

*Det medfødte immunsystem defineres og sammenlignes med det erhvervede immunsystem mht. receptorspecificitet ("pathogen-associated molecular patterns") herunder hvordan det medfødte immunsystem diskriminerer mellem selv og fremmed, diversitet (pattern recognition receptors) og fordeling (non-klonal versus klonal). Barrierefunktioner beskrives, og fysiske og kemiske komponenter, som indgår i den medfødte immunsystem, gennemgås. De antimikrobielle egenskaber ved lysozym og defensiner forklares. Makrofagens og de neutrofile granulocytters fysiologi gennemgås i detaljer (mens NK-cellen gennemgås senere). Her lægges vægt på aktiveringsveje (medfødte (LPS), klassiske (INF-gamma), humorale (komplement og IgG), alternative (IL-4, IL-13) og deaktivering (apoptotiske celler)) og hvad de fører til samt receptor-medieret fagocytose og drabsmekanismer, herunder iNOS, NO produktion og ROS.*

*Læseforslag: Abbas kap. 1, 2 og (12)*

*Bemærk Appendix 1 i Abbas giver forklaringer på en del ord og begreber.*

*Bemærk også at Wikipedia – især den engelske version – er glimrende til opslag af begreber, som skal afklares.*

---

## Kap 1 Properties and overview of Immune Responses

Immunitet betyder beskyttelse fra trusler som sygdom og infektiøse infektioner forårsaget af bakterier, vira, protozoer osv. Til at modstå denne trussel har den udviklet forsvarsmekanismer, der tilsammen giver individet en vis uimodtagelighed.

Immunforsvaret består af det medfødte (innate) immunsystem og det erhvervede (adaptive) immunsystem.

### *Medfødt immunitet*

Kroppens første forsvar mod infektioner omfatter mere generelle fænomener som f.eks. en relativt uigennemtrængelig hud, antimikrobiel substanser produceret af epitheliale overflader, sekretion af stærk saltsyre i mavesækken, fagocytter (neutrofile og makrofager) og NK-celler, komponenter af komplementsystemet, inflammatoriske reaktioner, proteiner kaldet cytokiner der regulerer og koordinerer mange af aktiviteter af celler af det medfødte immunsystem. NK-celler er involveret i reaktion mod vira og intracellulære mikroorganismer.

Deres reaktion mod mikroorganismer er uspecifikke, dvs. der er rettet mod mange forskellige former for indtrængende organismer eller substanser uden stor specificitet mellem disse.

Det medfødte immunsystem blokerer entre af mikroorganismer og eliminerer eller begrænser vækst af mange organismer, der koloniserer vævet. Det kan dreje sig om huden, gastrointestinkanalen og respiratoriske veje.

Hvis mikroorganismer formår at trænge ind i kroppen, vil de først på vejen møde makrofager, der findes i subepitheliale væv. Makrofager og andre fagocytiske leukocytter vil udtrykke deres receptorer der binder og fordøjer mikroorganismer og andre receptorer der kan genkende andre mikrobielle molekyler og vil aktivere andre celler. Makrofager danner reaktive oxygen og lysosomale enzymer, der kan tilintetgøre mikroorganismer, der er fordøjet. De secernerer også cytokiner der er med til at rekruttere andre leukocytter såsom neutrofile. Den lokale akkumulation af leukocytter og deres aktivering er en del af kroppens respons kaldet inflammation.

Det medfødte immunsystem responderer også på patogene mikroorganisme, især vira, ved at producere anti-viral cytokin, interferoner, og aktiverer NK-celler, der kan dræbe virus-inficerede celler.

Dog kan nogle bakterier alligevel formå at nå helt ind til cirkulation. Her kan de blive genkendt af nogle cirkulerende proteiner af det medfødte immunsystem. De vigtigste plasmaproteiner er medlemmer af det komplementsystem. Disse proteiner bliver direkte aktiveret af mikroorganismernes overflader. Det drejer sig om den alternative aktiveringsvej, resulterende i generation af kløvede produkter, der stimulerer inflammation, dækker mikroorganismer for at forøge fagocytose og laver huller i mikroorganismernes membraner førende til lysis.

*(Komplementsystemet kan også blive aktiveret af antistoffer, kaldet den klassiske aktiveringsvej)*

Der er desværre nogle mikroorganismer, der er blevet resistente overfor det medfødte immunsystem. De kan invadere uden problemer og replicerer i cellerne og i vævene. Forsvaret mod disse patogene mikroorganismer kræver en mere kraftige og specialiserede mekanisme, leveret af det erhvervede immunsystem.

### Erhvervet immunitet

I kontrast til det medfødte immunsystem er det erhvervede immunsystem i stand til at skelne mellem flere forskellige mikroorganismer og respondere kraftigt. Den domineres af antigen-specifikke lymfocytter, hvor aktiveringen af dem medfører dannelse antistoffer og/eller cytotoxiske celler (cellemedieret immunitet).

Der findes 2 typer af erhvervede immunologisk respons.

- Humoral immunitet
- Celle-medieret immunitet

Der begge responser er medieret af forskellige komponenter af immunsystemet og funktion er at eliminere forskellige typer af mikroorganismer.

Humoral immunitet er medieret af globuliner i blodet kaldet antistoffer, der er produceret af B-lymfocytter. Antistoffer kan genkende specifikke mikroorganismernes antigener og binde sig til dem, hvorved de

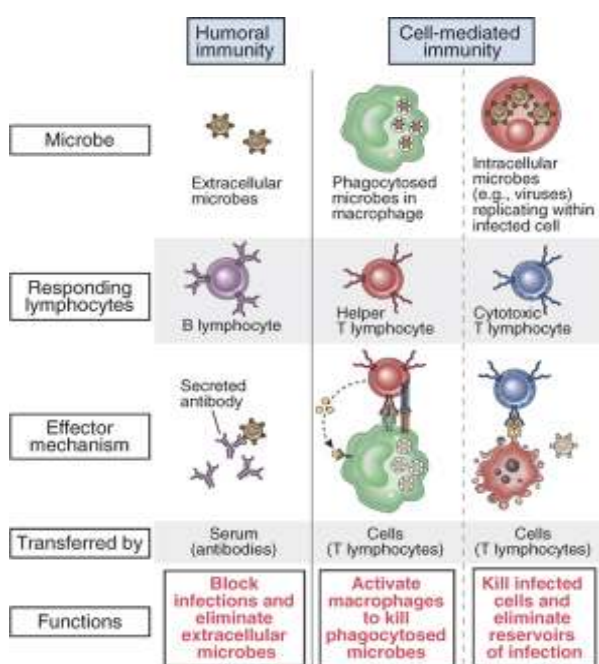
neutraliseres og elimineres.

Humoralt immunitet er et forsvar, der er rettet mod ekstracellulære mikroorganismer og deres toxiner. Antistoffer vil derfor være i stand til at binde sig til dem, og eliminere dem.

Antistoffer er selv specialiserede og forskellige typer kan aktivere forskellige mekanismer.

Celle-medieret immunitet er medieret af T-lymfocytter og deres fokus er intracellulære mikroorganismer såsom vira og bakterier, der overlever og formerer sig inde i fagocytter og værtceller, hvor de ikke kan fanges af antistoffer. T-lymfocytter dræber de inficerede celler.

Immunrespons er specifik for forskellige antigener, faktisk for forskellige regioner af et enkelt kompleks polysakkarid. Den del af antigen, som bliver genkendt af forskellige lymfocytter, kaldes for epitope eller



© Pearson Education, Inc. All rights reserved. This material is protected by copyright. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from Pearson Education, Inc.

determinant.

Lymfocytter udtrykker forskellige membranreceptorer, der er i stand til at genkende og binde sig til forskellige strukturer på forskellige antigener. Der er estimeret, at immunsystemet af et individ kan skelne mellem  $10^7$  til  $10^9$  forskellige epitoper. Det kalder man diversitet.

Det erhvervede immunsystem kan huske de samme antigener, som igen for anden gang træder ind i kroppen. Det kalder man den sekundær immunologisk respons, som normalt plejer at være hurtigere og kraftigere. Stimulation af naive lymfocytter af antigenet først gang genererer længe-levede memory celler. De er meget effektive og responderer straks, da de kan genkende det samme antigen. F.eks. memory B-lymfocytter producerer antistoffer, der binder sig til antigenet med højere affinitet end antistoffer produceret ved primær immunologisk respons og memory T-celler reagerer meget hurtige og kraftige på det.

Ved stimulation af antigenet undergår lymfocytter proliferation, hvor de øges i antallet og udtrykker identiske receptorer for antigenet. De tilhører derfor en klon og processen betegnes clonal expansion. På den måde kan immunsystemet følge med i den hastige voksende infektiøse patogen.

De specialiserer sig dermed til de forskellige klasser af mikroorganismer.

En egenskab som T-lymfocytter har, er, at de kun kan genkende antigenet, hvis det bliver præsenteret af nogle proteiner kodet af gener i Major Histokompatibility Complex (MHC), som er udtrykt på overfladen af andre celler. Det betyder også, at T-lymfocytter ikke responderer på opløselige antigener. Den mest specialiserede antigen-præsenterende celle, der spiller den rolle, er den dendritiske celle, der kan fange antigener og transporterer dem til lymfoid organer og præsenterer dem for naive T-lymfocytter for at initiere en immunologisk respons.

T-lymfocytter kan deles i 2 grupper: T-hjælpeceller og T-cytolytiske celler (CTLs). Ved antigen stimulation secernerer T-hjælpeceller proteiner kaldet cytokiner, hvis funktion er at stimulere proliferation og differentiation af T-cellerne selv og aktiverer andre celler som B-lymfocytter, makrofager og andre leukocytter. CTLs dræber de celler der er inficeret af vira eller andre intracellulære bakterier. Der findes også regulatoriske T-lymfocytter, hvis funktion er at hæmme/balancere immunrespons.

Den mest bemærkelsesværdige evne immunsystemet har, er at det ikke angriber sine egne celler. Det kalder man for tolerance. Tolerance vedligeholdes af forskellige mekanismer, der inkluderer at eliminere eller inaktivere de lymfocytter der udtrykker receptorer for sine egne antigener. Abnormalitet i tolerance kan resultere i autoimmune sygdomme, hvor immunforsvaret reagerer mod sine egne celler.

Når det erhvervede immunsystem skal bekæmpe mikroorganismer, bruger det 3 strategier:

- Antistoffer binder sig til ekstracellulære mikroorganismer, blokerer deres evne til at inficere værtceller og promoverer deres fordøjelse og tilintetgørelse af fagocytter.
- Fagocytter fordøjer mikroorganismer og dræber dem og T-hjælpeceller øger fagocytternes fagocytose.
- CTLs dræber de inficerede celler med mikroorganismer, der er udenfor antistoffernes rækkevidde.

Målet er at aktivere en eller flere af disse forsvarsmekanismer mod mikroorganismer, der kan være lokaliseret forskellige steder såsom gastrointestinalkanal, cirkulationen eller indeni cellerne.

Jeg prøver at skabe overblikket over processen nedenunder.

Naive lymfocytternes specificitet for hvilken som helst antigen er for lille, svarende til 1 til  $10^5$  eller  $10^6$  lymfocytter. Dendritiske celler i epithelia fanger, nedbryder antigener i peptider og præsenterer dem for naive CD4 og CD8 T-lymfocytter i lymfeknuder og initierer en immunologisk respons.

Det er dog ikke nok med at T-lymfocytter kan genkende antigenet. Den skal også genkende andre molekyler kaldet costimulatorer, der er induceret på antigen præsenterende celler af mikroorganismer. Bindingen til antigen receptorer trigger proliferation og differentiering af lymfocytter.

Aktiverede CD4 T-hjælpeceller prolifererer og differentierer til effektor celler, hvis funktion er medieret af secernerede cytokiner. En af de tidligste responser af CD4 T-hjælpeceller er sekretion af cytokin, interleukin-2. Interleukin-2 er en vækst faktor der virker tilbage på T-lymfocytter og stimulerer deres proliferation og differentiering til effektor celler. Når disse differentierede effektor celler igen møder celle-associerede mikroorganismer, bliver effektor celler aktiveret for at eliminere dem. Nogle effektor celle af CD4 T-hjælpeceller secernerer cytokin, interferon- $\gamma$ , der er potent makrofag-aktivator. T-hjælpeceller hjælper makrofager til at dræbe den fagocyterede mikroorganisme. Andre effektor celler secernerer cytokiner der stimulerer produktion af IgE og aktiverer leukocytter kaldet eosinofile der kan dræbe parasitter, der er for store til fagocytose. CD4 T-hjælpeceller stimulerer også B-lymfocytter til respons.

Aktiverede CD8 lymfocytter prolifererer og differentierer til CTLs der dræber celler med mikroorganismer. Det kan være celler med vira eller intracellulære bakterier.

Aktiverede B-lymfocytter kan proliferere og differentiere til plasmaceller, der producerer forskellige klasser af antistoffer med forskellige funktioner. For at respondere på antigener skal B-lymfocytter have hjælp af CD4 T-hjælpeceller. B-celler fordøjer antigener, nedbryder dem ned i peptider og afslører dem bundet til MHC molekyler til T-hjælpeceller, der så aktiverer B-celler.

Når antistoffer binder sig til antigener, neutraliserer de mikroorganismen. På den måde kan antistoffer forhindre infektion. Faktisk er antistoffer de eneste stoffer af det erhvervede immunsystem, der blokerer infektionen, inden den når at etablere (vacciner er lavet af antistoffer).

IgG og IgM aktiverer den klassiske aktiveringsvej i komplementsystemet og komplementprodukter fremmer fagocytose og destruktion af mikroorganismer.

IgA neutraliserer antigenet i gastrointestinalkanalen og respiratorisk veje. IgG kan passere gennem placenta og beskytte de nyfødte til deres immunforsvar modnes.

De fleste antistoffer har en levetid på ca. 3 uger. Nogle antistoffer migrerer til knoglemarven og lever der for flere år og kontinuerligt producerer små mængder af antistoffer, der straks bidrager med beskyttelse ved infektioner.

## Kap 2 Innate Immunity

Det medfødte immunsystem er det første forsvar mod infektioner. Mekanismer til det medfødte immunsystem eksisterer i forvejen før indtrængen af mikroorganismer, derfor bliver det hurtigt aktiveret af dem.

Det medfødte immunsystem har 2 funktioner:

- En initial respons til mikroorganismer, der forhindrer, kontrollerer eller eliminerer infektion hos værten.
- Den medfødte immunrespons til mikroorganismer stimulerer det erhvervede immunsystem og kan have indflydelse på naturen af erhvervede immunrespons for at gøre dem effektive mod de forskellige typer af mikroorganismer.

Nogle komponenter af det medfødte immunsystem er altid til stede, også før infektion. Disse komponenter inkluderer epitheliale overflade såsom huden, gastrointestinalkanalen og respiratoriske veje. Der er andre komponenter der er inaktive, men bliver hurtigt aktiv ved mødet med mikroorganismer. De er fagocytter og komplementsystemet.

Komponenter af det medfødte immunsystem kan genkende mikroorganismernes strukturer, som ikke findes på værtcellen. Det genkender kun få antal af mikroorganismer (ca.  $10^3$  molekulære patterns af mikroorganismer), hvorimod det erhvervede immunsystem er i stand til at genkende det meget brede spektrum af fremmede legemer (ca.  $10^7$  eller flere forskellige antigener). De mikroorganismer der stimulerer det medfødte immunsystem kaldes for pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), og receptorer der binder disse strukturer, kaldes for pattern recognition receptors (Toll-like receptorer, C-type lectins, scavenger receptorer, NLRs, N-formyl Met-Leu-Phe receptorer) og de findes også som opløselige proteiner i blodet og ekstracellulærvæsken (pentraxins, collectins og ficolins). Forskellige klasser af mikroorganismer (vira, gram-negative bakterier, gram-positive bakterier, svampe) udtrykker forskellige PAMPs (nucleinsyrer i bakterier, LPS i gram-negative bakterier, teichoic syre i gram-positive bakterier, mannose-rige oligosakkarider i mikroorganismer mm.).

Denne specificitet af strukturer gør at det medfødte immunsystem kan kende sine egne celler og de fremmede. I kontrast til det erhvervede immunsystem, er egne celler eller de fremmede ikke baseret på diverse strukturer på mikroorganismer, men på elimination eller inaktivering af lymfocytter, der er specifik for selv-antigener.

### *Cellulære pattern recognition receptorer*

Der er flere typer af pattern recognition receptorer, der deltager i det medfødte immunsystem. Celler hvor disse receptorer findes er neutrofile, makrofager, dendritiske celler og endothelial celler. I tillæg er der epithelial celler, lymfocytter og andre typer celler, der også udtrykker pattern recognition receptorer. Disse receptorer findes på overfladen af cellen, på endosomal vesikler og i cytoplasmaet og er klar til at genkende mikroorganismer, uanset hvor de er. De forårsager intracellulær signaltransduktion, der aktiverer forskellige cellulær respons inkl. produktion af molekyler der fremmer inflammation og forsvar mod mikroorganismer.

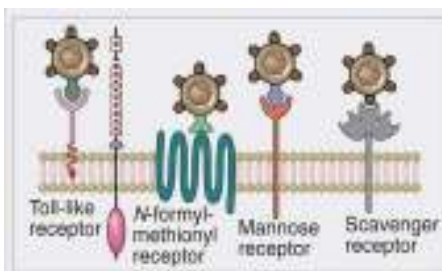
### Toll-like receptorer (TLRs)

Der findes 11 forskellige TLRs, navngivet TLR1 til TLR11. Alle disse receptorer indeholder Toll-IL-1 receptor (TIR), en homolog domain i deres cytoplasmatiske region, som er essentiel for signalisering. De findes på

makrofager, dendritiske celler, neutrofile, epithelial celler og endothelial celler samt i deres cytoplasma. De forskellige mikroorganismernes produkter, som stimulerer TLR signal er følgende:

- Gram-negative bakteriel LPS
- Gram-positive bakteriel peptidoglycan
- Bakteriel lipoprotein
- Lipoteichoic syrer
- Lipoarabinomannan
- Zymosan
- Bakteriel flagella
- Respiratorisk syncytial virus fusion protein
- Dobbelt-strengt RNA

TLRs 3, 7, 8 og 9 findes intracellulært på endoplasmatiske retikulum og endosomal membranen. På celleoverfladen findes TLRs 1, 2, 4, 5 og 6. Når ligand binder sig til disse receptorer, enten på overfladen eller inden i cellen, aktiveres TIR domain-holdende adapter proteiner, der rekrutterer og aktiverer forskellige protein kinaser ledende til aktivering af transskriptionsfaktorer som f.eks. nuclear faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), AP-1, IRF-3 og IRF-7, der stimulerer dannelse af forskellige inflammatoriske cytokiner og interferoner.



Som nævnt før, findes der flere typer af plasmamembraner og cytoplasmatiske receptorer end TLRs.

*C-type lectiner* er calcium-afhængige kulhydrat-bindende molekyle, der findes på plasmamembran af makrofager, dendritiske celler og andre leukocyter. Der er flere typer af dem. Den bedst kendte er mannose-receptorer, der spiller en rolle i fagocytose.

Mannose-receptorer, der spiller en rolle i fagocytose.

*Scavenger receptorer* spiller deres rolle ved at optage oxiderede lipoproteiner.

*N-formyl Met-Leu-Phe receptorer* inkl. FPR og FPR1 kan genkende små peptider indeholdende N-formylmethionyl. FPR og FPR1 findes hhv. på neutrofile og makrofager. Bindningen aktiverer G-protein og initierer intracellulære respons, der til sidst øger calcium intracellulært og protein kinase C (fosfolipase C).

*NLRs* findes i cytoplasmaet og fungerer som sensorer for bakteriel infektion og aktiverer inflammatorisk respons. De kan genkende peptidoglycan og rekruttere protein kinase RISK, der ved signalering aktiverer NF- $\kappa$ B og AP-1 og produktion af cytokiner.

For at danne et overblik over hvad der sker, følger vi bakteriernes entre og forløb i kroppen.

Bakterier kan trænge ind i kroppen gennem 3 steder, hvis de ikke er beskyttet med intakt epithelia: huden, gastrointestinalkanalen og respiratoriske veje. I epithelia findes peptider, der har antimikrobielle egenskaber f.eks. defensiner og cathelicidiner, der begge er involveret i bekæmpelse af indtrængende mikroorganismer. I intraepithelial finder der også T- og B-lymfocytter. De har også samme slags antigen receptorer, men ikke

så bredt spektrum som T- og B-lymfocytter fra det erhvervede immunsystem. Et tredje gruppe celler er mastceller, der også responderer på mikroorganismer ved sekretion af cytokiner, der fremmer inflammation.

### Neutrofile

Neutrofile er de mest almindelige population af cirkulerende hvide blodlegemer og medierer de første fase af inflammatoriske respons. Deres størrelse er 12-15  $\mu\text{m}$  i diameter. Deres nucleus er segmenteret i 3 eller flere lobuli. I cytoplasmaet findes der 2 slags granula: den specifikke granula indeholder enzymer som lysosomer, kollagenase og elastase, og den anden kaldes for azurophilisk granula, der indeholder lysosomer og andre mikrobielle substanser inkl. defensiner og cathelicidiner.

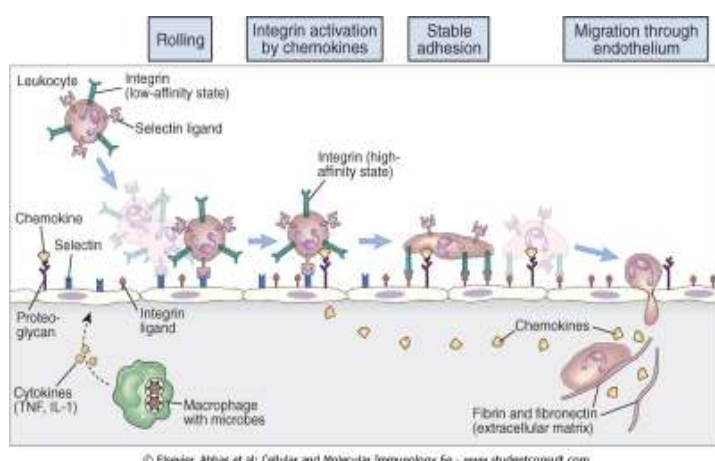
De bliver produceret i knoglemarv. Produktion af neutrofile er stimuleret af granulocyt kolony-stimulerende faktor (G-CSF). En voksen producerer dagligt ca.  $10^{11}$  neutrofile, som cirkulerer i blodbanen i ca. 6 timer. Hvis der ikke sker rekruttering af cirkulerende neutrofile pga. inflammation efter nogle timer, undergår de apoptosis og bliver fagocyteret af makrofager i lever og milten. I vævet fungerer de i få timer, og bagefter dør de.

### Mononuclear fagocytter

Disse celler har funktion at fagocyttere og de spiller en central rolle i det medfødte og erhvervede immunsystem. De bliver dannet i knoglemarven, cirkulerer i blodet, og modner og bliver aktive i forskellige væv. Når de forlader knoglemarven, kaldes de for monocytter. De er størrelsesmæssige 10-15  $\mu\text{m}$  i diameter, bønneformede, har granuleret cytoplasmaet indeholdende lysosomer, fagocytter og filamenter. Når de træder ind i vævet, modnes de og omdannes til makrofager. Nogle udvikler sig til epithelioid celler, fordi de minder meget om epithelial celler af huden. Til forskel fra neutrofile lever makrofager længere. De er dominante effektorer ved immunologisk respons, dog efter neutrofile (1-2 dage efter infektion).

### Dendritiske celler

Disse celler spiller ligeledes en vigtig rolle i bekæmpelse af infektioner og lænker det medfødte og erhvervede immunsystem sammen. De er også dannet i knoglemarven og minder meget om mononuclear fagocytter. De udtrykker pattern recognition receptorer og responderer på mikroorganismer ved at secerer cytokiner. De kan genkende endocytterede vira og producerer type 1 interferon, som har en potent antiviral virkning. I den erhvervede immunsystem har de en kritisk rolle hvor de fungerer som antigen præsenterende celler der præsenterer bundet antigen til T-hjælpeceller.



### Infektion

Ved infektion bliver neutrofile og monocytter rekrutteret fra blodet. Makrofager møder mikroorganismer og producerer cytokiner TNF og IL-1. Cytokinerne aktiverer endothelial celler i vener til at udtrykke selektiner, ligander for integriner og kemokiner. Selektiner (P-selektin i cytoplasmisk granula og E-selektin,

som syntetiseres i respons til IL-1, TNF og mikroorganismer og bliver udtrykt på overfladen indenfor 1-2 timer). De sørger for binding af leukocytter f.eks. neutrofile til endothelium. Neutrofile udtrykker L-selektin og ligander for P- og E-selektiner og interagerer med dem på endothelium. Selektin-selektin har en lav affinitet til hinanden (svag binding), derfor kan de nemt blive brudt igen ved blodstrømningen. Neutrofile vil derfor gentagne hæftning og løsrivning rulle henover endothelium. Denne mekanisme sætter også farten ned på de strømmende neutrofile.

Kemokiner er små cytokiner produceret af makrofager, endothelial celler og diverse andre celler i respons til mikroorganismer og TNF og IL-1. De bliver produceret ved infektionsstedet og bliver transporteret på overfladen af endothelium, hvor de bliver bundet af heparansulfat glycosaminoglycans i høje koncentrationer. Kemokiner binder sig til de kemokin-receptorer på de rullende leukocytter, hvilket også stimulerer øget affinitet af integriner til deres ligander på endothelium (ICAM-1 (ICAM-1 for monocytter)) resulterende stærk binding af neutrofile til endothelium. Deres cytoskeleton rearrangeres og de spredes ud på endothelium. Kemokiner stimulerer derefter neutrofile til at migrere gennem interendothelialrum til infektionsstedet.

Denne mekanisme med neutrofile der er beskrevet ovenpå, er helt ens for monocytter og aktiverede T-lymfocytter bortset fra andre forskellige kombinationer af receptorer og kemokiner. Neutrofile rekruttering tager ca. nogle timer til dage efterfulgt af monocytternes rekruttering på dage til uger.

Akkumulation af leukocytter i vævet er et stort komponent af inflammation.

#### *Fagocytose og aktiverede makrofager*

Fagocytose er en energi-afhængig proces, hvor mikroorganismen bliver spist op. Det foregår ved endocytose, hvor mikroorganismen pakkes ind i en vesikel og med fusion med lysosomet bliver nedbrudt.

Fagocytten genkender en mikroorganisme med hjælp fra deres pattern recognition receptorer inkl. C-type lectiner og scavenger receptorer, der er specifikke i forhold til disse organismer. De kan fagocytere organismer, der udtrykker bestemte patterns f.eks. mannose. De kan også genkende proteiner, der opsoniserer mikroorganismen til fagocytose. Disse proteiner kaldes for opsoniner og inkluderer antistoffer, komponenter fra komplementsystemet og lectiner, og processen med beklædning kaldes for opsonisation. F.eks. antistoffet kan beklæde mikroorganismen ved dens antigen, mens antistoffet kan ved sin Fc-region interagere med fagocytter fra det medfødte immunsystem. Fagocytter udtrykker Fc-receptorer, kaldet FcγRI, der er især specifik for IgG. Bundet IgG kan interagere med FcγRI resulterende fagocytose af mikroorganismen.

Da der er mange slags antistoffer, der binder sig til forskellige mikrobielle produkter, bidrager antistof-medierede opsonisation en bredere rang af fagocytose af mikroorganismer end pattern recognition receptorer.

Når en mikroorganisme binder sig til receptorer på fagocytten, begynder plasmamembranen at lave en kop-lignende projektion omkring mikroorganismen. Bagefter begynder den at omslutte mikroorganismen og trækker sig indad, så den løsrives fra plasmamembranen dannende en intracellulær vesikel kaldet fagosom. Vesiklen fusionerer med lysosom og danner fagolysosom.

Aktiverede neutrofile og makrofager producerer diverse proteolytiske enzymer i fagolysosom, hvis funktion er at destruere mikroorganismen. Et af de vigtige enzymer er elastase (serine protease) og cathepsin G. Aktiverede neutrofile og makrofager kan omdanne molekylær oxygen til reaktive oxygen (ROS) af enzymet,

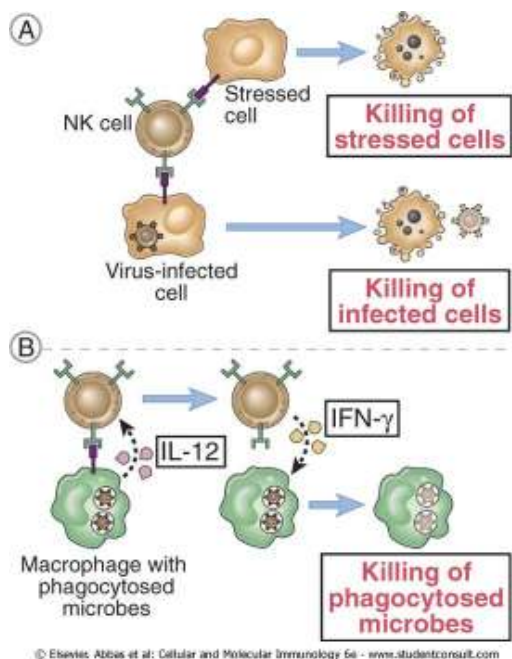


fagocyt oxidase. ROS er meget reaktiv mod mikroorganismer. Makrofager producerer også nitrit oxid (NO) ved hjælp af cytosolisk enzym, nitrit oxid syntase (iNOS), der også er meget reaktiv mod mikroorganismer. Makrofager producerer udover TNF og IL-2 også Interleukin-12, der stimulerer NK-celler og T-celler til at producere interferon- $\gamma$ .

### Natural Killer (NK) celler

NK-celler er relateret til lymfocytter og dræber inficerede celler direkte eller via secererer inflammatorisk cytokiner. Disse celler behøver ikke aktiveringen for at dræbe ligesom f.eks. CD8 T-cytotoxiske celler. NK-celler responderer på IL-12 dannet af makrofager og secererer interferon- $\gamma$ , som så aktiverer makrofager til at dræbe fagocyterede mikroorganismer. De er dannet i knoglemarven og ses som store lymfocytter med talrige cytoplasmatiske granula, og bliver derfor også kaldt de store granulerede lymfocytter.

Aktiverede makrofager producerer også vækstfaktor til fibroblaster og endothelial celler, der deltager i opbygning af vævet efter infektion.



NK-cellernes aktivering er reguleret af en balance mellem aktiverende og hæmmende receptorer.

Aktiverende receptorer (lectin) på NK-celler (NKR) kan genkende ligander på inficerede eller stressede celler og aktiverer protein tyrosin kinase (PTK), hvis aktivitet normalt er hæmmet af NK-cellens inhibitoriske receptorer (KIR), der normalt binder til klasse I MHC-lignende molekyler og aktiverer protein tyrosin fosfatase (PTP). KIR interaktionen med klasse I MHC-lignende bevirker at NK-celler ikke kan dræbe cellen.

Alle raske celler udtrykker klasse I MHC-lignende molekyler på overfladen, og er dermed beskyttet af NK-cellers aktivitet, men ved en virus-inficerede celle hæmmes udtrykket af klasse I MHC-lignende molekyler, dvs. der er ikke nogen ligand til NK-cellens inhibitoriske receptor for at aktivere den og derfor er NK-cellen frigjort fra sin normal tilstand af inhibition.

NKR er fortsat aktive og giver et positivt signal, derfor kan NK-cellen derfor dræbe cellen med sin cytotoxiske aktivitet og secererer cytokiner.

NK-aktivitet og udbredelse er stimuleret af cytokiner, IL-12 og IL-15, produceret af makrofager. IL-15 er en vækstfaktor for NK-celler, IL-12 inducerer produktion af interferon- $\gamma$ , produceret af NK-celler. IL-12 og IL-18 stimulerer også produktion af interferon- $\gamma$  af T-celler.

Når NK-celler er aktiveret, deres granula bliver frigjort, der binder sig til de inficerede celler. Når den ene slags granula, perforin, faciliterer entreen af den anden slags granula, granzyme, ind til cytoplasmaet af den inficerede celle. Granzymet er serine protease der initierer apoptosis af inficerede cellen.

Angrebet minder meget om T-cellens angreb med perforin og granzym

### *Komplementsystem*

Komplementsystemet deltager både i det medfødte og det erhvervede immunsystem. Komplementsystemet består af flere forskellige plasmaproteiner der bliver aktiveret af mikroorganismer og fremmer destruktion af mikroorganismer og inflammation. Det genkender mikroorganismer på 3 forskellige måder:

- Den klassiske aktiveringsvej bruger et komplement protein C1 til at opdage IgM, IgG1 eller IgG3 antistoffer bundet til mikroorganismen eller andre strukturer.
- Den alternative aktiveringsvej bliver trigget ved at genkende nogle forskellige overfladiske strukturer på mikroorganismer.
- Den lectin aktiveringsvej bliver trigget af et plasmaprotein kaldet mannose-bindende lectin (MBL), som kan genkende nogle mannose-enheder på mikroorganismens glycoproteiner og glycolipider. Når MBL binder sig til mikroorganismen, aktiveres et af proteinerne af den klassiske aktiveringsvej i fravær af antistoffer ved hjælp af en associerede serine protease.

Processen resulterer i rekruttering af komplement proteiner i protease komplekser. Det centrale protein er C3, der bliver kløvet, og dets fragment C3b bliver deponeret på mikroorganismens overflade, hvor komplementet er aktivt. C3b fungerer som opsonin til at fremme fagocytose af mikroorganismen. Den anden fragment af C3, C3a, bliver frigjort og stimulerer inflammation ved at fungere som kemokine for neutrofile. C3b binder sig til andre komplementproteiner for at forme en protease der kløver et andet protein C5 genererende C5a og C5b, der binder sig til mikroorganismens membran, mens C5a stimulerer influx af neutrofile til infektionsstedet. C5b initierer herefter en formation af kompleks af komplementproteiner C6, C7, C8 og C9, der tilsammen danner et kompleks MAC, der former porer i cellemembranen, der forårsager lysis af cellen hvor komplementet er aktiveret.

### *Pantraxiner, akut-fase proteiner*

Der er flere forskellige proteiner der kan genkende strukturer på mikroorganismer og deltager i det medfødte immunsystem. Disse proteiner tilhører familien pantraxiner. De inkluderer en lille pentraxin, C-reaktive protein (CRP) og serum amyloid P (SAP) og en stor pentraxin PTX3. Koncentration af CRP er normalt meget lav hos raske mennesker, men stiger voldsomt ved infektionen. Denne stigning er et resultat af syntese i leveren induceret af cytokiner IL-6 og IL-1, der bliver produceret af makrofager som en del af immunrespons. CRP fungerer som opsonin og bidrager også til komplementsystemet ved at aktivere den klassiske aktiveringsvej.

PTX3 bliver produceret af dendritiske celler, endothelial celler og makrofager i respons til TLR ligand og det medfødte immunsystems cytokin TNF, men det er ikke en akut-fase reaktion.

### *Det erhvervede immunsystem*

Det medfødte immunsystem inducerer det erhvervede immunsystem. Den medfødte immunrespons er ved sin funktion med til at stimulere proliferation og differentiering af antigen-specifik T- og B-lymfocytter. Aktiveringen af disse lymfocytter kræver 2 signaler: det første er fra antigenet, mens det andet er fra komponent fra medfødte immunrespons til mikroorganismer. Det andet signal for lymfocyt-aktivering inkluderer costimulatorer (T-celler), cytokiner (for T- og B-celler) og komplementsystemets nedbrydningsprodukter (for B-celler).

## Kap 12 Cytokines

Cytokiner er polypeptider der er secerneret af celler fra det medfødte og erhvervede immunsystem i respons til mikroorganismer og andre antigener. De stimulerer forskellige respons der enten medierer og regulerer immun og inflammatorisk reaktioner. De har forskellige egenskaber:

- Cytokiner secernerer kun kortvarigt. De bliver ikke lagret som præmolekyler og deres syntese bliver stimuleret ved aktivering af celler. Transskriptions aktivering er kortvarig og deres mRNA for kodende cytokiner er ustabile, derfor er syntesen også kortvarigt
- Pleiotropisme refererer til evne til en cytokin der påvirker flere forskellige typer f.eks. IL-4. Redundancy refereres til flere slags cytokiner der har samme funktionel effekt f.eks. IL-2 og IL-4.
- Cytokiner kan både have synergisk virkning f.eks. INF- $\gamma$  og TNF eller de kan have antagonistisk virkning f.eks. INF- $\gamma$  og IL-10.
- Cytokiner virker både lokal og systematisk.
- Cytokiner initierer deres funktion ved at binde til en specifik membranreceptor på målcellen.
- Ydre signaler regulerer udtryk af cytokinreceptorer og dermed deres respons til cytokiner. F.eks. aktivering af T- eller B-lymfocytter leder til øgning af cytokinreceptorer.
- Cellulær respons hos mest af cytokiner består i en ændring i genekspression i målceller, resulterende udtryk af nye funktioner og nogle gange proliferation af målceller f.eks. T- og B-lymfocytter.

Man kan klassificere cytokiner i 3 hoved funktionelle kategorier:

- Mediatorer og regulatorer af medfødte immunitet produceret af mononucleare fagocytter i respons til infektiøse agenter. Pathogen-associerede molekulære patterns f.eks. lipopolysakkarider og viral dobbelt-strengt RNA binder sig til Toll-like receptorer på celleoverfladen eller i endosomer i makrofager og stimulerer syntese og sekretion af nogle af de vigtige cytokiner af det medfødte immunsystem. Samme cytokiner bliver også secerneret når T-celler bliver aktiveret af antigener i det erhvervede immunsystem. NK-celler og NK-T-celler producerer også cytokiner under medfødte immunrespons.
- Mediatorer og regulatorer af den erhvervede immunitet produceret hovedsageligt af T-lymfocytter i respons til specifik genkendelse af fremmede antigener. Nogle T-celle cytokiners funktion er at regulere vækst og differentiering af forskellige lymfocyt population og spiller en vigtige rolle i aktiveringsfase i T-celle-afhængig immunrespons. Andre T-celle cytokiner rekrutterer, aktiverer og regulerer specialiserede effektor celler såsom mononuclear fagocytter, neutrofile og eosinofile til at eliminere antigener i en effektor fase af det erhvervede immunsystem.
- Stimulatorer af hæmatopoiese er produceret af knoglemarvs stromaceller, leukocytter og andre celler og stimulerer vækst og differentiering af immature leukocytter.

Det er også vigtigt at summere karakteristika af cytokine-receptorer og hvordan de transducerer signaler ved binding af en cytokine. Man kan dele dem i flere cytokinreceptor familier:

- Type I cytokinreceptorer sender deres signaler via jak-STAT signaleringsvej og inducerer nye gentranskription.

- Type II cytokinreceptorer ligner type I cytokinreceptorer på nær at de ikke har WSXWS motif, som type I har. De sender også signaler via jak-STAT signaleringsvej.
- IL-1 familie receptorer har en cytosolisk sekvens, kaldet Toll-like/IL-1 receptorer (TIR) domain og sender lignende signal transduktion vej der inducerer gentransskription.
- TNF receptorer er en del af en stor familie, der ved intracellulær signalering inducerer apoptosis og stimulere genekspression.
- 7-transmembran  $\alpha$ -helix receptor er koblet til et G-protein-receptorer fordi deres signalering involverer guanosin trifosfat (GTP)-bindende proteiner.

### *Tumor Nekrosis Factor (TNF)*

TNF er en mediator af en akut inflammatorisk respons til gram-negative bakterier og andre infektiøse mikroorganismer og er ansvarlige for mange af systematisk komplikationer af diverse infektioner.

Mononuclear fagocytter producerer TNF, skønt antigen-stimulerede T-celler, NK-celler og mastceller kan også secernere dette protein. Den mest potente stimuli er TNF-produktion af makrofager med TLR engagement med LPS og mikrobielle produkter.

TNF receptorer er til stede hos de fleste af celler. De er involveret i immunologiske og inflammatoriske respons. Der er især 2 af store slags: TNF-RI og TNF-RII. Cytokinbindingen til receptorer medfører rekruttering af proteiner, kaldet TNF receptor-associerede faktorer (TRAFs) til cytoplasmatiske domain af receptorer. TRAFs aktiverer transskriptions faktorer, nuclear faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) og aktiveringsprotein-1 (AP-1). Bindingen af TNF-RI medfører rekruttering af et adaptor protein der aktiverer kaspase og trigger apoptosis. Det betyder at forskellige medlemmer af TNF receptorer kan inducere gentransskription og celledød og nogle kan gøre begge dele. Nogle undersøgelser med muse viser at TNF-RI er meget mere vigtigt end TNF-RII.

TNF's biologisk funktion er at rekruttere neutrofile og monocytter til infektionsstedet og aktivere disse celler til at bekæmpe mikroorganismer. TNF sørger for at der udtrykkes nogle adhæsin molekyler på endothelium, så leukocytter kan bedre hæfte sig på den. Det drejer sig mest om neutrofile og derefter monocytter og lymfocytter. De mest vigtige adhæsin molekyler er selektiner og ligander for leukocytter samt integriner. TNF stimulerer også endothelial celler og makrofager til at secernere kemokiner, der øge affinitet af leukocyt integriner for deres ligander og inducerer leukocyt kemotaxis og rekruttering. TNF påvirker også mononuclear fagocytter til at stimulere sekretion af IL-1, hvis funktion ligner meget TNF. Det er et eksempel på kaskade af cytokiner, der har lignende biologisk aktivitet. Til sidst stimulerer TNF mikrobicidal aktivitet af neutrofile og makrofager.

2 TNF familie membranprotein er udtrykt på aktiverede T-lymfocytter der er CD40 ligand og Fas ligand. CD40 ligand medierer aktivering af makrofager og B-celler, mens Fas ligand er involveret i at dræbe forskellige celletyper. BAFF og APRIL er også TNF familie medlemmer der spiller en kritisk rolle i B-celler overlevelse og differentiering. Der findes endnu medlemmer, men de nævnes ikke her.

TNF kan også virke på andre celler f.eks. det endokrine system.

- TNF virker på hypothalamus for at inducere feber og derfor kaldes for endogenous pyrogen. Feber produktion er medieret af øget syntese af prostaglandiner af cytokine stimulerende hypothalamiske celler. Panodiler er prostaglandin syntese hæmmer.
- TNF virker på leverceller for at øge serum af proteiner f.eks. amyloid A protein og fibrinogen og danner en akut-fase respons til inflammatorisk stimuli.

- For langtrukken produktion af TNF kan det ud over fedt og muskler, kaldes for cachexia. TNF hæmmer appetit og reducerer syntese af lipoprotein lipase, der er vigtige for at frigøre fedtsyrer fra cirkulerende lipoproteiner så de kan blive brugt af vævet.
- For meget TNF, over  $10^{-7}$  M, kan også påvirke hjertet og give lav blodtryk, evt. chok.
- TNF kan forårsage blodpropper.
- Høje koncentrationer af TNF kan give metaboliske forstyrrelser i form af lave blodsukre.
- LPS-induceret produktion af TNF og andre cytokiner kan give sepsis chok med vaskulær kollaps, disseminerede intravaskulær koagulation og metaboliske forstyrrelser.

### **Cytokiner i det medfødte immunsystem**

#### *Interleukin-1*

IL-1 er mediator for inflammatorisk respons og ligner meget TNF. I det medfødte immunsystem arbejder IL-1 og TNF sammen. Den kommer også af makrofager, som er induceret af bakterielle produkter som LPS og andre cytokiner. Men i modsætning til TNF bliver den også produceret andre celler end makrofager som f.eks. neutrofile, epithelial celler (keratinocytter) og endothelial celler.

Der findes 2 former for IL-1: IL-1 $\alpha$  og IL-1 $\beta$ . De ligner kun 30 % af hinanden, men alligevel binder de sig til samme slags receptorer og har samme aktiviteter.

IL-1 medierer sine biologiske effekter gennem en membranreceptor kaldet type I IL-1 receptor, hvor signaltransduktionsvej aktiverer NF- $\kappa$ B og AP-1 transskriptionsfaktorer. Denne type receptor I type-1 er medlem af familie af integral membran proteiner der indeholder en ekstracellulær ligand-binding Ig domain og en TIR signalering domain i cytoplasmatiske region.

I lave koncentrationer fungerer IL-1 som mediator for lokal inflammation. Den virker på endothelial celler for at øge udtrykket af overfladiske molekyler der medierer leukocyt adhæsion som ligand for integriner. I høje koncentrationer kan den træde ud i blodstrømmen og inducerer feber, syntese af akut-fase plasmaproteiner (lever), stimulation af IL-6 og neutrofile produktion i knoglemarven.

IL-1 inducerer ikke apoptose i modsætning til TNF, og den forårsager heller ikke sepsis chok. Der findes en antagonist til IL-1, produceret af mononuclear fagocytter, IL-1ra. IL-1ra fungerer som kompetitive hæmmer af IL-1 og bliver brugt til behandling af systematisk juvenile rheumatoid arthritis.

#### *Kemokine*

Kemokiner er en stor familie af strukturel homologe med cytokiner der stimulerer leukocyt bevægelse og regulerer migration af leukocytter fra blod til vævet. Der findes ca. 50 kemokiner. De er delt op i 2 store subfamilier: CC kemokiner og CXC kemokiner. De er produceret af leukocytter og andre vævsceller som endothelial celler, epithelial celler og fibroblaster. Sekretion af kemokiner er induceret af mikroorganismer, via TLR signalering og inflammatoriske cytokiner, især TNF og IL-1. Mange kemokiner er også produceret af antigen-stimulerede T-celler, og lænker det erhvervede immunsystem og rekruttering af inflammatoriske leukocytter.

Receptorer for kemokiner er G-protein-koblede receptorer med 7-transmembran  $\alpha$ -helical domain. GTP-associerede form af disse G-proteiner kan aktivere forskellige enzymer der modulerer cytoskeleton og integrin affinitet.

Kemokiner rekrutterer leukocytter til infektionsstedet. De binder f.eks. til heparansulfat proteoglycans på endothelial celler og virker på leukocytternes rulling henover overfladen og øger affinitet af leukocyt integriner til deres ligander. Denne integrin-aktivitet er kritisk for adhæsion af leukocytter til endothelium.

### *Interleukin-12*

IL-12 er mediator for tidlige medfødt immunrespons til intracellulære mikroorganismer og nøglefaktor for at inducere celle-medierede immunitet, den erhvervede immunrespons til disse mikroorganismer. Dens vigtige funktioner at stimulerer interferon- $\gamma$  produktion af T-celler og NK-celler og støtte differentiering af naive CD4 T-hjælpeceller til interferon- $\gamma$  dannende Th1 celler, der så aktiverer makrofager i celle-medierede immunitet. Den bliver dannet af dendritiske celler og makrofager.

IL-12 receptor er medlem af en cytokin receptor familie. De signalerer gennem jak-STAT vej, hvor cytokine binder sig til receptoren og aktiverer receptor-associerede protein tyrosin kinase kaldet janus kinase og leder til aktivering af transskriptionsfaktorer signal transducers og aktivator af transskription (STATs).

IL-12 stimulerer produktion af interferon- $\gamma$  af NK-celler og T-lymfocytter. Makrofager og dendritiske celler producerer IL-12 i respons til mange mikroorganismer. IL-12 stimulerer NK-og T-lymfocytter til at producere interferon- $\gamma$ , som så virker tilbage og aktiverer makrofager til at dræbe fagocyterede mikroorganismer. IL-12 øger faktisk cytotoxiske funktion af aktiverede NK-celler og CD8 cytotoxiske T-lymfocytter.

### *Type I Interferon*

Interferonerne er relateret til cytokiner, der medierer tidlige medfødt immunrespons til viral infektioner. Der findes i mennesket følgende:

- INF- $\alpha$  (der kan deles op i 13 subgrupper)
- INF- $\beta$
- INF- $\epsilon$
- INF- $\kappa$
- INF- $\omega$

Dendritiske celler og mononuclear fagocytter laver INF- $\alpha$ . INF- $\beta$  bliver dannet af mange slags celler.

Receptorer er medlem af type II cytokin-receptorer bestående af heterodimer af 2 polypeptider, IFNAR1 og IFNAR2, der er associerede med janus familie tyrosin kinase hhv. Tyk2 og jak1. Bindingen til receptorerne fører til STAT1 og STAT2 fosforylering, heterodimer formation og rekruttering af IRF9. Komplekset STAT1/2:IRF9 føres til nucleus og inducerer transskription.

Type interferoner hæmmer viral replikation ved at lave nogle enzymer (dsRNA-aktiverede serine/threonin protein kinase (PKR16)), der forstyrrer transskription af viral RNA eller DNA og RNase L18, 19, der promoverer viral RNA degradation. Det drejer sig om parakrine effekt, hvor inficerede celler secernerer interferon for at beskytte naboceller, så de naboceller kommer i en anti-viral tilstand. Interferon virker også autokrin for at hæmme replikation af virus i selve cellen.

Type I IFN øger udtrykket af MHC klasse I molekyler så CD8 cytotoxiske T-celler kan hurtigt genkende fremmede antigener præsenterede for dem. Den stimulerer også udviklingen af Th1 celler i mennesket.

### *Interleukin-10*

IL-10 er hæmmer af aktiverede makrofager og dendritiske celler og er involveret i kontrol af medfødt immunreaktion og celle-medierede immunitet. Den tilhører type II cytokinereceptor familie og består af 2 kæder med association med jak1 og Tyk2 janus familie kinase. IL-10 inducerer STAT3 signalering molekyle. Den er produceret af aktiverede makrofager og regulatoriske T-celler.

IL-10 hæmmer også produktion af IL-12, som er produceret af aktiverede makrofager og dendritiske celler. fordi IL-12 er en stimulator for INF- $\gamma$  sekretion og er inducer for medfødt og celle-medierede immunreaktioner mod intracellulære mikroorganismer, fungerer IL-10 som ned-regulator for disse reaktioner. IL-10 hæmmer også udtrykket af costimulatorer og klasse MHC molekyler på makrofager og dendritiske celler. på den måde kan IL-10 hæmme T-celle aktivitet og slutte celle-medierede immunreaktioner.

#### *Interleukin-6*

IL-6 har sin funktion både i det medfødte og erhvervede immunsystem. Den er syntetiseret af makrofager, endothelial celler, fibroblaster, nogle aktiverede T-celler og andre celler i respons til mikroorganismer og cytokiner, IL-1 og TNF.

Receptoren tilhører også her cytokin-receptor familie. Den største IL-6-induceret signaleringsvej involverer jak1 og STAT3 aktivering og medfører transskription af mange forskellige gener.

IL-6 har mange funktioner. I det medfødte immunsystem stimulerer den syntese af akut-fase proteiner fra leveren og produktion af neutrofile fra knoglemarven. I det erhvervede immunsystem stimulerer IL-6 vækst af B-lymfocytter der har differentieret i plasmaceller.

#### *Interleukin-15*

Er også en cytokin der fungerer som vækststimulator og har overlevelsesfunktioner for T-celler og NK-celler. Den er strukturel homolog med IL-2 og tilhører type I cytokin familie og produceret af mononuclear fagocytter. Bindingen til dens receptor aktiverer jak3, STAT5- og Akt-afhængig signalering vej, der promoverer celle overlevelse og medfører proliferative respons.

#### *Interleukin-18*

Den er relateret til IL-1 og funktion er at øge IFN- $\gamma$  produktion af T-celler og promoverer differentiering af Th1. Denne effekt minder meget om IL-12. Den bliver syntetiseret af makrofager og dendritiske celler og produktion er afhængig af caspase-1 ligesom IL-1. Signalet fører til aktivering af NF- $\kappa$ B og AP-1 transskriptions faktorer.

#### *Interleukin-23 og interleukin-27*

De er relateret til IL-6 og IL-12. IL-23 bliver produceret af makrofager og dendritiske celler i respons til mikrobiel infektion. IL-23 er udtrykt på T-celler og NK-celler. IL-27 bliver også produceret af makrofager og dendritiske celler. De er mest udtrykt på NK-celler, effektor, memory og regulatoriske T-celler.

### **Cytokiner i det erhvervede immunsystem**

Cytokiner medierer proliferation og differentiering af lymfocytter efter antigen genkendelse i aktiveringsfase af erhvervede immun respons og medierer aktivering af specialiserede effektor celler i effektor fase i erhvervede immunitet.

### *Interleukin-2*

IL-2 er en vækst, overlevelses- og differentierings-faktor for T-lymfocytter og spiller en stor rolle i regulering af T-celler respons gennem dens effekt på regulatoriske T-celler, hvilket undertrykker immunrespons på sine egne antigener og celler.

IL-2 produceres hovedsageligt af CD4 T-lymfocytter. Aktiveringen af T-celler af antigen og costimulatorer stimulerer transskription af IL-2-gen og syntese og sekretion af proteinet. IL-2-produktion er kortvarig med peak sekretion omkring 8-12 timer efter aktivering. CD4 T-hjælpeceller secernerer IL-2 i immunologisk synapse mellem T-celler og APC.

Dens receptor består af 3 proteiner: IL-2R $\alpha$ , IL-2/15R $\beta$  og  $\gamma$ . Kun binding til IL-2R $\alpha$  er unik. De resterende deler de med andre cytokiner. Bindingen til IL-2/15R $\beta$  leder til jak3-STAT5-afhængig signaltransduktion, mens bindingen til  $\gamma$  leder til MAP-kinase og PI-3 kinase signaltransduktion. T-celler med receptor IL-2R $\beta\gamma$  er hvilende celler, mens IL-2R $\alpha\beta\gamma$  er kompleks med høj-affinitet ved aktiverede T-celler af antigen, costimulatorer og IL-2. NK-celler indeholder ikke IL-2R $\alpha$ .

IL-2 stimulerer overlevelse, proliferation og differentiering af antigen-aktiveret T-celler og NK-celler.

### *Interleukin-4*

IL-4 er stimulator for produktion af IgE og for udvikling af Th2 celler fra CD4 T-hjælpeceller.

### *Interleukin-5*

IL-5 er aktivator af eosinofile og fungerer som link mellem T-celle aktivering og eosinofilisk inflammation. Den er produceret af Th2 T-celler og aktiverede mastceller. Aktiverede eosinofile er i stand til at dræbe indvoldsorme. Eosinofile udtrykker Fc receptorer specifik for IgG og IgA antistoffer og er derfor i stand til at binde mikroorganismer dækket af IgG og IgA.

IL-5 stimulerer også proliferation af B-celler og produktion af IgA antistoffer.

### *Interleukin-13*

IL-13 minder meget om IL-4 og spiller en rolle i bekæmpelse af indvoldsorme og allergiske sygdomme. IL-4R/IL-13R $\alpha$ 1 receptorer er udtrykt på forskellige celler, som B-celler, mononuclear fagocytter, eosinofile, basofile, fibroblaster, endothelial celler og bronchial epithelial celler og dendritiske celler. T-celler udtrykker ikke IL-13 receptorer.

### *Interferon- $\gamma$*

INF- $\gamma$  er makrofag-aktiverende cytokine og spiller en kritisk rolle i det medfødte og erhvervede immunsystem mod intracellulære mikroorganismer. Den er produceret af aktiverede NK-celler i respons til antigener på overfladen eller i respons til IL-12 i det medfødte immunsystem. I erhvervede immunsystem producerer T-celler i respons til genkendelse af antigener og produktion er øget pga. IL-12 og IL-18. IL-12 og INF- $\gamma$  er central for bekæmpelse af intracellulære mikroorganismer.

INF- $\gamma$  promoverer også differentiering af naive CD4 T-celler til Th1 og hæmmer differentiering af Th2. Den stimulerer også udtryk af klasse I og II MHC molekyler og costimulatorer på APC.