

Velkommen til biomedicindelen på modul b10

I vor forelæsning vil vi forsøge at vise dig den røde tråd, som gerne skulle gå igennem hele modulet, nemlig at infektionssygdomme kun kan forstås, hvis vi samtidigt betragter mikroorganismene og værtens reaktion på dem. Dette har vi forsøgt at udtrykke i dette paradigme:

Infektions- og immunitetsparadigme

Gennem evolutionen har alle organismer haft fordel af at udnytte nogle organismers indhold af næringsstoffer til egen næring og samtidigt har de haft fordel af at beskytte sig selv mod at blive udnyttet af andre. Dette er og har altid været en af livets grundbetingelser, og dette forhold præger derfor alle levende organismer på det makroskopiske, det mikroskopiske og det molekylære plan. Der findes næppe en celle i kroppen, som ikke råder over og løbende anvender energi på mekanismer til at beskytte sig mod infektion. Det er derfor ikke muligt at afgrænse et "immunsystem", hverken anatomisk eller fysiologisk, fra resten af kroppen. Infektionssygdomme er kroppens reaktion på indtrængende mikroorganismer. Disse sygdomme kan derfor kun forstås, når man på én gang forstår, hvordan den enkelte mikroorganisme når frem og etablerer sig i kroppen, og hvordan kroppen reagerer på dette.

I forelæsningen vil vi derfor tage udgangspunkt i mikroorganismernes og vor egen evolution og give et overblik over hvad mikroorganismer er, hvordan de adskiller sig fra hinanden (og fra os), og hvorfor nogle af dem (men ikke de fleste) kan fremkalde sygdomme hos os. Vi vil også forklare principper bag vores cellers evne til at skelne mellem hvad der tilhører vor egen krop og indtrængende mikroorganismer, noget som naturligvis er helt afgørende for, om vi kan stille noget op imod infektionen. Vi vil både komme ind på principperne bag de medfødte (innate) og de tillærte (adaptive) mekanismer og dermed komme ind på det, vi normalt omtaler som hhv. det innate og det adaptive immunsystem. Afslutningsvis vil vi introducere til virulensbegrebet og kolonisationsbegrebet og omtale de økologiske forhold, der afgør om mikroorganismene og vi sameksisterer fredeligt eller om naboskabet fører til sygdom.

Vi forslår at du forbereder dig med at læse introduktionskapitler til hhv. bakteriologi og immunsystemet – specielt det innate immunsystem. Det kunne fx være kapitlerne: 1, 2, (3), 6 i Schaechter og kapitel 1 i Abbas.

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 det udviklet nogle 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 især om huden, gastrointestinalkanalen 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 sig til og fordøjer mikroorganismer og andre receptorer der kan genkende mikrobielle molekyler og vil aktivere lymfocytter. Makrofager danner reaktive oxygen og lysosomale enzymer, der kan tilintetgøre mikroorganismer, der er optaget i dem. 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 T-lymfocytter, 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 replikerer i cellerne og i vævene. Forsvaret mod disse patogene mikroorganismer kræver en mere kraftige og specialiserede mekanisme, leveret af det erhvervede immunsystem.

Erhvervet immunitet

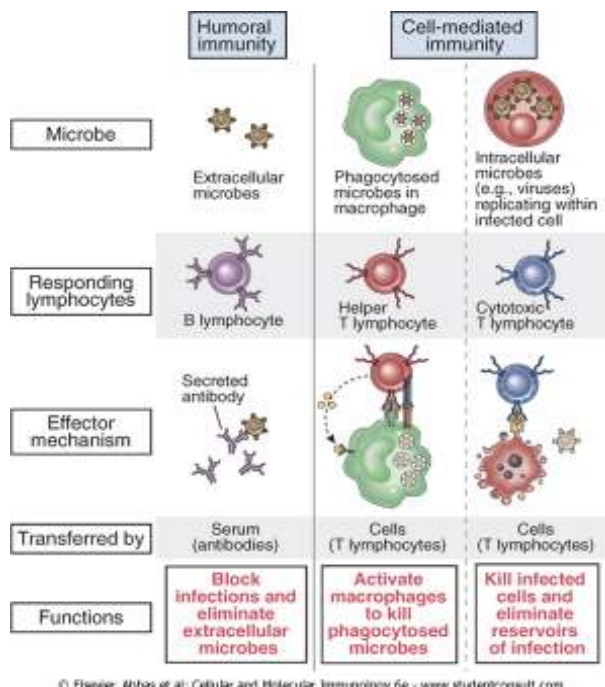
I kontrast til det medfødte immunsystem er det erhvervede immunsystem i stand til at skelne mellem flere forskellige mikroorganismer og respondere kraftigt. Den domineres af antigen-specifikke lymfocytter, hvor aktiveringen af dem medfører dannelse antistoffer og/eller cytotoxiske celler (cellemedieret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

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 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 første 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 også 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 kodede af gener i Major Histokompatibilitet Komplex (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 lymfoide 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 antigenisk 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.

Måler er at aktivere en eller flere af disse forsvarsmekanismer mod mikroorganismer, der kan være lokaliseret forskellige steder såsom gastrointestinalkanalen, i cirkulationen eller i 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 antigenet i peptider og præsenterer det til 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 cytokine, 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 differentieret effektor celler igen møder celle-associerede mikroorganismer, bliver effektor celler aktiveret for at eliminere dem. Nogle effektor celle af CD4 T-hjælpeceller secernerer cytokine, interferon- γ , der er potent makrofage-aktivator. T-hjælpeceller hjælper makrofager til at dræbe den fagocyterede mikroorganisme. Andre effektor celler secernerer cytokiner der stimulerer produktion af IgE og aktiverer eosinofile der kan dræbe parasitter, der er for store til fagocytose f.eks. indvoldsorme. 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 binder 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 mikroorganismer. 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 promoverer fagocytose og destruktion af mikroorganismer.

IgA neutraliserer antigenet i gastrointestinalkanalen og respiratorisk veje. IgG kan passere gennem placenta og beskytter 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 1 Establishment of Infectious Diseases

For alle infektiøse sygdomme, er der følgende begivenheder der finder sted:

- Møde: mikroorganismen møder værten
- Entre: mikroorganismen træder ind hos værten
- Spredning: mikroorganismen spreder sig fra stedet hvor den kom ind
- Multiplikation: mikroorganismen formerer sig
- Skade: mikroorganismen forårsager vævsskade via værtens immunrespons og sig selv
- Resultat: enten værten eller mikroorganismen vinder eller de begge lærer at leve i symbiose

Der er forskellige måder, vi kan få mikroorganismer ind i kroppen:

- Mad
- Vand
- Gennem luften
- Kontaminerede overflader
- Insekt bid
- Sår og skæring
- Organ- og blodtransfusion
- Samværet med dyr
- Direkte kontakt
- Nys eller hoste
- Seksuelt samvær
- Gennem urinveje
- Indtrængen af bakterier fra normal flora til andre steder på kroppen, hvor de kan forårsage sygdommen
- Inoculum størrelse, dvs. antallet af invaderende mikroorganismer
- Spredning til andre organer

Mikroorganismen møder diverse faktorer i kroppen, der kan påvirke deres formering:

- Temperatur
- Osmotisk tryk

- Fugtighed
- Saltkoncentration
- Osmotisk tryk
- pH
- Immunforsvaret

Vi har gennem tiden udviklet forskellige måder at forhindre at smitte med de forskellige mikroorganismer:

- Ren vand
- Forbedret hygiejne
- Antibiotika
- Vaccination
- Beskyttet sex

Normal flora refererer til organismer i eller på vores krop, der er ikke under en proces, hvor de kan forårsage sygdommen.

Det er ikke alle der bliver syge ved mødet med mikroorganismer. Også selv om det drejer sig om høje virulente mikroorganismer. Immunforsvaret spiller en stor rolle i at beskytte os fra infektioner. Vores immunforsvar kan dog blive påvirket/svækket af følgende faktorer:

- Alder
- Ernæring
- Genetisk disposition
- Miljø, vi færdes i
- Evt.

Kap 2 Normal Microbial Flora

Dele af vores krop er koloniseret med normal flora indeholdende en del kkommensale mikroorganismer. De er:

- Huden
- Luftveje
- Gastrointestinalkanalen
- Urinveje
- Genitalier

I de andre dele af kroppen findes kun få mængder af mikroorganismer, der ikke koloniseres f.eks. urinblæren og uterus. Resten af kroppen er ekstrem steril f.eks. blod, cerebrospinalvæsken, synovial væske og dybt væv.

Normal floraen beskytter værten mod udefra kommende mikroorganismer. Værten er selv beskyttet mod normal flora ved en specifik erhvervet immunsystem. Det udgør et fint afbalanceret økosystem.

Kap 3 Biology og Infectious Agents

Farmakokinetik = læren om organismens indvirkning på lægemidler. Ofte benyttes betegnelsen lægemidlers skæbne i organismen om lægemidlers absorption, binding, fordeling og elimination (ekskretion og biotransformation).

Farmakodynamik = læren om lægemidlers indvirkning på organismen. Det er sammenhæng mellem dosering og virkning i det menneskelige legeme og afhænger af antibiotikas drabseffekt over for mikroorganismene.

Selektiv toksicitet =

- Antibiotika virker på struktur i mikroorganismen, der ikke forekommer i den menneskelige organisme f.eks. cellevæggen. Mikroorganismen er fundamentalt forskellig fra lignende struktur i den menneskelige organisme f.eks. ribosomer.
- Antibiotika virker på funktioner, der ikke findes i den menneskelige organisme f.eks. folinsyresyntesen.
- For visse stoffer er den selektive toksicitet så udtalt, at toksiske bivirkninger alene forekommer, hvis normaldosering overskrides. F.eks. penicillindoseringer på >50 mio. enheder (MIE) kan udløse krampeanfald. Aminoglycosider kan ved høje doser virke nyretoksisk hos patienter med i forvejen en nedsat nyrefunktion.

Formål med antibiotika:

1. Kurerer sygdom
2. Få eller ingen bivirkninger
3. Økologiske skadevirkninger (resistens)
4. Generelt ufarlige i overdosis

Transportmekanismer:

Der er 5 transportmekanismer, som benyttes af molekyler, der skal igennem en cellemembran:

- Passiv diffusion gennem lipidlaget
- Diffusion gennem vandige porer i cellemembranen
- Faciliteret diffusion ved hjælp af et bærermolekyle eller gennem en ionkanal
- Aktiv transport findes først og fremmest sted i nyretubuli, galdegange, tarmmucosa og blod-hjernebarrieren.
- Pinocytose

Bakteriostatiske stoffer = hæmmer bakteriernes vækst uden at dræbe dem.

Baktericid virkende stoffer = virker ved at dræbe bakterier.

Ved mindre alvorlige infektioner er det helt underordnet om man behandler infektionen med baktericid eller bakteriostatisk virkende stoffer, idet værtorganismen også selv vil være i stand til at udrydde bakterierne. Ved svære infektioner er det nødvendigt at behandle med baktericid virkende stoffer for at forhindre et recidiv, når behandlingen seponeres.

Da baktericidt virkende antibiotika kun virker på bakterier i vækst, bør man som hovedregel ikke kombinere bakteriostatisk og baktericidt virkende stoffer, idet man kan risikere at det bakteriostatiske stof modvirker effekten af det baktericidt virkende stof (antagonisme).

Smalspektrede antibiotika:

- Virker kun på få mikroorganismer f.eks. penicillin eller vancomycin.

Bredspektrede antibiotika:

- Virker på en lang række mikroorganismer (grampositiv som gramnegative) f.eks. cefalosporiner, tetracykliner, makrolider.

Kap 6 Innate Immunity

Det medfødte immunsystem er kroppens første forsvarslinje mod mikroorganismer. Det har følgende funktioner:

- At genkende mikroorganismer der er trængt ind i kroppen
- At forhindre infektion af værten enten via elimination af mikroorganismen eller lade dem coeksistere med værten som normal flora
- At initiere det erhvervede immunsystem til at bekæmpe mikroorganismen
- At have en effektor funktion for det erhvervede immunrespons

Før mikroorganismer kan forårsage infektion, skal den forbi forskellige barrierer. De kan være barriere af huden, slimhinder af gastrointestinalkanalen, luftveje og urogenitalia m.m.. Hver barriere har sit beskyttelsessystem i form af mekaniske, kemiske, molekylære og antimikrobielle faktorer.

Af mekaniske faktorer kan der nævnes:

- Epithellaget på huden
- Mucus/hår i næsen: fanger mikropartikler
- Hoste/nyse: fjerner partikler fra de øvre luftveje
- Flow af urin: renses urinveje

Mikroorganismer møder en del enzymer på vejen. Disse er:

- Lyzoser i tårer, sved, spyttet og serum: de hydroliserer bakteriernes cellevæg peptidoglycan
- Amidase i huden og serum: de hydroliserer bakteriernes cellevæg peptidoglycan

Af antimikrobielle faktorer er der:

- Fosfolipase i tåre, serum, intestinalkanalen: destruerer bakteriernes cytoplasmatiske membran (gram-positive bakterier og gram-negative bakterier)
- α -Defensin i intestinalkanalen: dræber mikroorganismer ved at lave porer i deres membraner
- β -Defensin i hud, respiratorisk veje og gastrointestinalkanalen: mod bakterier og svampe

Hvis mikroorganismen kommer igennem den første barriere, møder den næste linje af forsvarsmekanismer:

- Fagocytter

- Proinflammatoriske celler
- NK-celler
- Antigen-præsenterende celler

Det medfødte immunsystem kan genkende mikroorganismen ud fra 3 genkendelses strategier:

- Pattern recognition receptorer på cellemembran af fagocytter, lymfocytter, endothelial celler og epithelial celler.
- Farlige signaler fra skadet væv f.eks. urinsyre krystaler
- Detekterer egne celler der er forandrede

Den største familie af pattern recognitions receptorer er Toll-like receptorer (TLRs). De kan genkende forskellige komponenter af bakterier:

- Peptidoglycan hos gram-positive bakterier
- Lipoteichoic syrer hos gram-positive bakterier
- Lipopeptider hos mange bakterier
- Lipopolysakkarider hos de gram-negative bakterier
- Flagella hos mange bakterier
- Bakteriel DNA
- Svampe
- Viral dobbelt-strengt eller single-strengt RNA

Mange af disse molekyler kan også genkendes af en anden pattern recognitions receptor CD14. TLRs og CD14 giver værtceller (makrofager og dendritiske celler) mulighed for at genkende mikroorganismer, starte proinflammatoriske respons og starte adaptive immunrespons.

Af andre receptorer er der: scavenger receptorer, mannose receptorer og β -glucan receptorer præsenteret primær på fagocytter.

Nogle pattern recognitions receptorer er intracellulære f.eks. protein kinase R, der kan genkende intracellulære vira (dobbelt-strengt RNA) og inducere syntese af anti-viral substans interferon. Interferon bliver frigjort fra den inficerede celler og forhindrer væksten af vira i de andre celler. En anden slags intracellulære pattern recognition receptorer er proteiner med nucleotid oligomerization domain (NOD), der kan genkende fragmenter af peptidoglycan fra bakteriernes cellevæg og får cellen til at producere proinflammatoriske cytokiner der øger antimikrobiel respons. Det gælder f.eks. Shigella og Listeria.

Konsekvenser af genkendelse af mikroorganismer er mange, som nævnes her:

- Keratinocytter, epithelial celler og specielle celler i væv producerer antimikrobielle peptider for at dræbe mikroorganismer
- I kroppen bliver der secerneret forskellige mediatorer som cytokiner, kemokiner og vasoaktive produkter fra makrofager, mastceller, eosinoceller og basofile celler, der inducerer inflammation
- Der sker aktivering af komplementsystem, der øger fagocytose via opsoniseringen, kemotaktisk tiltrækning af fagocytter, inflammation og direkte drab af nogle af mikroorganismer

- Akut-fase proteiner i forbindelse med infektionen; det drejer sig om C-reaktive proteiner, lipopolysakkarid bindende protein, fibrinogen og serum amyloid P. Akut fase proteiner bliver induceret i leveren af proinflammatoriske cytokiner såsom interleukin-1, interleukin-6 og TNF- α fra makrofager i respons til infektion
- Inflammation induceret af kombination af de nævnte faktorer ovenpå.

Komplementsystemet har at funktion at øge fagocytose og har følgende effekter:

- De fungerer som opsoniner og opsoniserer mikroorganismer
- Medfører lyses af mikroorganismer direkte
- Aktiverer antimikrobielt system af fagocytter
- Producerer substanser der er kemotaktisk (C5a) for leukocytter
- Fremmer inflammatorisk respons
- Aktiverer akut inflammation via anafylatoxin (C3a og C5a), der forårsager frigørelse af vasoaktive mediatorer fra mastceller, der hjælper med at bekæmpe mikroorganismer

Der er 3 aktiveringsveje

- Den klassiske aktiveringsvej – tilstedeværelse med antistoffer
- Den alternative aktiveringsvej – tilstedeværelse med bakteriel lipopolysakkarider
- Den lectin aktiveringsvej – tilstedeværelse med mannose-indeholdende polysakkarider

Nøglefaktoren for de 3 aktiveringsveje er C3. C3 kløves til C3a og C3b, hvor C3a er anafylatoxin. C3b har en thioester binding, der kovalent binder sig til hydroxyl gruppe af kulhydrat eller protein på antigenet og fungerer som opsonin. Dermed binder C3b med komplement receptor type 1 (CR1) på fagocytter og øger binding af opsoniserede bakterier til fagocytten.

I den klassiske aktiveringsvej bliver antistof-antigen kompleks genkendt af C1, der består af 3 dele: C1q, C1r og C1s. C1q består af 6 subenheder og ligner en tulip. Dens globulær del binder sig til Fc region på antistof i antistof-antigen komplekset. Hvis det drejer sig om IgG, skal der minimum 2 IgG til før man kan binde C1q, mens det er nok med kun en IgM. Efter bindingen omdanner C1q C1r til en protease, der kløver C1s. Den aktiverede C1s til gengæld kløver C2 og C4 i fragmenter C4b2a, der kovalent binder sig til antigen og bliver til C3 convertase af den klassiske aktiveringsvej og C4a og C2b bliver frigjort.

I den lectin aktiveringsvej er den mannose-bindende lectin (MBL) analog med C1q og binder sig til mannose-indeholdende polysakkarider på cellevæg af mange bakterier og svampe. Dette resulterer i aktivering og kompleksdannelse af MBL med MBL-associerende protease MASP-1 og MASP-2, der bagefter kløver C4 og C2 for at generere C4b2a der er C3 convertase i lectin aktiveringsvej ligesom i den klassiske aktiveringsvej.

Normalt bliver C3 kløvet hele tiden i små mængder uden at der er komplement aktivering, men der findes inhibitorer, der inaktiverer de fleste af fragmenter. I tilstedeværelse med mikroorganismer kan nogle af C3b binde sig til mikroorganismens overflade, og dermed er beskyttet af inhibitorer for at blive nedbrudt. C3b binder faktor B, et protein der er homolog til C2, og former C3bB kompleks. Faktor D kløver faktor B fra

C3bB og danner C3bBb kompleks, der er C3 convertase af den alternative aktiveringsvej. Binding af faktor P til C3bBb stabiliserer dette enzym. Bindingen til endnu en C3b former C3b3bBb, der er C5 convertase og kløver C5.

De starter ud hver for sig, men ender med samme produkt, membran attack kompleks (MAC), der er ansvarlig for lysis af gram-negative bakterier, virus med kappe og fremmede mikroorganismer. Det gælder især meningokokker og gonokokker.

C3a og C5a fungerer som kemokiner der tiltrækker leukocytter til stedet hvor der er infektion/inflammation. Hver komponent har sin egen inhibitor. F.eks. C1 inhibitor binder sig til C1 og hæmmer dem; proteolyse af aktive fragmenter til små inaktive fragmenter f.eks. C4b og C3b inaktiveres af faktor I; hæmning af formation af MAC af CD59. Uden hæmning, kan alle komponenter i kroppen blive aktive og der kan forekomme en massiv inflammation.

Der er flere substanser der fungerer sig som opsoniner f.eks. C3b og IgG. C3b kan binde sig fast til antigenet og former en ligand der kan genkendes af receptorer af neutrofil, monocytter og makrofager. Der findes 3 receptorer for C3b: CR1, CR2 og CR3.

Patienter med defekt MAC har tendens til at få hyppigere infektioner med meningokokker og gonokokker. Patienter med C3 lider med infektioner med streptokokker pneumoniae, stafylokokker aureus og hæmophilus influenzae.

Fagocytter består af makrofager, eosinofile og neutrofile celler.

Neutrofile er aktive mobile fagocytter producerede af knoglemarv. De differentierer fra stamcelle over en periode på 2 uger. Sammen med eosinofile og basofile er de kendt som granulocytter. Neutrofile er relativt kortlivede celler. Når de er færdige med modningen, træder de ind i blodbanen og cirkulerer for ca. 6,5 timer. Ca. halvdelen af neutrofile træder i kapillærer hvor de hæfter sig på endothelium af venoler. Her lever de videre højst i 2-3 dage. De er fuldt differentierede effektorceller som ikke kan dele sig efter at de har forladt knoglemarven.

I forbindelse med stress/inflammation udtrykkes nogle adhæsin molekyler på endothelial overflade hvilket binder neutrofile celler endnu mere fast i. Det drejer sig om selektin og integrin, der hhv. medierer svag og stærk binding. Hvis det er behov for flere neutrofile fra fjerne steder, spiller kemokiner en stor rolle i at tiltrække dem til inflammationsstedet. Deres primære drabsmekanisme er oxiderende processer (frie iltradikaler). De dør selv i stedet, hvilket fører til frigørelse af proteolytiske enzymer som resulterer i nedbrydning af vævets ekstracellulærmatrix. Den flydende masse af døde granulocytter og nedbrudt matrix kaldes pus.

Defekte neutrofile er ude i stand til at binde sig til endothelium. Patienter med denne lidelse kaldes for Leukocyt adhesion deficiency (LAD), hvor patienter lider med hyppige infektioner. Neutrofile kan her ikke passere igennem endothelium fordi deres receptorer ikke kan binde sig til endothelial celler. En af receptorer er C3b.

De cirkulerende monocytter på et tidspunkt træder ind i væv og differentieres makrofager. Makrofager og monocytter bliver aktive efter neutrofile har været ude og kæmpe alene med mikroorganismer. Neutrofile

spiller en rolle ved at frigive granula, azurocidin, der fungerer som attraktant for monocytter. Derfor ser man ofte en forsinkelse af monocytternes aktivitet pga. neutropeni. Makrofager findes mange steder i kroppen, og har hver deres navn. I disse væv fagocytterer makrofager de indtrængende mikroorganismer.

Makrofager optager og nedbryder døde celler og debris og er kroppens vigtigste skraldemænd. Makrofager har talrige receptorer som sætter dem i stand til at optage mikrobielle antigener, ofte efter at disse er opsoniseret med f.eks. antistof og/eller komplementproteiner, for hvilket makrofager har specifikke receptorer. Herefter nedbrydes disse og præsenteres for T-lymfocytens antigenreceptor vha. MHC molekyler.

Makrofager bidrager en del af inflammatoriske respons ved at udskille IL-1, der øger bindingen af neutrofile til endothelium, og TNF α , der aktiverer de nyankomne neutrofile. Makrofager secernerer også IL-6 og mange andre cytokiner, der aktiverer akut-fase reaktion.

Eosinofile er ikke så effektive i fagocytose, men de er god til at udskille granula i forbindelse med parasitter. Deres cytoplasmatiske granula indeholder et enzym betegnet eosinofil peroxidase og nogle kationiske proteiner, der er meget potente til at dræbe parasitter.

Natural Killer (NK) celler er store granulære lymfocytter der har en cytotoxiske aktivitet for andre celler. De cirkulerer i blodet og ligner morfologisk B- og T-lymfocytter, dog er de ofte en smule større og har cytoplasmatiske granula, hvorfor de af og til benævnes large granular lymphocytes. De dræber virus-inficerede celler før disse celler kan producere mature infektiøse viral partikler. NK-celler har på deres overflader 2 slags receptorer:

- Natural killer receptorer (NKR)
- Killer inhibitory receptor (KIR)

Motsat T- og B-lymfocytter rearrangerer NK-cellen ikke generne for sine antigenreceptorer. NK-celler har flere forskellige NKRs men generelt er de lectiner der binder sig til forskellige glycoproteiner præsenteret på mange celler i kroppen. Men for at beskytte mange af vores raske celler, er NK-celler også udstyret en anden slags receptor, killer inhibitory receptor (KIR), der forhindrer aktivitet af NKRs. KIRs binder sig til selv MHC klasse I molekyler på målceller. Og da alle raske udtrykker MHC klasse I molekyler, kan KIR hæmme drabet på dem ved at binde sig til dem. Inficerede eller tumor celler mister eller forandrer deres MHC klasse I molekyler og derfor kan ikke optage KIRs og deres glycoproteiner bliver til gengæld optaget af NKRs. I fraværet af inhibition af KIR, bliver NKRs trigget og fører til drabet af målcellen.

NK-celler bliver stimuleret af makrofage-deriveret cytokine IL-15 og IL-12. IL-15 er vækst faktor for NK-celler og IL-12 inducerer interferon- γ produktion i NK-celler og øger deres cytotoxiske aktivitet. Interferon- γ til gengæld aktiverer makrofager og hæmmer vækst af vira i cellerne. Aktivitet af NK-celler bliver også øget ved IL_2 produceret af T-hjælpeceller i adaptive immunitet. NK-celler har også Fc γ RIIIa receptorer der binder sig til Fc region af IgG, der danner kompleks med antigenet. Her fungerer NK-celler som NK-celler i en såkaldt antistof-afhængige celle-medierede cytotoxicitet (ADCC).

NK-celler har også som T-celler granula fyldt med perforin og granzymes, hvor perforin laver porer i membranen noget lignende som MAC fra komplementsystemet, mens granzymes bliver frigjort ind i cellen. Granzymes er serine proteaser, der kløver og aktiverer intracellulære caspaser i målcellen, der trigger cellen til at dø af apoptose.

Det medfødte immunsystem er krævet for initial genkendelse af mikroorganismen og initiation for adaptive immunrespons. Formålet med det medfødte immunsystem er at hurtige beskyttelse og bekæmpelse af mikroorganismer med lave virulens. Ved mikroorganismer med høje virulens må det erhvervede immunsystem udvikles og træde til for at bekæmpe infektion.

Dendritiske celler er de vigtigste celler i initieringen af det adaptive immunrespons.