

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Temaforelæsningen tager udgangspunkt i evolutionen af eukaryote mikroorganismer. Dette bruges som en ramme om, hvordan eukaryoternes større genom og evt. flercellethed og kønnet formering medfører et langt mere sofistikeret samspil mellem parasit og vært. Mikrobiologisk gennemgås udvalgte protozoer, orme, gær- og skimmelsvampe med hensyn til deres opbygning, livscyklus, vektorer/mellemværter, patogenese, sygdomsbillede, diagnostik, forebyggelse og behandling. Immunologisk fokuseres på parasiternes evasjon af immunsystemet med malaria som eksempel. Th1/Th2 paradigmet illustreres med responset på Leishmaniasis. Responset på orme (IgE, eosinofile, mastceller) gennemgås med overgang til type-1 allergi.

*Litteratur til immunologidelen af Temaforelæsningen:
Cell. Mol. Immunology (Abbas) kap. 15 (side 362,365-270), samt kap. 19.*

*Litteratur til mikrobiologidelen af Temaforelæsningen:
Schaechter: 46. Introduction to the Fungi and the Mycoses samt 51. Introduction to Parasitology*

Kap 15 Immunity to Microbes

Udvikling af infektion hos de enkelte involverer en kompleks interaktion mellem mikroorganismen og værten. Mikroorganismer kan træde ind i kroppen, invaderer og koloniserer celler. De producerer sygdomme ved at dræbe værtceller eller ved at producere toxiner og medfører vævsskade.

Forsvar mod mikroorganismer er medieret af effektor mekanismer af det medfødte og erhvervede immunsystem. Mange mikroorganismer har udviklet forsvarsmekanismer mod den medfødte immunitet, og beskyttelse mod sådanne nogle er kritisk afhængige af det erhvervede immunsystem. Det erhvervede immunsystem inducerer effektor celler der eliminerer mikroorganismer og hukommelsesceller der husker antigener og beskytter kroppen mod ved gentaget infektion med samme antigen.

Hver mikroorganisme skal bekæmpes på hver sin måde, derfor har immunforsvaret forskellige effektor systemer. Specialiseringen af immunforsvaret tillader derfor at respondere på hver mikroorganisme på en bestemt måde.

I mange infektioner fører det til vævsskader, hvilke er forårsaget af værtens respons til mikroorganismer og dets produkter end selve mikroorganismen. Selve immunforsvaret er vigtigt for at bekæmpe infektioner, så har det også et potentiale til at medfører skade på værten.

Immunitet til ekstracellulære bakterier

Ekstracellulære bakterier er i stand til at replikere uden for cellerne, i blodcirkulation, i vævet eller i lumen af mavetarmkanalen og luftvejene. Ekstracellulære bakterier kan inducere inflammation, hvilken kan resultere i vævsskade. Mange af dem danner også toxiner, der er diverse patologiske effekter. Disse toxiner kan være endotoxiner f.eks. lipopolyosakkarid (LPS), der er komponenter af bakteriel cellevæg eller exotoxiner der aktivt er secerneret af bakterier. LPS er en potent aktivator af makrofager. Mange exotoxiner er cytotoxiske og de kan dræbe celler ved forskellige mekanismer enten ved at ændre cellernes cellulære funktion eller ved at producere cytokiner, der forårsager sygdomme.

Det medfødte immunsystem bekæmper ekstracellulære bakterier med komplement aktivering, fagocytose og inflammatorisk respons.

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Gram-positive bakterier indeholder peptidoglycan i deres cellevæg, der kan aktivere den alternativ aktiveringsvej ved at danne C3 convertase.

LPS i cellevæg af de gram-negative bakterier aktiverer også den alternativ aktiveringsvej ved fravær af antistoffer.

Bakterier der udtrykker mannosa på deres celleoverflader, binder sig til mannosa-bindende lectin og dermed førende til aktivering af lectin.

Et resultat af komplementsystemet er at opsonere og øge fagocytose af bakterier. MAC, det sidste formation af komplementsystemet, lyser bakterier især Neisseria, og komplement fragmenter stimulerer inflammatoriske respons ved at rekruttere og aktivere leukocytter.

Fagocytter bruger forskellige receptorer f.eks. mannose receptorer og scavenger receptorer for at genkende ekstracellulære bakterier og bruger Fc receptorer og komplement receptorer for at genkende opsonerede bakterier. Toll-like receptorer af fagocytter deltager også i aktivering af fagocytter ved mødet med mikroorganismer.

Aktiverede fagocytter secernerer cytokiner der inducerer infiltration hvor der er infektion (inflammation) og medfører dermed vævsskade. Cytokiner giver også feber og medfører syntese af akut-fase proteiner.

Det erhvervede immunsystem består af humoral og celle-medierede immunsystem. Det humorale system blokerer infektion, eliminerer mikroorganismer og neutraliserer deres toxiner. De effektor mekanismer brugt af antistoffer er neutralisering (IgG og IgA isotyper), opsonisation (nogle af subklasser af IgG) og fagocytose og aktivering af klassiske komplement (IgM og nogle subklaser af IgG).

Nogle antigener kan aktivere CD4 T-hjælpeceller der producerer cytokiner, der stimulerer antistof produktion, inducerer lokal inflammation og øger fagocytiske og mikrobicidal aktivitet af neutrofile og makrofager. Interferon- γ fra T-celle aktivering er ansvarlig for aktivering af makrofager og TNF- α og lymfotoxin trigger inflammation.

Effektor af immunrespons til ekstracellulære bakterier er inflammation og sepsis chok. Neutrofile og makrofager kan også medføre vævsskader pga. lokal produktion af reaktive oxygen og lysosomal enzymer. Sepsis chok er en patologisk konsekvens ad disseminerende infektion af gram-negative og nogle gram-positive bakterier. Det er et syndrom karakteriseret ved cirkulatorisk kollaps og disseminerende intravaskulær koagulation. TNF er principale cytokine mediator af sepsis chok, men interferon- γ og IL-12 bidrager også.

En sen komplikation kan opstå som følge af humoral immunrespons. F.eks. β -hæmolytisk streptokok infektion i svælget eller huden kan give sene komplikationer, selvom infektionen er kommet under kontrol. Rheumatisk feber er en konsekvens af pharyngeal infektion. Infektionen leder til produktion af antistoffer mod M-protein i bakteriens cellevæg. Men antistoffer krydsreagerer med myokardiel sarcolemma's proteiner og myosin og forårsager inflammation (carditis). Poststreptokokkel glomerulonefritis er også en konsekvens af β -hæmolytisk streptokok infektion (andre serotyper) i huden eller svælget.

Immunitet til intracellulære bakterier

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne		Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret:	07-11-2008

Et karakteristisk ved en fakultativ intracellulær bakterie er deres evne til at overleve og replikere i fagocytterne. Fordi antistoffer ikke kan nå dem, har immunsystemet udviklet en anden mekanisme, nemlig celle-medierede immunitet.

Det medfødte immunsystem er medieret af fagocytter og NK-celler. intracellulære bakterier aktiverer NK-celler ved inducere ekspresion af NK-celle-aktiverende ligand på inficerede celler eller ved stimulere dendritiske celler og makrofagernes produktion af IL-12. NK-celler producerer INF- γ , som til gengæld aktiverer makrofager og fremmer drabet af fagocyterede bakterier. Det betyder at NK-celler bidrager med tidlige beskyttelse mod disse bakterier, før adaptiv immunsystemet er etableret.

Det erhvervede immunsystem responderer mod mikroorganismer via T-celle-medierede immunitet. Celle-medieret immunitet består af 2 typer reaktioner: makrofager aktiveres af T-celle-derivede signaler CD40 ligand og INF- γ der resulterer i drab af fagocyterede mikroorganismer og lyse af inficerede celler af CTLs. Både CD4 og CD8 T-celler responderer på antigener af fagocyterede mikroorganismer der er afsløret som peptider associerede med klasse I og klasse II MHC-molekyler. CD4 T-celler differentieres til Th1 effektor under indflydelse af IL-12, der produceres af makrofager og dendritiske celler. T-celler udtrykker CD40 ligand og secernerer INF- γ og disse to stimuli aktiverer makrofager til at producere diverse mikrobicidal substanser inkl. reaktive oxygen, NO og lysosomale enzymer. IFN- γ stimulerer også produktion af antistoffer der aktiverer komplement og opsonerer bakterier for fagocytose og tilfører makrofagerne effektor funktioner. Hvis bakterier flygter fra fagolysosomer til cytoplasma, er de beskyttet fra makrofagernes mikrobicidal mekanismer såsom reaktive oxygen, der bliver produceret i fagolysosomer. CD8 T-celler bliver derfor aktiverede og dræber cellen.

Hvis bakterier formår at beskytte sig selv i cellen, vil de blive ved med at stimulere T-celler og makrofager og får dem til at udskille cytokiner. Det vil fortsatte i en kronisk inflammation der til sidst resulterer i formation af granuloma omkring mikroorganisme. Fordelen ved granuloma er at man hurtigt kan lokalisere den og forhindre spredning af mikroorganismer, men ulempen er at den er associeret med nekrose og fibrose.

Immunitet til svampe

Individer med nedsat immunforsvar er mest udsat for at få svampe infektioner end individer med normalt immunforsvar. Forskellige svampe kan enten leve ekstracellulært, i vævet, eller i fagocytterne. Derfor immunrespons vil ofte være kombinerede.

Det medfødte immunsystem's mediatorer er makrofager og neutrofile. Celle-medieret immunitet er hovedmekanisme til bekæmpelse af svampeinfektioner. Både CD4 og CD8 T-celler arbejder for at eliminere svampeform af Cryptococcus neoformans der har tendens til kolonisere lunger og hjerne hos individer med nedsat immunforsvar. Candida infektioner starter altid på slimhinder, og celle-medieret immunitet menes at forhindre spredning til underliggende væv. Antistof-afhængig cellulær cytotoxicitet medieret via Fc receptorer, spiller en rolle i clearance i svampe f.eks. C. neoformans.

Immunitet til vira

Tema-F7	<i>Kampen mod eukaryoterne</i>	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Vira er obligatoriske mikroorganismer, der replikerer sig ind i cellen, bruger komponenter af nuclein syrer og protein syntese maskine af værten. Vira bruger molekyler fra overfladen for at træde ind i cellen.

Det medfødte immunsystem's funktion er at hæmme infektionen via type I INF og NK-celle medierede drab af inficerede celler. Infektionen ved vira er associerede med produktion af type I INF af inficerede celler, især dendritiske celler. Der er mange mekanismer der trigger produktion af type I INF. Disse inkluderer genkendelse af viral RNA og DNA af Toll-like receptorer (TLRs) og aktivering af cytoplasmatiske kinaser af viral RNA. Det aktiverer til sidst transskriptions faktorer der stimulerer INF gentransskription. Type I INFs funktion er at hæmme viral replikation i både inficerede og raske celler ved at inducere en antiviral tilstand. For at inducere INF skal en protein kinase, PKR, der må binde dsRNA for at blive aktiveret og er derfor kun funktionel i virus-inficerede celler. Aktive PKR må slukke for protein syntese, og får cellen til at dø. NK-celler er vigtige i den tidlige fase af infektion forårsaget af vira, før det erhvervede immunsystem er udviklet.

Det erhvervede immunsystem medierer sin respons via antistoffer, der blokerer virus binding og entreen i værtceller og via CTLs, der eliminerer infektionen ved at dræbe vira. Antistoffer er effektive mod vira i et meget tidligt stadie af infektion, hvor vira befinder sig ekstracellulært, det kan være før de træder ind i cellen, eller efter cellen er bristet med frigivelse af nye vira-partikler. Hovedfunktion af antistoffer (IgA i mavetarmkanalen og luftvejene) er at neutralisere vira, så de ikke kan trænge ind i værtceller. De opsonerer viral partikler og promoverer deres clearance via fagocytter.

Elimination af virus der befinder sig ind i cellen er medieret af CTLs. Fleste virus-specifikke CTLs er CD8 T-celler der kan genkende cytosoliske og syntetiserede viral antigener i associerede med klasse I MHC molekyler.

Vira kan ændre deres antigener og dermed ikke længere udsat for immunrespons genererede i population af tidligere infektioner. Den principale mekanisme for antigeniske variation er punktmutation og reassortment af RNA genomet.

Immunitet til parasitter

Parasit infektion refererer til infektion med protozoer, indvoldsorme, mider osv. Sådanne parasitter regnes for at give store sygdom og dødelighed i de udviklingslande. Der er estimeret at der er ca- 30 % af verdens befolkning der lider af infektioner med parasitter. Malaria alene påvirker mere end 100 millioner mennesker verdensrundt og er ansvarlige for 1 million døde årligt.

Parasitter gennemgår et kompliceret liv, hvor noget af det foregår hos værten og noget hos midlertidige værter såsom mider, fluer, snegle.

Det medfødte immunsystem kan blive aktiveret forskellige steder af parasitter. Hovedrespons er fagocytose, men mange parasitter har udviklet resistens overfor fagocytose og kan replikere ind i makrofager. Nogle parasitter kan afsløre overfladiske molekyler der kan blive genkendt af TLRs og aktiverer fagocytter.

Tema-F7	<i>Kampen mod eukaryoterne</i>	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Fagocytter angriber indvoldsorme og secernerer mikrobicidal substanser for at dræbe organismen, der er for store til fagocytose.

Af det erhvervede immunsystem er det celle-medierede immunitet, hvis protozoer lever indeni makrofager. Her sker der aktivering af Th1 CD4 T-celler der producerer INF- γ , og dermed aktiverer makrofager til at destruere intracellulære parasitter. Omvendt aktivering af Th2 celler af parasitter vil resultere i øget overlevelse af parasitter og læsioner pga. makrofagernes undertrykkende effekt af Th2 cytokiner, især IL-4. Protozoer der replikerer sig ind i cellen og lyse dem, kan stimulere et specifikt antistof eller CTL respons, lignende fra cytopatiske vira.

Forsvar mod mange indvoldsorme er medieret af Th2 celler der resulterer i produktion af IgE antistoffer og aktivering af eosinofile. IgE antistoffer, der kan binde sig til overflade af orme, kan aktivere mastceller og IgG og IgA antistoffer bringer eosinofile til orme og aktivere frigivelse af granula fra eosinofile. Kombinationen af mastceller og eosinofile's effekter kan destruere parasitter. Th2 celler secernerer IL-4 og IL-5. IL-4 stimulerer produktion af IgE og IL-5 stimulerer udvikling og aktivering af eosinofile. Eosinofile må være mere effektiv til at dræbe indvoldsorme end andre leukocytter pga. deres toksiske eosinofile granula.

Det erhvervede immunsystem kan også medføre vævsskader i form af granuloma med fibrose. Mange parasitter har nu udviklet mekanismer til at undgå immunsystemet. De kan ændre deres antigener gennem deres livscyklus i værten. Nogle parasitter f.eks. Leishmania kan stimulere udvikling af CD23 regulatoriske T-celler der undertrykker immunrespons.

Udvikling af vacciner

Vacciner er effektive hvis mikroorganismen ikke etablerer en latent infektion, hvis den ikke undergår genetisk variation og hvis den ikke blander sig i immunologisk respons.

Vacciner indicerer beskyttelse mod infektionerne ved at stimulere udviklingen af antistoffer, langlevede effektor celler og hukommelsesceller. Fleste vacciner arbejder med at inducere humoral immunitet, og man arbejder fortsat med at udvikle vaccinen der stimulerer celle-medieret immunitet.

Vacciner består af apatogene mikroorganismer, der er behandlet på den måde at de ikke forårsager infektioner.

Kap 19 Immediate Hypersensitivity

En forudsætning for den allergiske straksreaktion er en forudgående immunisering (sensibilisering), hvor personen har dannet IgE antistoffer mod det pågældende antigen. Til forskel fra andre immunoglobulin-isotyper findes IgE hovedsageligt i vævene, hvor det sidder bundet til mastcellers overflade ved hjælp af højaffine Fc-receptorer. Komplekset af IgE og Fc ϵ RI fungerer som antigenspecifik receptor.

En kort beskrivelse af hvad der sker mikroplan:

- Allergener trænger gennem slimhinden f.eks. bronkier eller huden og binder sig til specifikke IgE-molekyler på mastcellers overflade.

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

- Hvis mindst 2 tætsiddende FcεRI krydsbindes, aktiveres mastcellen, som herefter i en aktiv proces frigiver præformede granula som indeholder inflammatoriske mediatorer.
- Den vigtigste af disse af histamin, hvis virkninger bl.a. er øgning af den vaskulære permeabilitet, kontraktion af glat muskulatur og arterioledilatation. Andre mediatorer er heparin, cathepsin G, interleukiner, platelet activating factor, leukotriener og MIP-1α. Resultat er nedbrydning af ekstracellulærmatrix, aktivering af endothelceller, tiltrækning (kemotaxi) af andre leukocytter (specielt eosinofile granulocytter), men også T-lymfocytter, basofile og neutrofile granulocytter og makrofager.

Forskellige antigener kan fremkalde aktivering af CD4 Th2, hvilket medfører differentiering Th2 celler og produktion af IgE. De individer der er meget sensitive, vil udvikle en stærk udvikling af Th2, mens almindelige individer ikke vil påvirkes. B-celler vil også blive aktiveret der er specifikke for antigenet og producere IgE antistoffer. IgE binder sig til FcεRI receptorer af mastceller (sensibilisering). Mastceller frigør lipid mediatorer, granula og cytokiner og dermed opstår patologiske reaktioner af øjeblikkelige hypersensitivitet eller akut allergi.

Man er genetisk disponeret til øjeblikkelige hypersensitivitet. Antigener eller allergener kan være proteiner eller kemikalier bundet til proteiner. Det kan være pollen, husdyr, mad, antibiotika som penicillin. Fra forskel fra mikroorganismer er der følgende ting ved allergi:

- 1) individer er altid udsat for allergener
- 2) allergener stimulerer ikke det medfødte immunsystem der ellers vil fremkalde aktivering af makrofager og sekretion af Th1-inducerende cytokiner IL-12 og IL-18
- 3) hvis der hele tiden er en kronisk aktivering af T-celler i fravær af det medfødte immunsystem, vil det drive CD4 T-celler mod Th2-celler, da de laver Th2-inducerende cytokine, IL-4 og IL-13.

IgE syntese er afhængig af aktivering af CD4 T-celler til Th2 og deres sekretion af IL-4 og IL-13. Det er også sandsynligt at neutrofile fanger allergener på vej ind i epithelia, transporterer dem til lymfoid organer og præsenterer dem for naive T-celler der differentierer sig til Th2 af effektor celler. Differentierede Th2 celler gennem sekretion af IL-4 og IL-13 fremkalder switching til IgE.

Mængden af IL-4 secerneret af TH2 er øget hos allergikere. Th2 secernerer også IL-5 der aktiverer eosinofile ved allergiske reaktioner. IL-13 stimulerer epithelial celler til at producere store mængder af mucus. Der hvor der opstår en inflammation, vil der være øget mængder af Th2 celler. Det er hovedsageligt pga. respons til kemokiner, da Th2 udtrykker receptorer for CCR4 og CCR3 for disse kemokiner. Kemokiner er produceret af mange celletyper under hypersensitive reaktioner inkl. epithelial celler.

B-celler der er specifik for allergener er aktiveret af Th2 celler. Under indflydelse af ligand CD40 IL-4 undergår B-celler tungekæde isotype switching og producerer IgE. Normalt er IgE i plasma med en koncentration på under end 1 ug/mL. IgE træder ud i blodbanen og binder sig til Fc receptorer specifik for ε tungkæde, FcεRI, på mastceller så disse celler bliver følsomme og klar til at møde allergenet. Sagt med

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne		Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret:	07-11-2008

andre ord, så fungerer IgE som et antigen til receptorer på mastceller. Cirkulerende basofile er også i stand til at binde sig til IgE.

Disponerede individer producerer høje mængder af IgE, der er bundet til mastceller og er specifikke for allergener, mens de raske producerer generelt de andre isotyper IgM og IgG og kun små mængder af IgE.

Hver FcεRI molekyle består af en α-kæde (inkluderer 2 Ig-like domain) der medierer ligand binding og en β-kæde (indeholder en enkel immunoreceptor tyrosin-baseret aktiverende motif (ITAM) i cytoplasmatiske carboxyl terminus) og 2γ-kæder (lænket sammen via disulfidbinding og homolog til ζ-kæden af T-celle antigen-receptor), der er ansvarlige for signaleringen. Den cytoplasmatiske del af hver γ-kæde indeholder en ITAM. Fosforylering af ITAM på β- og γ-kæden initierer signal fra receptor, der er krævet for at aktivere mastceller.

En anden receptor for IgE, kaldes for FcεRII, er et protein relaterede til C-type lectin, men har en meget lav affinitet til IgE i modsætning til FcεRI. FcεRII's biologiske rolle er ikke kendt.

Mastcellernes aktivitet er desuden reguleret af diverse inhibitoriske receptorer, der indeholder en immunoreceptor tyrosin-baseret inhibitor motif (ITIM) i deres cytoplasmatiske hale. Sådanne inhibitoriske receptorer FcεRIIb som coaggregerer med FcεRI under mastcelle aktivering. Det leder til rekruttering af fosfatase kaldes SH2 domain-indeholdende inositol 5-fosfatase (SHIP) og inhibition af FcεRI signalering.

Mastceller, basofile og eosinofile er effektor celler af akut allergiske respons og allergiske sygdomme. De alle sammen indeholder granula, der er mediatorer for allergiske reaktioner, og de alle producerer lipid mediatorer og cytokiner der inducerer inflammation. Th2 er også effektor celler.

Mastceller er dannet i knoglemarven. Normalt findes mastceller ikke i cirkulationen. Immature mastceller migrerer til perifere væv og undergår differentiering. De er fundet overalt i kroppen, ved kar, nerver, lymfoid væv og under epithelia. De varierer meget i udseende, har rund kerne med cytoplasma indeholdende granula og lipidlegemer. Granula indeholder acid proteoglycan.

Mucosal mastceller i mucosa i mavearmkanalen hos gravere har rigelige med chondroitin sulfat og lidt histamin i deres granula. En anden slags gruppe af bindevævs mastceller er fundet i lunger og i serosa af kroppens hulrum hos gnave. Deres granula proteoglycan er heparin, og de producerer også store mængder af histamin.

Hos mennesket er mucosal mastcellen identificeret ved tilstedeværelse af tryptase og fravær af de andre neutral proteaser i granula. Mucosal mastceller findes i intestinal mucosa og i alveolerne. Bindevævs mastceller er fundet i huden og i intestinal submucosa og indeholder flere neutral proteaser i granula, f.eks. tryptase, chymase, cathepsin G og carboxypeptidase.

Basofile er blodets granulocytter med lignende funktion som mastceller. De er dannet og modnes i knoglemarven og cirkulerer i blodbanen. Deres mængde i blodet svare til 1 % af leukocytter. Ved

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

inflammatoriske reaktioner kan de rekrutteres i vævet. De syntetiserer mange af de samme mediatorer som mastceller. De udtrykke også FcεRI receptorer, binder IgE og kan trigges af binding af antigen til IgE.

Mastcellen kan blive aktiveret ved allergenet binder sig til antistoffet, som har binding til mastcellens receptorer, FcεRI. Dette resulterer i 3 biologiske respons: 1) sekretion af præformede granula, især histamin, 2) syntese og sekretion af lipid mediatorer, PGD₂, LTC₄ og PAF og 3) syntese og sekretion af cytokiner, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 og IL-13.

Mange af de biologiske effekter er medieret af biologiske aminer, der frigives fra cytoplasmatiske granula. De kaldes nogle gange for vasoaktive aminer, og en af de kendte er histamin. Histamin kan binde sig til sine receptorer (H₁, H₂, H₃) på forskellige celler. Ved bindingen initierer histamin intracellulære begivenheder såsom dannelse af IP₃ og DAG, og deres effekter forårsager forandringer i de forskellige celler. Bindingen til endothelium forårsager cellekontraktion førende til øget interendotheliale rum og øget vaskulær permeabilitet og lækage af plasma i vævet. Histamin får også endotheliale celler til at syntetisere prostacyclin (PGI₂) og NO der forårsager vasodilatation. Histamin kan også forårsage konstriktion af intestinal og bronkial muskelceller. Det betyder at histamin bidrager til øget peristaltik og bronkospasme associerede med fordøjelse eller inhalation af allergener.

Antihistaminer er histamin antagonist og kan hæmme wheal og flare respons til intradermal allergien.

Neutral serine proteaser inkl. tryptase (findes kun i mastceller) og chymase (karakteriserer type af mastceller) er de mest almindelige proteiner i sekretoriske granula og bidrager med vævsskade i øjeblikkelige hypersensitivitet. Tryptase kløver fibrinogen og aktiverer kollagenase, dermed forårsager vævsskade, hvor chymase kan omdanne angiotensin I til angiotensin II og stimulerer mucus sekretion.

Lipid mediatorer har effekter på blodkar, bronkomuskelceller og leukocytter. Den vigtigste er prostaglandin D₂ fra arakidonsyre via cyclooxygenase. Den binder sig til receptorer på glatte muskelceller og forårsager vasodilatation og bronkokonstriktion. PGD₂ rekrutterer også neutrofile til inflammationsstedet. PGD₂'s syntese kan hæmmes af hæmmer af cyclooxygenase f.eks. panodil og andre NSAID. Disse stoffer kan dog forværre astma bronkitis, da de leder arakidonsyre i retning mod produktion af leukotriener (LTC₄) via lipoxygenase vej. De er lavet af mucosal mastceller og ikke bindevævs mastceller. De binder til specifikke receptorer på glatte muskelceller og forårsager en lang bronkokonstriktion. De kan også forårsage en langvarig wheal og flare reaktion.

En tredje type lipid mediator er platelet-aktiverende faktor (PAF), hvis funktion er at inducere aggregationen. Den kan også give bronkokonstriktion og afslapning af vaskulære glatte celler. Nogle studier viser at PAF er årsagen til udvikling af astma pga. defekt af enzymet PAF hydrolase, der nedbryder PAF og dermed begrænser dens effekter. Den er også vigtig i sen-fase reaktioner, hvor de kan aktivere inflammatoriske leukocytter.

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Mastceller producerer forskellige cytokiner der bidrager med allergisk inflammation (sen-fase reaktion). Disse cytokiner inkluderer TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, MIP-1 α , MIP-1 β og forskellige koloni-stimulerende faktorer som IL-3 og granulocyt koloni-stimulerende faktor (GM-CSF). De deltager i sen-fase reaktioner. TNF aktiverer endothelial ekspresion af adhæsin molekyler og sammen med kemokiner rekrutteres leukocytter og monocytter til inflammationsstedet.

Eosinofile er også dannet i knoglemarven og deltager i inflammatoriske reaktioner. GM-CSF, IL-3 og IL-5 fremmer deres modning, og bagefter træder de ind i blodbanen. De er normalt præsenterede i perifere væv, specielt i luftvejene, gastrointestinkanalen og genital- og urinvejene og deres antal øges ved inflammationen.

Cytokiner produceret af Th2 celler fremmer aktivering af eosinofile og deres rekruttering til sen-fase reaktion. IL-5 er en potent aktiverende cytokine for eosinofile. Den øger eosinofile's evne til at frigive indhold af granula. IL-5 øger også modningen af eosinofile. Eosinofile binder sig til endothelial celler ved E-selektin og ligand for VLA-4 integrin. IL-4 produceret af Th2 celler må også øge ekspresion af disse adhæsin molekyler for eosinofile. Eosinofile rekruttering er medieret af kemokin eotaxin (CCL11), der er produceret af epithelial celler ved allergisk reaktion og binder sig til kemokine receptor CCR3 udtrykt på eosinofile.

Eosinofile's granula indeholder lysosomal hydrolase, eosinofile specifikke proteiner, eosinofil peroxidase og eosinofil cationisk protein, der er toksiske for parasitter og indvoldsorme. Sagt med andre ord: IL-4, IL-5 og IL-13 i IgE produktion og eosinofile aktivering bidrager til forsvar mod indvoldsorme.

Ved aktivering af eosinofile frigiver de også lipid mediatorer, inkl. PAF, protaglandiner og leukotrienes.

Hudtest er en af de mest nyttige måder at identificere specifikke allergener. Hvis personen er allergisk over for en eller flere af allergener, har personen en wheal og flare reaktion:

- En bleg, lidt forhøjede hævelse – wheal – kan ses inden for 15 til 20 minutter.
- Wheal er omgivet af et veldefineret rødt område - flare.
- Det resulterende område er omkring 1,2 tommer i diameter.

Wheal og flare reaktion er et resultat af IgE binding til Fc ϵ RI, IgE's bindingen til allergenet, og dermed aktivering af mastcellen, der frigør mediatorer, isæt histamin. Histamin binder sig til histamin receptorer på endothelial celler. endothelial celler syntetiserer og frigør PGI₂, NO og PAF. Disse mediatorer forårsager vasodilatation og vaskulære lækage.

Efter 2-4 timer efter wheal and flare reaktion kommer der en sen-fase reaktion bestående af akkumulation af inflammatoriske leukocytter, inkl. neutrofile, eosinofile, basofile og Th2. Mastceller producerer cytokiner, inkl. TNF der kan up-regulere endothelial ekspresion af leukocyt adhæsin molekyler såsom E-selektin og intercellulære adhæsin molekyler 1 (ICAM-1) og kemokiner (eotaxin) der rekrutterer leukocytter. De leukocytter der er typiske for sen-fase reaktioner er eosinofile og Th2, da de har de samme receptorer for kemokiner. Neutrofile kan også være til stede i disse reaktioner.

Allergiske reaktioner

Tema-F7	Kampen mod eukaryoterne	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Allergiske reaktioner kan manifestere på forskellige måde. De hyppigste former er høfeber, astma, eksem, fødevareallergi. Hvor inflammation opstår i kroppen, er afhængig af hvilket organ allergenet kommer i kontakt med. Inhalerede allergener kan give astma eller besværet vejrtrækning, fordøjede allergener i maden kan give opkast eller diarre eller injektioner kan give wheal and flare reaktion. Mastceller findes mest i huden, respiratorisk vej og gastrointestinalkanalene, derfor er de mest udsat for allergiske reaktioner.

Astma

Astma er en sygdom hvor der optræder hyppige inflammationer og sen-fase reaktioner med akkumulering af eosinofile og Th2 uden vaskulære forandringer der er karakteristisk for akut allergi. Patienten lider af bronkiel konstriktion og øget produktion af mucus, der fører til bronkiel obstruktion og besværet vejrtrækning.

Astma tilfælde er stigende i de industrilande, mens de er lavere i de udviklingslande. Man mener at det muligvis er pga. lavere infektionstendens i industrilande. Som vi ved at det medfødte immunsystems respons er associeret med fleste infektioner og aktiverer Th1 respons og hæmmer Th2, der ellers er aktive i allergisk reaktioner.

70 % af astma tilfælde er IgE-medieret. Resten 30 % kan skyldes stoffer, kolde eller træning. I de sidste tilfælde er astma også trigget af mastcelle aktivering i respons til allergenets binding til IgE og Th2 cellers reaktion til allergenet. Cytokiner producerede af mastceller og T-celler fører til rekruttering af eosinofile, basofile og flere th2 celler. Glat muskulatur hypertroferer, muskulatur omkring luftveje kontraherer sig. Den mest vigtig bronkokonstriktiv mediator er LTC₄, dets nedbrydningsprodukter LTD₄ og LTD₅.

Behandlingen er anti-inflammatorisk. Corticosteroider blokerer produktion af inflammatoriske cytokiner. Inhibitor for Leukotriener blokerer binding af leukotriener til luftveje og dermed hæmmer langvarig bronkokonstriktion. Antihistaminer har meget lidt effekt. Da mange antihistaminer er antikolinerge, kan de forværre astma ved øget produktion af mucus. Man skal i stedet for søge at øge cAMP niveauet i muskulaturen der hæmmer konstriktion. Her kan man gøre ved at bruge stoffer adrenalin og β_2 -adrenerge stoffer. Theophylline er et almindeligt astma-stof, der hæmmer fosfodiesterase enzymer der nedbryder cAMP.

Høfeber eller rhinitis

Høfeber kan forårsages af plantepollen eller husdyr. De kliniske manifestationer inkluderer mucosal ødem, leukocytfiltration med øget eosinofile, mucus sekretion, hoste, nyse og besværet vejrtrækning. Allergisk konjunktivitis er også meget normalt og er associeret med rhinitis.

Antihistaminer er her mest almindelige til at behandlingen af rhinitis.

Fødevareallergier

Allergener gennem gastrointestinalkanalene medfører frigørelse af mediatorer fra intestinal mucosa og submucosa. Symptomer er opkast eller diarre. Der vil være øget peristaltik og øget sekretion af væske fra intestinal celler. Urtikaria kan også opstå i forbindelse med maden og anafylaksi kan forekomme.

Tema-F7	<i>Kampen mod eukaryoterne</i>	Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret: 07-11-2008

Anafylaksi

Anafylaksi er en systemisk akut hypersensitivitet karakteriseret af ødemdannelse i vævet og fald i blodtrykket som sekundær til vasodilatation. Allergenet kan komme ind i kroppen via injektion, insektbid eller absorption gennem epithelial overflade på huden eller gastrointestinal. Mastcelle-aktivering af allergenet medfører frigørelse af mediatorer, der opnår adgang til cirkulationen gennem hele kroppen. Lækage af plasma til vævet forårsager fald i blodtrykket og giver chok, *anafylaktisk chok*. Kardiovaskulære effekter er ledsaget af konstriktion af de øvre og nedre luftveje, laryngeal ødem, hypermotalitet i gastrointestinalkanalene og urticaria i huden.

Af behandlingen kan man give antihistaminer og adrenalin, der forbedrer cardiac output.

Kap 46 Introduction to the Fungi and Mycoses

Svampe er eukaryote og tilhører kongeriget kaldet svampe. Man skelner mellem 4 slags svampeinfektioner:

- Geografisk svampeinfektion
- Opportunistisk svampeinfektion
- Subkutaneus svampeinfektion
- Superficiel og kutaneus svampeinfektion

De forskellige svampe er klassificeret efter seksuel reproduktion, morfologi, livscyklus og nogle eksterne fysiologiske faktorer. Deres væg består af chitin, mannan og glucan. De har ikke brug for fotosyntese. Næsten alle svampe er strikt aerobe.

Svampe der kan forårsage sygdommen i mennesker har 2 former:

- Unicellulær form kaldet gær
- Multicellulær form kaldet mold.

Neutrofile fagocytter og dræber de fleste svampe infektioner, der er kommet ind i kroppen. Candida og Aspergillus er nogle af svampe infektioner hos patienter med lave antal af neutrofile. Antistoffer kan også spille en rolle, men er minimal. Den mest vigtig forsvar er celle-medieret immunitet, hvor mange af patogener lever videre i makrofager uden at blive dræbt indtil T-celler udvikles.

Det er nemt at stille diagnosen med mikroskopi, histopatologi, dyrkninger, serologi og antigen detektion. Det er ikke alle svampeinfektioner der behøver at blive behandlet, da mange af deres komponenter ligner værten.

Kap 51 Introduction to parasitology

Protozoa

Tema-F7	<i>Kampen mod eukaryoterne</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Thøger Gorm Jensen og Henrik Ditzel	Senest opdateret:	07-11-2008

Disse er encellede eukaryote, der inkluderer plasmodium spore(malaria, der vikser i de røde blodlegemer), Leishmania (de vokser i makrofager) og trypanosomer. De transmitteres fra vært til vært via en vektor, og kan derfor ikke leve det frie miljø.

Leishmania lever i fagolysosomer af makrofager, og scernerer en superoxide dismutase der beskytter dem fra toksiske superoxide produceret af fagolysosomer. De har en indflydelse på immunsystemet og får det til at gå i retning mod dannelse af Th2.

Helminths

Disse orme er multicellulære dyre, der er større end protozoa. De reproducerer sig seksuel, derfor findes der både han-køn og hunkøn.

Vektorer

Vektorer er levende transmittere af sygdomme.

Eosinofile

Eosinofile er leukocytter der deltager i neutralisering af parasitter. Sammen med IgE er de brugbare ved diagnose.