

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

### *IM-H11 Parasitter og immunsystemet*

*Forskellige parasitters metoder til at omgå det adaptive immunsystem gennemgås, bla malaria og trypanosomiasis. TH2 celler defineres og deres dannelse udfra TH0 omtales. Leishmaniasis-modellen i mus omtales for at vise betydningen af TH1/TH2 balancen i immunsystemet. TH2 cellernes rolle ved ormeinfestationer gennemgås, ligesom deres cytokin profil, involvering af eosinofile granulocytter og mastceller omtales, og isotype skift til IgE klarlægges. Type-1 hypersensitivitetsreaktionen gennemgås.*

*Abbas, kapitel 13/15*

---

### **Kap 13 Effector Mechanisms of Cell-mediated Immunity**

Celle-medieret immunsystem er en effektiv forsvarsmekanisme mod intracellulære bakterier og vira. Fagocytter spiller en stor rolle i forbindelse med fagocytose af mikroorganismer. Men mange mikroorganismer har fundet metoder eller mekanismer der gør, at de kan overleve og replicere inden i fagocytter, så det medfødte immunsystem ikke er i stand til at bekæmpe dem. Celle-medieret immunsystem's funktion er at øge fagocytternes mikrobicidal aktivitet og dermed eliminere mikroorganismene. Specificitet af respons er medieret af T-celler, mens drabet af mikroorganismer er medieret af fagocytter.

CTLs er de T-celler der faktisk dræber inficerede celler med intracellulære mikroorganismer. Hvis den inficerede celle ikke kan selv destruere mikroorganismen, kan infektionen hæmmes ved at CTLs dræber den inficerede celle. CTLs kan også dræbe de mikroorganismer, der undgår fagosomer i fagocytter og forbliver i cytosolen.

T-celle-afhængige makrofager aktivering og inflammation kan skade det normale væv. Denne reaktion kaldes for delayed-type hypersensitivitet (DTH). Termen refererer til hypersensitivitet i skadet væv grundet immunrespons.

Differentiering af T-celler i retning mod Th2 er medieret ved helminthic parasitter. Th2 stimulerer produktion af immunoglobuliner IgE og aktiverer eosinofile og mastceller til at dræbe helminthic.

Celle-medieret mekanisme findes også i det medfødte immunforsvar, der er medieret af NK-celler der beskytter celler mod vira og andre intracellulære mikroorganismer. NK-celler er aktive i den tidlige fase af infektionen.

T-celle-medieret immunrespons består af udviklingen af effektor T-celler fra naive T-celler i perifere lymfoide organer, migration af disse effektor T-celler og andre leukocytter til infektionsstedet og enten cytokine-medieret aktivering af leukocytter til at dræbe mikroorganismer eller direkte dræbe inficerede celler. Udviklingen af T-celler involverer genkendelse af antigenet, klonal ekspansion og differentieringen der er karakteristisk for alle adaptive immunrespons.

CD4 T-celler kan differentiere i effektor celler der producerer forskellige cytokiner og derfor udfører forskellige effektor funktioner. Effektor celler er Th1, der secernerer interferon- $\gamma$ , og Th2 secernerer IL-4 og IL-5. Det er de definerende cytokiner af Th1 og Th2.

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

Interferon- $\gamma$  secerneret af Th1 fremmer yderligere differentiering af Th1 og hæmmer proliferation af Th2 celler. Omvendt IL-4 produceret af Th2 fremmer Th2 differentiering, og IL-10 også produceret af Th2 celler hæmmer udviklingen af Th1 celler.

Stimuli af udviklingen af Th1 og Th2 medierede af hhv. interferon- $\gamma$  og IL-12 (den største inducer fra makrofager af differentiering af Th1 og af celle-medieret immunitet), og IL-4 (hovedsageligt fra T-celler).

Th1 differentieringen stimuleres af mange intracellulære bakterier såsom Listeria og mycobakterier og nogle parasitter som Leishmania, som alle påvirker makrofager. Differentieringen er også stimuleret af vira. forekommer i respons til mikroorganismer der inficerer eller aktiverer makrofager og dem der aktiverer NK-celler.

Transskriptionsfaktorer T-bet, STAT1 og STAT4 er involveret i Th1 differentieringen. T-bet ekspresion induceres i naive CD4 T-celler, når de genkender et antigen og bliver udsat for INF- $\gamma$ . INF- $\gamma$  aktiverer transskriptionsfaktor STAT1, som til gengæld stimulerer ekspresion af T-bet. T-bet bagefter fremmer INF- $\gamma$  produktion. Disse stimuleringer driver differentieringen af T-celler mod Th1 fænotype. IL-12 bidrager med Th1 linje ved at binde sig til receptorer på antigen-stimuleret CD4 T-celler og aktiverer transskriptionsfaktor STAT4, som yderligere fremmer produktion af INF- $\gamma$ .

Th2 differentieringen forekommer i respons til helminths og allergener og involverer interaktion af signaler fra T-celle receptorer, cytokine IL-4 og transskription faktorer GATA-3 og STAT6.

Helminths og allergener forårsager kroniske T celle stimulation, ofte uden stærk medfødte immunrespons der er krævet for Th1 differentieringen. Th2 udvikles i forbindelse med immunrespons til mikroorganismer, der forårsager vedvarende T-celle stimuleringen med lidt inflammation eller makrofag-aktivering. Differentieringen er afhængig af IL-4, der fungerer ved aktivering af transskriptionsfaktor STAT6, der selv inducerer ekspresion af GATA-3. GATA-3 er transskriptionsfaktor der fungerer som master i reguleringen af Th2 differentieringen og øger ekspresion af cytokin gener af IL-4, IL-5 og IL-13.

INF- $\gamma$  produceret af Th1 celler stimulerer mikrobicidal aktivitet af makrofager og neutrofile, og dermed fremmer intracellulære destruktion af fagocyterede mikroorganismer. INF- $\gamma$  stimulerer også produktion af opsonisering og komplementbindende IgG antistoffer, der fremmer fagocytose af mikroorganismer.

Den direkte migration af effektor T-lymfocytter til infektionsstedet er afhængig af det medfødte respons til mikroorganismer. Den medfødte respons består i en inflammatorisk reaktion karakteriseret af sekretion af cytokiner som TNF- $\alpha$  og IL-1 af makrofager. Disse cytokiner inducerer ekspresion af endothelial selektiner og integriner ligander, der binder sig til receptorer på T-lymfocytter. Til infektionsstedet producerer de endnu mere cytokiner og kemokiner og stimulerer endnu større migration af leukocytter.

Rekrutteringen af T-lymfocytter gennem blodbanen og lymfekarrene er hovedsageligt kontrolleret af adhæsions molekyler og kemokiner, der binder sig til T-celler af hvilken som helst antigen-specifik.

Fra blodbanen migrerer monocytter til infektionsstedet og bliver udsat for signaler fra Th1 effektor celler responderende til antigener. Dette resulterer i omdannelse af monocytter til aktiverede makrofager der er i

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

stand til at dræbe mikroorganismer. Th1 celler aktiverer makrofager ved bindingen CD40 med egne CD40 ligand og ved cytokine INF- $\gamma$  (vi ved at antigen stimulerede Th1 celler secernerer INF- $\gamma$  og de udtrykker CD40 ligand). CD ligation aktiverer transskription faktors nuclear faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) og aktivation protein-1 (AP-1) og INF- $\gamma$  aktiverer transskription faktorer STAT1 og INF- $\gamma$  respons faktor-1.

Aktiverede makrofager stimulerer lokal akut inflammation gennem sekretion af cytokiner, TNF, IL-1 og kemokiner og lipid mediatorer som plateles-aktiverende faktor, prostaglandiner og leukotriener. Dette medfører rekrutteringen af neutrofile og endnu flere monocytter, der omdannes til makrofager og øget fagocytose.

Ved inflammation forårsaget af Th1 og makrofager og vævsskade kan medføre DTH reaktion, delayed-type hypersensitivitet.

DTH kan opstå efter 24 til 48 timer. 4 timer efter injektion af antigen kan neutrofile akkumulere omkring postkapillære venoler ved injektionsstedet. Omkring 12 timer bliver injektionsstedet infiltreret af T-celler og monocytter. Venolerne bliver permeable for plasma makromolekyler. Fibrinogen kommer ude i omkringliggende væv og bliver til fibrin. T-celler og monocytter akkumulerer også i mindre grad i vævet omkring injektionsstedet og forårsager hævelse, varme og rødme (induration). Induration er en diagnostisk tegn på DTH og kan ses ved 18. time og max ved 24-48. time.

Kronisk DTH er karakteriseret ved en vedvarende aktivering af makrofager, hvor de bliver ved at secernere cytokiner og vækstfaktorer. Det medfører til sidst at makrofager bliver kæmpe store med øget cytoplasma og cytoplasmatiske organeller, giants celler. Cluster af dem omkringliggende vævet producerer nodules af inflammatoriske væv kaldet granuloma. Granulomas er karakteristisk for respons mod mikroorganismer som M. tuberkulose og nogle svampe. Granulomas inflammation er også associeret med vævsfibrose.

Th2 medieret immunrespons handler om at fremme IgE og eosinofile/mastcelle-medieret immune reaktioner, der beskytter mod helminths da de er for store til at fagocyttere. Som nævnt tidligere Th2 secernerer IL-4 og IL-5 og IL-13. IL-4 stimulerer produktion af helminth-specifik IgE antistoffer, der opsoniserer helminths. IL-5 kan aktivere eosinofile i nærheden af helminths. Aktiverede eosinofile frigør deres granula, der er i stand til at dræbe helminths. Mastceller udtrykker funktionel Fc receptorer og bliver aktiveret af IgE-coated helminths, resulterende i degranulation. Granula indeholder vasoaktive aminer, cytokiner som TNF og lipid mediatorer der alle inducerer lokal inflammation hvis funktion er at destruere parasitter.

Antistoffer stimulerede af Th2 cytokiner (IL-4) fremmer ikke fagocytose eller aktivere komplementsystemet men er i stand til at neutralisere mikroorganismer og toxiner.

CD8 T-celler er effektor celler der eliminerer intracellulære mikroorganismer hovedsageligt ved at dræbe de pågældende inficerede celler. Naive CD8 T-celler bliver aktiveret af antigen præsenteret af klasse-I MHC molekyler. CD8 T-celle binder sig til målcellen ved sin antigen receptor, coreceptor (CD8) og adhæsin molekyler såsom leukocyt funktion-associerede antigen-1 (LFA-1) integrin. Målcellen udtrykker klasse I MHC molekyler med peptid og intercellulære adhæsin molekyle-1 (ICAM-1) for LFA-1.

Der opstår en immunologisk synapse mellem CTL og målcellen, hvor CTLs frigiver sin granula i synapsen. Granula indeholder diverse molekyler der bidrager med apoptosis hos målcellen. Granula indeholder

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

granzymes A, B og C, der er serine proteaser, og perforin, der er homolog til C9 i komplementsystemet og har funktion at levere granzymes i cytosolen på målcellen. Den inficerede celler bliver hermed dræbt.

I T-celle-medierede immunrespons bliver der genererede hukommelse T-celler specifik for det pågældende antigen, der kan vare i mange år. De kan være derivet fra CD4 eller CD8 T-celler ved diverse stadier af differentieringen fra naive T-celler. Der er 2 slags hukommelses T-celler:

- Central hukommelses T-celler
- Effektor hukommelses T-celler

Central hukommelses T-celler udtrykker CCR7 og L-selektin og hører til lymfeknuder. De udfører ikke effektor rolle men kan generere mange effektor celler ved antigen stimuleringen. Effektor hukommelses T-celler udtrykker lav niveau eller ingen CCR7 og L-selektin og hører til perifert væv, specielt mucosa. Ved antigen stimuleringen producerer de effektor cytokiner som INF- $\gamma$ .

IL-7 er nødvendigt for bevarelse af CD4 og CD8 hukommelses T-celler. Bevarelse af CD8 hukommelses T-celler kræver også IL-15. Respons til disse cytokiner undergår hukommelses T-celler proliferation på lav niveau for at bevare population af dem over lang tid.

## Kap 15 Immunity to Microbes

Udvikling af infektion hos de enkelte involverer et kompleks interaktion mellem mikroorganismen og værten. Mikroorganismer kan træde ind i kroppen, invadere og kolonisere celler. De producerer sygdomme ved at dræbe værtceller eller ved at producere toxiner og medføre 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 genererer 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 replicere sig 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 har diverse patologiske effekter. Disse toxiner kan være endotoxiner f.eks. lipopolysakkarid (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 via at ændre cellernes cellulære funktion eller ved at producere cytokiner, der forårsager sygdomme.

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

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

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 i fraværet af antistoffer.

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

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

Fagocytter bruger forskellige receptorer f.eks. mannose og sèvevanger receptorer for at genkende ekstracellulære bakterier og bruger Fc receptorer og komplement receptorer for at genkende opsoniserede bakterier. Toll-like receptorer af fagocytter deltager også i aktiveringen 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 subklasser 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- $\gamma$  fra T-celle aktivering er ansvarlig for aktivering af makrofager og TNF- $\alpha$  og lymfotoksin 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 af 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- $\gamma$  og IL-12 bidrager også.

En sen komplikation kan opstå som følge af humoral immunrespons. F.eks.  $\beta$ -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  $\beta$ -hæmolytisk streptokok infektion (andre serotyper) i huden eller svælget.

*Immunitet til intracellulære bakterier*

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

Et karakteristisk ved en fakultativ intracellulær bakterie er deres evne til at overleve og replicere 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 at 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- $\gamma$ , som til gengæld aktiverer makrofager og fremmer drabet af fagocyterede bakterier. Det betyder at NK-celler bidrager med tidlig beskyttelse mod disse bakterier, før det adaptive immunsystem 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-deriverede signaler CD40 ligand og INF- $\gamma$  der resulterer i drab af fagocyterede mikroorganismer og lyses 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- $\gamma$  og disse to stimuli aktiverer makrofager til at producere diverse mikrobicidale substanser inkl. reaktive oxygen, NO og lysosomale enzymer. INF- $\gamma$  stimulerer også produktion af antistoffer der aktiverer komplement og opsoniserer 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. Immunrespons vil ofte være kombinerede.

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*

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

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

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 inficerede, og i 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 kan 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 opsoniserer 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 sygelighed og dødelighed i de udviklingslande. Der er estimeret at der er ca. 30 % af verdens befolkning der leder 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 replicere ind i makrofager. Nogle parasitter kan afsløre overfladiske molekyler der kan blive genkendt af TLRs og aktiverer fagocytter. Fagocytter angriber indvoldsorme og secernerer mikrobicidale 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- $\gamma$ , og dermed aktiverer makrofager til at

IM-H11	<i>Parasitter og immunsystemet</i>		Modul b10 E08
Abstrakt	Grith Lykke Sørensen	Senest opdateret:	13-11-2008

destruktion af 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 replicerer sig ind i cellen og lyse dem, kan stimulere et specifikt antistof eller CTL respons, lignende mekanisme 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*

Vaccination involverer en aktivering af det adaptive immunsystem, som fin der sted under de sikreste mulige omstændigheder, og som fører til en solid beskyttelse imod en udvalgt patogen mikroorganisme/infektionssygdom.

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

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.