

Material till seminarierna om

Grundläggande immunologi

LPG002, T2

Block 11 HT 2025

Seminarium 1: Fall 1 och Fall 2

Måndag 24/11

Kl 12.15-14.00 grupp 1-8

Kl 14.15-16.00 grupp 9-16

Seminarium 2: Fall 3 och Fall 4

Onsdag 26/11

Kl 12.15-14.00 grupp 9-16

Kl 14.15-16.00 grupp 1-8

Monday 24/11 12.15-14.00	
Grupp	Rum
1	1419
2	1420
3	1421
4	1422
5	1424
6	1425
7	3434 (M Ringius)
8	3435 (E Almqvist)

Monday 24/11 14.15-16.00	
Grupp	Rum
9	3435 (E Almqvist)
10	1419
11	1420
12	1421
13	1422
14	1424
15	1425
16	3434 (M Ringius)

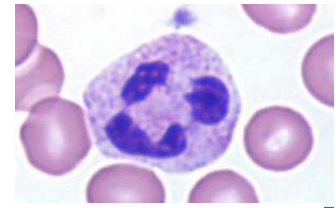
Wednesday 26/11 12.15-14.00	
Grupp	Rum
9	2044: B1
10	2035: B8
11	2036: B7
12	2037: B6
13	2038: B5
14	2041: B4
15	2042: B3
16	2043: B2

Wednesday 26/11 14.15-16.00	
Grupp	Rum
1	2035: B8
2	2036: B7
3	2037: B6
4	2038: B5
5	2041: B4
6	2042: B3
7	2043: B2
8	2044: B1

Fall 1: Neutrofiler och medfödd immunitet

När Erik föddes vägde han 3.2 kilo och verkade helt frisk. När han var fyra veckor utvecklade han en böld i armhålleregionen, vilken läkte spontant. Strax därefter fick han dock ännu en böld i bröstväggen, vilken avlägsnades kirurgiskt. Bölden visade sig ha orsakats av stafylokockbakterier och Erik behandlades med antibiotika för detta. När Erik var 3 respektive 7 månader tvingades hans föräldrar att återigen ta honom till sjukhuset, eftersom han utvecklat nya stafylokockbölder; först i ansiktet och därefter på högra låret. Båda behandlades kirurgiskt och med systemisk antibiotikabehandling under 10 dagar.

När Erik fyllde 2 år hade han sökt sjukvård fem gånger för infektioner orsakade av stafylokocker och svampar. Eriks föräldrar och en äldre syster var helt friska, medan hans nyfödda lillebror redan vid två månaders ålder hade utvecklat stafylokockbölder vid två tillfällen. Vid undersökning var Erik blek och hade feber och hans längd och vikt låg under det normala. Laboratorietester visade bl.a. en uttalad polymorfonukleär leukocytos.



Differentialfärgning av neutrofil.

När funktionen hos hans neutrofiler testades, fann man att de rörde sig och kunde fagocytera stafylokocker normalt. Däremot hade de begränsad förmåga att döda dessa bakterier. Sammantaget tydde detta på att Erik hade den X-bundna primära immunbristsjukdomen kronisk granulomatös sjukdom (CGD). Sjukdomen har dokumenterats i stora delar av världen, men är sällsynt och förekommer hos ungefär 1/200 000 individer.



Neutrofil som fångar en bakterie.

Erik behandlas idag med förebyggande mediciner mot svampinfektioner och bakterier. Eriks föräldrar funderar på möjligheten att låta honom genomgå en benmärgstransplantation.

1. Hur känner neutrofiler igen och bekämpar främmande mikroorganismer, inklusive stafylokocker och svampar?
2. Hur bildas neutrofiler och hur tar de sig till infekterade vävnader?
3. Förklara den molekylära orsaken till kronisk granulomatös sjukdom.
4. Kan du med utgångspunkt från några av svaren på ovanstående frågor förklara Eriks symptom?
5. Vad menas med en primär immunbristsjukdom?
6. Vad innebär en benmärgstransplantation och hur skulle en sådan kunna hjälpa Erik?
7. Varför kan inte vem som helst donera benmärg till Erik?

Fall 2: Antikroppar och antikroppsdiversitet

Under vår livstid kommer vi i kontakt med ett mycket stort antal främmande mikroorganismer och ämnen som vi kan behöva skydda oss emot. Antikroppar är mycket viktiga komponenter i vårt försvar mot olika typer av skadliga ämnen och infektioner och antikropparna har förmåga att specifikt känna igen och binda till ett enormt antal olika epitoper. Det finns troligen mer än 10^9 olika antikroppar i våra kroppar som kan binda till ett lika stort antal olika epitoper. Variationen i vår uppsättning av antikroppar har länge varit känd för forskarna, men hur denna variation är genetisk möjlig var länge ett stort mysterium. Antalet olika antikroppar är nämligen flera tusentals gånger fler (kanske 40 000 gånger) än det totala antalet gener i hela det mänskliga genomet (ca 25 000)!



Mannen som lyckades förklara detta mysterium heter Susumu Tonegawa och kommer från Japan. 1987 tilldelades han Nobelpriset i fysiologi eller medicin för upptäckten av den genetiska principen för uppkomsten av antikroppsdiversitet. Tonegawas upptäckter har lett till att vi idag förstår att immunsystemet är extremt ekonomiskt när det gäller att använda det DNA som vi har i våra celler, men att immunsystemet samtidigt är enormt slösaktigt genom att det producerar en stor mängd olika antikroppar och lymfocyter som aldrig kommer till användning.



Susumu Tonegawa

1. Beskriv struktur och funktion hos antikroppar.
2. Vilka celler producerar antikroppar och var finns dessa celler?
3. Förklara principerna för de genetiska mekanismer som gör det möjligt för vårt immunsystem att producera ett så stort antal antikroppar med olika specificitet.
4. Vad innebär begreppet klonal selektion?
5. Vilka är de vanligaste problemen hos individer som på grund av genetiska defekter helt saknar antikroppar?
6. Vilka likheter och skillnader finns det mellan antikroppar, T-cellsreceptorer och pattern recognition receptors?
7. Många nobelpriser har delats ut för upptäckter inom immunologiområdet (se listan på nästa sida). Susumu Tonegawa delar sitt intresse för antikroppar med flera andra pristagare, bla Georges Köhler och César Milstein som fick priset 1984 för utveckling av tekniken för framställning av monoklonala antikroppar. Förklara vad monoklonala antikroppar är och nämn några användningsområden för sådana antikroppar.

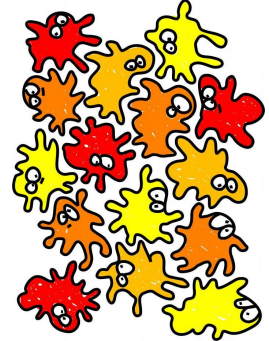
Appendix B: Nobel Prizes Awarded for Work in Immunology

From: Mak, TW, Saunders, M . *Primer to the immune response*. Academic Cell Update ed (2011). Oxford; Elsevier Science & Technology.

1901	Emil von Behring, for his discovery of serum antitoxins (antibodies) and serum therapy, and its application to the treatment of diphtheria.
1905	Robert Koch, for his investigations and discoveries in regard to tuberculosis. Koch developed tuberculin reactivity tests that later were important in the development of our current understanding of cellular immunity.
1908	Elie Metchnikoff, for his discovery of phagocytosis, and Paul Ehrlich, for his work on fundamental immunology.
1913	Charles Robert Richet, for his discovery of anaphylaxis.
1919	Jules Bordet, for his studies in regard to immunology, particularly complement-mediated lysis.
1930	Karl Landsteiner, for his discovery of the human blood groups.
1951	Max Theiler, for his development of vaccines against yellow fever.
1957	Daniel Bovet, for his development of antihistamines in the treatment of allergy.
1960	Frank MacFarlane Burnet and Peter Brian Medawar, for the discovery of acquired immunological tolerance.
1972	Gerald Maurice Edelman and Rodney Robert Porter, for their discoveries concerning the chemical structure of antibodies.
1977	Rosalyn Yalow, for the development of radioimmunoassays for peptide hormones.
1980	Jean Dausset, George Davis Snell, and Baruj Benacerraf, for the discoveries of the histocompatibility antigens on human and animal cells and their role in tissue and blood transplantation rejection (Dausset and Snell), and for work on the genetic control of immune responses (Benacerraf).
1984	Georges J. F. Köhler and César Milstein, for their development of cell hybridization as a technique to produce monoclonal antibodies, and Niels K. Jerne, for his many fundamental contributions to theoretical immunology.
1987	Susumu Tonegawa, for his work on the immunoglobulin genes and the mechanism by which antibody diversity is generated.
1990	Joseph E. Murray and E. Donnall Thomas, for their work on organ and bone marrow transplantation.
1996	Peter C. Doherty and Rolf M. Zinkernagel, for their discovery of the MHC restriction of T cell responses.
2011	Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann for their discoveries concerning the activation of innate immunity, and Ralph M. Steinman for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity.
2018	James P. Allison and Tasuku Honjo, for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.

Fall 3: Samspelet mellan det medfödda och det förvärvade immunsvaret

Våren har kommit till Göteborg och på kvällen är Eva ute i trädgården och beskär sina rosor. När hon skall bära bort grenarna till komposten så river hon sig på en gren. Eva tycker att såret är ytligt och tänker inte mer på det och går och lägger sig. På grenen, på Evas hud och i Evas omgivning fanns dock en uppsjö av bakterier som nu kommer in i vävnaden och därmed i kontakt med Evas immunförsvar. Under natten blir området runt såret rött.



1. Vilka funktioner har de immunceller som först kommer i kontakt med bakterierna?
2. Vissa celler kommer att lämna den infekterade vävnaden och andra kommer snart att vandra dit. Beskriv dessa celler, hur de rekryteras och vilka deras viktigaste funktioner är.

Efter en vecka känner Eva att det ömmar i armhålan och att lymfknutan är förstorad.

3. Vad är det som händer i lymfknutan? Diskutera både översiktligt vad som sker och vilka cell-cell interaktioner som äger rum där.
4. Hur kan immunsvaret som initieras i lymfknutan ha effekt i handen?
5. Vilken funktion har cellerna och/eller de molekyler de genererar i handen?
6. Autoimmuna sjukdomar kan uppstå i samband med en infektion. Hur tror du att detta kan ske?

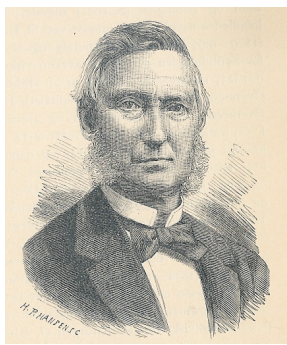
Ett antal år senare upptäcks en tumör i Evas ena bröst. Vid operation tas förutom tumören även de dränerande lymfknutorna i armhålan bort kirurgiskt eftersom tumörceller kunde påvisas i dessa lymfknutor. I de skriftliga rekommendationer som delas ut till Eva (och andra kvinnor som genomgått detta kirurgiska ingrepp) står det att man bör vara noga med att ha handskar vid tex trädgårdsarbete.

7. Varför ges en sådan rekommendation?

Fall 4: Immunologiskt minne

Mässlingen är en mycket smittsam sjukdom som orsakas av ett virus som sprids via aerosoler från person till person. Först infekteras epitelet i luftvägarna, och därefter sprids viruset till andra celler i kroppen och orsakar hög feber, hosta och konjunktivit. Immunsystemet bekämpar framför allt infektionen med cytotoxiska T celler som angriper infekterade celler. De typiska utslagen orsakas av att cytotoxiska T celler angriper virusinfekterade endotelceller i små blodkärl.

Detta visste dock inte den unge danske läkaren Peter Ludwig Panum när han 1846 sändes till Färöarna tillsammans med en kollega för att hjälpa "landchirurgen" att hantera en allvarlig mässlingsepidemi. Cirka 80% av befolkningen blev sjuk när epidemin svepte fram över öarna. De speciella förhållandena på Färöarna med isolerade byar åtskilda av fjordar och höga berg gjorde att Panum kunde göra mycket detaljerade studier av spridningsvägar och inkubationstid. Han kunde visa att smittan bara spreds från person till person, och att inkubationstiden mellan smitta och synliga utslag var 14 dagar. Han kunde också konstatera att: *"Det är anmärkningsvärt att bland de äldre individer som hade mässlingen under den senaste epidemin 1781 och fortfarande är i livet kunde jag efter noggrann utfrågning inte hitta en enda som angreps två gånger."*



Peter Ludwig Panum



Mässlingsvirus



Utslag orsakade av mässlingen

1. Det immunologiska minnet från en infektion 65 år tidigare skyddade de äldre personerna på Färöarna mot mässlingen. Vad utmärker ett immunologiskt svar då immunologiskt minne redan är etablerat jämfört med svaret första gången man utsätts för en mikroorganism?
2. Vilka egenskaper hos minnescellerna gör att vi får dessa skillnader?
3. Var bildas minnesceller? Hur cirkulerar de i kroppen och hur skiljer de sig från naiva celler i detta avseende?
4. Hur kan det immunologiska minnet upprätthållas under flera årtionden?
5. Idag ser vi sällan några stora mässlingsepidemier i västvärlden, eftersom ett effektivt vaccin introducerades under 1980-talet. Vad behöver ett vaccin innehålla för att fungera bra?
6. Passiv immunisering med gammaglobulin skyddar bara under 3 månader. Vad beror det på?
7. Varför skyddar vaccination mot mässlingen hela livet medan en influensavaccination måste göras om varje år?
8. Hur kan vaccination skydda även icke-vaccinerade individer i samma population?