

# Immunologi

Anna-Carin Lundell, PhD  
Avdelningen för Reumatologi och Inflammationsforskning  
Institutionen för Medicin, Sahlgrenska akademien

Sahlgrenska akademien

---

---

---

---

---

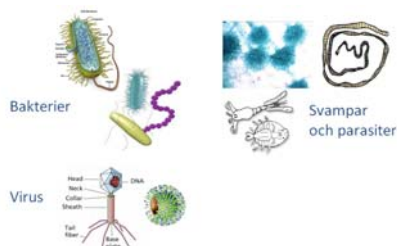
---

---

---

## Immunsystemets uppgift

Att skydda oss från bakterier, virus, svampar, parasiter (tex maskar)



---

---

---

---

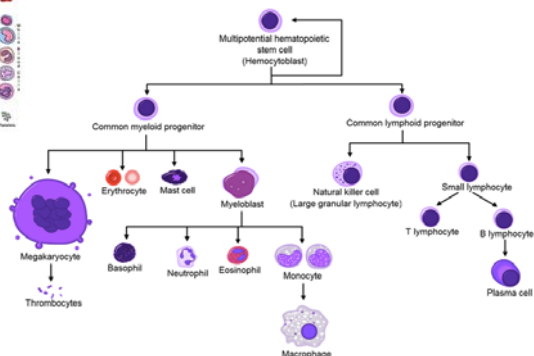
---

---

---

---

## Immunceller bildas från hematopoetiska stamceller i benmärgen



Ca  $10^{11}$ - $10^{12}$  nya blodceller produceras varje dag!

---

---

---

---

---

---

---

---

## Försvar mot mikrober kan delas upp i tre nivåer

### 1. Barriärer

- Mekaniska (hud, slemhinnor, flimmerhår, tarmrörelser)
- Kemiska (magsyra, lysozym i saliv och tårar, defensiner)

### 2. Medfödda (innate) immunsystemet

- Fagocyter och komplement proteiner som känner igen mikrobiella strukturer

### 3. Förvärvade (adaptive) immunsystemet

- Lymfocyter (T-celler och B-celler)
- Kan ej avdöda mikroorganismer
- Minne

---

---

---

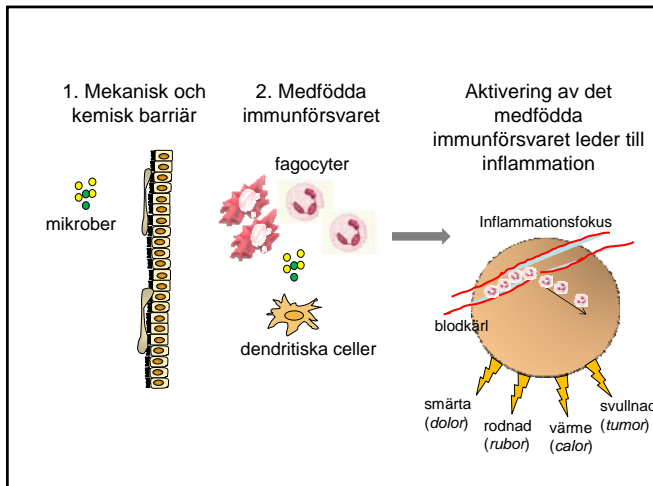
---

---

---

---

---



---

---

---

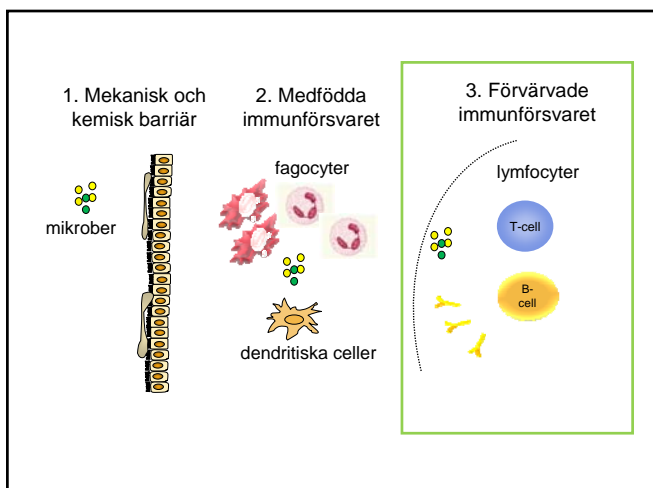
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## Medfödd (innate) immunitet

- *Ospecifik immunitet*
  - färdig att reagera inom minuter-timmar
  - neutrofiler, mastceller, eosinofiler, NK-celler reagerar på mikrober
  - makrofager, dendritiska celler fagocyterar och presenterar antigen för T- och B-celler

---

---

---

---

---

---

---

---

## Medfödd (innate) immunitet

- Kan skilja på *själv* och *icke-själv*
- Inget minne dvs samma reaktion vid upprepade möten med samma mikroorganism



---

---

---

---

---

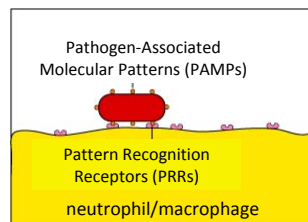
---

---

---

## Medfödda immunsystemets receptorer reagerar på mikrobiella larmsignaler

- ❖ Mikroorganismer innehåller strukturer "larmsignaler" som inte förekommer i vår egen kropp
- ❖ Bakterier och svampar har cellvägg, vilket våra celler saknar (undantag: mykoplasma)
- ❖ Virus har särskilda former av genetiskt material, DNA och RNA, som inte finns i våra egna celler



---

---

---

---

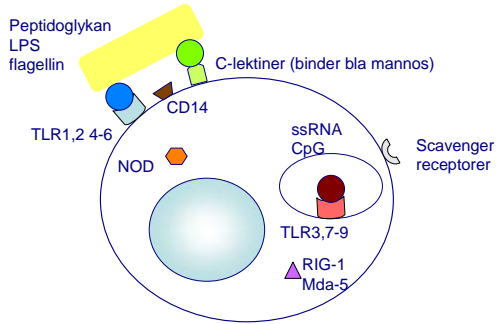
---

---

---

---

## Medfödda immunsystemets receptorer reagerar på mikrobiella larmsignaler




---

---

---

---

---

---

---

---

## Receptorer för mikrobiella larmsignaler

### • Toll-like receptors (10 st i människa)

Receptor	TLR1 or 2/6	TLR2	TLR4	TLR5	TLR7	TLR9
Ligand	Lipopeptid	Poly I:C, dsRNA	LPS	Flagellin	ssRNA, ssqumod, imiquimod, isoxaline	Dimethylated DNA, CpG-DNA
Source	Gram-positive bacteria, fungi	Virus	Gram-negative bacteria	Bacterial flagellum	Virus	Bacteria
Exempel						

- **C-lektiner** – mannos-receptorn, Dectin-1, DC-SIGN och BDCA-2 är alla specifika för olika kolhydrater
- **NOD-receptorer** – NOD-1 och NOD-2 specifika för peptidoglykan

---

---

---

---

---

---

---

---

## Det specifika immunsystemet

1. **Är specifikt** - känner igen och är riktat mot en specifik mikrob
2. **Är systemiskt** – immunresponen är inte begränsad till platsen där infektionen startade
3. **Har minne** – efter den första infektionen kan det förvärvade immunsystemet känna igen samma mikrob igen och immunresponen blir starkare än vid första infektionen

---

---

---

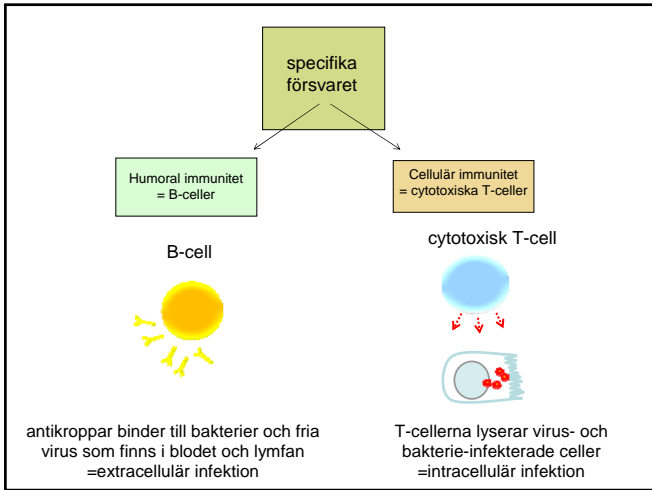
---

---

---

---

---




---

---

---

---


---

---

---

---

### Var finns T- och B-cellerna i kroppen?



Lymfocyterna bildas i primära lymfoida organ

- B-celler: benmärgen
- T-celler: tymus

Lymfocyterna aktiveras i sekundära lymfoida organ

- Lymfnoder
- mjälten

---

---

---

---

---

---


---

---

### Hur aktiveras det specifika immunförsvaret?

**Det krävs ett antigen!**

En struktur, exempelvis ett protein eller en kolhydratstruktur som normalt inte förekommer i vår kropp  
OBS! ej samma sak som larmsignal



Varje T- och B-cell har en unik receptor som känner igen ett visst **antigen**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Hur presenteras antigenet för det specifika immunförsvaret?

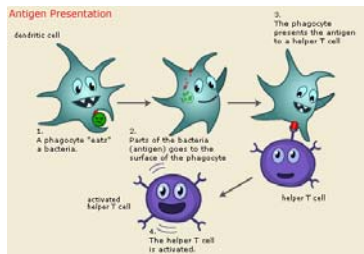
Det krävs antigen-presenterande celler!



dendritic cell

fagocyter som vandrar med lymfan till lymfnoderna och är effektiva på att presentera antigen samt aktivera T- och B-celler

Antigen-presentation sker i lymfnoder och mjälte



---

---

---

---

---

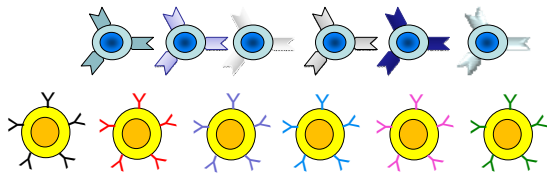
---

---

---

## Hur presenteras antigenet för det specifika immunförsvaret?

- Förmåga att känna igen oerhört många olika antigen
  - T-celler: T-cellreceptorn
  - B-celler: antikroppar



- T-celler kan bara reagera på antigen som presenteras på MHC

---

---

---

---

---

---

---

---

## MHC (Major Histocompatibility Complex)

- "signaturen" för "själv"
- MHC klass I finns på alla kärnförande celler
- MHC II finns på antigenpresenterande celler
- Hos människa
  - MHC I=HLA-A, B, C
  - MHC II=HLA-DR, DP, DQ

Kallas även för transplantationsantigen  
HLA=Humant Leukocyt Antigen

---

---

---

---

---

---

---

---

## MHC klass I och II

- MHC klass I
  - Virusinfekterade celler
  - Tumörceller
  - Intracellulära antigener
  - Aktiverar CD8+ cytotoxiska T-celler
- MHC II
  - Antigener från extracellulära bakterier
  - Aktiverar CD4+ T-hjälpar celler

---

---

---

---

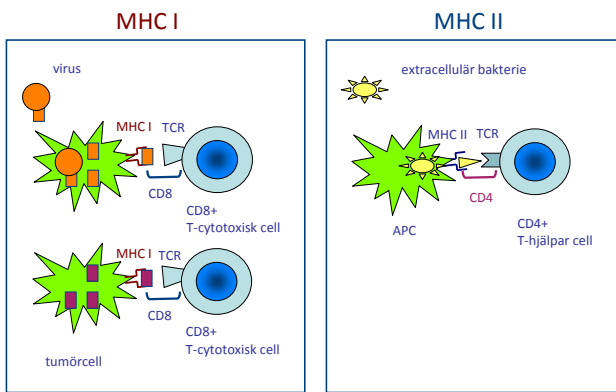
---

---

---

---

## MHC klass I och II



---

---

---

---

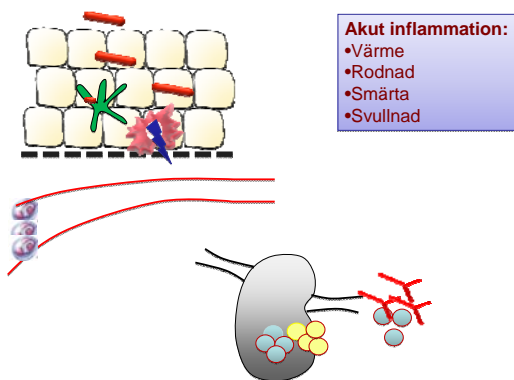
---

---

---

---

## Reaktion vid en infektion



---

---

---

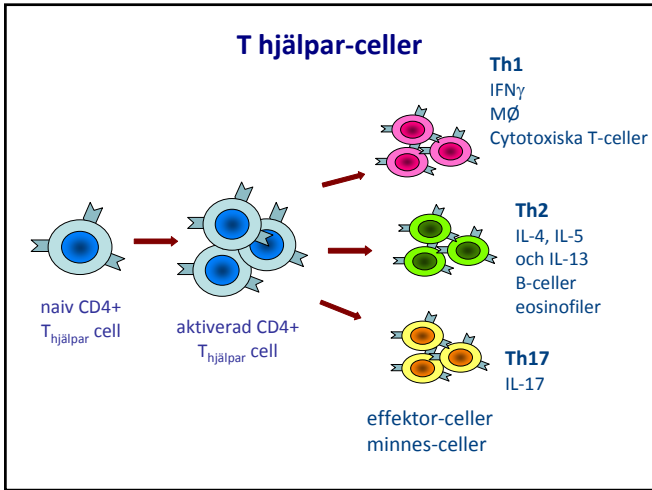
---

---

---

---

---




---

---

---

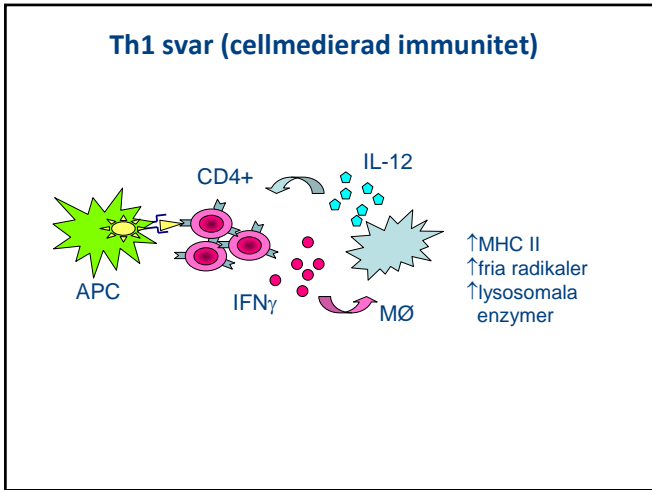
---

---

---

---

---




---

---

---

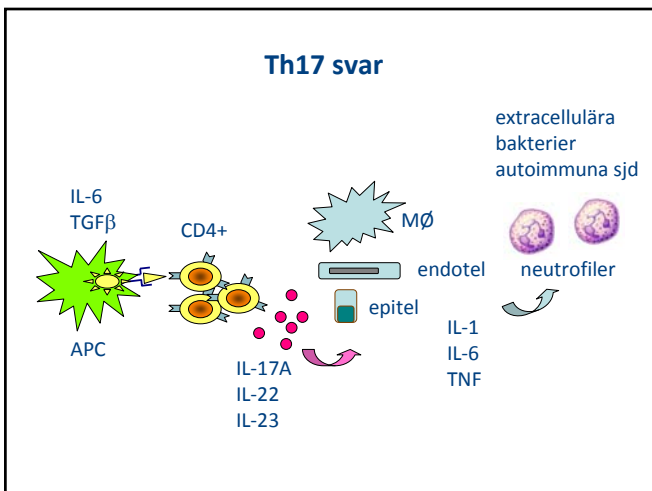
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

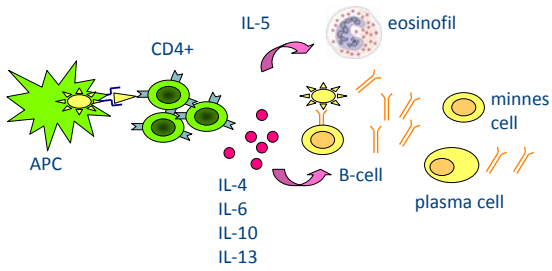
---

---

---



### Th2 svar (antikropsmedierad immunitet)




---

---

---

---

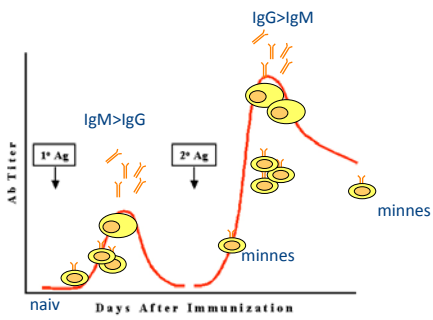
---

---

---

---

### Antikropsvar-primär och sekundärsvar




---

---

---

---

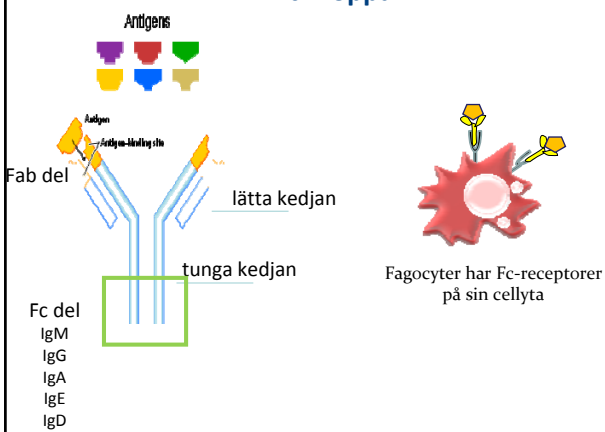
---

---

---

---

### Antikroppar




---

---

---

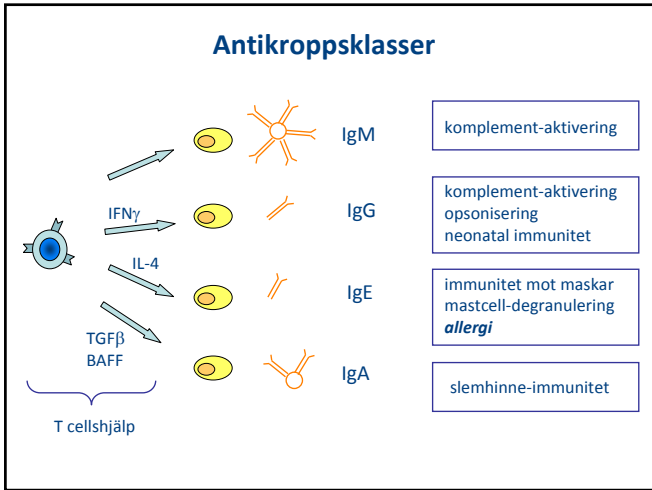
---

---

---

---

---




---

---

---

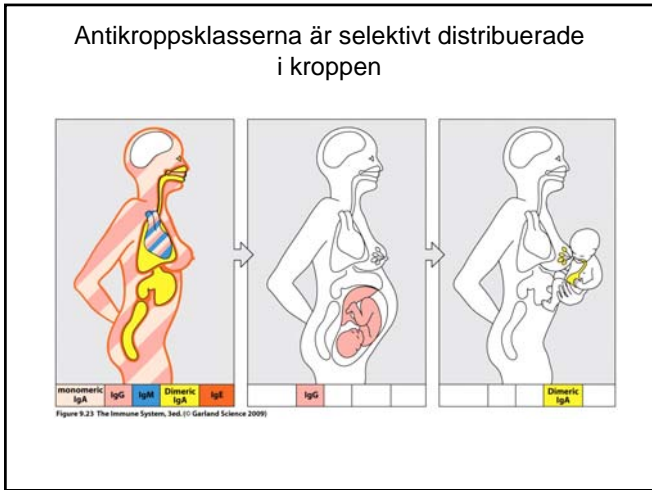
---

---

---

---

---




---

---

---

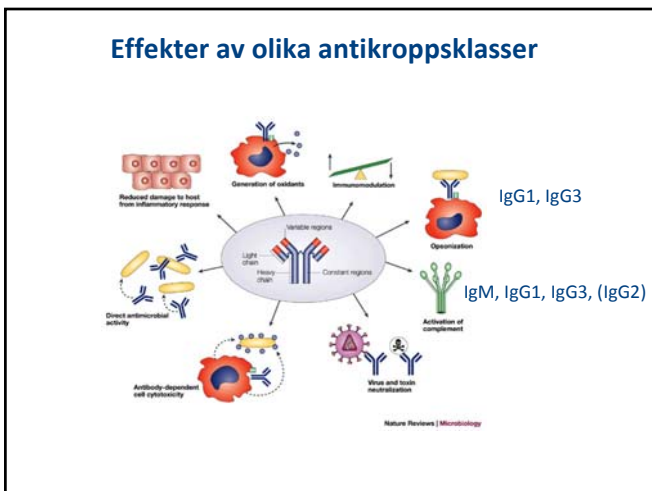
---

---

---

---

---




---

---

---

---

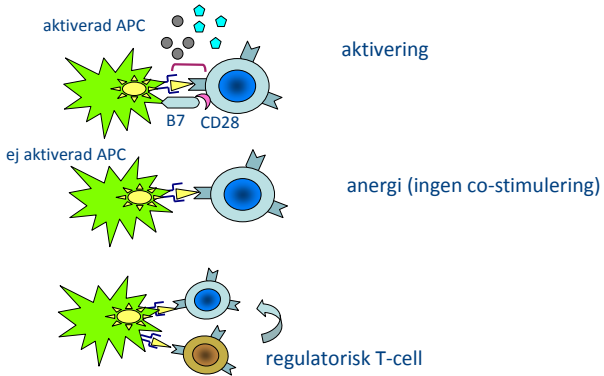
---

---

---

---

## Vad styr aktivering av CD4<sup>+</sup>T hjälpar-celler?




---



---



---



---



---

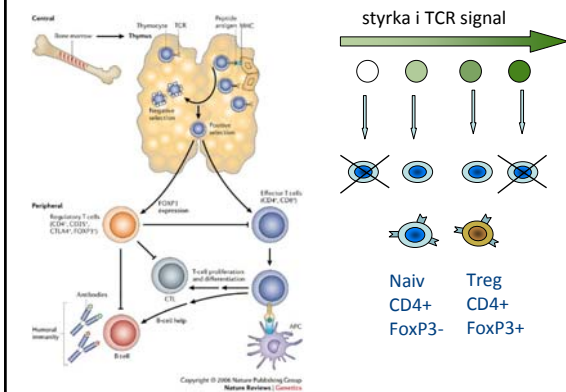


---



---

## Regulatoriska T-celler




---



---



---



---



---



---



---

## Regulatoriska T-celler

- **Naturliga Tregs**
  - CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>
  - från tymus
  - finns "från början"
- **Inducerbara Tregs**
  - Induceras i periferin vid immunsvaret
  - Majoriteten är FOXP3<sup>+</sup>, bildar TGFβ

---



---



---



---



---

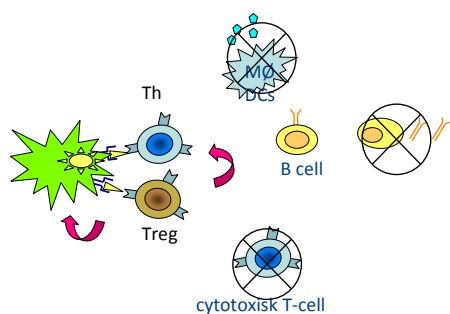


---



---

## Regulatoriska T-celler



---

---

---

---

---

---

---

---

## "Immunologiska sjukdomar"

- överkänslighetsreaktioner
- allergier
  - Immunsystemet reagerar på något som egentligen är helt ofarligt (allergen)

---

---

---

---

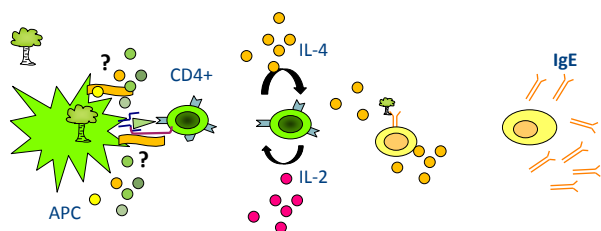
---

---

---

---

## Varför bildar allergiker IgE-antikroppar?



Signalerna som driver T<sub>h</sub> cellerna att stimulera till utmognad av IgE-producerande plasma celler är hittills okänt

---

---

---

---

---

---

---

---

## Varför bildar allergiker IgE antikroppar?

- Sannolikt inte egenskaper hos själva allergenet
- Beror kanske på "förpackningen" av allergenet
  - Pollen liknar maskar när immunsystemet ser det?
- Kan bero på hur antigenpresentationen sker
  - Vilka cytokiner? co-stimulatoriska faktorer? Annat?
- Brist eller nedsatt funktion på regulatoriska T-celler?

---

---

---

---

---

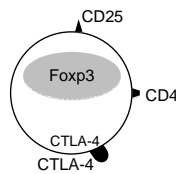
---

---

---

## X-linked autoimmunity and allergic dysregulation (XLAAD, IPEX)

- Mutation i FOXP3-genen (X-linked)
- Total brist på FOXP3+ regulatoriska T-celler
- Debut i nyföddhetsperioden av:  
diabetes typ 1, inflammatorisk tarmsjukdom,  
**dermatit och födoämnesallergi**



---

---

---

---

---

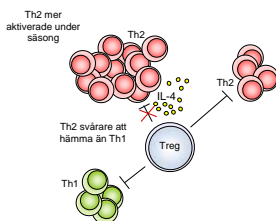
---

---

---

## Defekta Treg hos vuxna allergiker

Treg hos allergiker är ej generellt defekta, men har under pollensäsong en försämrad förmåga att nedreglera Th2 svar



Grindebacke et al, Clin Exp All 2004

---

---

---

---

---

---

---

---

## Skydd mot allergi?

Association mellan utveckling av allergi och en mindre diversitet i tarmfloran tidigt i livet - Abrahamsson et al, JACI 2012  
- Wang et al, JACI 2008

---

---

---

---

---

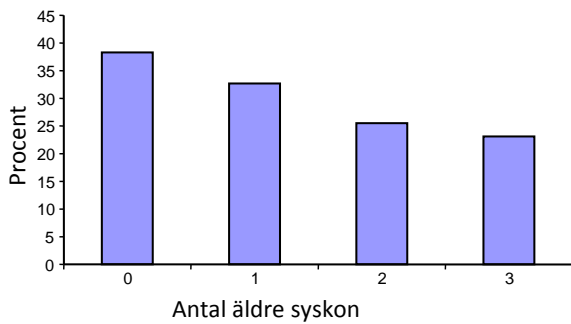
---

---

---



## Allergisk reaktivitet i relation till antal äldre syskon



Strachan DP, Clin Exp All, 1997  
Von Mutius E, BMJ, 1994

---

---

---

---

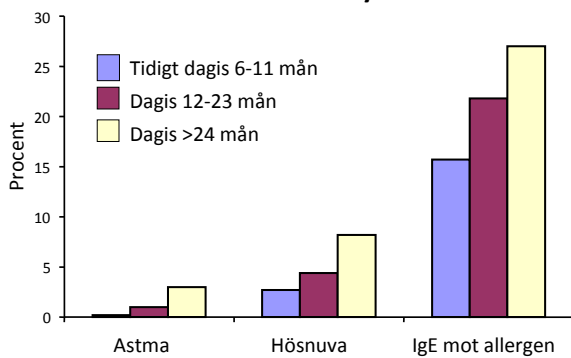
---

---

---

---

## Dagisdebut och allergi hos barn utan syskon



Kramer U, Lancet, 1999

---

---

---

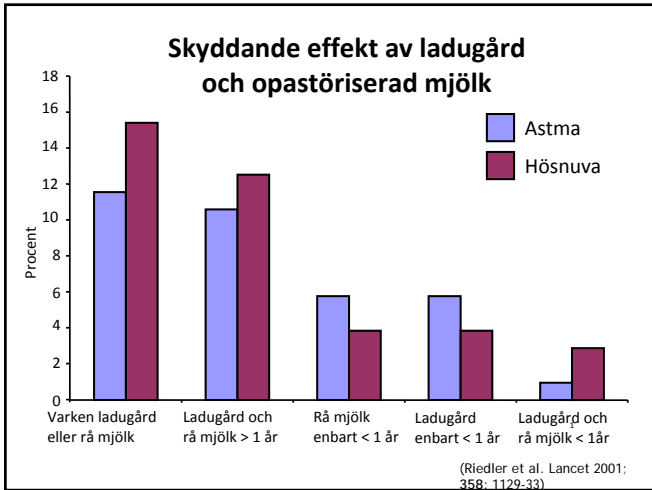
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- ### Dessa livsfaktorer gynnar:
- Spridning av infektioner mellan barn
  - Spridning av tarmens normalflora mellan barn
  - Kontakt med bakterier
  - Kontakt med produkter från bakterier
  - Intag av opastöriserad mjölk
  - I övrigt annorlunda kost?

---

---

---

---

---

---

---

---