

Forelæsningen tager udgangspunkt i læge Peter Ludvig Panum's observationer fra mæslingeepidemien på Færøerne i 1846. Panums arbejde blev en hjørnesteen i vor forståelse af epidemiske sygdomme, hvor han leverede afgørende evidens for contagieteorien i modsætning til miasmeteorien og påviste at mæslingeinfektion giver anledning til livslang immunitet. Forelæsningen vil fremdrage iagttagelser fra Panums arbejde, som illustrerer centrale elementer i virus' måde at fremkalde sygdom såvel som immunsystemets måde at håndtere denne trussel på. Vi kommer ind på sygdommen mæslinger, på begreber som smitteveje, inkubationstid, symptomer, epidemibegrebet, og introducerer til det innate og det adaptive immunsystems måde at takle virus på.

Som forberedelse kan du fx læse Schaecter kap. 7, 31 og 34.

Kap 7 Adaptiv Immunity

Mennesket har 2 slags immunsystem:

- Det medfødte immunsystem
- Det erhvervede immunsystem

Det medfødte immunsystem bruger begrænset mængder af receptorer for at detektere mikroorganismer. De er pattern recognition receptor f.eks. Toll-like receptor

Det erhvervede immunsystem har til gengæld leukocytter kaldes lymfocytter, der har stort kapacitet til at generere et stort antal antigen-specifikke receptorer via random genrearrangement. B-lymfocytter genererer B-celle receptorer (BCRs) og T-lymfocytter genererer T-celle receptorer (TCRs).

I modsætning til det medfødte immunsystem har det erhvervede immunsystem evne til at huske tidligere eksponeringer med mikroorganismer, så det hurtigt kan huske og fremkalde en respons, hvis kroppen igen udsættes for samme mikroorganisme.

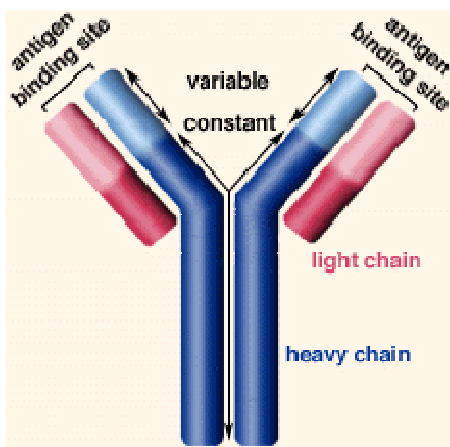
Celler i det medfødte immunsystem er morfologiske anderledes. Celler i det erhvervede immunsystem har forskellige størrelse og de er specifikke hvad angår deres receptorer. Der findes forskellige molekyler som beskrives følgende:

- B-lymfocytter bliver aktiveret og bliver til plasmaceller der producerer og secernerer immunoglobuliner. Der er globulære molekyler, der findes i blodet og i vævsvæske. Antistof er en immunoglobulin der binder sig til en kendt epitope eller ligand. Antigen er f.eks. mikroorganisme
- T-celler har receptorer, TCRs, som genkender og binder antigener men er anderledes end antistoffer. Andre molekyler der er associeret med og assisterer TCRs i antigen genkendelse, er CD3, CD4 og CD8
- HLA molekyler er produkter af genetisk loci i major histocompatibility complex (MHC), der koder proteiner af 3 forskellige typer MHC klasse I, II eller III molekyler.
- Cytokiner er proteinmolekyler der fungerer som messengers mellem cellerne.
- Komplementsystemet består af proteiner, der er involveret både i det medfødte og erhvervede forsvarsmekanisme.

Immunoglobulin

Immunoglobulin består af 4 polypeptider: 2 identiske light (L) og 2 identiske heavy (H) glykoproteinkæder lænket sammen af disulfid bindinger. Der er 5 typer af heavy kæder: α , δ , ϵ , γ og μ , der bestemmer isotyper: IgM, IgD, IgG, IgE og IgA. Ligeledes er der 2 typer af light kæder: κ og λ .

IgG er den eneste isotype, der kan passere placenta og træder ind i fostrets cirkulation. IgG beskytter nyfødte babyer til deres eget immunforsvar etableres omkring 6. måned. IgM og IgG kan aktivere komplementsystemet. IgA findes i tårer, saliva og brystmælk og er vigtig i immunologisk funktion i mavetarmkanalen og luftvejene og bidrager med en del beskyttelse.



Heavy og light kæder kan yderligere deles i nogle regioner. Light kæde indeholder 2 regioner: en variabel (V_L) og en konstant (C_L), mens den heavy kæde indeholder en variabel (V_H) og 3-4 konstante (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} og nogle gange C_{H4}). Der er de konstante regioner, der bestemmer immunoglobulinernes isotype. Variable regioner som navnet siger, varierer en del i aminosyrernes sekvens i immunoglobulin molekyler. Disulfid binding linker den heavy og light kæder sammen, og kombinationen af V_H og V_L region bestemmer binding af en specifikke epitope. Disulfid binding linker også de 2 heavy kæder sammen.

Når epitope binder sig til det binding site, medfører det konformationel forandringer i F_c region, der trigger en række biologiske aktiviteter inkl. aktivering af klassiske aktiveringsvej i komplementsystemet og binding til neutrofile, lymfocytter, makrofager og dendritiske celler.

Immunologer har regnet ud at et erhvervede immunsystem har evne til at genkende og respondere på mere end 10^{15} epitoper. DNA kromosomal rearrangement er ansvarlig for immunoglobulinernes mangfoldighed. Mangfoldighed er yderligere tilføjet ved et enzym, terminal deoxyribonucleotidyl transferase (TdT), der enten fjerner eller tilfører nukleotider mellem V, D og J gener i en proces kaldes junktionel mangfoldighed.

Hver B-celle syntetiserer et specifik immunoglobulin.

T-celler

T-celle receptor, TCRs, er en heterodimer bestående af $\alpha\beta$ eller $\gamma\delta$ polypeptid par. Som immunoglobuliner indeholder hver polypeptid ligeledes en enkel variabel region men kun en enkel konstant region. En $\alpha\beta$ TCR er associeret med et transmembran molekyle, enten CD4 eller CD8, der stabiliserer interaktion af TCR med dens ligand og med CD3 kompleks. TCR binder kun antigener, hvis de bliver præsenteret af MHC klasse I eller II.

T-celler af $\gamma\delta$ -kæden udtrykker hverken CD4 eller CD8 og deres funktion er lidt ukendt.

TCR er også genereret af gen rearrangement og rekombination på samme måde som immunoglobuliner og producerer heterodimer bestående af enten α kæde og β kæde ($\alpha\beta$ TCR) eller γ kæde og δ kæde ($\gamma\delta$ TCR). I modsætningen til immunoglobuliner øges TCRs mangfoldighed ikke ved at tilføje ekstra nukleotider ind under T-celle prolifération. Tilføjelse af ekstra nukleotider er også medieret af TdT som i immunoglobuliner.

HLA

Molekyler fra MHC, også kendt som HLA, er vigtig for immunitet.

MHC klasse I molekyler er fundet i alle kerneholdige celler. Der udtrykkes gener ved hver af de 3 loci: HLA-A, HLA-B og HLA-C, der er meget polymorfiske med mere end 100 mulige alleler ved hver locus. Deres funktion er at præsentere de intracellulære antigener.

MHC klasse II molekyler er $\alpha\beta$ heterodimer, afsløret på overfladen af nogle få celler: dendritiske celler, makrofager, B-celler, thymus epithelial celler og nogle aktiveret T-celler. $\alpha\beta$ er ikke det samme som for TCR. MHC klasse II polypeptider er kodede af gener med HLA-DP, HLA-DQ og HLA-DR regioner. I hver region er der α og β loci. Deres funktion er at præsentere de ekstracellulære antigener. Antigener der findes ekstracellulært, bliver fagocyteret, pakket i fagocytiske vesikler, fusionerer med lysosomale vesikler for at forme fagolysosomer, der enzymatisk degraderes til peptider, som kan derefter præsenteres af MHC klasse II molekyler.

MHC klasse III er diverse komponenter af komplementsystemet især C2, C4 og regulatorisk faktor B (Bf).

CD

Der er beskrevet mere end 250 CD molekyler. De vigtigste i forbindelse af erhvervede immunsystemet nævnes her:

- CD3 kompleks: er associeret med TCR. Det består af 6 polypeptider og funktionen er at støtte TCR og er involveret i transmembran signalering.
- CD4 er et enkelt kædet molekyle på celleoverfladen, medlem af immunoglobulin supergene familie og udtrykkes hos 2/3 del af mature T-celler. De kaldes også for T-hjælpeceller. Deres funktion er at genkende peptider præsenterede af MHC klasse II.
- CD8 er 2-kædede molekyle på celleoverfladen bestående af homodimer ($\alpha\alpha$) eller heterodimer ($\alpha\beta$) udtrykkes hos 1/3 del af mature T-celler. De genkender peptider præsenteret af MHC klasse I. De er også kendt som cytotoxic T (Tc) og suppressor T (Ts) celler.

Cytokiner

Cytokiner fungerer som kemiske messenger. De er involveret i både det medfødte og erhvervede immunsystem. De er lav-molekylær molekyler og initierer vækst, differentiering og maturation af celler og enten fremmer eller hæmmer inflammation af vævet.

Det medfødte immunsystem har udtrykt pattern recognition receptorer på celleoverflader, hvis funktion er at genkende de fremmede strukturer på mikroorganismer. Det erhvervede immunsystem bruger til gengæld antigen-specifikke receptorer (TCRs og BCRs) der er genererede af gen rearrangement og rekombination.

T-celler

T-celler dannes i knoglemarven, hvorefter de via cirkulation når til thymus. Disse thymocyter, som man kalder dem, udtrykker hverken TCR eller CD4/CD8 molekyler. De kaldes derfor for dobbelt-negative (DN) celler. DN celler prolifererer i thymus i subkapsulær region, og både $\alpha\beta$ TCR og CD4/CD8 udtrykkes. Man kan kalde dem nu dobbelt-positive (DP) celler. $\alpha\beta$ DP celler går dybere i thymus for at dø indenfor 3-4 dage, medmindre deres TCRs genkender en MHC klasse I eller II molekyle på thymus dendritiske celler. Denne proces er kendt for positiv selektion. DP thymocyt genkender MHC klasse I, omdannes til CD8, mens den anden der genkender MHC klasse II, omdannes til CD4. Thymocyter der interagerer for kraftige med pMHC komplekset (et peptid, der sidder på bindingsstedet i MHC), bliver selektivt afvist og de undergår programmeret celledød, apoptosis. Det er en proces kendt som negativ selektion. Thymocyter der overlever selektion, migrerer til lymfoid væv og organer.

B-celler

Kun B-celler og plasmaceller syntetiserer immunoglobuliner. De opstår fra en pluripotent hæmatopoietisk stamcelle i knoglemarv. B-celler deles i 2 linier: B-1 og B-2. De migrerer ikke til thymus, men forbliver i knoglemarven. Funktion af B-1 celler er ikke fuld forstået, men man ved at de secernerer IgM antistoffer og refererer til naturlige antistoffer. B-2 celler opstår efter neonatal periode og findes i lymfoid organer og væv. Der foregår mest gen rearrangering i B-2 celler end B-1 celler og det giver dem en breder immunologisk specificitet og affinitet. Ustimulerede B-2 celler producerer kun lidt immunoglobuliner, hvilke kun stiger hvis de bliver stimuleret af T-hjælpeceller, der får B-2 celler til at differentiere til antistof-secernerende celler.

B-celle-udvikling reflekterer forandringer i genaktivitet (Rag-1 og Rag-2) i cellen. Rag-1 og Rag-2 er ansvarlige for kromosomal rearrangement af V, D og J gener for at forme V_H region. Først syntetiserer pro-B-celle μ -heavy-kæde, som bliver afsløret på overfladen af cellen sammen med surrogate light kæder, hvor de danner en monomer-like struktur. Hermed er der dannet pre-B-celle. Det sidste stadie i pre-B-celle kommer når κ og λ light kæder erstatter surrogate light kæder. Immature B-celler syntetiserer både δ heavy kæder og μ heavy kæder og afslører både IgD og IgM på celleoverfladen, og bliver til mature B-celle. Det foregår i lymfeknuder. For yderligere differentieringen og aktivering kræves der binding af epitope og T-celle interaktion. Ved aktivering dannes den om til plasmacelle.

T-celle aktivering

Som nævnt tidligere genkender det erhvervede immunsystem fremmede antigener via TCRs.

Antigen præsenterende celler fanger mikroorganismer eller deres produkter fra ekstracellulærvæsken via fagocytose eller makropinocytose og putter dem i cytoplasmatiske vesikler. Disse cytoplasmatiske vesikler fusionerer med endocytiske vesikler og danner fagolysosome, hvor lysosomer nedbryder mikroorganismer til små fragmenter. De går sammen med vesikler med MHC klasse II-invariant kæde fra endoplasmatiske reticulum. Exocytiske vesikler med pMHC klasse II bliver transporteret til overfladen, som kan genkendes af TCRs af CD4 T-celler.

Nogle mikroorganismer f.eks. virus undviger endocytiske vesikler og kommer direkte ind i cytoplasmaet. Ubiquitin binder sig til mange af disse proteiner og mærker dem for enzymatisk degradering af

proteasom. Proteolytiske fragmenter bliver transporteret til endoplasmatiske reticulum af en heterodimer, TAP-1 og TAP-2 og bliver loadede i MHC klasse I kompleks. Exocytiske vesikler med indeholdende pMHC klasse I bliver transporteret til celleoverfladen til afsløring og genkendelse af TCRs af CD8 T-celler.

Interfasen mellem antigen præsenterende celle og naiv T-celle kaldes for den immunologiske synapse, som opstår når TCR genkender pMHC. Formationen af pMHC-TCR-CD4 eller (CD8) kompleks bidrager med det første signal gennem TCR-associeret CD3 kompleks til T-cellen. Dette signal er vigtigt for at stimulere en naiv T-celle til at proliferere og differentiere. Det andet signal kommer af costimulerende molekyler, er der vigtigt for T-celle aktivering. Begge signaler initierer intracellulære signalering kaskade, der forårsager aktivering af en eller flere transskriptions faktorer til at lave gen transskription. Uden costimulation T-cellen enten responderer ikke eller de undergår apoptose. Aktiveringen af transskriptions faktorer leder til cytokine syntese, T-celle proliferation og differentiation.

CD4 T-celler kan mature i 2 retninger: den ene retning responderer til intracellulære patogener af aktiverede fagocytiske celler. Disse celler er kendt som Th1 celler. T-celler der maturer i den anden retning, responderer til ekstracellulære patogener ved at stimulere B-celler til at differentiere til antistof-secernerende plasmaceller. Disse T-celler kaldes for Th2 celler.

Når den naiv T-celle bliver aktiveret gennem den immunologiske synapse, secernerer den en række cytokiner og udtrykker overfladiske cytokine receptorer, og bliver til Th0 celle. Videre udvikling er afhængig af signalet der kommer fra antigen præsenterende celle i form af cytokiner og costimulatoriske signaler. Hvis det drejer sig om mikroorganisme med lipopolysakkarider (LPS), vil APC udskille interleukin-12 og Th0 celler udvikles til Th1 celler som selv udskiller interferon- γ . Disse celler er mediatorer for celle-medierede immunrespons. Hvis APC secernerer interleukin-4, bliver Th0 celler til Th2 celler, der producerer cytokiner der er ansvarlige for vækst og stimulation af B-celler og deres differentiering til plasmaceller.

Når CD8 T-celler møder pMHC klasse I på en inficeret celle, undergår de også proliferation og differentiering. De differentieres til cytotoxiske T lymfocytter (CTL). Disse lymfocytter indeholder 2 slags granula: perforin og granzymes (serine protease).

B-celle aktivering

I modsætning til TCRs, kan BCRs godt binde opløsninger fremmede molekyler uden tilstedeværelse af antigen præsenterende celle. BCR kompleks af mature B-celler indeholder membranbindende IgM og IgD monomerer associerede med Ig α og Ig β molekyler. Cytoplasmatiske haler af Ig α og Ig β molekyler indeholder ITAM motifs, der fosforyleres og bidrager med det første signal til B-celler. BCR binding initierer endocytose og enzymatisk degradation. B-celler fungerer også som APC for TCR genkendelse af CD4 T-celler. T-B-celle kommunikation er vigtig, da T-celle signalering inducerer B-celle proliferation og differentiation og i tilstedeværelse af interleukin-4 differentieres til antistof producerende plasmacelle.

Funktion af det erhvervede immunsystem

Man kan sige at det erhvervede immunsystem arbejder med 2 arme for at tilintetgøre mikroorganismer.

Den ene arm kaldes for humoral immunrespons produceret af B-celler og plasmaceller. Deres antistoffer binder sig til epitoper og hæmmer spredning via immobiliseringen (agglutination) og hæmmer deres binding til værtceller (neutralisering) og fremmer fagocytose og clearance (opsonization) og ødelæggelse af dem via komplementsystemet (den klassiske aktiveringsvej) eller via leukocytter (antistof-afhængig celle-medierede cytotoxicitet).

Agglutination er når antistoffer binder sig til mikroorganismer og forårsager aggregat (lattice) formation i en reaktion. Agglutination har den effekt hindre mikroorganismernes mobilitet og spredning gennem kroppen, inden de træder ind i vævet, celler og væske. Af antistoffer drejer det sig om IgM og IgA fordi de indeholder hhv. 10 og 4 bindings sites. Hvis der er nok med IgG, kan den også agglutinere mikroorganismer.

Neutralisation beskriver processen af bindingen af antistoffer til mikroorganismernes epitoper, og hæmning af deres evne til at binde sig til og entreen i værtcellen. Det drejer sig mest om IgG og IgA.

Opsonization er når antistoffer binder sig til mikroorganismer og markerer dem for destruktion af fagocytter, dvs. den øger fagocytternes aktivitet. Fagocytter såsom makrofager, dendritiske celler og neutrofile har FcRs (receptorer) for Fc-enhed på antistoffer. Når antistoffer har bundet sig til epitopen, sker der en konformationel ændring i Fc region. Fagocytter med FcRs genkender den ændrede Fc (og ikke immunoglobulin) og binder sig til den og initierer fagocytose af FcR-antistoffer-mikroorganisme kompleks for enzymatisk degradation af fagolysosomer.

Den klassiske aktiveringsvej af komplementsystemet beskriver antistoffernes binding til mikroorganismen, og markerer den for destruktion via facilitering af tiltrækning og binding af komponenter fra komplementsystemet. Det drejer sig om IgM og IgG der faciliterer binding. Slutningen af den klassiske aktiveringsvej producerer medfører formation af membran attack kompleks.

Antistoffernes binding til mikroorganismer kan også tiltrække NK-celler og eosinofile celler med FcRs, hvor de sidste nævnte celler tilføjes hvis der drejer som om infektion med orme. De binder sig til mikroorganismer, identificeret af IgA og IgG og via cytolytiske og inflammatoriske mekanismer dræber dem. Processen kaldes for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).

Den anden arm kaldes for celle-medierede immunitet, hvor leukocytter møder mikroorganismer ansigt til ansigt og tilintetgør dem. Celle-medierede respons er kontrolleret og regulerede af T-celler enten direkte via cytotoxiske T-lymfocytter eller direkte via andre leukocytter.

Delayed-type hypersensitivity (DTH) beskriver tidligere aktiverede Th1 celler der kan genkende pMHC klasse II og bliver reaktiveret. De secernerer cytokiner og kemokine der øger MHC klasse II udtryk, enzymer og reaktive oxygen produceret af makrofager. Makrofager bliver til dræbermaskine, og tilintetgør mikroorganismer samt det omkring liggende raske celler.

CTLs binder direkte til inficerede celler og frigør perforin og granzymes der hhv. perforer cellemembranen, og træder ind i cytoplasmaet og får cellen til at begå selvmord ved at destruere dens eget DNA, apoptosis. Apoptosis er en vigtig mekanisme, hvor der ikke kun destrueres inficerede celledens eget DNA, men også DNA af mikroorganisme i cellen, og der hæmmes spredning af infektionen.

Tolerance

Regulatoriske T-celler (Treg) sikrer afbalancerede immunreaktioner over for såvel kroppens egne celler og bakterieflora som over for fremmede antigener, og de hæmmer derved udvikling af autoimmune sygdomme. De udtrykker både CD4 og CD25.

Regulatoriske mekanismer kan undertrykke værtens immunrespons og samtidig facilitere progressionen af malign sygdom og etablering af latent infektion. Regulatoriske T-celler dannes i thymus, men T-celler med regulatorisk funktion kan også opstå i perifere væv, og den regulatoriske funktion kan videregives til andre T-celler. Dette betegnes som *infectious tolerance*.

Autoimmune sygdomme skyldes et ubalanceret immunrespons, hvor en absolut eller relativ defekt i de regulatoriske mekanismer formentlig spiller en afgørende rolle for udvikling af sygdommene, bl.a. reumatoid arthritis, type 1-diabetes mellitus, multipel sklerose og kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

Dyrestudier tegner et lovende billede af brugen af regulatoriske T-celler i behandlingen af patienter med disse sygdomme, enten ved ex vivo-opformering af cellerne eller ved hjælp af behandlinger, som lokalt i målorganet inducerer regulatorisk funktion.

Anergy er et begreb i immunobiology, der beskriver en manglende reaktion fra kroppens forsvarssystem mekanismer til fremmede stoffer, og består af en direkte induktion af perifer lymfocyt tolerance. En person i en tilstand af anergy ofte viser, at immunsystemet er ude af stand til at montere en normal immunrespons mod et specifikt antigen, som regel et selvstændigt antigen. Lymfocytter siges at være anergic når de undlader at reagere på deres specifikke antigen. Anergy er en af tre processer, der fremmer tolerance induktion, om ændring af immunsystemet til at forhindre selvstændige destruktion.

Immundefekt

En immundefekt er en manglende, fejlagtig eller svækket funktion i det normale immunforsvar. Immunforsvaret er meget kompliceret i sin opbygning med mange muligheder for fejl. Der findes derfor en række forskellige immundefektsygdomme. Nogle er forholdsvis almindelige, andre er uhyre sjældne.

Immundefektsygdomme kan have alle sværhedsgrader, afhængigt af hvilke dele af immunsystemet, der mangler eller virker utilstrækkeligt. Nogle immundefektsygdomme omfatter hele, eller størstedelen af, immunapparatet. Disse sygdomme vil derfor naturligvis være meget alvorlige. Andre immundefektsygdomme omfatter kun mindre betydende dele af immunapparatet og vil derfor have et langt lettere forløb.

En primær immundefekt er som oftest medfødt og genetisk betinget, men kan også opstå senere i livet, uden at der er nogen forklaring på det.

En sekundær immundefekt er en følge af en påvirkning udefra. Sekundære immundefekter ses typisk i forbindelse med medicinsk behandling af kræftpatienter (kemoterapi), fordi de midler, der anvendes, både standser kræftcellernes vækst og produktionen af immunforsvarets celler i knoglemarven. Autoimmune sygdomme er sygdomme, hvor immunforsvaret angriber kroppens egne celler.

Immundefektsygdomme behandles forskelligt, alt afhængigt af, hvad der er årsagen til sygdommen. Handler det om svære tilfælde af T-celle-defekter kan knoglemarvstransplantation komme på tale.

For de immundefektsygdomme, der skyldes B-celledefekter, kan en livslang behandling med indgift af immunoglobulin komme på tale. Denne indgift af immunoglobulin kan dels ske i form af infusion i forbindelse med hospitalsophold af typisk 4-6 timers varighed, eller den kan - for større patienter - gives ved hjælp af særligt apparatur, således at patienten - hjemme - selv sørger for hyppigere, men mindre, injection under huden.

Handler det om patienter med T-celledefekter behandles disse med vækstfaktor (G-CSF), som dagligt (eller hver 2-3 dag) injiceres under huden (enten af patienten selv, eller forældrene). Denne behandling bevirker at antallet af granulocytter normaliserer sig selv.

For næsten alle immundefektsygdomme vil en hyppig anvendelse af antibiotika komme på tale, til tider en vedvarende, forebyggende behandling med f.eks. penicillin.

Herudover bør der tages hensyn til den enkelte immundefekte patients almindelige livsvilkår: Fælles for alle immundefektpatienter er deres større modtagelighed overfor infektioner. Udsættelse for smitte skal så vidt muligt undgås, men samtidig skal den enkelte patients tilværelse helst forme sig så normalt som muligt. I den tidlige barnealder frarådes ofte institutionsophold (især vuggestue), mens skolegang helst skal foregå normalt.

Der foregår til stadighed forskning i immundefektsygdomme og deres behandling, og for visse af sygdommene, kan fremskridtene inden for genteknologi (genmanipulation) være et håb for bedre behandlings- (helbredelses?) muligheder.

Hypersensitivitet

Hypersensitivitet (allergi) er en defekt i immunforsvaret. Defekten består i, at kroppen overreagerer, når den bliver præsenteret for allergenet som er det, man er overfølsom for. Det kan f.eks. være kattehår, der får musklerne i luftvejene til at trække sig sammen, så der bliver mindre plads til luftpassagen, eller pollen fra træer, der generer øjnene.

Der findes fire forskellige typer hypersensitivitet.

Type 1:

Det foregår hurtigt, sekunder til nogle få timer. Antigen bindes til IgE på mastceller og basofiles overflade og trigger frigivelse af histamin og heparin. Der trigges også frigivelse af granula, der indeholder nogle mediatorer, der forårsager trombocyttaggregering, vaskulær permeabilitet og bronchokonstriktion.

Type 2:

Er forårsaget af komplementsystemet via den klassiske aktiveringsvej af IgG eller IgM og leder til lysis af cellen.

Type 3:

Her dannes komplekser af antistof-antigen, der cirkulerer i blodbanen og træde ud i vævet f.eks. glomeruli, led m.m. I vævet aktiverer komplekset interagerer og aktiverer komplementsystemet og inducerer en inflammatoriske reaktion.

Type 4:

Antistoffer er ikke direkte involveret i type 4, men pga. inflammatoriske reaktioner fra celle-medierede immunrespons er de indirekte involveret. Det mest almindeligt f.eks. type 4 er positiv hudtest for tuberkulose (Mantoux reaktion). Andre reaktioner kan komme af medicin, toxin, vacciner, kosmetik, poison ivy.

Kap 31 Biology of Viruses

Til forskel fra de andre infektiøse agenter, er virusser intracellulære parasitter, der bruger værtens materiale til at replicere.

De har meget små størrelser, ses med elektronmikroskopi (størrelsesorden med mycoplasmaer og klamydia), og de kan være meget simple til meget komplekse. De små virusser koder for 3-4 proteiner, mens de store kan kode mere end 100 proteiner og enzymer.

Den kan via værtcellens receptor binde sig til cellen og trænger i cellen enten via endocytose eller penetretion. Inden i cellen syntetiserer den virale proteiner og nukleinsyrer. Ved cellelysen bliver de nye viruspartikler frigjort.

Man kan få infektion med virus enten fra mennesket eller miljø hhv. direkte kontakt eller aerosolerne/gastrointestinalt. Der er altid en inkubationstid, hvor virus replikerer sig, inden udbrud af virus.

Den består af en enkelt eller dobbelt strenget RNA eller DNA omgivet af et kapsid. Nogle virus er omgivet af en ekstra kappe ovenpå kapsidet. Nogle kappe kan indeholde proteiner inkluderende matrix (M) protein, der findes på den indersiden af kappe og er i kontakt med kapsidet. På ydersiden af membranen protruderer glycoproteiner og former strukturer som spikes.

Der findes flere forskellige viral enzymer. Enzymer der laver virus-specifikke mRNA, er en RNA-afhængig RNA polymerase, hvis genomet er RNA eller DNA-afhængig RNA polymerase, hvis genomet er DNA.

Retrovirus indeholder RNA-afhængig DNA polymerase kendt som reverse transcriptase.

Andre enzymer er kendt som capping enzymer, der modificerer viral mRNA ved deres 5' ende ved at tilføje methylguanosine cap, og enzymer der tilføjer polyadenylat ved 3'ende.

Virus replikation

Den første trin ved viral infektion er at hæfte sig fast på værtcellen, absorption. Absorption er temperatur uafhængig og kræver ikke energi. Tilhæftningen foregår ved spikes på ydersiden af kappe. Virusser har adskillige receptorer, der giver dem mulighed for at invadere flere forskellige celler. Nogle virusser som f.eks. adenovirus har ikke en kappe. Den trænger ind i cellen via receptor-medieret endocytose og træder ind i cytoplasmaet pakket i endocytiske vesikler. Og dog findes der også virusser der ikke behøver endocytiske vesikler, og trænger bare ind til cytoplasmaet direkte.

Efter virus er kommet ind i cytoplasmaet, frigøres den fra kapsidet, så den er tilgængelige for cellulær transskription og translation. Fjernelse af kapsidet foregår enten spontant eller via værtcellens enzymer.

I celler, der er inficeret af adenovirus, herpesvirus, papillomavirus og polyomaviruses, foregår der transskription af viral DNA til mRNA og er afhængige af værtcellens enzymer.

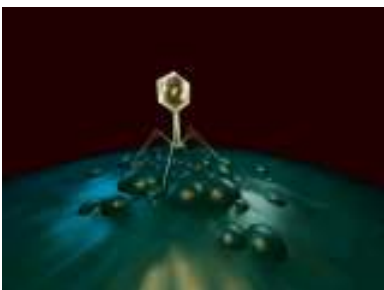
Virusser med dobbeltstrenget RNA genom f.eks. rotavirus og reovirus indeholder virus-kodet RNA-afhængigt RNA polymerase der transskripterer enkelt-strengt positive-sense RNA ved at bruge negative-sense streng af dobbelt-strengt RNA segment som template.

Virusser uden kappe kan blive frigjort fra værtcellen ved lyse af cellen. Lyse af cellen inkluderer hæmning af syntese af cellens makromolekyler, uorganisering af cytoskelettet og ændring af værtcellens membran. Membranens uorganisering kan skyldes øget cellens permeabilitet og frigørelse af proteolytiske enzymer fra lysosomer.

Virusser med kappe bliver frigjort ved *budding*. Det behøver ikke være dødelig for værtcellen.

Virusser er også i stand til at inducere apoptose af værtcellen. I nogle tilfælde fungerer apoptose også som en antiviral beskyttelse til at reducere virus replikation enten af ødelæggelse af virus-inficerede celler eller af reduktion af inflammatoriske respons pga. infektionen.

Nogle virusser kan fremkalde infektionen uden replikationen. Disse kræver dog tilstedeværelse af en anden virus. F.eks. Hepatitis delta virus kræver coinfektion med hepatitis b virus (HBV). Uden den kan delta virus ikke fremkalde infektion.



Der findes en anden form for virus, bakteriefag, der inficerer bakterier.

Viral infektion

Man skelner mellem akut infektion, latent infektion og kronisk infektion.

I den akutte infektion replikerer virus mange gange og resulterer i celledød, hvor replikation finder sted. Af eksempler kan der nævnes poliovirus og influenza virus.

I den latente infektion skyldes DNA virus eller retrovirus. Den replikerer sig sammen med værtcellen. Af eksempler kan der nævnes herpes simplex virus type 1. Ved reaktivering af HSV-1 resulterer det forkølelsessår. Latent infektion med retrovirus kan resultere i transformation af cellen, så den bliver til cancer.

Kronisk infektion er ofte forårsaget af RNA virus, hvor virus bliver ved at replikere uden at det forårsager destruktion af værtcellen. Virus er ofte mutateret, og immunforsvaret er ikke i stand til at bekæmpe infektionen. F.eks. HBV kan give en kronisk infektion i lever, som med tiden kan resultere i hepatitis og evt. levercancer.

Man kan blive smittet på forskellige måder:

Respiratorisk rute

Smitten sker via aerosoler eller dråber i luften. Det kommer af nys eller hoste. En hoste kan generere op til 90.000 aerosoler og nys kan helt op til 2 millioner. Dog er det ikke alle virus der kan smittes på den måde. Epstein virus kan blive med spyttet, og nogle virus kan spredes i dagplejen f.eks. ved at lege med kontaminede legetøj. Rhinovirus der forårsager almindelig forkølelse, spredes via urene hænder (ukontamineret).

Gastrointestinal rute

Man får viral infektion, når man spiser eller drikker kontaminede mad eller væske, dårlig hygiejne mm. Man er ellers udstyret med mange forsvarsmekanismer netop til at beskytte os selv med disse infektioner. f.eks. mavesyren kan inaktivere syre-labile virus som rhinovirus. Galden kan ødelægge kappen på flere af virus. Protealytiske enzymer og antistof IgA beskytter også mavetarmkanalen.

Nogle virusser kan passage gennem mucosal barriere medieret af M-celler, også kendt som Peyer pathes.

Transkutane rute

Stratum corneum af huden bidrager med beskyttelse mod entre af virusser. Nogle virusser kan dog komme ind enten via et stik eller bid.

Seksuel rute

Via denne rute er det smitte med CMV, HBV, HSV og HIV der kan forekomme.

Inkubationstid er forskellige for de diverse virusser. F.eks. få dage til influenza virus, en uge til varicella, måneder til hepatitis og år til prioner. Det er ikke altid at man kan observere symptomerne.

Virusser der spredes gennem nerver er HSV, rabies virus, poliovirus og VZV. Rabies virus trænger ind i nerven gennem motorpladen, bruger acetylkolin receptoren. Rabies inficerer også muskulaturen og spredes gennem motor og sensoriske neuroner til spinalkord. Det olfaktoriske system repræsenterer en speciel vej for neural smitte. HVS, poliovirus, rabies virus og nogle andre virusser kan give CNS infektion via denne vej. Denne vej kan muligvis også forklare lokalisering af HSV i orbitalfrontal og medial temporal cortex ved HSV encephalitis.

Værtens forsvarsmekanismer

Både det medfødte og erhvervet immunsystem er involveret i at bekæmpe virus infektionerne. Den vigtigste er den celle-medieret immunitet. Hvis man har defekt i celle-medieret immunitet, men normal kapacitet til at danne antistoffer, tager det lang tid at bekæmpe infektionen. Antistoffer (humoral immunitet) er ikke særlige effektive når det gælder bekæmpelse af en akut viral infektion, men de er vigtige i at forhindre reinfektionen. Fagocytose af neutrofile spiller ikke så stor rolle i bekæmpelse af virusser, mens makrofager er meget involveret og kan begrænse spredningen af infektionen i organismen.

Det medfødte system genkender makromolekyler på patogene celler (pathogen-associated molecular patterns). Toll-like receptorer på diverse celler bliver aktiveret af virale komponenter f.eks. dobbelt-strengt RNA og viral glykoprotein, trigger inflammatoriske respons, sekretion af cytokine og interferon og aktiverer det erhvervet immunsystem.

Dræberceller (NK-celler) er en af de første der bliver aktiveret ved viral infektion. De er store granulære lymfocytter, der genkender virus-inficerede celler partikler og dræber dem. De er især vigtige for kontrol af CMV og andre herpes virus infektioner.

T-celler CD8 er også vigtige. De bliver aktiveret ved præsentationen af antigenet via makrofager eller andre antigen-præsenterende celler (MHC klasse I)

Interferoner er kodet af værtceller. Deres syntese er induceret af virusser og andre proinflammatoriske agenter. Interferoner hæmmer virus replikation indirekte ved at inducere syntese af cellulære proteiner der hæmmer proteinsyntese. Der findes 3 slags interferoner: α , β og γ . Leukocytter producerer mere end 1 dosin interferon- α . Fibroblaster og epithelial celler producerer interferon- β , hvor 30 % er homolog til interferon- α . Interferon- γ er induceret af aktivering af T-celler af specifikke antigener.

Virusser kan også aktivere både den klassiske og den alternativ vej i komplementsystemet ved fravær af antistoffer. Dog spiller komplementsystemet rolle kun i nogle få viral infektioner hos dyr. Hos mennesket er det ikke essential for bekæmpelse af viral infektioner.

Diagnostisk af virusinfektioner

Påvisning af virus

- **Dyrkning:** det foregår langsom, kræver celledyrkningsfaciliteter og mange celletyper for at diagnosticere alle almindelige forekommende virus. Ikke alle virus kan dyrkes.
- **Antigendetektion:** den er hurtig, sensitiv, afhængig af antistoffet. Den kræver tilstedeværelse af store mængder virus, er derfor mindre sensitiv end dyrkning. Det er let at udføre.
- **Gen-detektion (ex: PCR):** hurtig, kan påvise virus, som ikke kan dyrkes eller påvises med immunologiske metoder. Den er til gengæld vanskelig at håndtere, og kræver speciel indrettede rum. Der er risiko for både falsk positive og negative reaktioner.
- **Celle/vævsmorfologi:** indirekte bevis for tilstedeværelse af virus. Den kan anvendes sammen med immunologiske eller gen-teknologiske metoder.
- **Elektronmikroskopi**

Kap 34 Paramyxoviruses: Measles Virus and Respiratory Syncytial Virus

Paramyxoviruser forårsager mæslinger og respiratoriske infektioner hos børn.

De har en enkelt-strengt negative sense RNA genom og har RNA-afhængig RNA polymerase. De har en fedtopløselig kappe, som er derivet fra værtcellen. I deres membran er der glukoproteiner, der er vigtig for at bestemme deres virulens.

En viral RNA-afhængig RNA polymerase er krævet for at lave både mRNA og positiv-sense RNA kopier af genomet, der bruges til at lave negativ-sense RNA for nye infektiøse virus partikler.

Mæslinger

Mæslinger er en virussygdom af de mest smittefarlige. Den forårsages af et virus man kalder morbilli virus. Mæslinger regnes nok for den mest ubehagelige og den farligste af de børnesygdomme, der giver udslæt. Det er på grund af de komplikationer i form bakteriel eller viral pneumonier, der kan støde til.

Efter at MFR-vaccinationen (mæslinger, fårehunde, røde hunde) er indført i børnevaccinationsprogrammet er sygdommen blevet meget sjældent. I Danmark kan man i praksis næsten udelukkende smittes, hvis man færdes i uvaccinerede miljøer. I mange lande er mæslinger derimod ikke så sjældent, så der kan man lette udsættes for smitte.

Mæsling-virus indeholder et RNA genom, der koder for 8 proteiner. Den har et nucleokapcid, fosfoprotein og polymerase proteiner. M protein er lokaliseret i den indre del af kappen. Den har 2 vigtige glukoproteiner i kappen, hæmagglutinin (H), der har en funktion at binde sig til værtcellen, og F protein, der fusionerer viral kappen med værtcellen og faciliterer genomets entre ind i cellen. F protein faciliterer også celle-celle fusion mellem inficerede celler og raske celler.

Mæslingesmitte overføres ved dråbeinfektion. Alle der er tidligere har haft mæslinger eller er vaccineret mod mæslinger, kan smittes. Er man blevet smittet med mæslinger, kan man smitte andre fra 7-8 dage efter, at man selv er blevet smittet – før sygdommen bryder ud – til udslættet er svundet eller mindst 4 dage efter dets frembrud. Mæslinger smitter derimod ikke gennem genstande eller sygdomsfrie personer.

Virus replikerer i respiratorisk luftveje, herfra spredes den til lymfeknuder, tonsiller, lunger, mavetarmkanalen og milten (primær viræmi). Den anden viræmi viser sig ved systematisk symptomer og udslæt.

Infektion i epithelial celler i næsen og conjunctiva bliver til store celler, mens endothelial celle infektion medfører vaskulær dilatation og høje vaskulær permeabilitet. Komplikationer som pneumonier, diarre og encephalitis (1 ud af 1000 børn) kan forekomme. Børn der mangler A vitamin, kan få øjensygdom, og er vigtig årsag til blindhed pga. mæslinger i Afrika og India.

Antistoffer (IgM og senere IgG) mod morbilli virus er vigtige for beskyttelse mod sygdomme og kan spille en rolle i clearance af akut infektion. Dog er cellulære immunitet mest vigtig her til clearance af infektion end humoral immunitet.

Den største bivirkning man ser efter infektion med mæslinger, er leukopeni. Der findes 2 receptorer for morbilli virus: CD46 udtrykt på epithelial celler og SLAM udtryk på B-, T-lymfocytter og dendritiske celler. Interaktion med virussen medfører hermed en dæmpning af immunforsvaret. Virussen nucleokapsid protein binder sig til en inhibitorisk immunoglobulin receptor på B-celle (FcγRII) for at hæmme produktion af antistoffer.

Man kan stille diagnose ved dyrkninger, hvor virussen kan hente fra luftveje, conjunctival sekret, blod eller urin. Men denne metode kan lang tid og er svær, derfor bliver denne metode ikke brugt meget. Man kan ellers bruge benzylimmunoassays til at finde mæsling-specifik IgM antistoffer eller serologi.

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

RSV er en almindelig årsag til sygdomme i luftveje hos børn verden rundt. Sygdommen der er associeret med RSV er bronchiolitis der er karakteriseret ved hoste, dyspnø og snot (obstruktion af små bronkier). Den kan også forårsage laryngotracheobronchitis, pseudocroup eller alveolitis. Den kan skade cilie funktion.

RSV har nucleokapsid, matrix, fosfoprotein og polymerase proteiner, en struktur der ligner meget morbilli virus. Den koder for nonstrukturelle proteiner, NS1 og NS2, der er involveret i replikation og modulering i immunrespons. Den har en ekstra glykoprotein, SH protein, hvis funktion er ukendt. Ellers har den G protein og F protein. G protein medierer virus hæftning til værtcellen, mens F protein medierer fusion mellem viral kappe og værtcellens membran og frigiver genomet i cytoplasmaet, hvor den begynder replikations cyklus. Virussen promoverer også spredning via fusion mellem celle-celle.

Smitte foregår via dråber. Infektion forekommer mest om vinteren. Der findes ingen antiviral behandling til RSV. Det vigtigste er tilføjelse af ilten og væske.

Hendra, Nipah viruses og Human Metapneumovirus

Disse virusser er nyopdagede, og forårsager ligeledes infektioner i luftvejene. De alle sammen deler samme strukturer.