

Materialet til min forelæsning “Immunforsvaret” den 25. august 2021 på Senioruniversitetet i Silkeborg.

Alt materiale er ©Ib Søndergaard, Biolearning, 2021.

Materialet er til privat brug og må ikke videresendes eller på anden måde deles med andre og det må ikke bruges til kurser eller undervisning på skoler, højere læreanstalter, universiteter eller lignende.

Immunforsvaret

Ib Søndergaard



Biolearning

immunology & biochemistry

Hvor mange forskellige antistoffer kan vi lave

En artikel i Nature giver os ny indsigt



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

$10^{18} = 1.000.000.000.000.000.000$

mulige forskellige antistof
specificiteter hos mennesker

Men hallo hvordan kan vi gøre det med kun 25.000 genes?

Følg med



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

- Immunsystemet et overblik
- Lymfesystemet - immunsystemets datingbarer
- Hukommelse i immunsystemet
- Introduktion til infektioner
- Bakterieinfektioner
- Virusinfektioner
- Immunologisk forsvar mod cancer
- Immunsystemet tager fejl
- Allergi
- Vaccination
- Hvad skal immunsystemet kunne og kan det det?

Biolarning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Ib Søndergaard

- Cand.scient i biokemi fra Københavns Universitet.
- Forskningsassistent på Farmakologisk Inst. KU.
- Leder af Lab. for Medicinsk Allergologi, Rigshospitalet.
- Lektor på Kemisk Institut, KVL. (Det Biovidenskabelige Fakultet KU).
- Lektor på DTU System Biology, Center for Mikrobiel Bioteknologi (CMB).
- Medlem af det Jordbrugs- og Veterinærvidenskabelige Forskningsråd 2003-2005
- Medlem af Forskningsrådet for Teknologi og Produktion 2005-2008
- Medlem af Ernæringsrådet 2003-2005
- Undervist i immunologi og biokemi 1992-2010 på DTU
- 100+ specialestuderende og 17 PhD studerende
- 116 publikationer og 200+ bidrag til kongresser og møder
- Startede Biolarning i 2010 og undervist i immunologi og biokemi
- Censor på bachelor- og masterprojekter for AU, DTU, KU, SDU og Roskilde Universitet
- Bogen 'Immunforsvar - kampen i kroppen' sammen med Mads Duus Hjortsø i 2016
- Børnebogen 'Den lille pige og immunforsvaret' epub og pdf 2020
- Bogen 'The immunesystem - the never ending battle' sammen med Mads Duus Hjortsø i 2020

Biolarning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Du kan ikke forstå noget som helst

immunologi

før du kender hele

immunologien

men

vær ikke bekymret - brikkerne falder på pladssenere idag



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Immunsystemet

-et overblik



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Immunsystemet handler om at **genkende** det, der angriber os og om at give et passende **respons**.

Det handler om at **skelne** mellem det der er os **selv**, og det der **ikke er selv**.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hvad er truslerne?

Det er bakterier, virus, parasitter og mikrosvampe, som vi møder dagligt.

Men det er også cancer.

Kroppen har forskellige strategier til at forsvare os mod disse forskellige angreb.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Kroppen har **statiske** forsvarssystemer, som er de samme hver gang kroppen bliver angrebet,

og

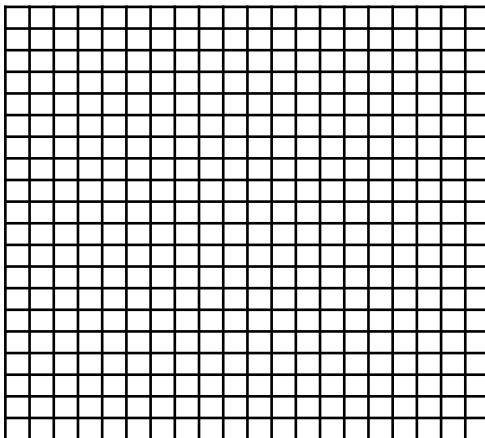
kroppen har **dynamiske** forsvarssystemer, der har mulighed for at tilpasse sig forskellige trusler.

Statiske forsvarssystemer

Hud og slimhinder beskytter os.



Hud (ca. 2 m²)



Slimhinder (ca. 400 m²)

Statisk og dynamisk forsvar

- **Medfødt (Innat) immunitet**

- Fysiologiske barrierer - lavt pH i maven, enzymer, antimikrobielle stoffer
- Komplement
- Mønstergenkendelse af faresignaler (bl.a. toll-like receptors)
- Forskellige celletyper (makrofager, neutrofile, NK celler og flere andre)
- Godartede bakterier

- **Adaptiv immunitet**

- Antigen specificitet
- Diversitet
- Immunologisk hukommelse
- Selv/ikke-selv diskriminering



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Statisk og dynamisk forsvar

Apropos godartede bakterier.
Vidste I, at vi har ca. lige så mange bakterier i og på os, som vi har egne celler? Vi er 50% bakterier!!!



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Tarmbakterier og sygdom f.ex. diabetes

Man har fundet at visse typer aminosyrer i blodet er en risikofaktor i udviklingen af diabetes.

Nogle bakterier yder et stort bidrag til produktionen af disse aminosyrer.

Omvendt kan andre bakterier lave stoffer der beskytter os mod sygdomme.

Forekomsten af disse bakterier kan påvirkes af kosten.

<http://www.nature.com/nature/journal/v535/n7612/full/nature18646.html?foxtrotcallback=true>

<https://ing.dk/artikel/opsigtsvaekkende-dansk-forskning-disse-to-bakterier-kan-give-type-2-diabetes-185510>

Oluf Borbye Pedersen: Magtfulde mikrober. Politikens forlag

Det medfødte immunsystem

Det er et hurtigt indsættende forsvar mod det der angriber os nu og her og som er:

Makrofager (ædeceller), der kan “æde” (fagocyttere)

Komplementsystemet, der kan reagere hurtigt på fare.

Det adaptive immunsystem

Det er et mere specialiseret forsvar, der kan sættes ind mod "hvad som helst". Det er langsommere og mere specifikt.



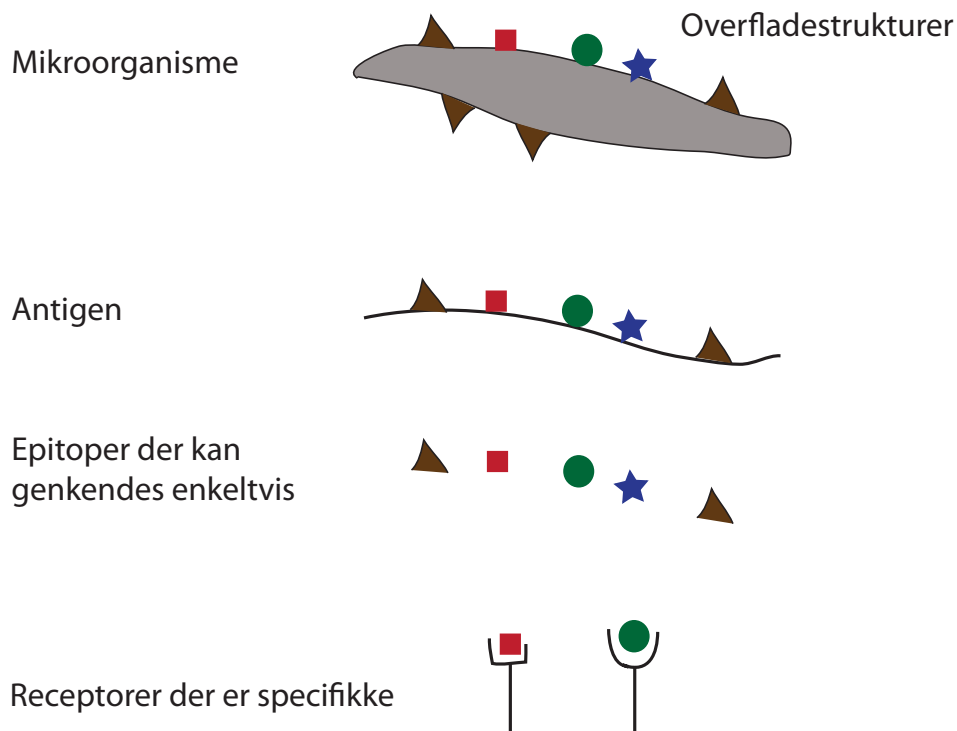
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Balance på en knivsæg

- Beskytte mod ydre farer (bakterier, virus, mikrosvampe og parasiter)
- Ikke angribe godartede bakterier, føde, fostre
- Ikke angribe os selv



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Makrofager, neutrofile og NK-celler

Makrofagen og den neutrofile celle er ædeceller - fagocyterende celler.

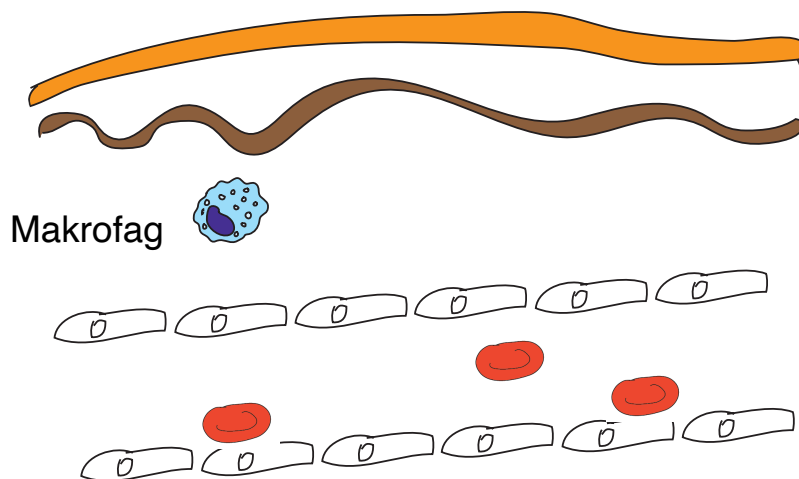
NK-celler (natural killer celler) er i stand til at opdage faresignaler og derefter sende signaler ud, der aktiverer makrofagerne.

De kan også ødelægge virus-inficerede celler.

De kan samarbejde med det adaptive immunforsvar.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

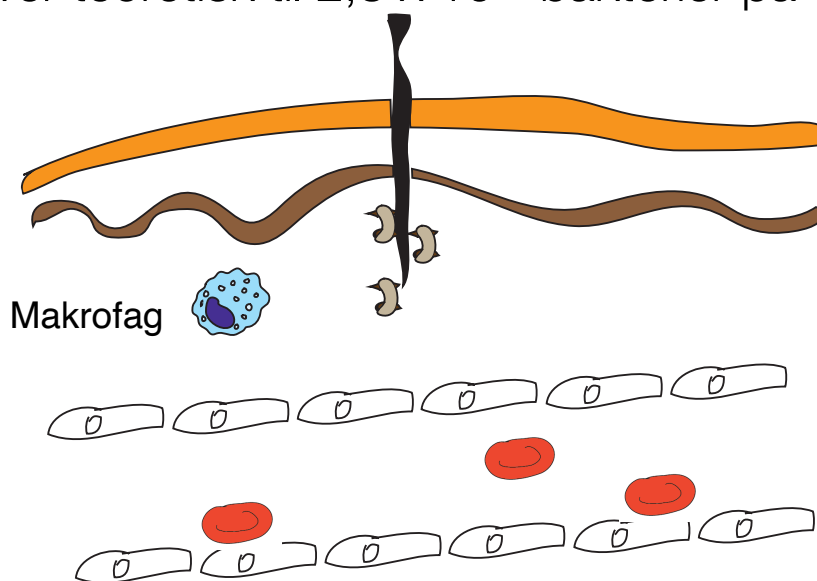
En infektion



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

en bakterie har typisk en fordoblingstid på 30 minutter

Det bliver teoretisk til $2,8 \times 10^{14}$ bakterier på et døgn

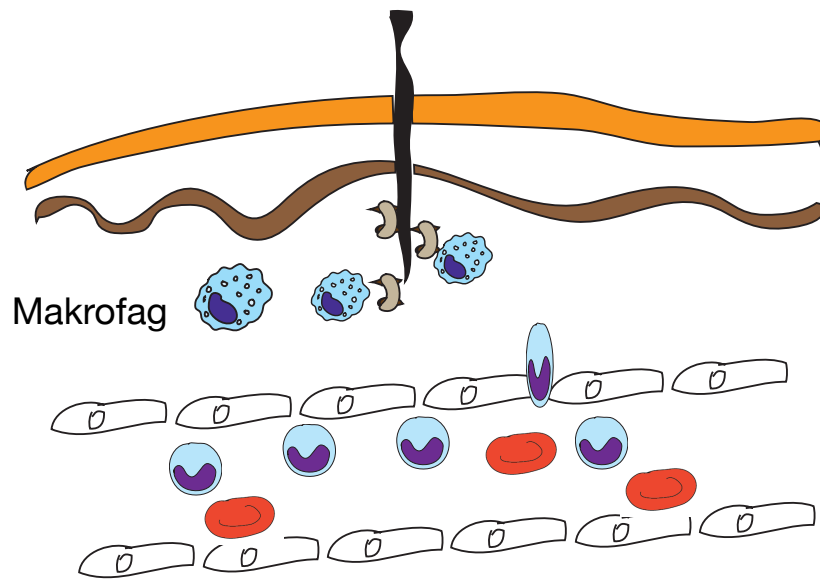


Vi har ca. $3,72 \times 10^{13}$ celler i kroppen

Annals of Human Biology, November-December 2013, Vol. 40, No. 6 : Pages 463-471
[An estimation of the number of cells in the human body](#)

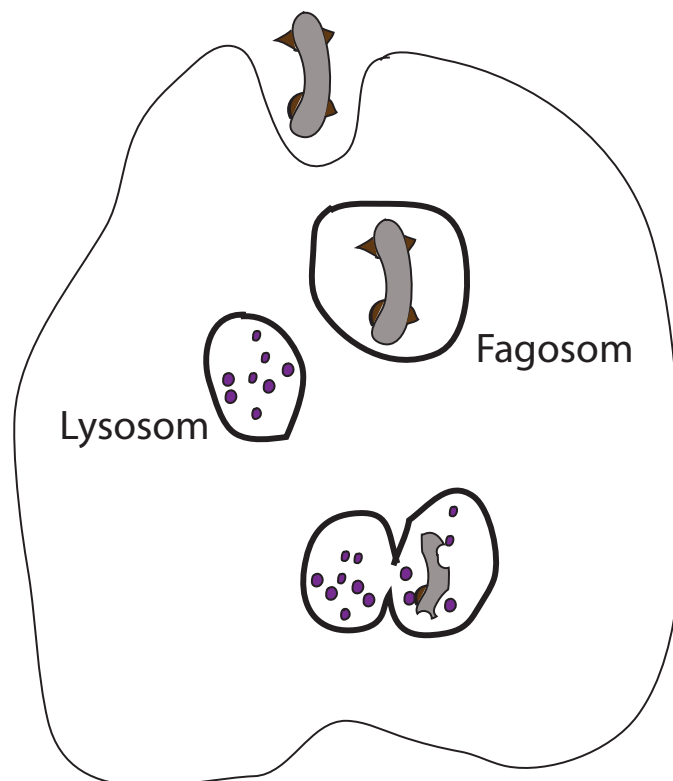
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Makrofager har receptorer der genkender faresignaler på bl.a. bakterier.
De kan også sende signaler (cytokiner) til andre celler



Faresignaler er fedtstoffer og kulhydrater i f.eks bakteriecellevæggen. De findes på bakterier, men ikke hos os selv

Fagocytose



Når makrofager “æder” bakterien udskiller de stoffer (cytokiner) som

forøger blodgennemstrømningen (**rødmen, varme**),

får væske til at trænge ud i vævet (**hævelse**)

stimulerer nerverne til at sende et signal til hjernen (**smerte**).

De klassiske tegn på **inflammation**.

Der sendes også signaler til andre celler om at der er noget i gang og hvor det er.

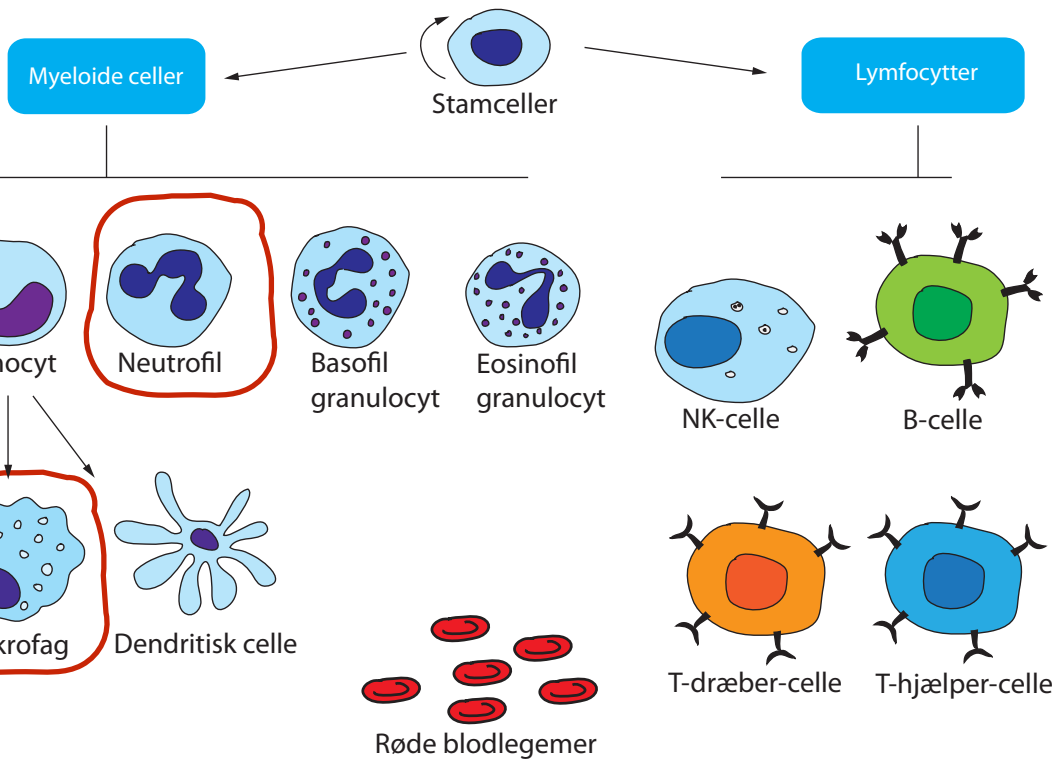


Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

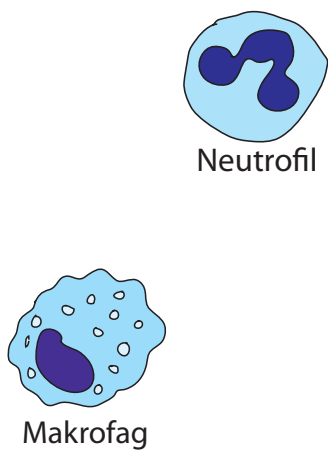
Lad os lige få cellerne i
immunsystemet på plads



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



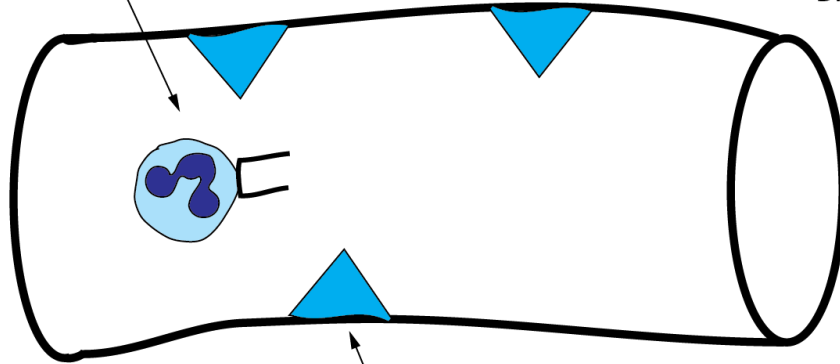
▶
 Biolearning
 (C) 2021 Ib Søndergaard



▶
 Biolearning
 (C) 2021 Ib Søndergaard

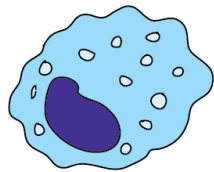
Neutrofil celle med selektin ligand

Blodkar



ICAM

Makrofag i vævet

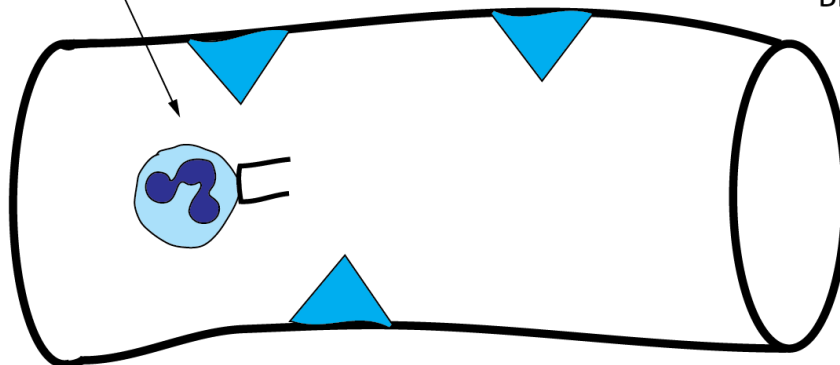


Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Neutrofil celle med selektin ligand

ICAM

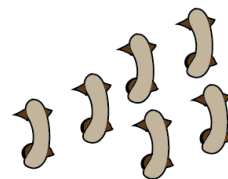
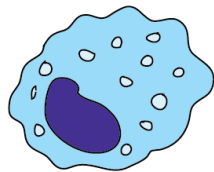
Blodkar



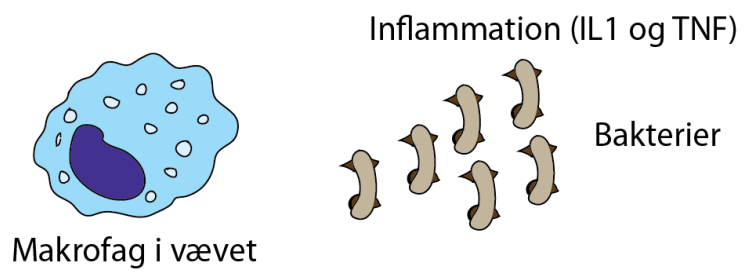
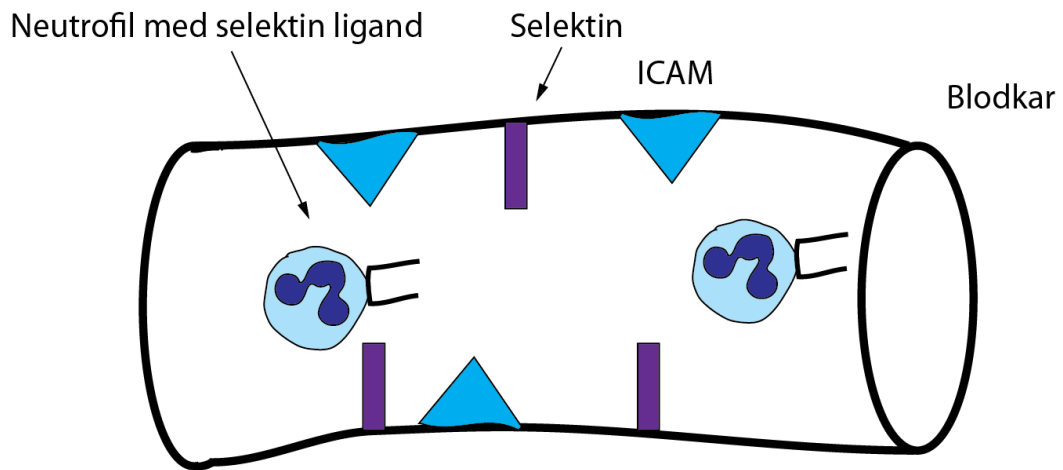
Inflammation (IL1 og TNF)

Bakterier

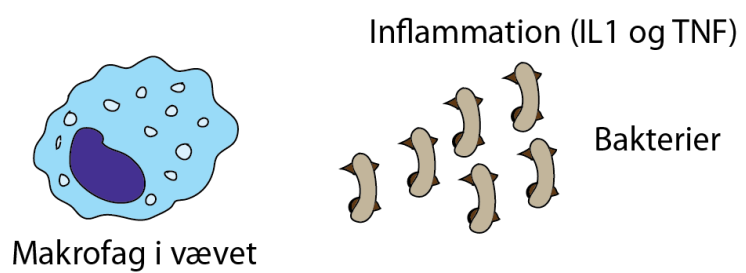
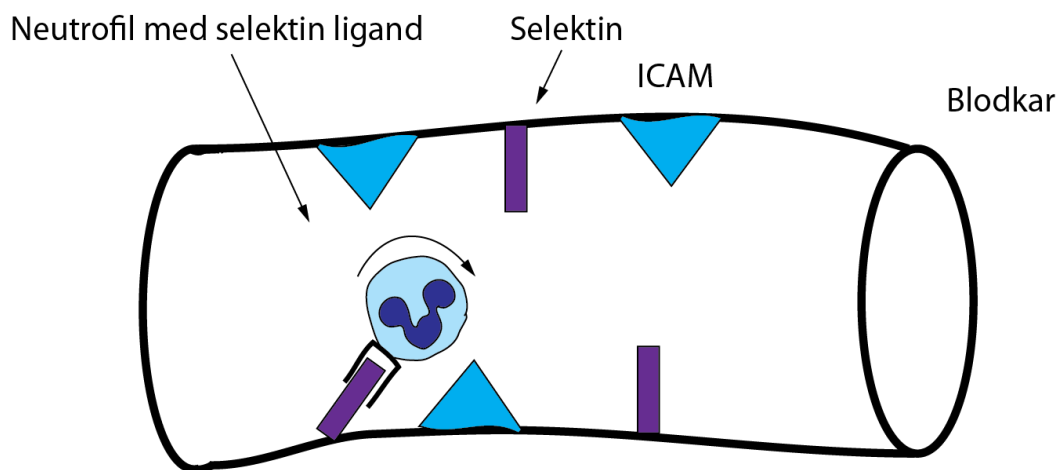
Makrofag i vævet



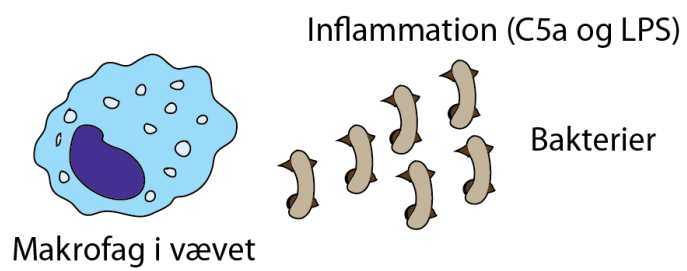
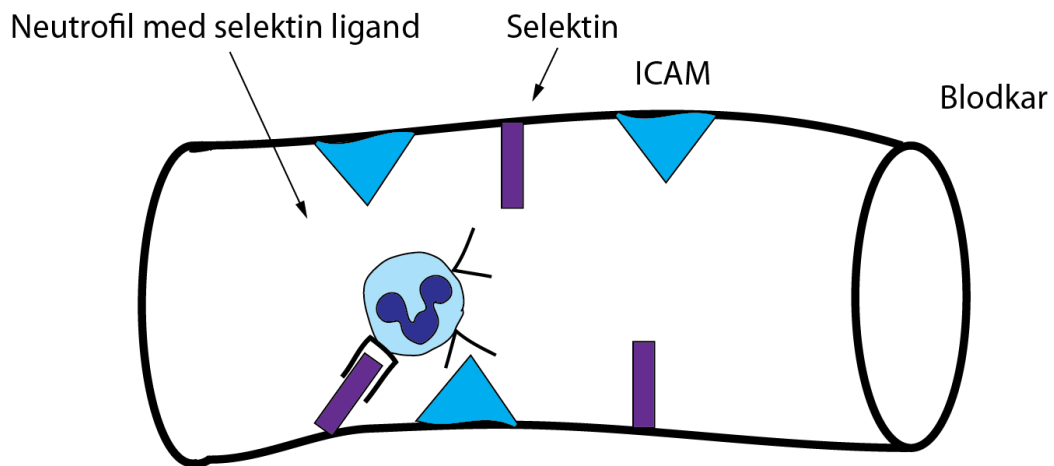
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



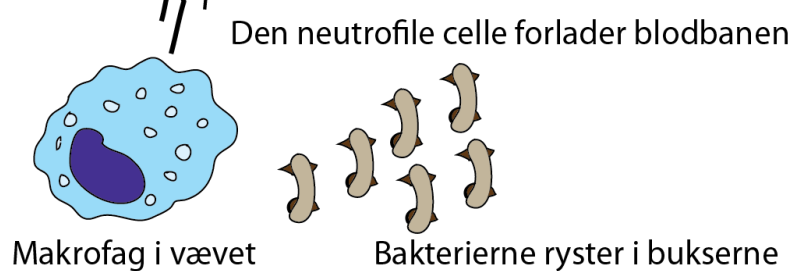
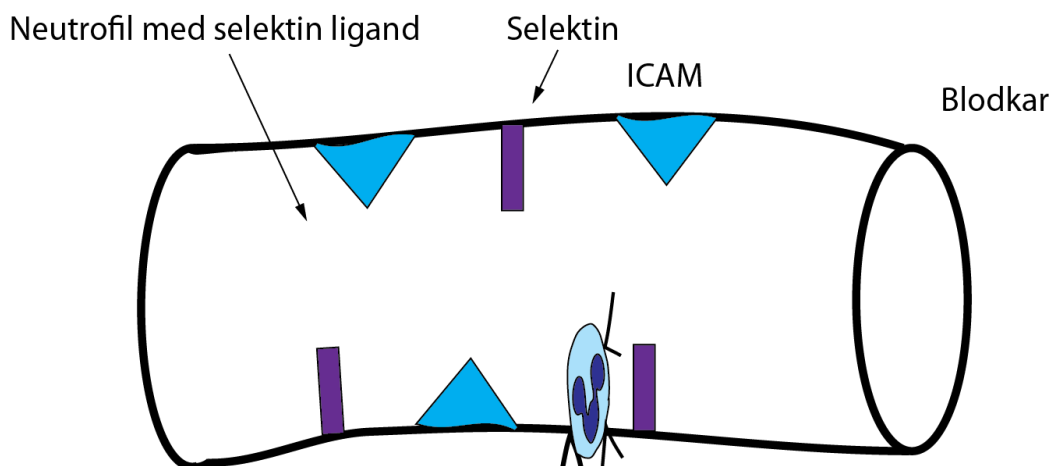
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



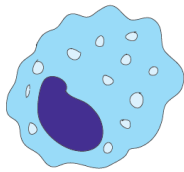
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



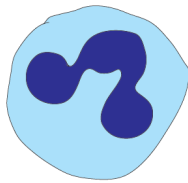
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



Vagten: **Makrofagen** - lever længe og signalerer hvis der er noget galt.



Soldaten: **Den neutrofile celle** - lever kort. Meget effektiv til at destruere indkommende mikro-organismer.

Kan føre til vævsødelæggelse og tilkaldes derfor kun når det er nødvendigt. Vi laver 10^{11} hver dag så det er tit nødvendigt!!

$10^{11} = 100.000.000.000$ eller 100 milliarder..... Tilkaldes af signaler fra komplementsystemet, makrofagen og fra bakterie overflademolekyler.

Det adaptive immunsystem

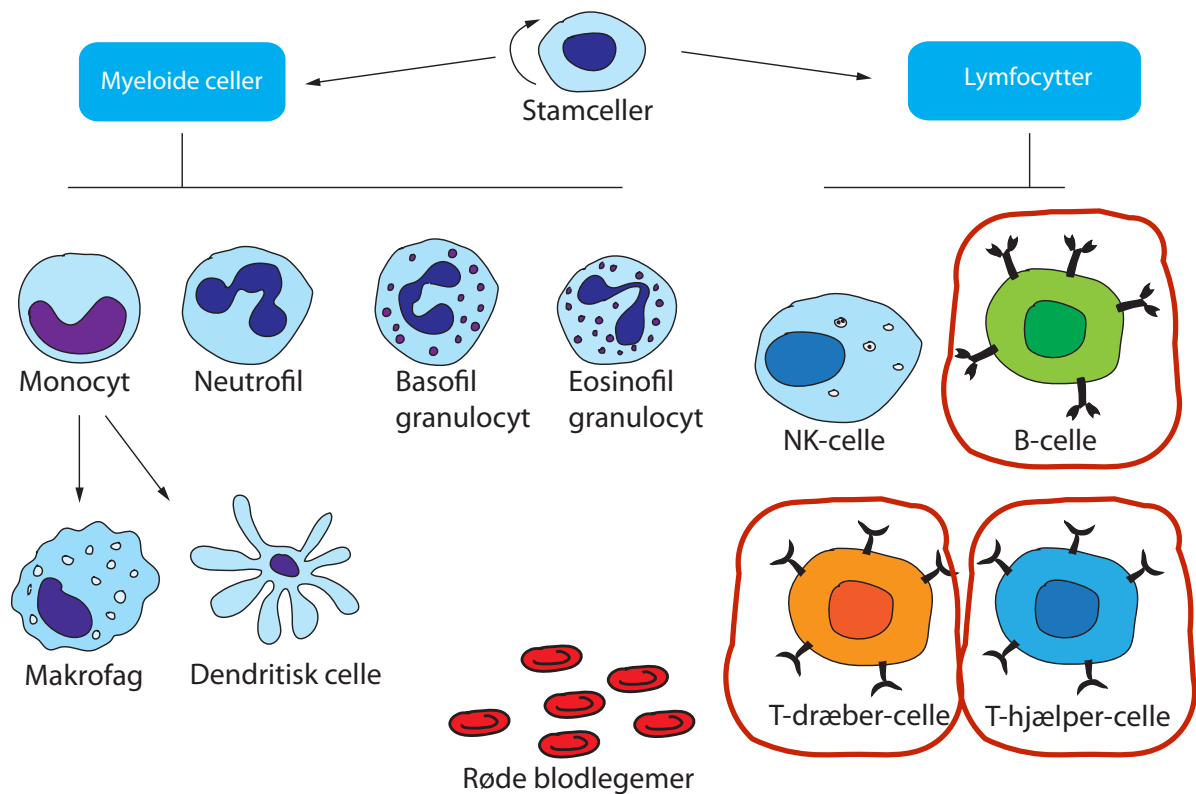
Vi kan have angreb, der foregår **udenfor** cellerne - det gælder mange bakterier.

og

Vi kan have angreb, der ender **indeni** cellerne f.eks. virus og visse bakterier (Chlamydia og Legionella).

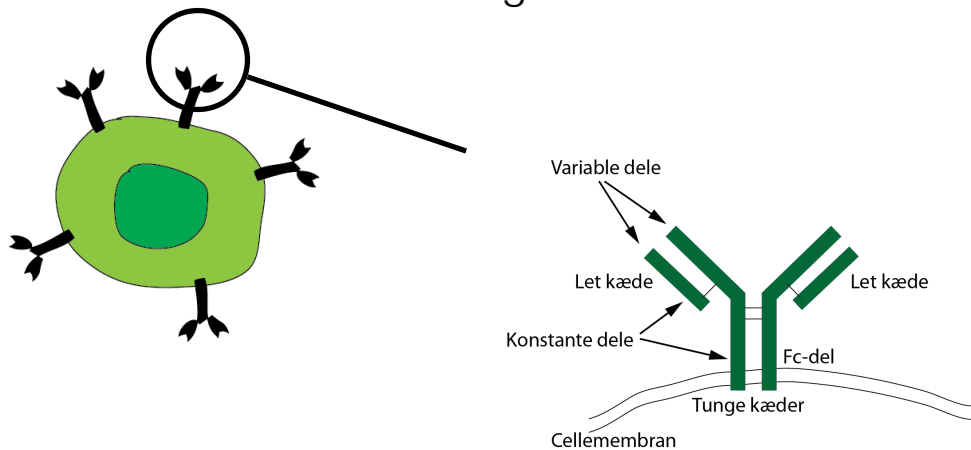
Forsvaret er henholdsvis **antistoffer** og **T-dræberceller**.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

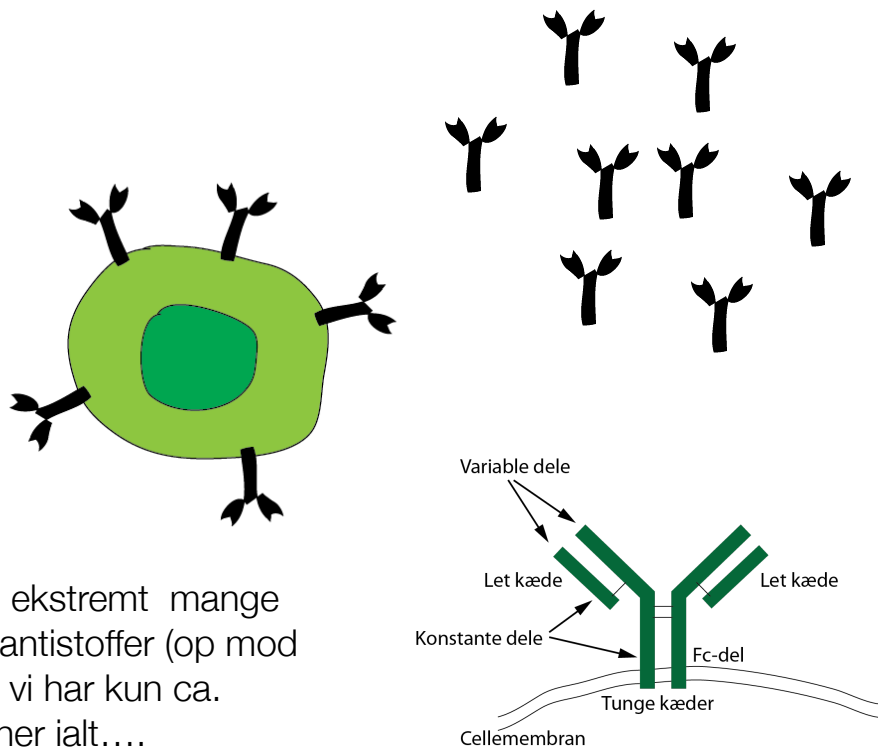


▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Antistoffer og B-celler



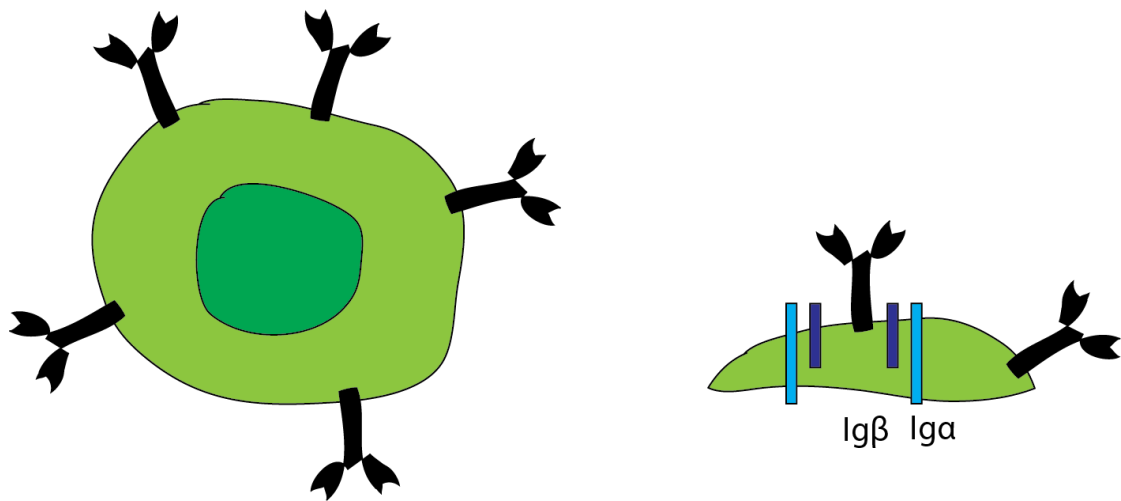
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



Vi kan lave ekstremt mange forskellige antistoffer (op mod 10^{18}), men vi har kun ca. 25.000 gener ialt....

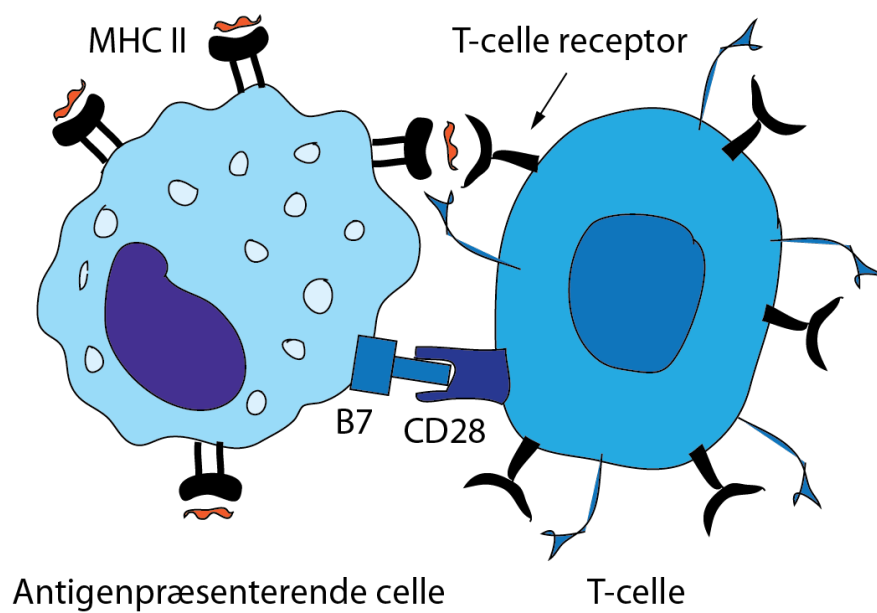
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Aktivering af B-celler



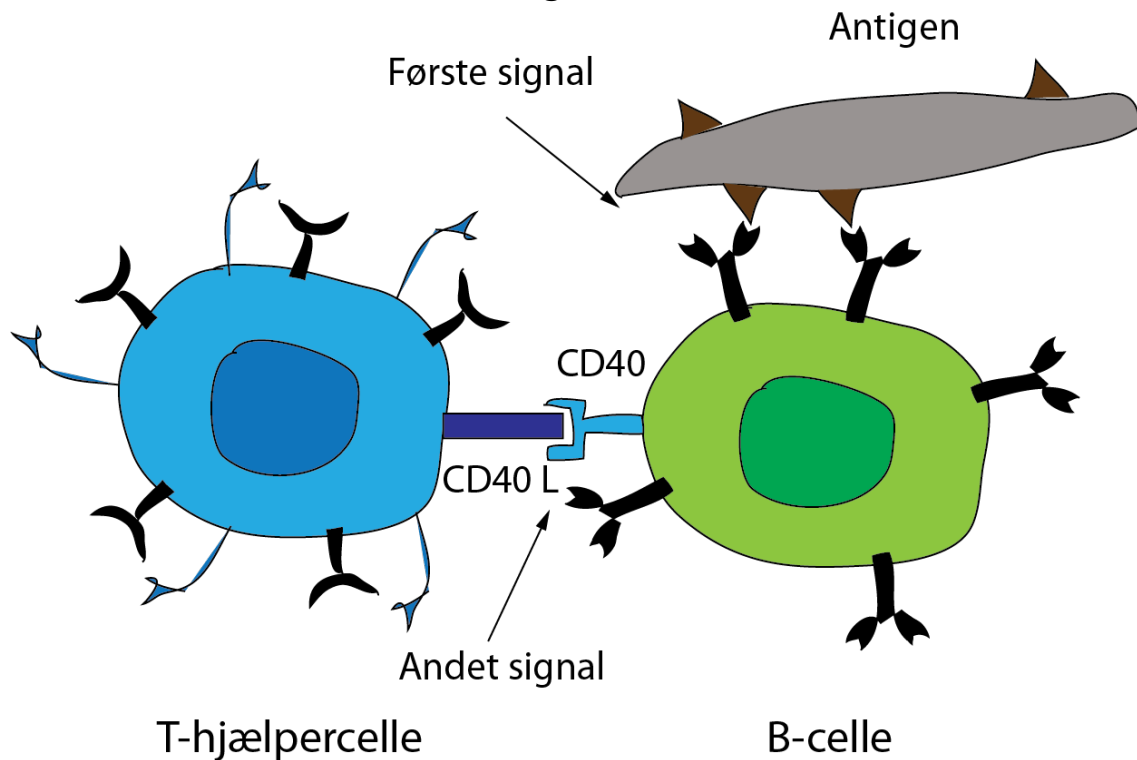
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Aktivering af T-hjælpercelle



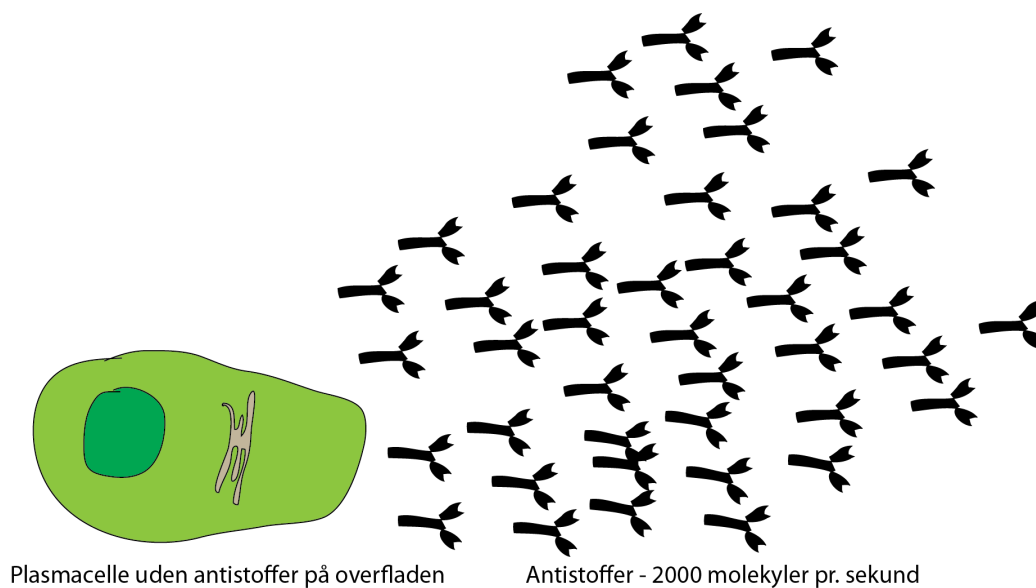
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Aktivering af B-celler

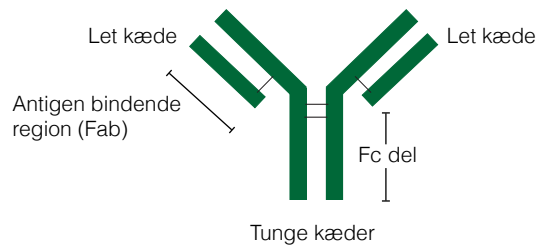


▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Plasmacelle producerer antistoffer



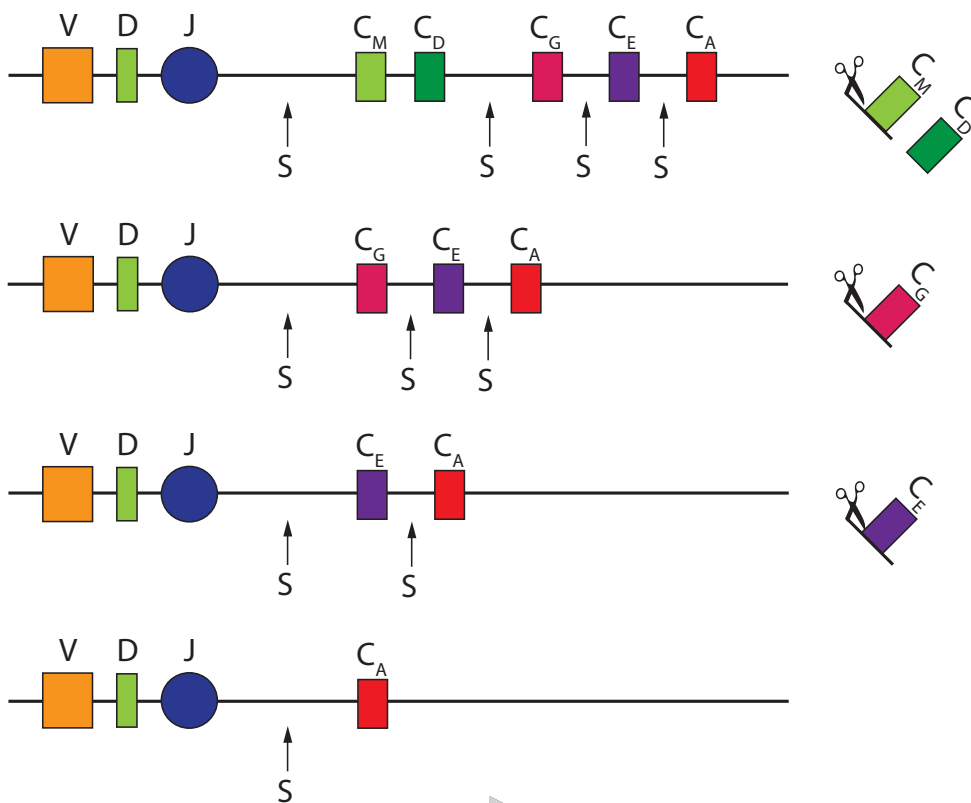
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



Klasseskift: B-celler kan skifte antistofklasse uden at ændre specificiteten

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Klasseskift



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Vi har fire forskellige klasser af antistoffer, der alle har deres særlige opgaver og en klasse vi egentlig ikke rigtig ved hvad laver!

Vi kan skifte antistofklasse på B-cellerne i en særlig rækkefølge.

Cytokiner styrer classeskift så den rigtige antistofklasse laves til det rigtige formål.

Husk at forskellige antistofklasser aktiverer komplement forskelligt

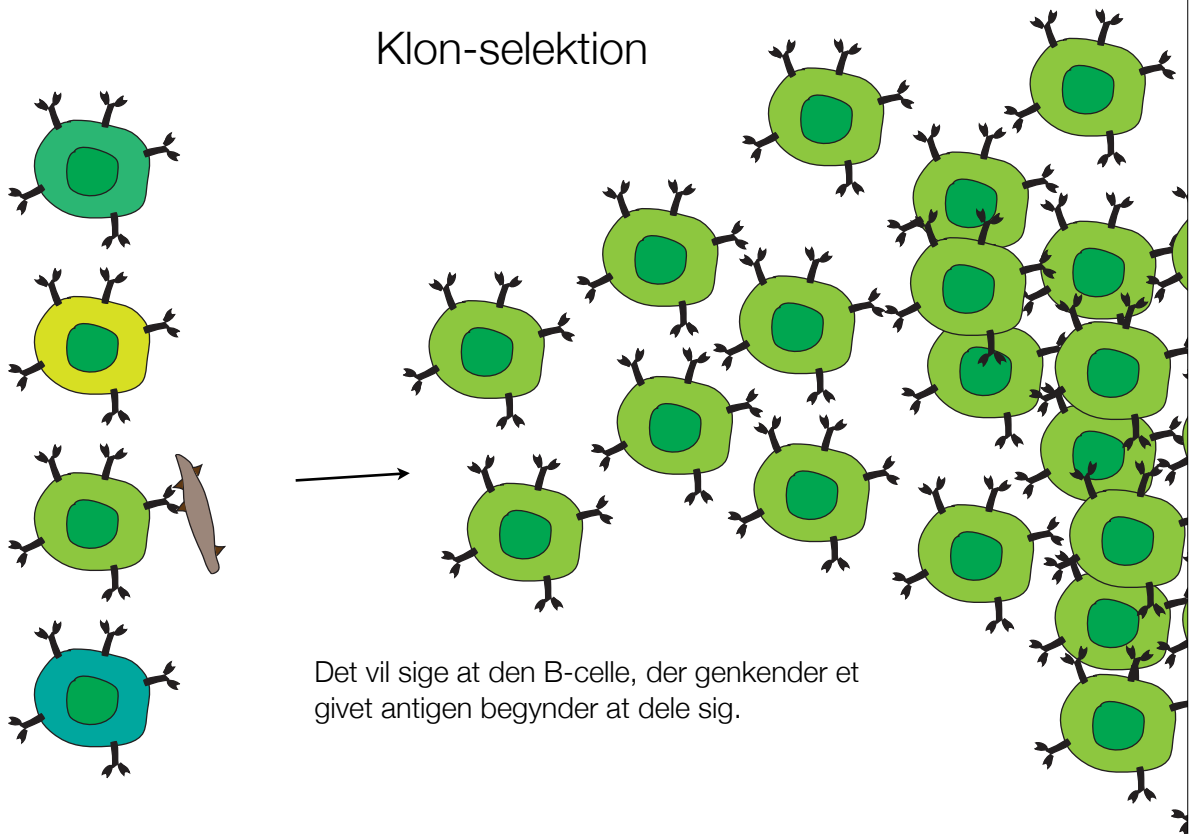
Antistofklasse	Egenskaber
IgM	Første antistof på banen. God til at opsonisere. Rigtig god til at aktivere komplement.
IgD	?????? Så hvis nogen står og mangler en Nobelpris.....
IgG	Kan aktivere komplement. God til at opsonisere. Hjælper NK celler (ADCC). Kan krydse placenta.
IgE	Allergiantistof. Beskytter egentlig mod parasitter.
IgA	Beskytter vore slimhinder. Tåler mavesyre. Udskilles med mælk. Aktiverer ikke komplement.

Men da vi har et begrænset antal B-celler (ca. 2-3 milliarder) er der jo ikke mange der genkender lige det der angriber os i dag.

Men det er vigtigt at vide, at vi laver antistoffer mod noget vi aldrig har mødt.

Derfor vil der gå nogen tid før et angreb kan standses, fordi det tager tid for de rigtige B-celler at formere sig.

Forskellige B-celler



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

B-celler identificerer angriberne ved hjælp af antistofferne.

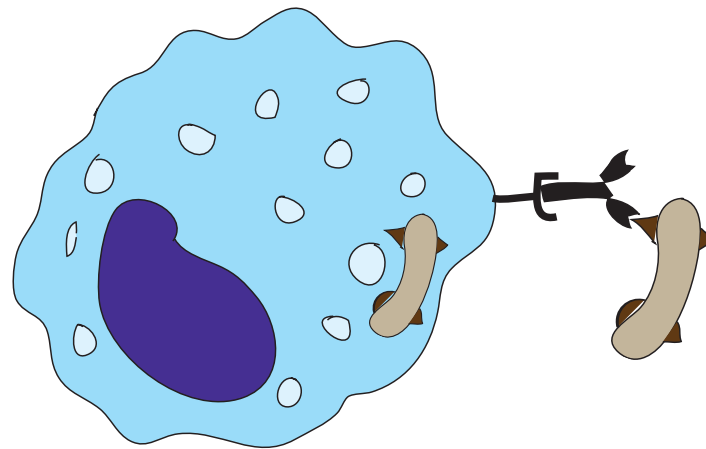
Andre må gøre det “beskidte arbejde”

Antistoffer fra B-celler opsoniserer dvs. gør en fremmed celle nemmere at fagocyttere - at æde.

Nogle antistoffer kan også aktivere komplementsystemet.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Opsonisering



Makrofag

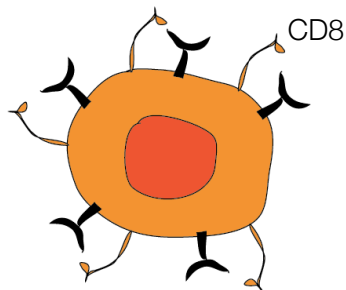
Det virker fint - også med virus.

Men kun så længe virus er
udenfor cellen.

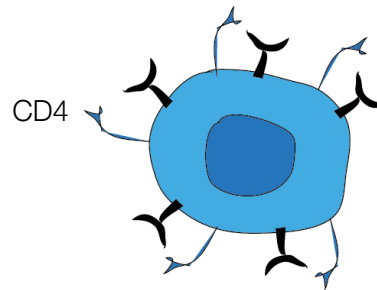
Når de er inde i cellen må der
andre midler til.

T-dræbercellen!

T-celler stammer også fra knoglemarven, men færdigudvikles i thymus - deraf navnet T-celle



T-dræbercelle

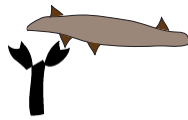


T-hjælpercelle

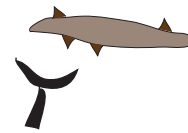
Hertil kommer regulatoriske T-celler

Vi kan også lave ekstremt mange forskellige T-celle receptorer (igen op mod 10^{18})

De B-celler og T-celler, som genkender os selv, bliver på forskellig måde eliminerede. Henholdsvis i knoglemarven og i thymus.



Antistoffer kan genkende noget direkte



T-celle receptorer kan ikke



MHC klasse I



MHC klasse II

T-celler skal have det præsenteret - i fordøjet form
- sammen med MHC I eller II



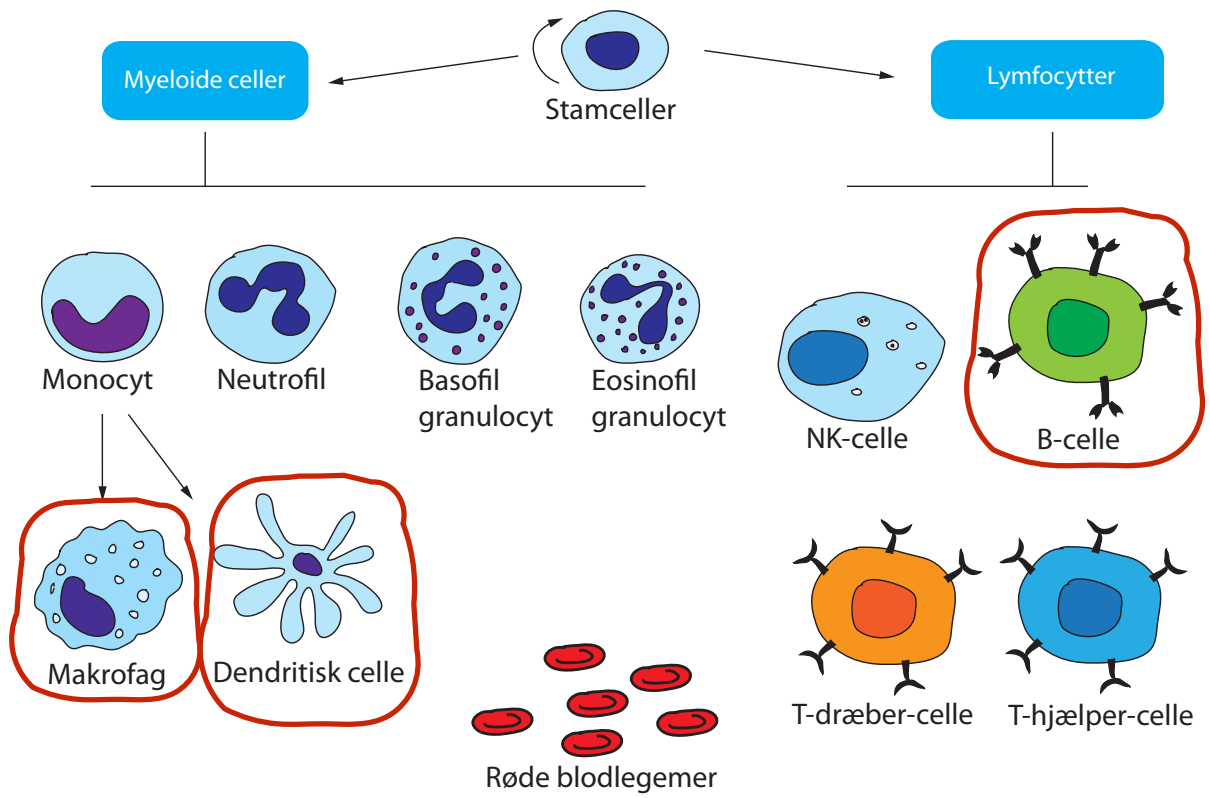
MHC klasse I



MHC klasse II

MHC klasse I har vi på alle celler med cellekerne

MHC klasse II har vi på aktiverede makrofager,
dendritiske celler og B-celler



Biolarning
(C) 2021 Ib Søndergaard



MHC klasse I



MHC klasse II

MHC klasse I præsenterer antigen for T-dræberceller

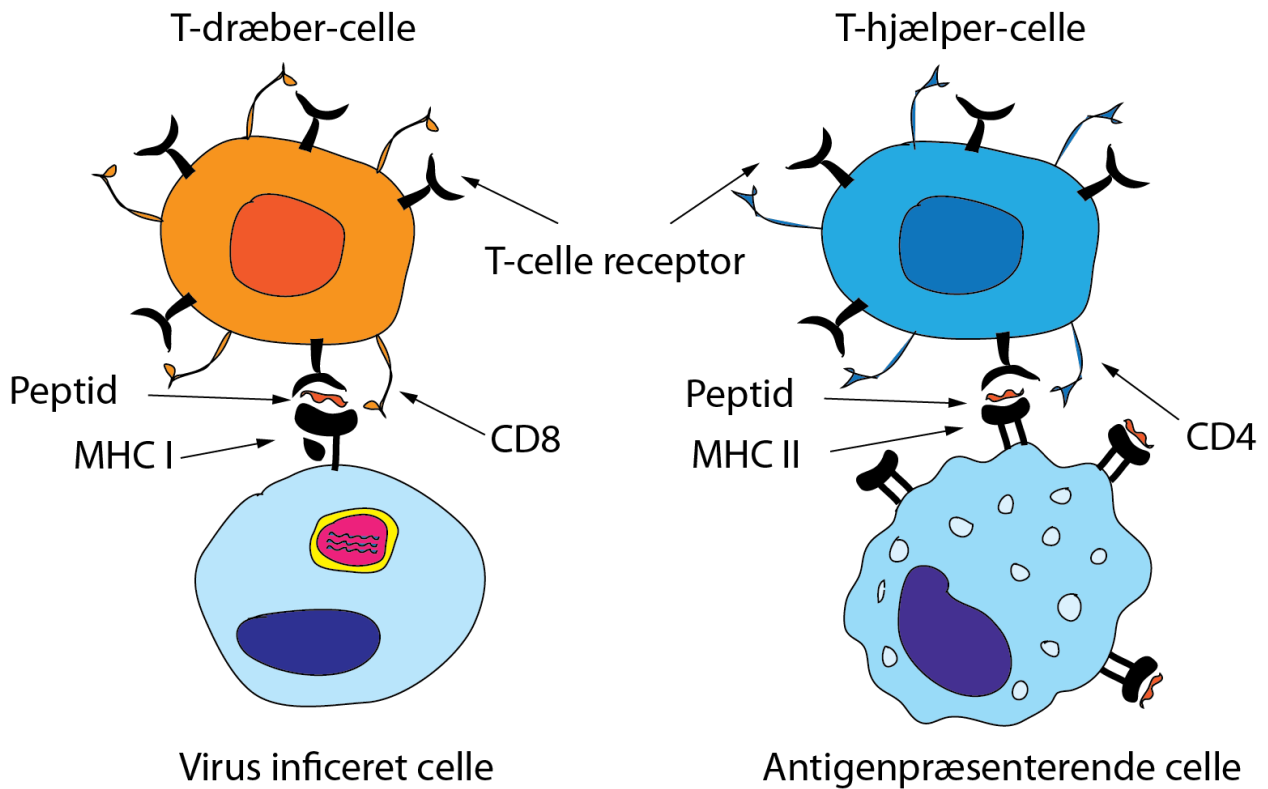
MHC klasse II præsenterer antigen for T-hjælperceller

Biolarning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Det der bliver præsenteret er små stumper af proteiner kaldet peptider.

Det at antigen præsenteres forskelligt giver mulighed for forskellige typer respons.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Lymfesystemet



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Lymfesystemet - immunsystemets datingbarer

Der kommer et par bakterier ind i din højre storetå.

Hvis det medfødte immunsystem ikke er i stand til at klare problemet, bliver vi nødt til at aktivere det adaptive immunsystem.

I det adaptive immunsystem er der kun nogle få celler, der er i stand til at genkende den bakterie, der er kommet ind, så hvordan får de overhovedet en chance for at mødes?

Det gør de i immunsystemets datingbarer - lymfeknuderne. Her er forholdene på alle måder optimerede for at mødes.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Lymfesystemet - immunsystemets datingbarer

Primære lymfoide organer:

Knoglemarv (alle immunsystemets celler dannes her)

Thymus (her færdigudvikles T-cellerne)

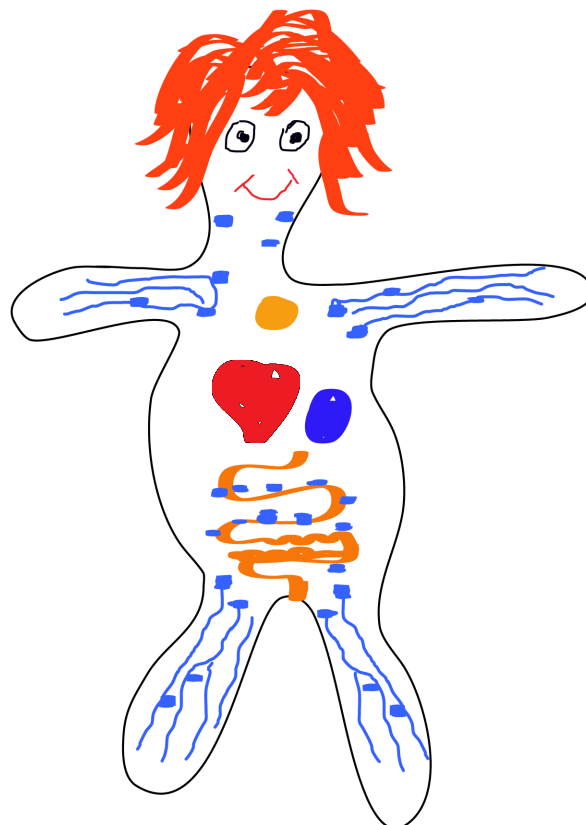
Sekundære lymfoide organer:

Lymfeknuder

Peyers pletter

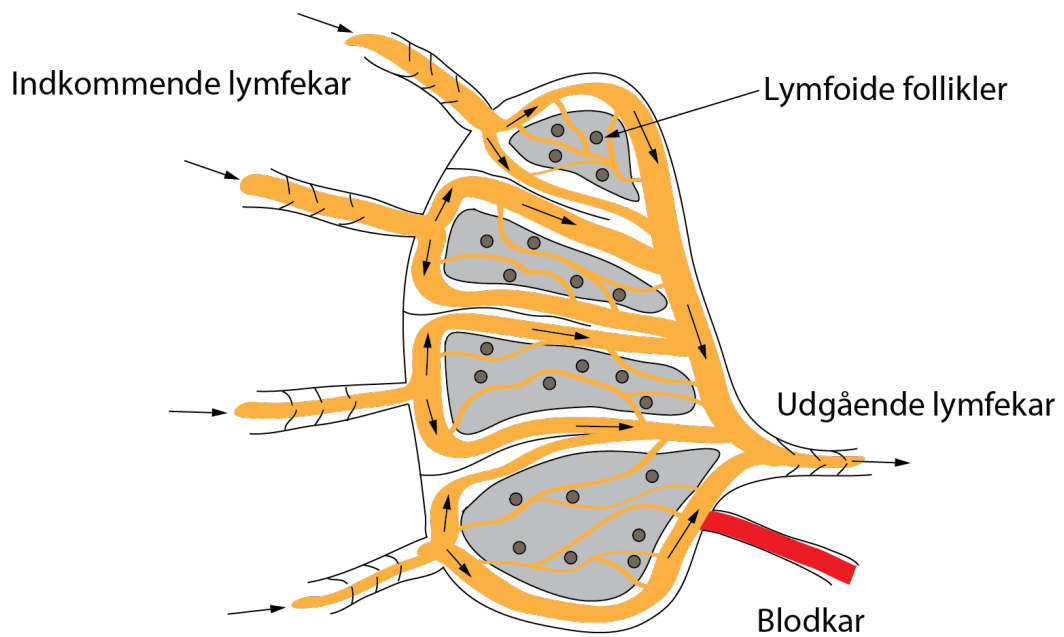
Milten

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



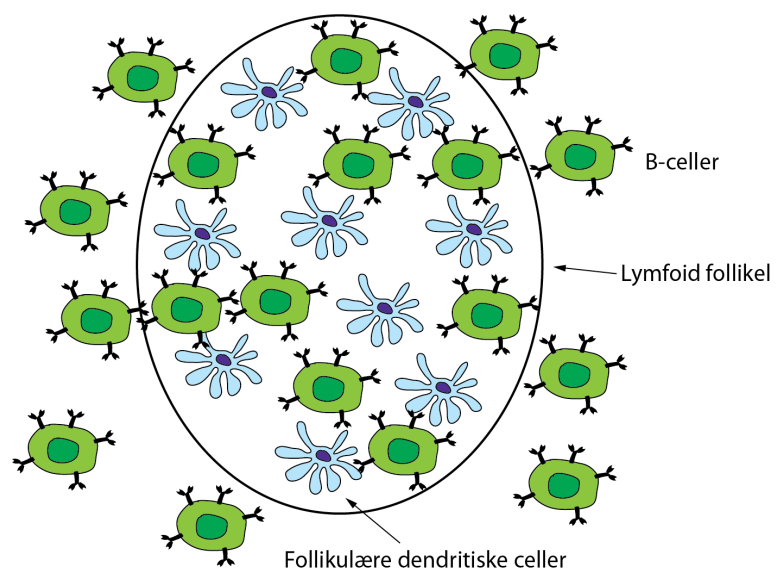
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Lymfeknude



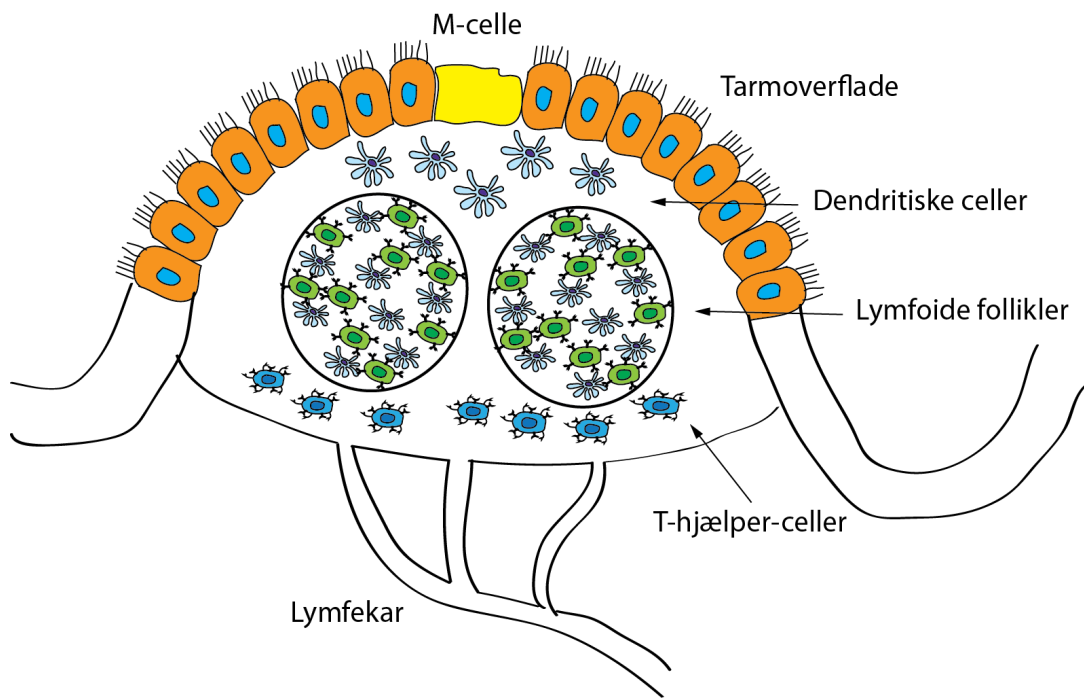
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Lymfoide follikel



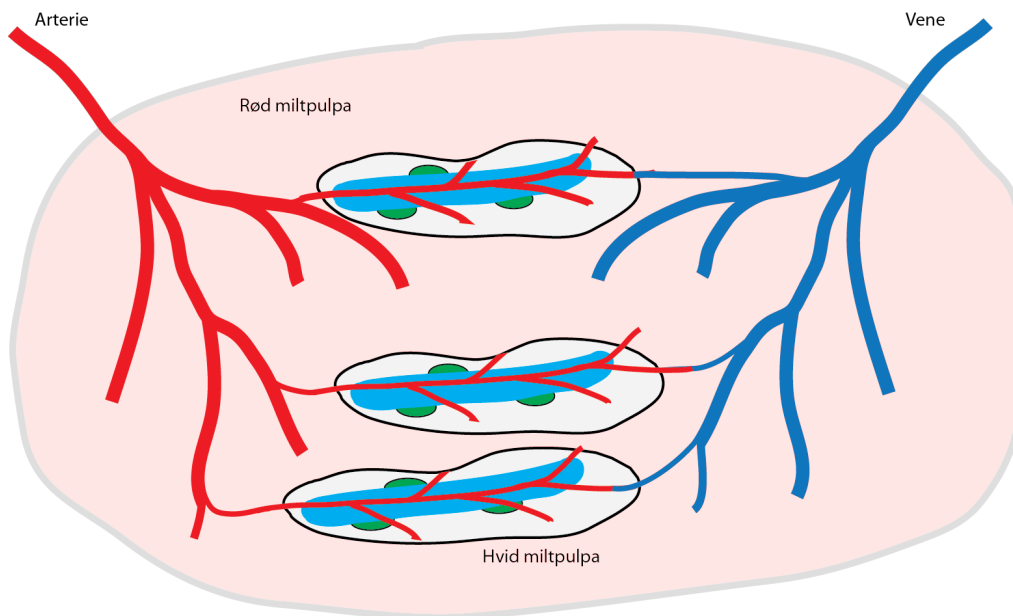
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Peyers pletter



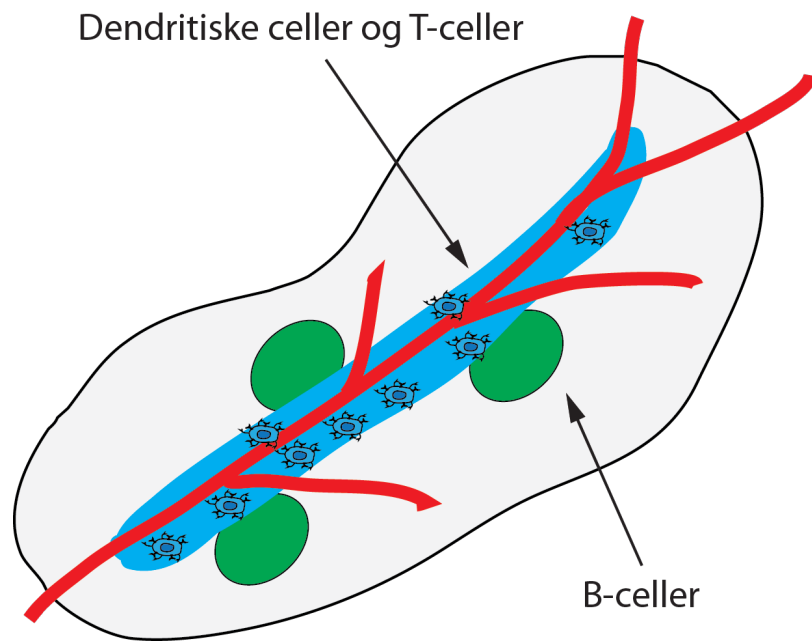
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Milten



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hvid miltpulpa



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hukommelse i immunsystemet

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Medfødt immunologisk hukommelse
(Mønstergenkendelse)

Adaptiv immunologisk hukommelse



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Generelt om infektioner



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Vi kan have angreb, der foregår **udenfor** cellerne - det gælder mange bakterier.

og

Vi kan have angreb, der ender **indeni** cellerne f.eks. virus og visse bakterier.

Forsvaret er henholdsvis antistoffer og T-dræberceller.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Bakterieinfektioner

Hvad er bakterier?

Bakterieceller er prokariotiske celler, hvilket betyder, at de ikke har nogen cellekerne.

Det er i modsætning til eukariotiske celler, som har en cellekerne, og som er dem vores krop består af.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Bakterieinfektioner

Bakterier findes som regel i størrelser fra 0,5 til 25 mikrometer.

Hvis en bakterie er 1 mikrometer, skal der 1000 bakterier til at fylde 1 mm, hvis de bliver lagt efter hinanden.

Verdens største bakterie (*Thiomargarita namibiensis*) kan blive op til 0,75 mm og kan derfor ses med det blotte øje.



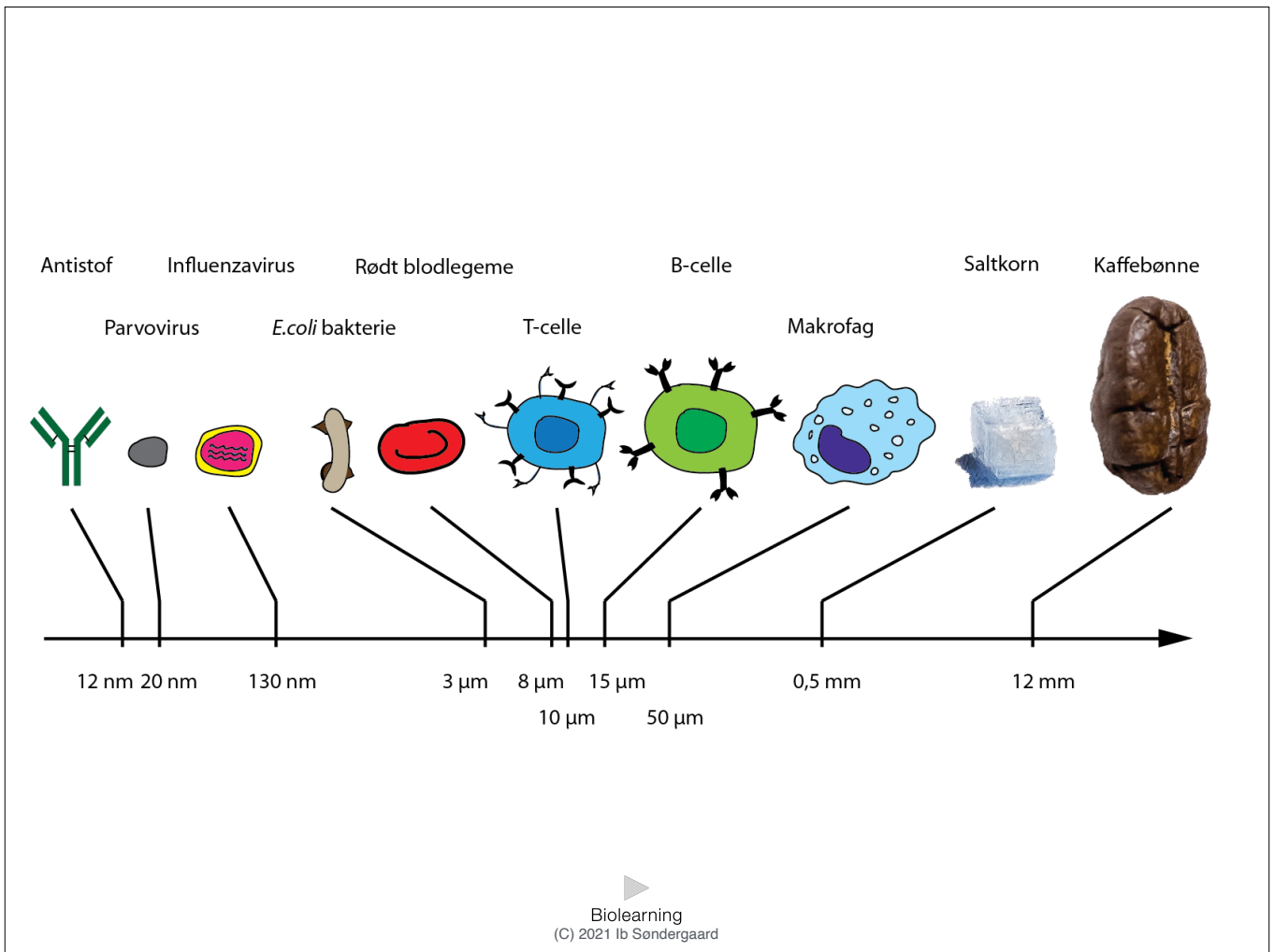
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Størrelsesforhold

Hvor store er celler, bakterier, virus eller antistoffer i forhold til noget vi kender?



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



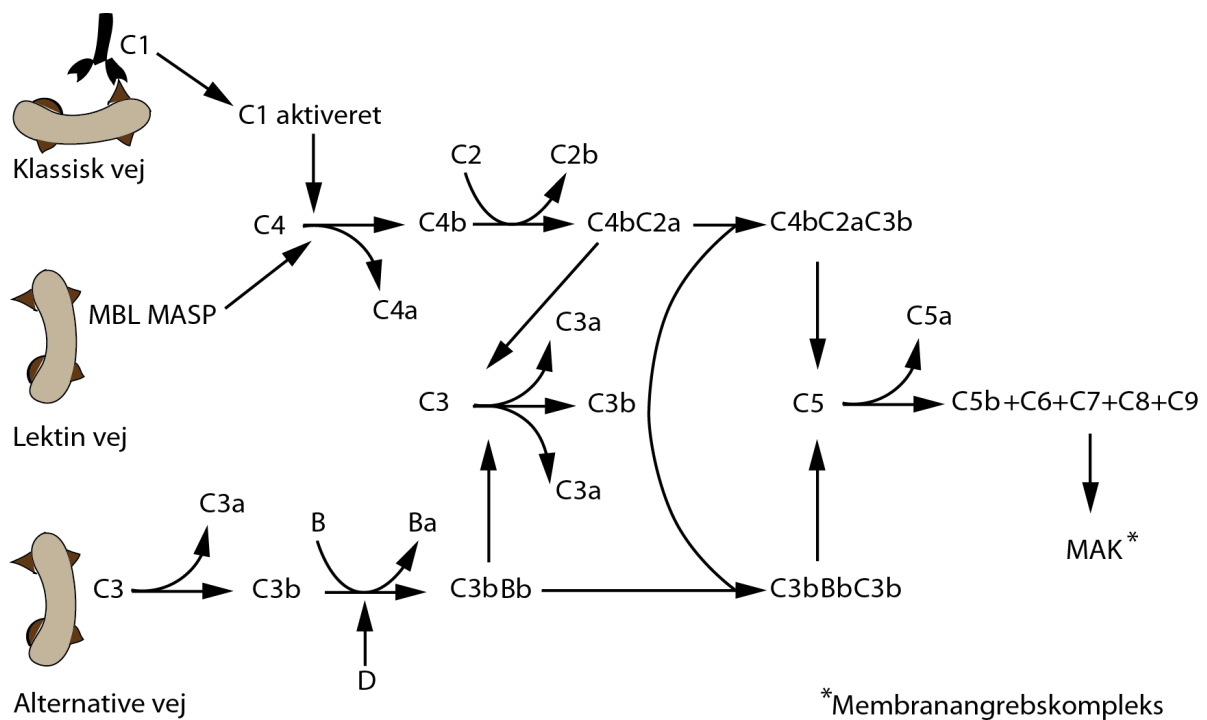
Første beskyttelse mod bakterier

Overflader er beskyttet af forskellige enzymer, der kan nedbryde mikroorganismer og af antibakterielle stoffer (peptider).

Hvis bakterierne rent faktisk trænger ind, så møder de makrofager og dendritiske celler og senere neutrofile celler som kan opdage faresignaler.

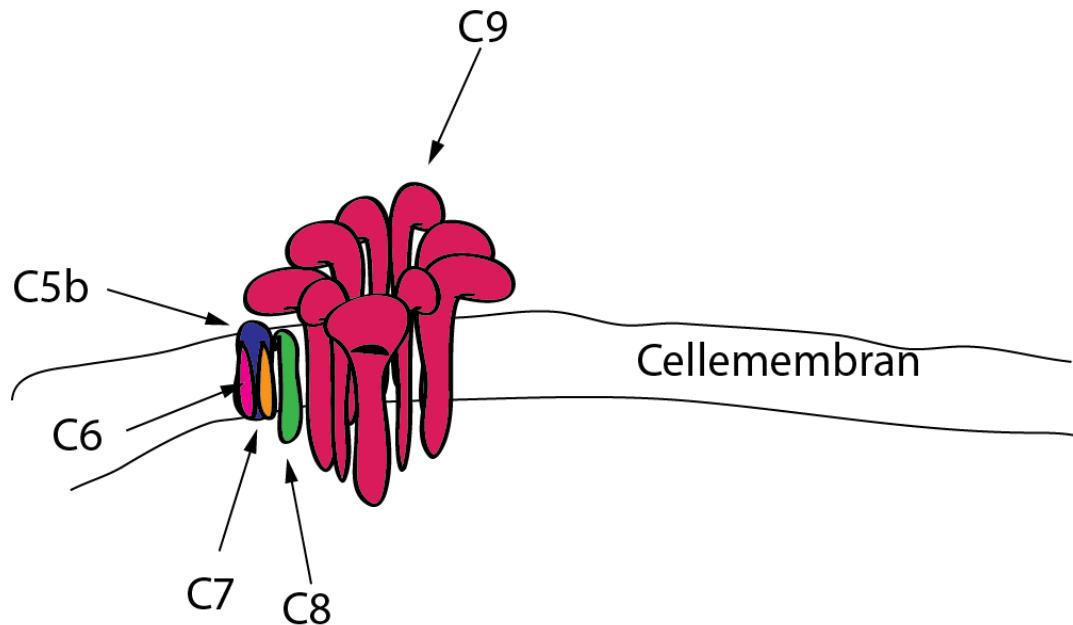
De møder også komplementsystemet som kan reagere lynhurtigt ved at opdage faren, sende signaler til cellerne i immunsystemet og selv slå bakterier ihjel.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Membranangrebskompleks i cellemembran



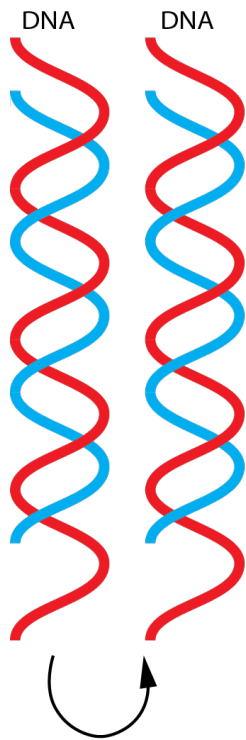
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

DNA består af baser (4 forskellige), der 3 af gangen koder for en aminosyre gennem nogle trin...

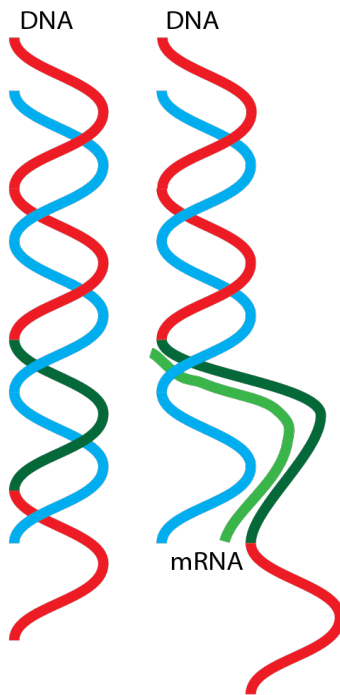
DNA → RNA → Protein

Proteiner er kæder af aminosyrer.

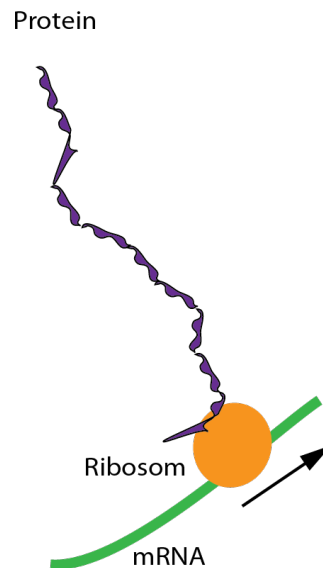
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



Replikation



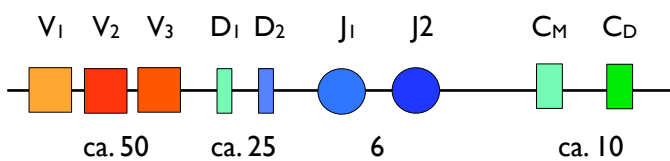
Transkription



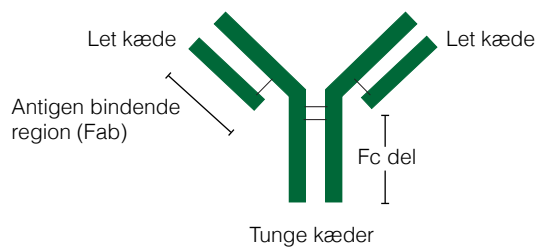
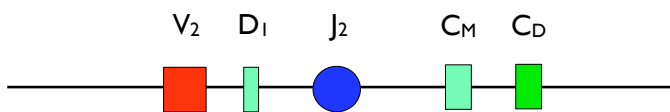
Translation

Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Tunge kæder



Gen-segmenter udvælges og der indsættes ekstra baser



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Diversitet kan opnåes ved en form for mutation.
Så lad os lige se på nogle eksempler på mutationer


CUA AUA CAA-----> (punkt mutation) -----> CUA **AUG** CAA

GAC UUC CUG GAA -----> (læserammeforskydning) -----> GAC **UUA** CCU GGA A..


GAC **UUA** CUG GAA

GAC UUC CUG GAA

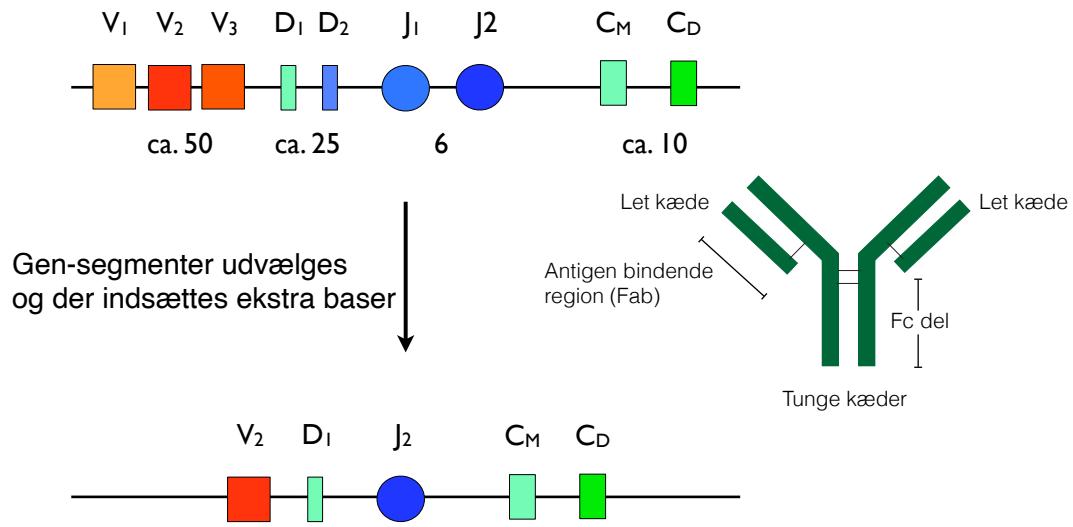
A


Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

GAC UUA**A** CCU GGA A..

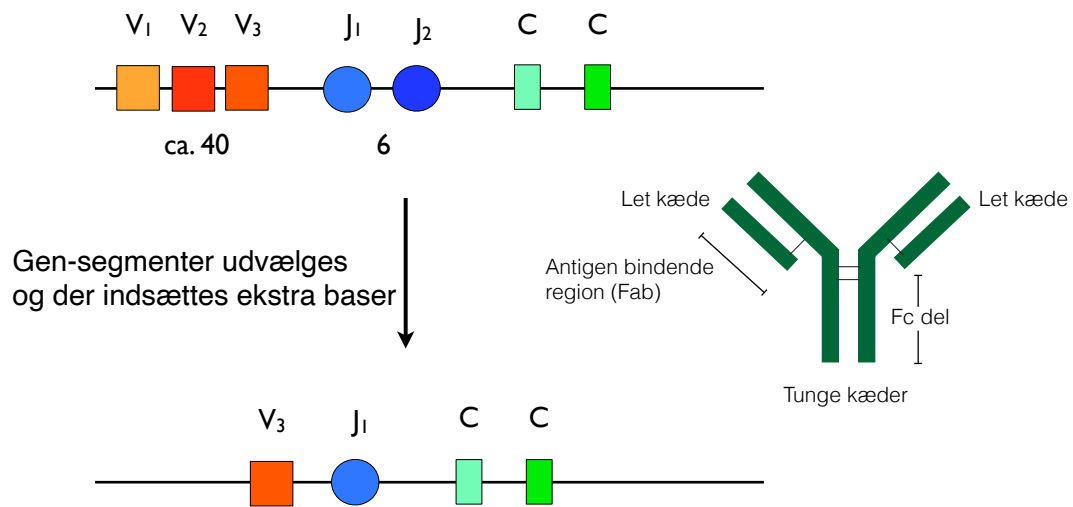

Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Tunge kæder



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Lette kæder



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Når det hele ganges sammen og der indføres ekstra basepar giver det rigelige muligheder for en meget stor diversitet (op mod 10^{18} forskellige antistoffer)



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Fintuning af antistofferne

Affinitet

Jo højere affinitet jo bedre binding

Somatisk hypermutation

Finjustering af affiniteten

Klasseskift



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Virusinfektioner

Virus er meget mindre end bakterier.

10 gange mindre end de mindste bakterier

400 gange mindre end de hvide blodlegemer (fx B-celler).

Virus har ikke noget selvstændigt stofskifte, bruger ikke energi, laver ikke deres egne proteiner, og kan altså ikke danne kopier af sig selv.

En virus er således ikke levende i den normale betydning.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Virusinfektioner

Virus gemmer sig inde i kroppens celler.

En virus har et behov for en velfungerende værtscelle at snylte på for at skabe kopier af sig selv. For at kunne gøre det, må virussen trænge ind i cellen og aflevere sit arvemateriale.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Virusinfektioner

Virus er specifikke for bestemte celletyper.
F.eks. kan hepatitisvirus kun inficere leverceller.

Generelt mønster for virusinfektion:

Vedhæftning til en værtscelle

Virus-genomet og eventuelt nogle enzymer overføres til værtscellen

Anvender værtscellen til at replikere virus-komponenter

Virus-komponenterne samles til færdige virus-partikler

Virus-partiklerne frigives fra værtscellen for at inficere nye værtsceller.

Corona-virus

Spike protein er et overfladeprotein der binder til værtens receptor. Her er det angiotensin-konverterende enzym-2, ACE-2

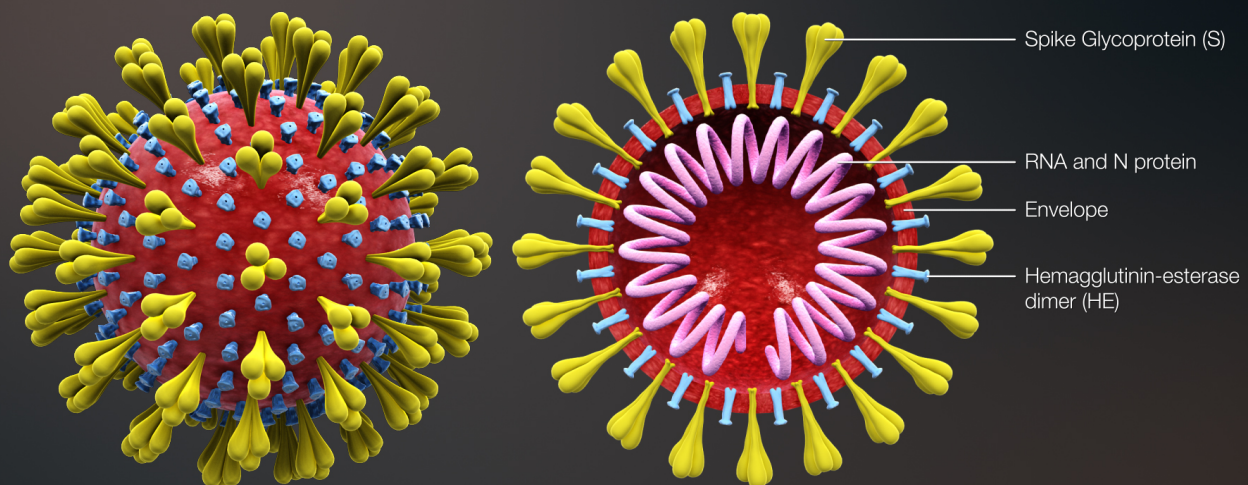
Envelope er protein-hylster

Membranen er et glycoprotein

Nucleocapsidet er en kapsel omkring RNA'et

Hemagglutinin esterase bruges ved infektionen

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



<https://www.scientificanimations.com/wiki-images/>, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=86358105>

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Virusinfektioner

Så længe en virus er uden for cellerne kan den bekæmpes på samme måde som bakterier.

Det vil sige, at der er mønstergenkendelse af viruspartiklerne, og at de bliver spist af ædecellerne.

Kroppen kan også danne antistoffer mod epitoper på viruspartiklen. Dette antistofsvar er i mange tilfælde nok til at begrænse smitten væsentligt under en akut infektion.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Præsentation af endogene peptider med MHC-I

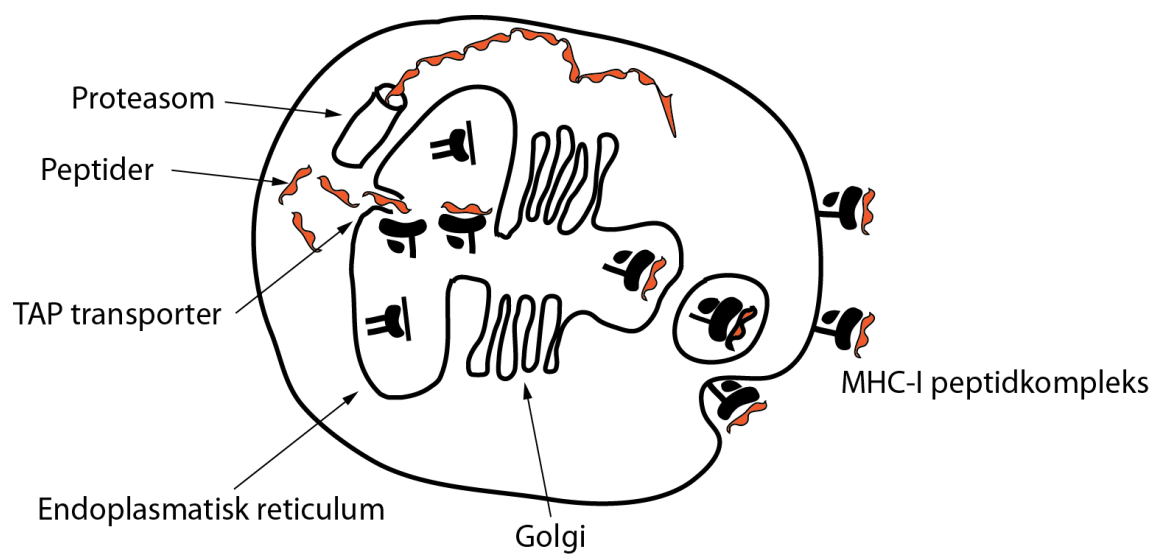


Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hvordan kan en virus inde i cellen ses udenfor cellen?

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Antigenpræsentation med MHC-I

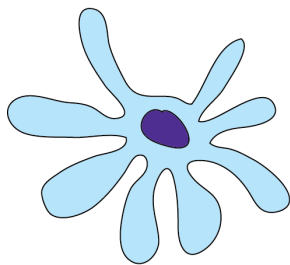


▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

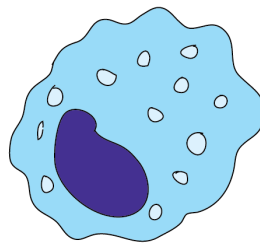
Præsentation af eksogene peptider med MHC-II

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

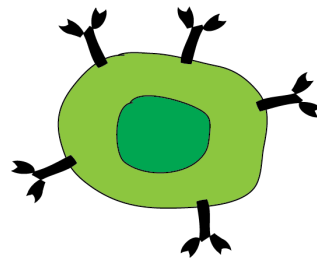
Antigenpræsenterende celler



Dendritisk celle



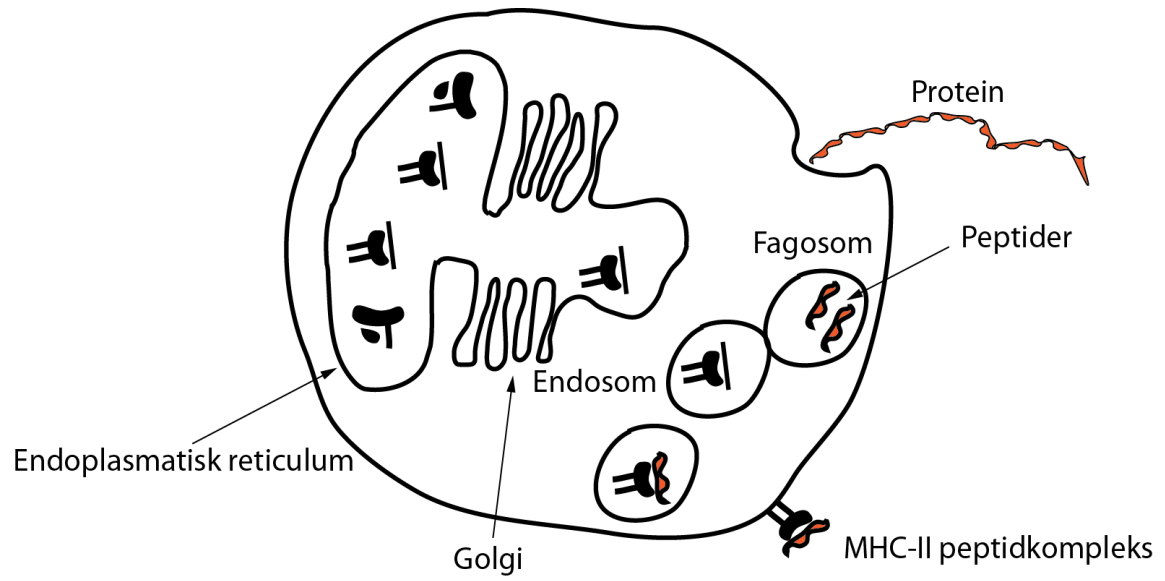
Makrofag



B-celle

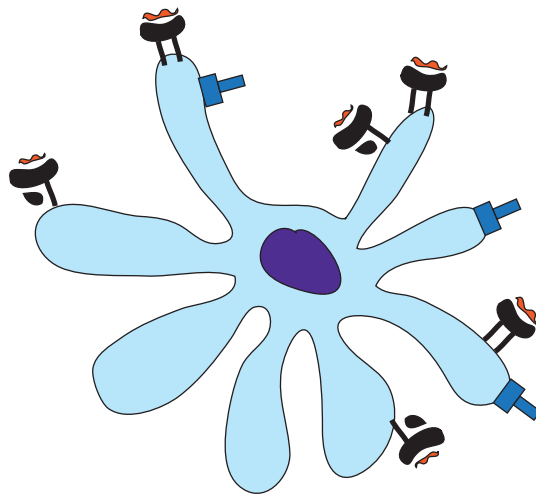
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Antigenpræsentation med MHC-II



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Aktiverede dendritiske celler



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Den dendritiske celle er vigtig fordi den
- efter den er aktiveret - rejser afsted til
den nærmeste lymfeknude.

Her er der T-celler

Dendritiske celler lever i kort tid.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Dendritiske celler tager “et billede” af hvad
der foregår ude ved fronten (infektionsstedet,
tumoren) og bringer det tilbage til
lymfeknuderne hvor der er T-celler. De lever
kort så “billedet” er up-to date.

Før de rejser til lymfeknuderne rekrutterer de
monocytter der udvikles til nye dendritiske
celler så afløserne er klar.



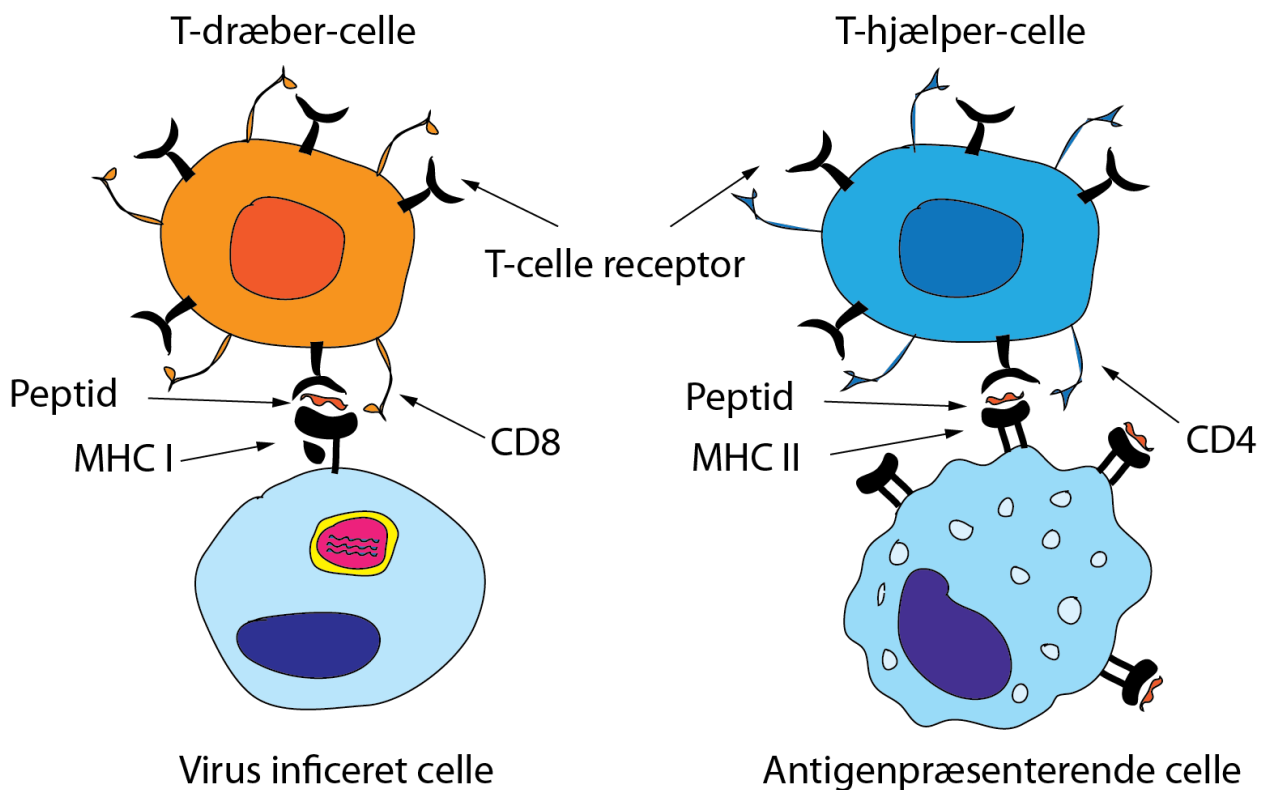
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Dendritiske celler dræber ikke, men rejser.
Makrofager dræber, men rejser ikke.

De første aktiverer naive T-celler og de sidste aktiverer
erfarne T-celler.

B-celler kan også være antigenpræsenterende celler.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

T-hjælperceller eller Th-celler dirigerer immunforsvaret

Vi har

Th1

Th2

Th?



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

T-hjælperceller eller Th-celler dirigerer immunforsvaret

Vi har

Th1

Th2

Th17



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

T-hjælperceller eller Th-celler dirigerer immunforsvaret

Vi har

Th1

Th2

Th17

og regulatoriske T-celler (Tregs)



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Cancer og immunsystemet



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hvad er en tumor?

Normalt er kroppens celler underlagt en streng kontrol af deres vækst.

Cancer opstår ved at enkelte celler i kroppen bryder denne kontrol og begynder at dele sig ukontrolleret.

De fylder derved mere end de burde og vi kan nu kalde det en tumor.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hvad adskiller en cancercelle fra en rask celle?

Ubegrænset delingspotentiale.

Ufølsomhed over for anti-vækstsignaler.

Selvforsynende med vækstsignaler.

Ufølsomhed over for apoptose (programmeret celledød).

Evne til at metastasere (sprede) sig.

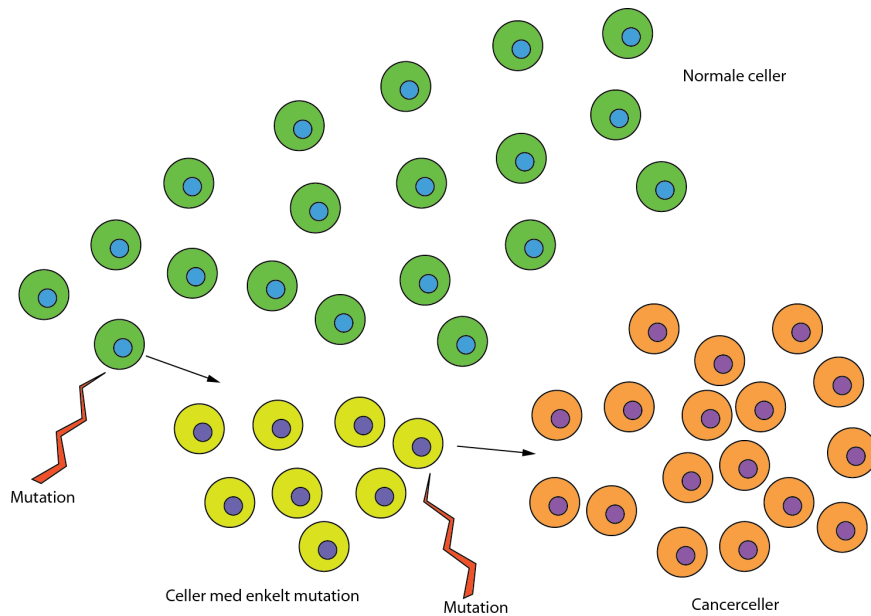
Dannelse af nye blodårer.

Nøglen er genetisk ustabilitet - ophobning af mutationer



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Multihit-hypotesen

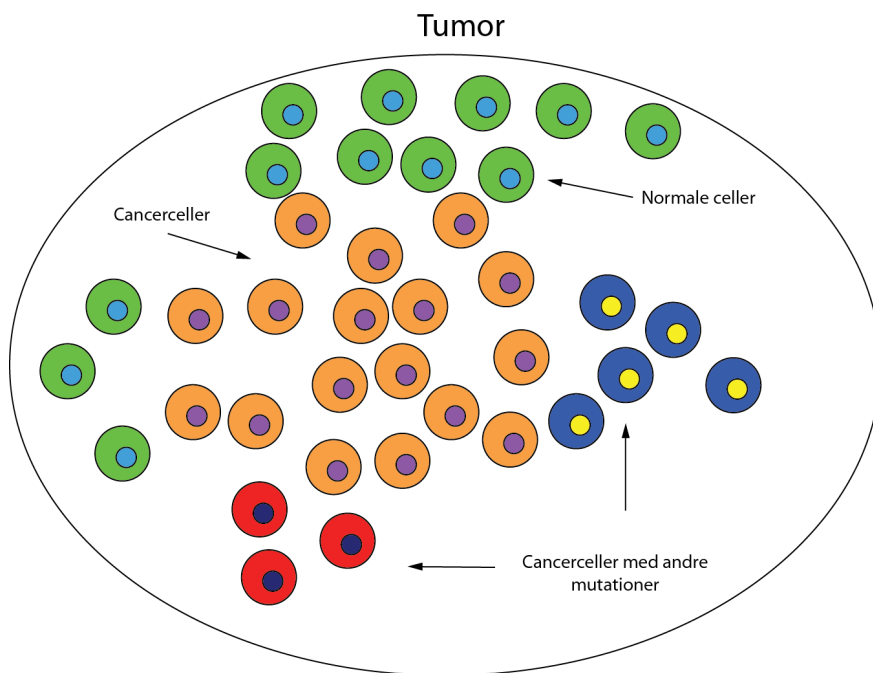


▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

T-celler kan potentielt genkende tumorantigener

De er godt nok antigener på vores egne celler, men de er også muterede og derfor fremmede for os.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



Disse ophobninger af mutationer kan gøre det vanskeligt at designe en vaccine mod cancer.

Et immunhæmmende nærmiljø

Når T-cellerne så endelig har opdaget tumoren, hvorfor virker det så ikke altid?

Fordi tumoren danner et immunhæmmende nærmiljø omkring sig.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Et immunhæmmende nærmiljø

Tumorer kan tiltrække regulatoriske T-celler.

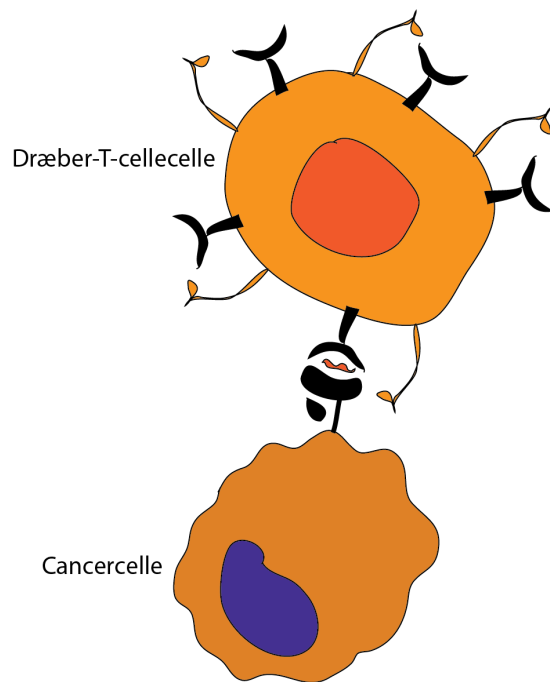
Tumorer kan lave immunregulerende enzymer fx et tryptofan nedbrydende enzym.

T-celler kan lave CTLA-4 som dæmper immunresponset.

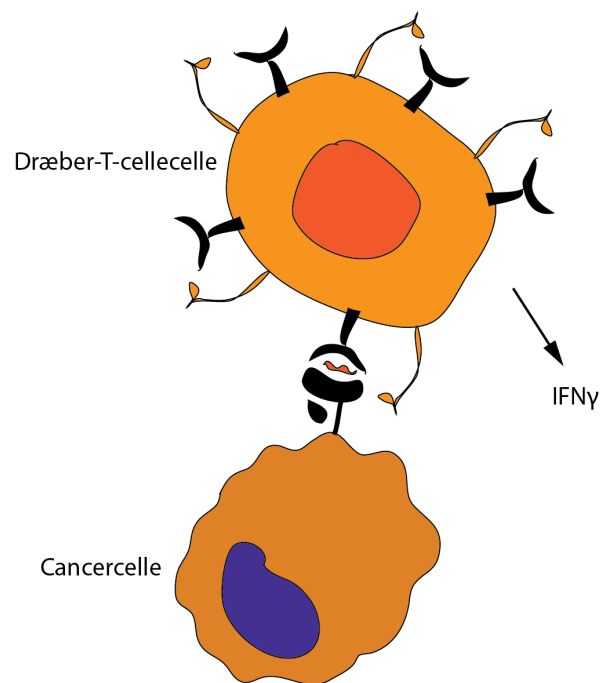
Der findes også andre bremsere PD-1, LAG3 og TIM3.



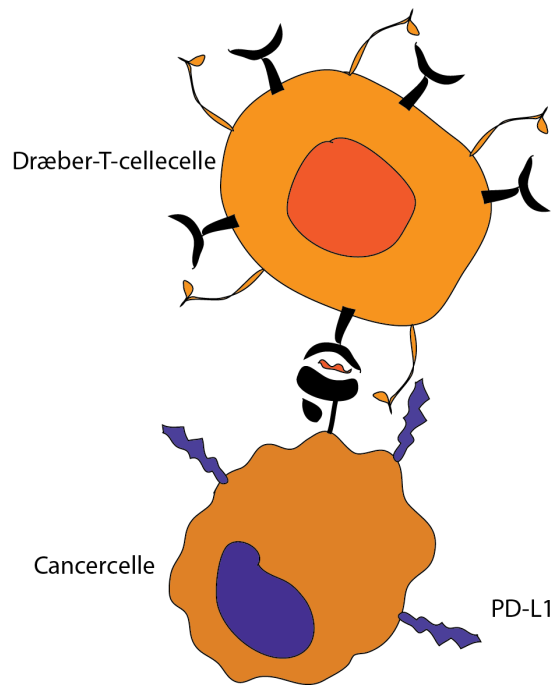
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



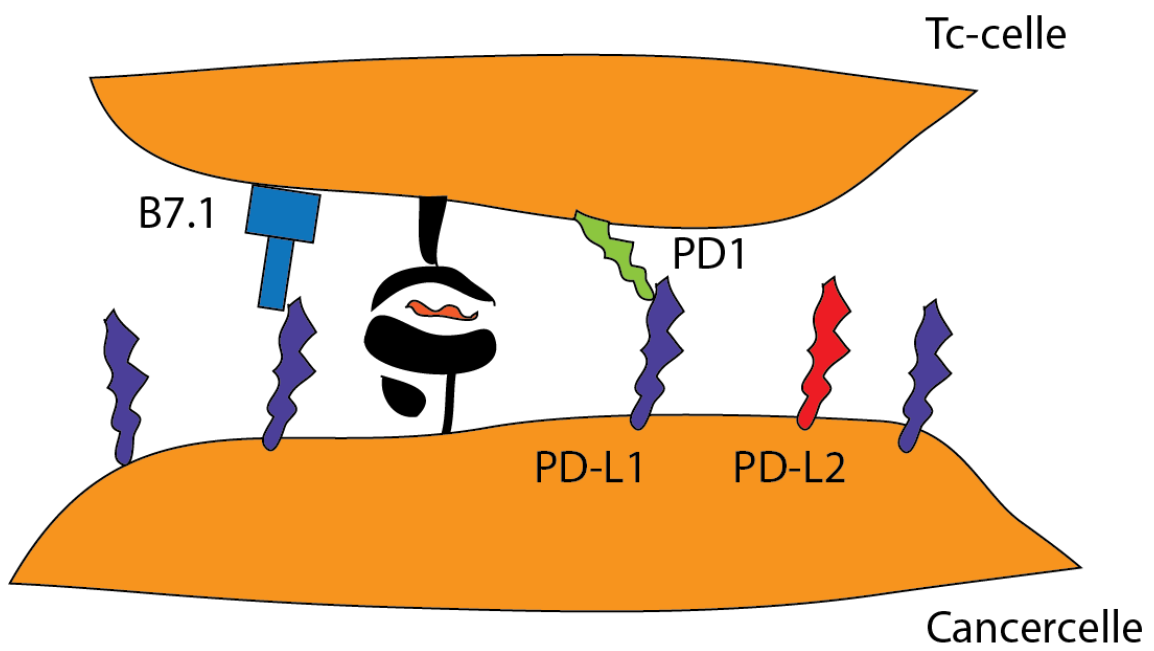
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



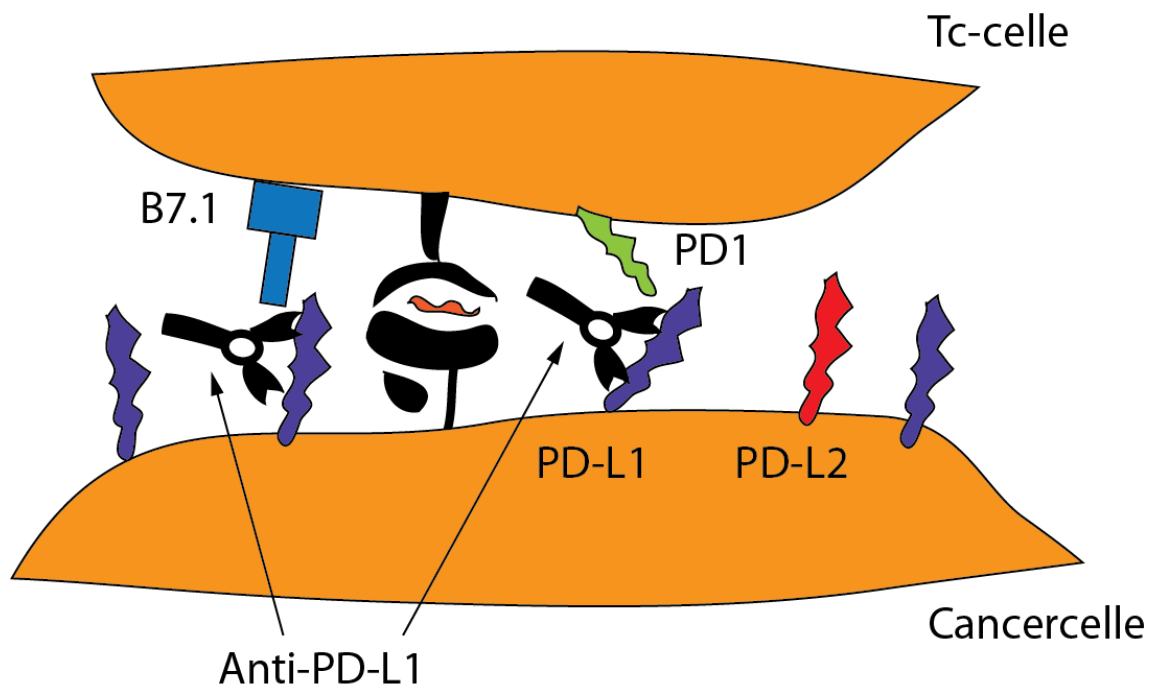
▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Autoimmune sygdomme

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

De fleste autoimmune sygdomme skyldes at et af sikkerhedslagene, der skal sikre at autoreaktive celler elimineres, ikke fungerer.

Så for at en autoimmun sygdom kan optræde må en person have MHC molekyler, der præsenterer selv-antigener, og lymfocytter, der har receptorer, der kan genkende selv-antigen.

Men herudover skal der også være sket et sammenbrud af de tolerance mekanismer, der eliminerer selvreaktive lymfocytter.



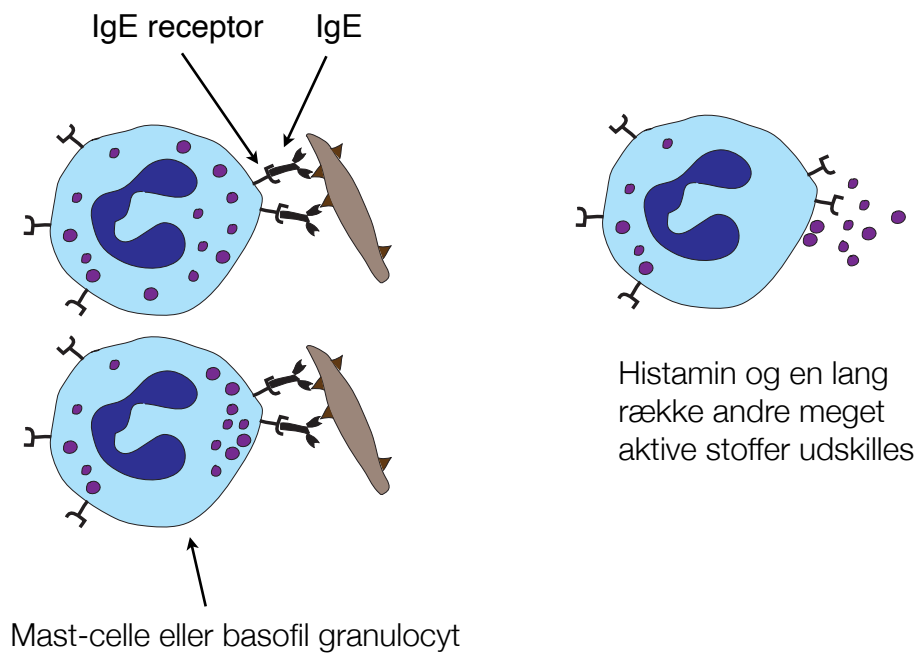
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Allergi



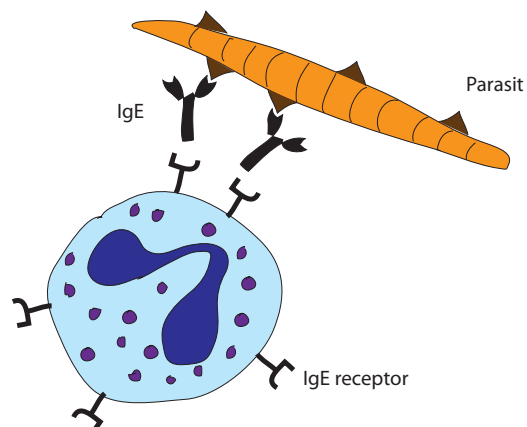
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Allergi og IgE antistoffer

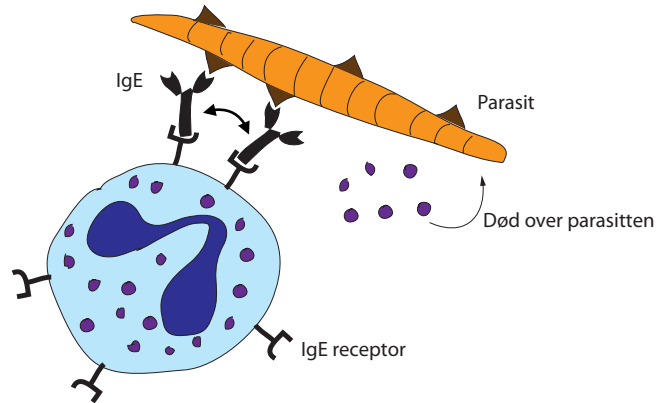


▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Men hvorfor er det lige vi har IgE?



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

T-celler er nøglen til at forstå allergi

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

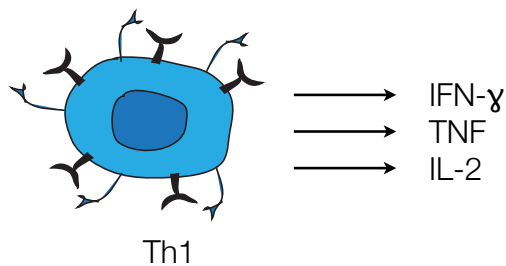
T-hjælper celler kan udskille en lang række cytokiner, der kan bruges til at kommunikere med resten af immunsystemet fx:

TNF, IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, IL21

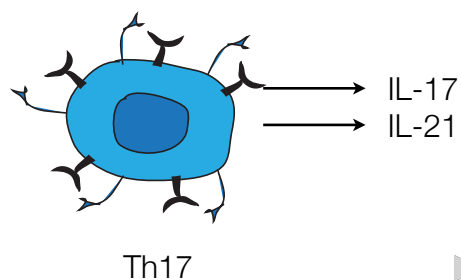
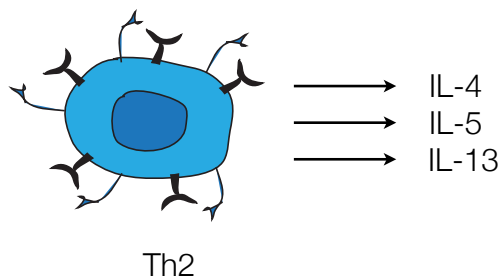
Dog ikke alle på en gang.

Nogle af disse cytokiner spiller en stor rolle for udvikling af allergi.

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

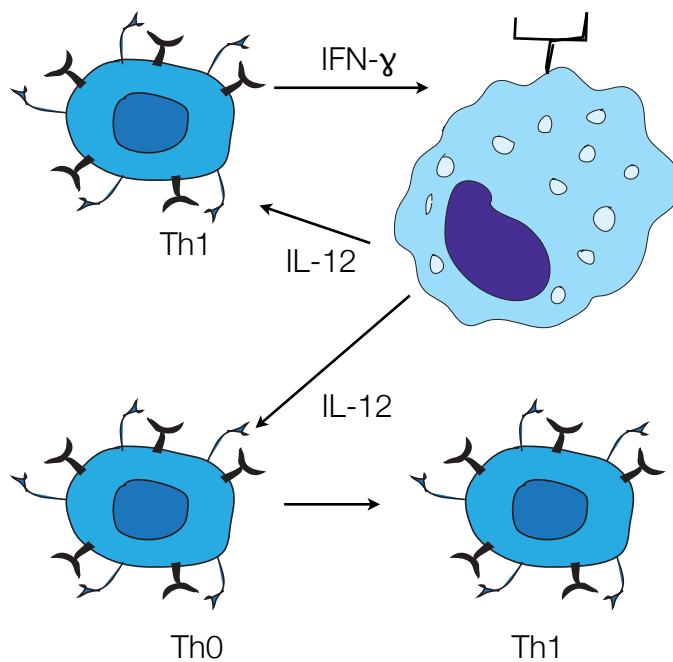


“Klassiske” Th1 cytokiner



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Bakteriefaresignaler kan aktivere Th1-celler



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Th1 cytokiner aktiverer makrofager, NK-celler og T-dræberceller. Får B-celler til at lave antistoffer, der er gode til opsonisere og til at aktivere komplement.

Th2 cytokiner får B-celler til at producere antistoffer, der er effektive ved en parasitinfektion (IgE) eller til at beskytte slimhinderne (IgA).

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Husk at B-celler kan skifte antistofklasse uden at ændre specificiteten

Vi har fire forskellige klasser af antistoffer, der alle har deres særlige opgaver og en klasse vi egentlig ikke rigtig ved hvad laver!

Vi kan skifte antistofklasse på B-cellerne i en særlig rækkefølge.

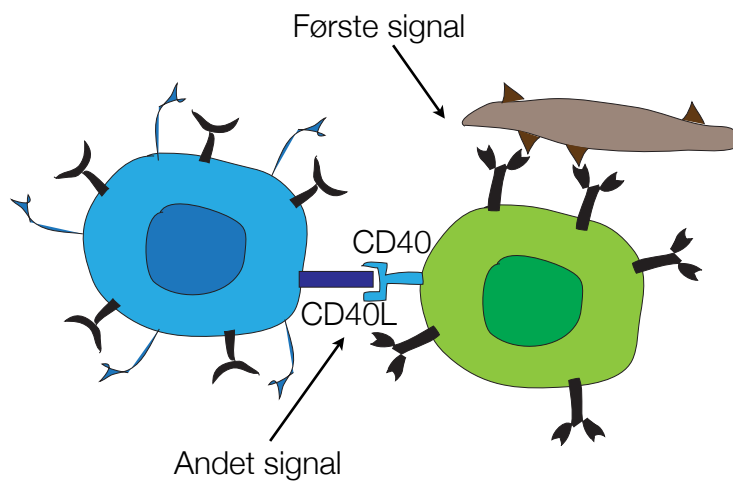
Cytokiner styrer classeskift så den rigtige antistofklasse laves til det rigtige formål.

Husk at forskellige antistofklasser aktiverer komplement forskelligt



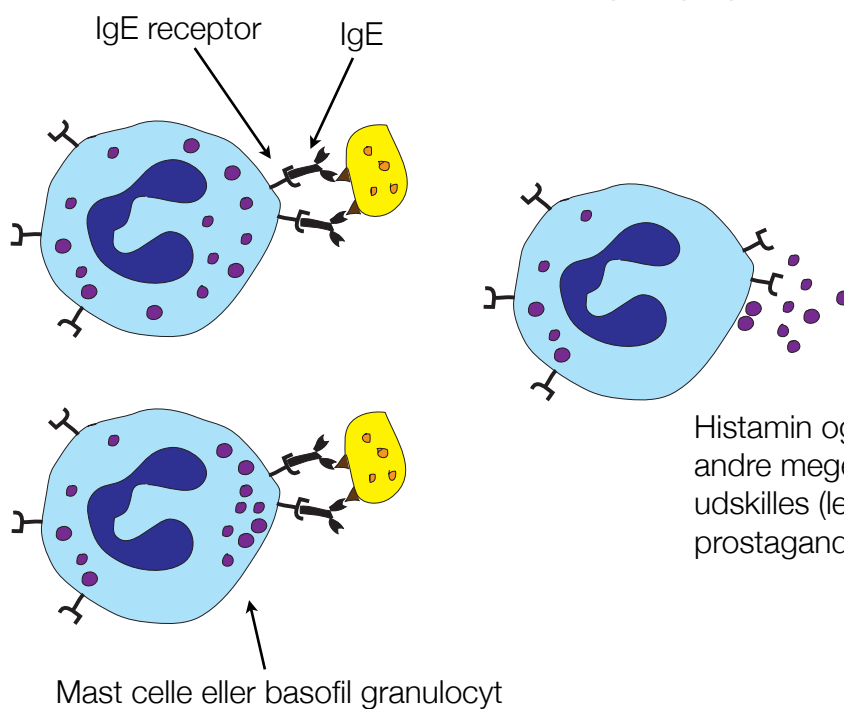
Antistofklasse	Egenskaber
IgM	Første antistof på banen. God til at opsonisere. Rigtig god til at aktivere komplement.
IgD	?????? Så hvis nogen står og mangler en Nobelpris.....
IgG	Kan aktivere komplement. God til at opsonisere. Hjælper NK celler (ADCC). Kan krydse placenta.
IgE	Allergiantistof. Beskytter egentlig mod parasitter.
IgA	Beskytter vore slimhinder. Tåler mavesyre. Udskilles med mælk. Aktiverer ikke komplement.

Hvis T-hjælpercellen er en Th2
celle får vi lavet IgE antistoffer.



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Allergi og IgE antistoffer



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Disse meget aktive stoffer har bl.a. følgende effekter:

Sammentrækning af bronkier (sammentrækning af glat muskulatur)

Kar-udvidelse

Øget kar-permeabilitet

Smerte

Kløe

Almindelige allergener er:

Plantepollen:

Græsser

Birk

Nødder

Peanuts

Æg

Mælk

Skaldyr

Mugsvampesporer

Dyrehår og skæl

Husstøvmideproteiner

Bi- og hvepesegift

Vacciner

Fremmede proteiner
generelt

Penicillin

Forskellige
medikamenter

Symptomerne spænder fra
høfeber med røde øjne, løbende
næse, eksem, nældefeber til astma.

Reaktionen kan også føre til
livstruende anafylaktisk chok.

Især gift fra stikkende insekter som bi
og hveps og visse levnedsmidler kan
føre til anafylaktisk chok.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Et formindsket pres fra mikroorganismer som et resultat af
forbedret hygiejne kan formindske antallet af infektioner,
der fører til Th1 immunstimulering, og kan ændre
tarmfloraen.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hvis man bliver udsat for infektioner tidligt i barndommen mener man at det drejer immunresponset i retning af et Th1 respons (IgG) og væk fra et Th2 respons (IgE).

Dette kaldes **hygiejnehypotesen** fordi hypotesen siger at hvis vi lever i et mindre sterilt miljø får vi nogle infektioner, som drejer immunresponset i en gunstig retning.

Der er dog også en klart genetisk komponent. Visse MHC typer er hyppige hos allergikere.



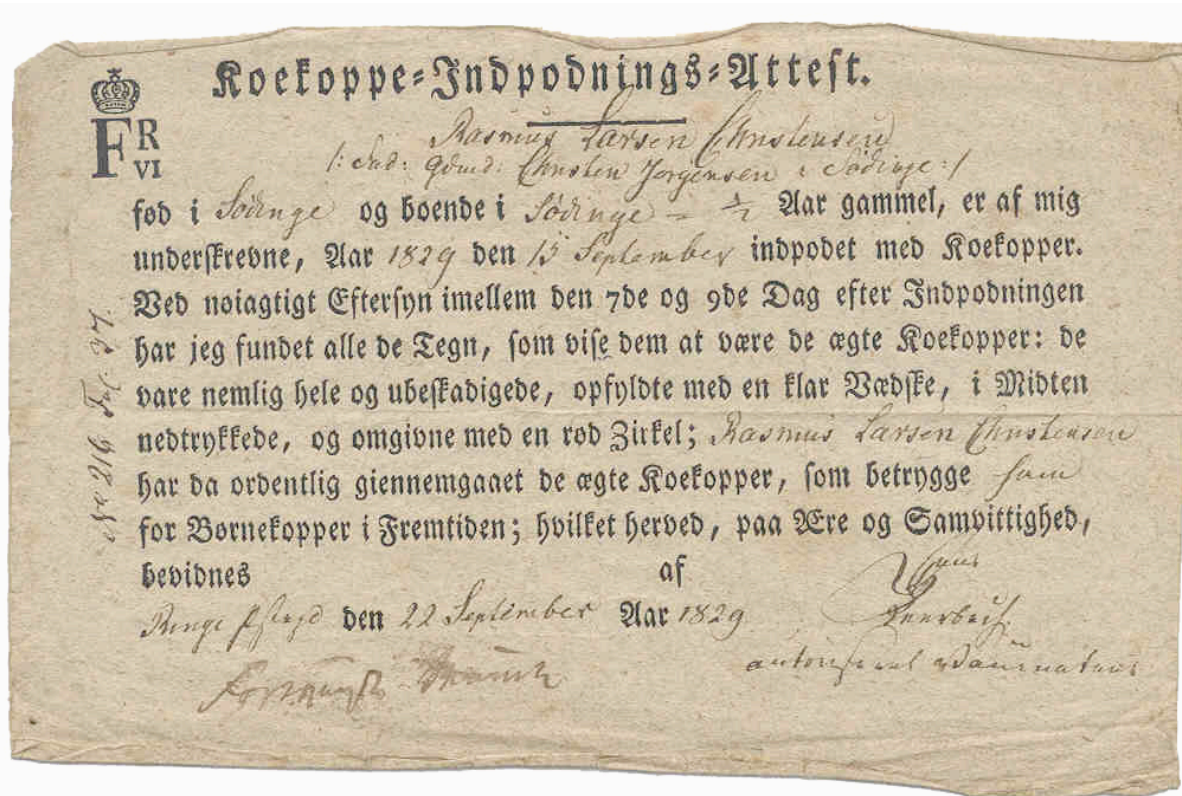
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Vaccination



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Min oldefars koppeattest



Eksempler på infektioner

- Kighoste - Pertussis (whooping cough) – bakterie
- Fåresyge - mumps – virus
- Mæslinger - measles – mæslinger - virus
- Røde hunde - rubella (German measles) - virus
- Influenza - virus
- Stivkrampe - tetanus – bakterie
- Børnelammelse - polio – virus
- Skoldkopper - varicella zoster (chicken pox)- virus
- Borrelia - bakterie
- AIDS - HIV - virus
- Malaria - parasit
- Ebola - virus
- CoVid19- virus

Hvor mange dør af influenza i Danmark?

2822 i 2017/18

i 2019/20 var det 119 (måske har vi lært at vaske hænder)



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Design af vacciner

Hvilken gren af immunsystemet skal aktiveres?

Antistoffer

T-celler

Hvordan skal der induceres hukommelse

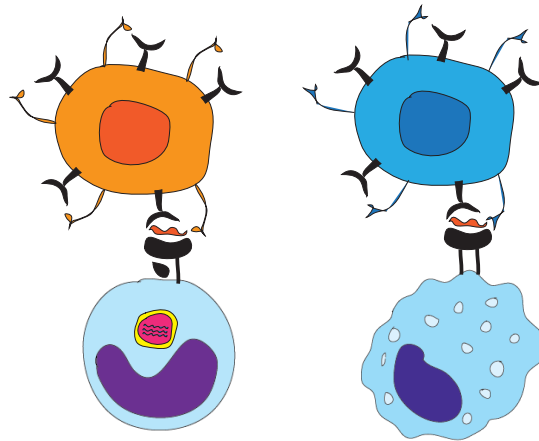
(influenza versus polio – kort versus lang
inkuberings tid - mange antistoffer ved start contra
hukommelses B-celler)



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Hukommelses Th- og B-celler kan produceres ved at vi bliver udsat for fragmenter af det der angriber os. Uden at vi behøver en egentlig infektion.

Noget andet er det med hukommelses T-dræberceller. Her behøver vi en infektion for at få noget præsenteret med MHC 1.



▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Vaccinetyper

Ikke inficerende vacciner

Inaktiverede virus eller bakterier f.eks. polio eller kighoste (antistof respons)

Toxoider (difteritis, tetanus)

Rene makromolekyler (kighoste)

Rekombinante antigener (hepatitis B, human papilloma virus)

Disse vacciner giver antistoffer og hukommelses T-hjælper- og B-celler, men ingen hukommelses T-dræberceller.

Vacciner af denne type kan i nogen tilfælde dog bruges mod virus (polio, hepatitis B)

▶
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Vaccinetyper

Svækkede vacciner

Svækkede virus (eller bakterier) f.eks. polio (cellulært respons og IgA), røde hunde, mæslinger og fåresyge.

Disse vacciner kan producere hukommelses T-dræberceller.

Der kan være sikkerhedsproblemer for mennesker med svækket immunforsvar.

mRNA vacciner kan også give T-dræberceller.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Vaccinetyper

Rekombinant vektor vacciner

Man anbringer et gen fra et patogen i en virus der ikke forårsager sygdom.

Her laves der hukommelses T-dræberceller.



Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Andre vaccinetyper er baseret på DNA eller mRNA der ved forskellige teknologier introducerer DNA eller mRNA i vores celler. Dette bruges af cellerne til at fremstille stumper af virus spike protein og giver herefter både et antistofrespons og et T-celle respons.

Hvad skal immunsystemet kunne og kan det det?

- Beskytte en meget lang grænse ✓
- Forsvare mod flere samtidige angreb ✓
- Have en god kommunikation mellem styrkerne ✓
- Opdage individuelle angreb med det samme, finde størrelse, hvem, hvor ✓
- Sende passende våben til invasionsstedet ✓
- Have et tilstrækkeligt forsvar indtil bedre våben kan produceres ✓
- Beskytte mod mange forskellige våbentyper ✓
- Reagere hurtigt mod fjender med almindelige våben ✓
- Reagere mod angribere med ny våbentyper ved at fremstille ny modvåben ✓
- Reagere med et passende forsvar ✓
- Have redundante forsvarssystemer ✓
- Sikre en høj grad af samarbejde mellem forsvarsstyrkerne ✓
- Lære af erfaring og kunne finjustere forsvaret ✓
- Beskytte selv mod selv ✓
- Tilbagekalde og inaktivere våben efter slaget ✓

Det lyder som **kamp** og det er det.

Det er den længste kamp i menneskeheden historie.

Vi bliver dagligt angrebet af millioner af bakterier, virus, parasitter og svampe. Det meste opdager vi ikke fordi vi har et effektivt forsvar.

Man kunne kritisere at det adaptive immunsystem er så langsomt. På den anden side så virker det meget effektivt mod "hvad som helst".

Hvad med cancer? Vi har et immunsystem som prioriterer det at undgå autoimmunitet højere end at beskytte mod cancer.

Allergier. Det er prisen vi betaler for at kunne bekæmpe parasitter.

Immunsystemet fungerer dårligere med alderen. Thymus bliver mindre og vi uddanner færre T-celler. B-cellerne fungerer dog fint stort set hele livet.

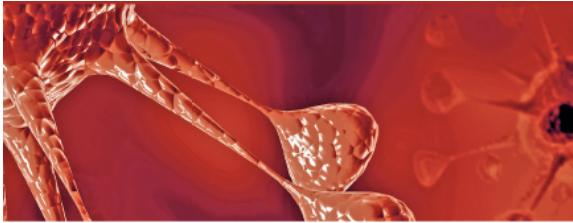


Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard

Så alt i alt.
Vi har et fantastisk immunsystem.



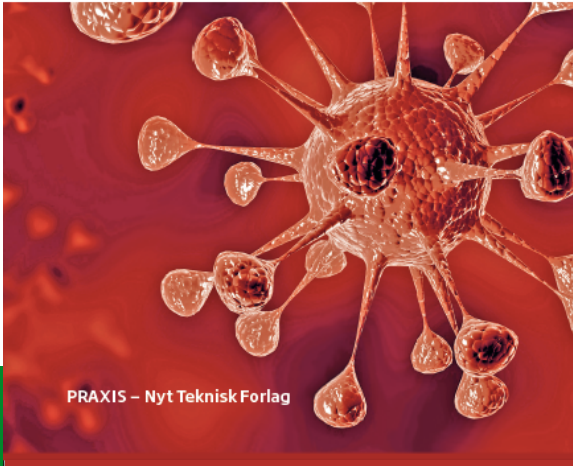
Biolearning
(C) 2021 Ib Søndergaard



Ib Søndergaard · Mads Duus Hjortsø

Immunforsvar

Kampen i kroppen



PRAXIS – Nyt Teknisk Forlag



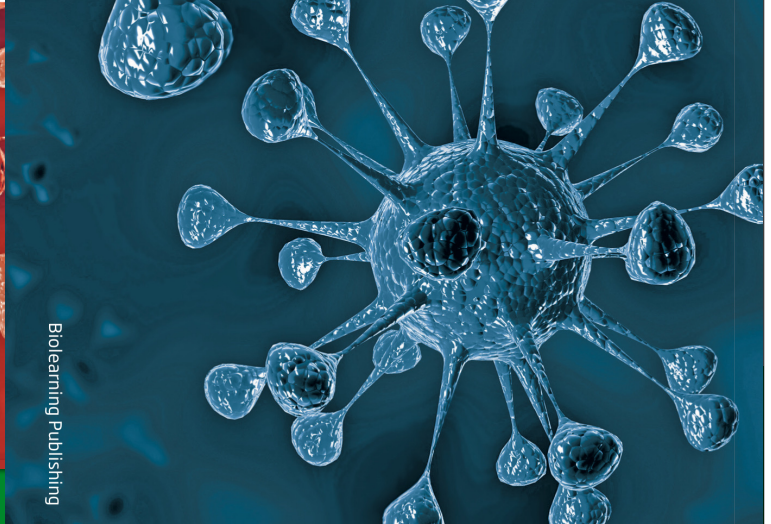
Biolearning Publishing

Ib Søndergaard · Mads Duus Hjortsø

The immune system

– the never-ending battle

The immune system



Biolearning Publishing