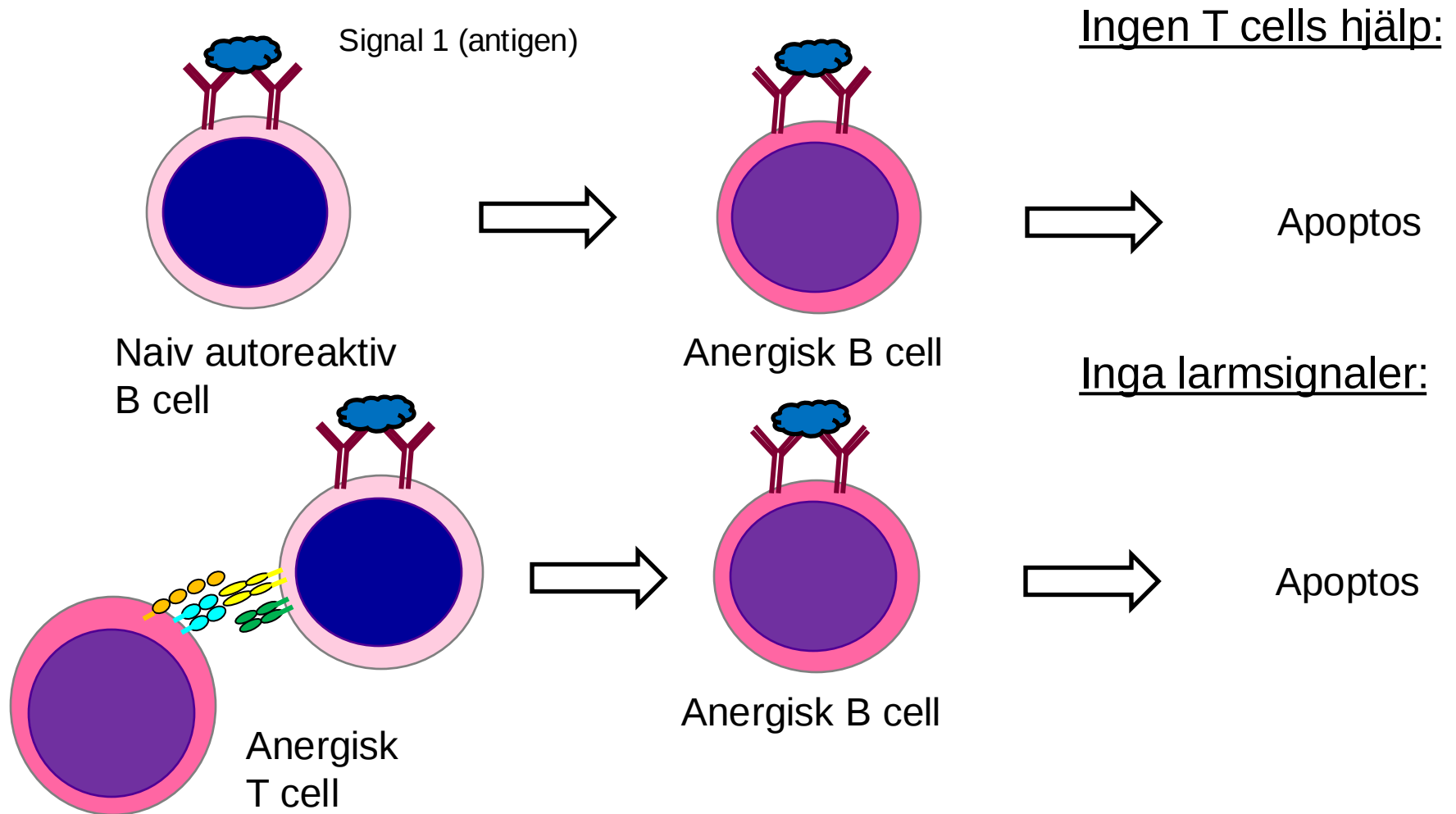
Strikt reglering av aktivering av naiva T celler



B celler är beroende av T cells hjälp för att aktiveras



B celler är beroende av T cells hjälp för att aktiveras



Tolerans mot själv-antigener

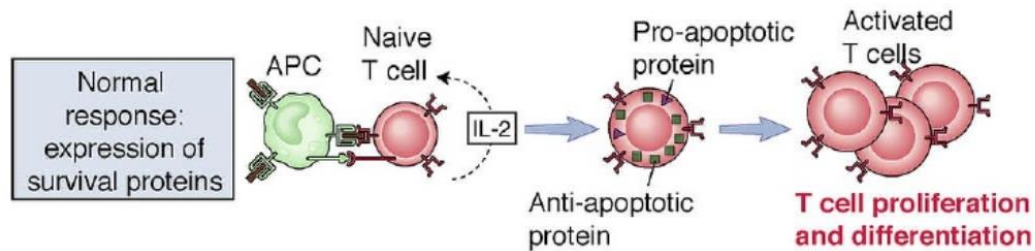
- **Central tolerans**

- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

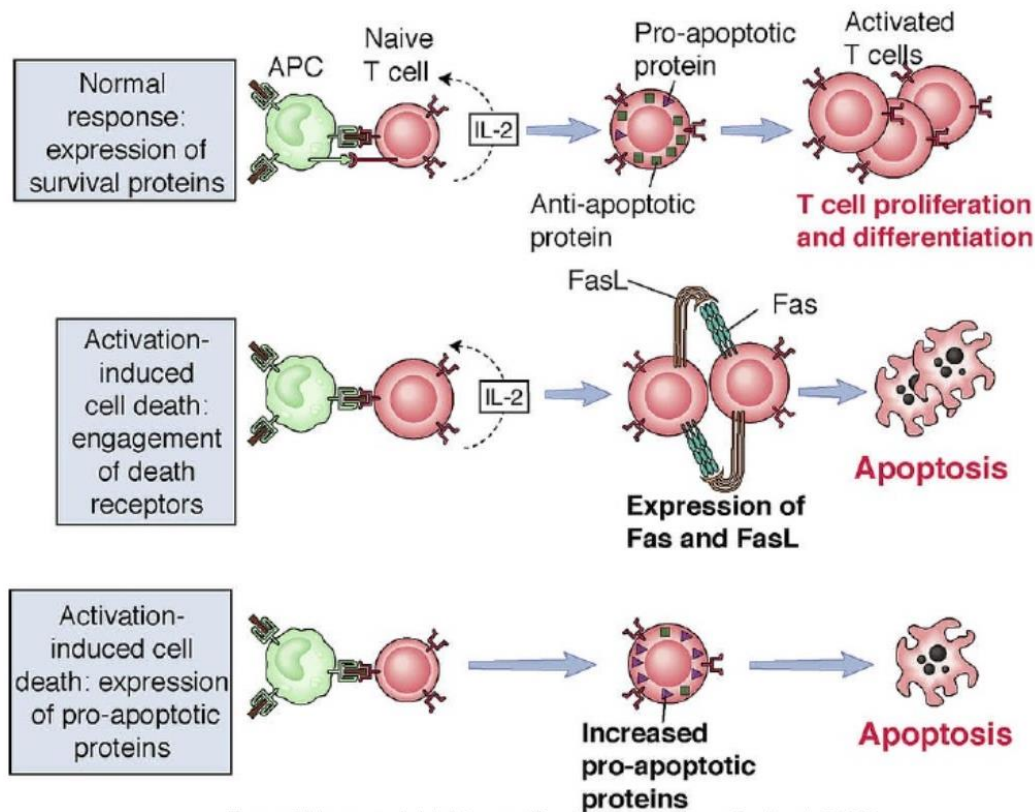
- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

”Aktiverings-inducerad celledöd”



”Aktiverings-inducerad celledöd”



Upprepad
stimulering

Tolerans mot själv-antigener

- **Central tolerans**

- Negativ selektion i benmärg (B celler) och thymus (T celler)

- **Perifer tolerans**

- Regulatoriska T celler
- Brist på co-stimulering ger apoptos eller anergi
- "Aktiverings-inducerad celldöd" genom apoptos
- Ignorans

Ignorans

- Antigenet "ignoreras" då det inte finns tillgängligt i perifera lymfoida organ för att aktivera T/B celler

Förvärvad tolerans

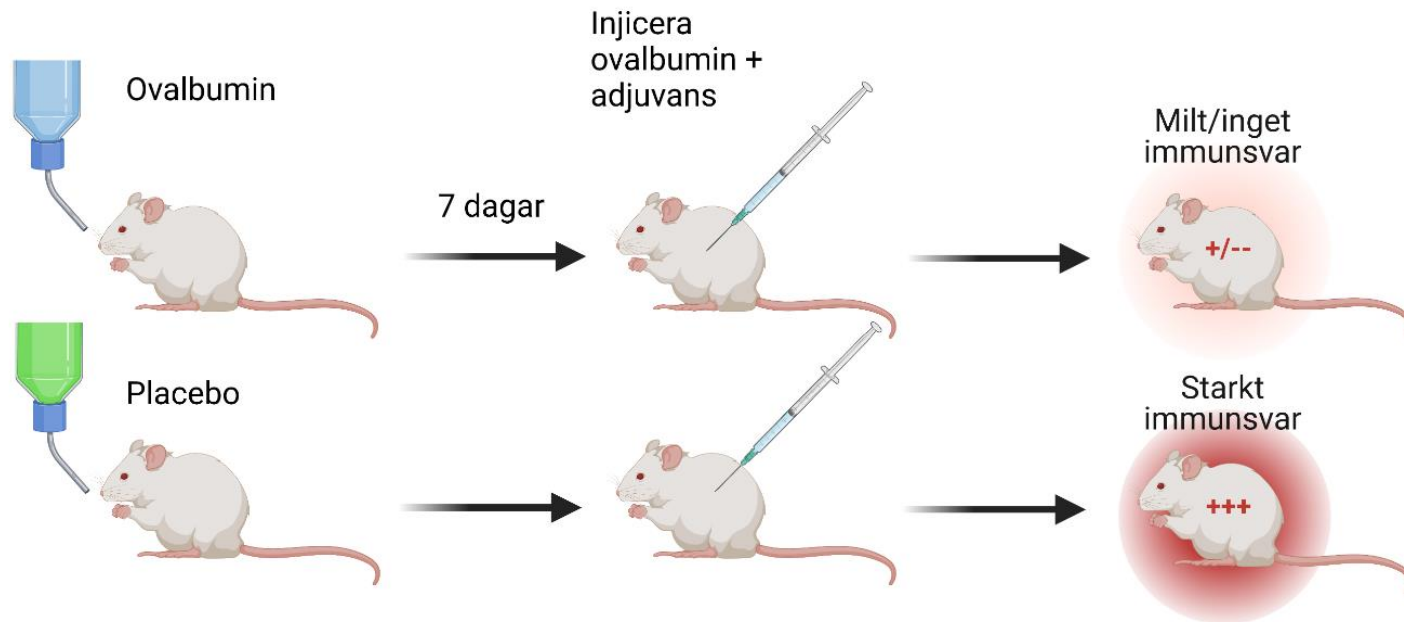
- Verkningsätt
 - Anergi
 - Regulatoriska T celler
- Beror på antigenets egenskaper och administrationssätt
 - dos
 - i.v. och oralt jämfört med s.c.
 - adjuvant/inflammation

Förvärvad tolerans

	Faktorer som stimulerar immunsvar	Faktorer som stimulerar tolerans
Tid	Kortvarig	Långvarig
Lokal	Subcutant, intradermalt	Intravenöst, mukosalt
Närvaro av adjuvans	Antigen med adjuvans	Antigen utan adjuvans

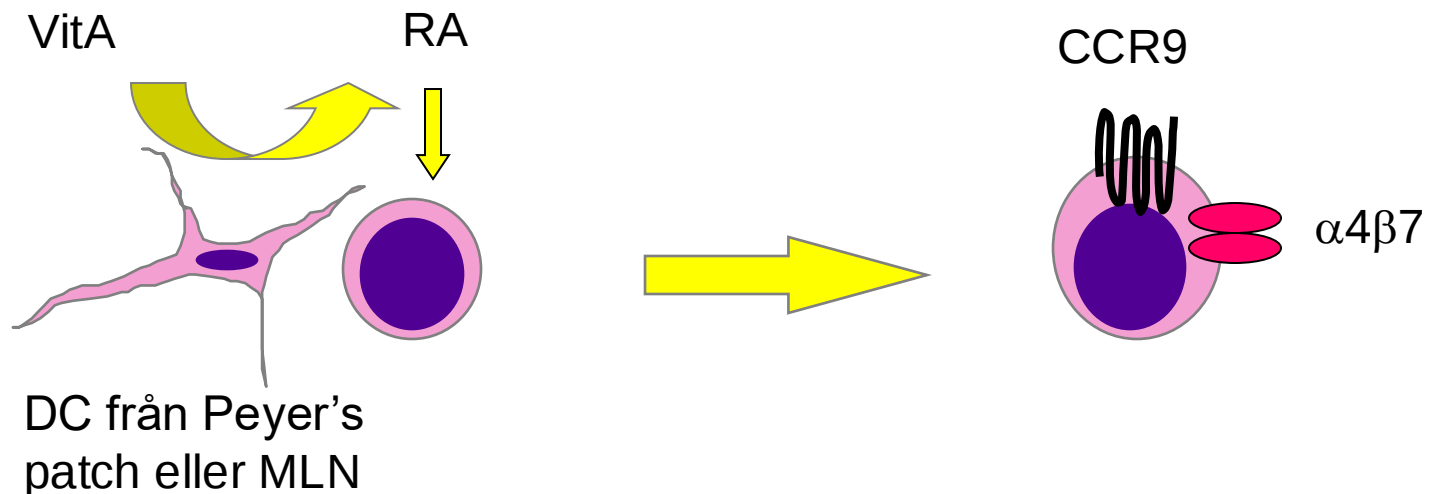
Tolerans mot ofarliga antigener i miljön

Oral tolerans



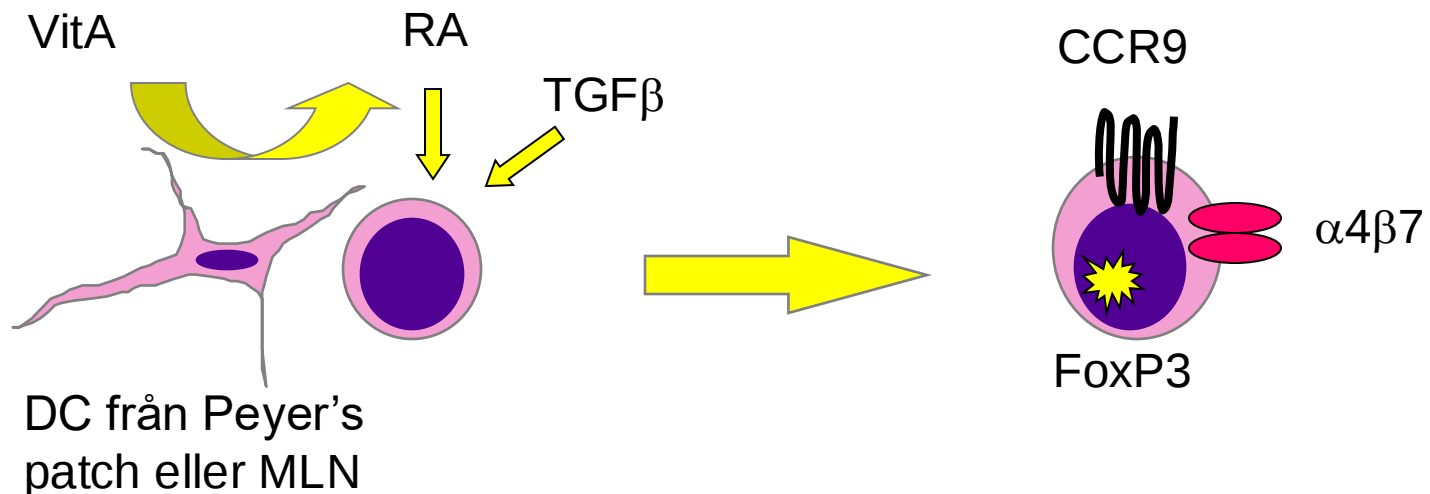
Tolerans mot ofarliga antigener i miljön

- **Perifer tolerans**
 - Anergi
 - Regulatoriska T celler
 - Speciellt i tarmen

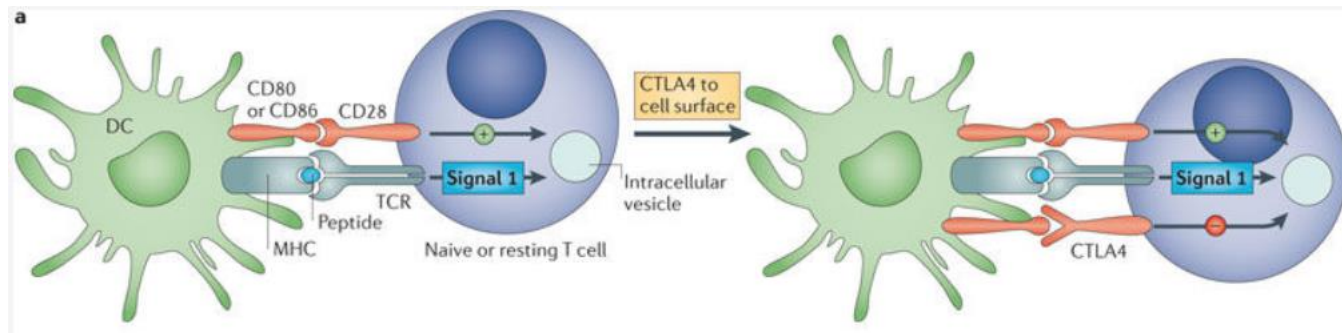


Tolerans mot ofarliga antigener i miljön

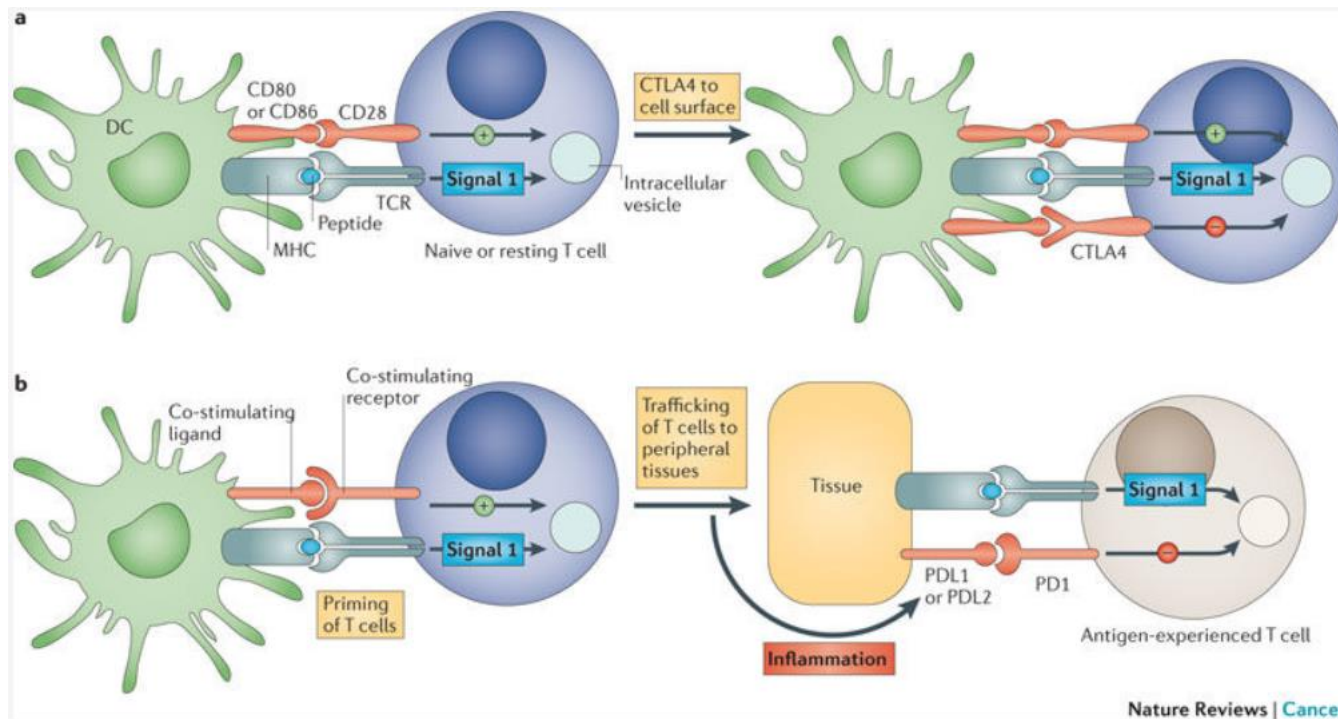
- **Perifer tolerans**
 - Anergi
 - Regulatoriska T celler
 - Speciellt i tarmen



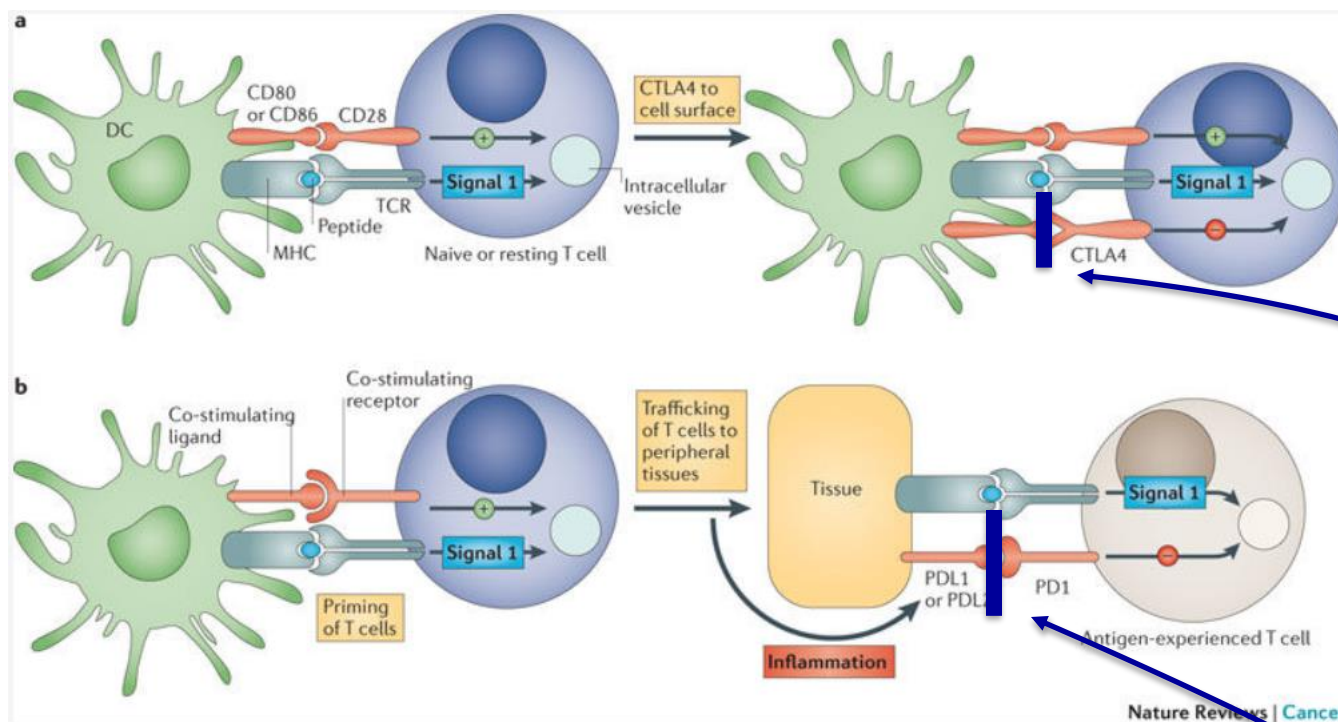
Immunterapier mot cancer



Immunotherapie mot cancer



Immunterapi mot cancer



Blockering av inbindning med hjälp av monoklonala antikroppar

Nobelpriset i Medicin eller fysiologi 2018: James P Allison och Tasuku Honjo

Kom ihåg:

- Flera olika mekanismer reglerar "vanliga" immunsvär.
- Perifer tolerans kompletterar den centrala toleransen.
- Tolerans verkar främst på T celler.
- Misslyckad tolerans leder till autoimmunitet eller allergi.