

Slimhindeepitel er et af immunsystemets vigtigste elementer og indeholder en stor andel af kroppens immunceller. Mucosal Associated Lymphoid Tissue (MALT) gennemgås med hovedvægt på mave-tarm kanalen.

Immunceller i MALT beskrives: Intraepithelial T lymphocytes (IET) (høj proportion af TCR $\alpha\beta$ over $\alpha\delta$, CD8 over CD4); B celler; Macrophager; Dendritiske celler; Mast celler; Granulocytter.

Andre emner, der gennemgås: IET respons; Isotype-skift og IgA produktion i Peyer's Patches, rollen af TGF β ; M cellers rolle i transport af antigener fra tarmens lumen; Lymfocytters recirkulation mellem Peyer's Patches, lamina propria og mesenteriske lymfeknuder; Oral tolerance; Crohns sygdom.

Abbas et al. Kap. 3 og kap 14

Kap 3 Cells and Tissues of the Adaptive Immune System

Vi har lymfocytter alle vegne, i blodet, i lymfesystemet og i vævet. De har en stor nucleus med tæt heterokromatin og cytoplasmaet indeholdende mitokondrier, ribosomer og lysosomer.

At genkende antigenet og transportere det til lymfesystemet er det først trin i den erhvervede immunrespons. Antigenet bliver præsenteret af antigen præsenterende celler til lymfocytter til destruktion.

Naive lymfocytter der aldrig har mødt et antigen, migrerer til lymfeknuderne hvor de møder antigenet, og initierer immunrespons. Efter aktivering sker der proliferation og differentiering af lymfocytter, hvor der lymfocytterne udvikles til effektor celler og hukommelses celler.

Celler af det erhvervede immunsystem

Lymfocytter

Lymfocytter er de eneste celler, der specifik genkender forskellige antigener og er ansvarlige for 2 karakteristiske egenskaber i det erhvervede immunsystem: specificitet og hukommelse.

Lymfocytter består af B-lymfocytter og T-lymfocytter. Af B-lymfocytter findes der follikulære B-celler, marginal B-celler og B-1 B-celler, der er lokaliseret forskellige steder i det lymfoide væv. Af T-lymfocytter er T-hjælpeceller og cytotoxiske T-lymfocytter (CTLs), der udtrykker antigen receptor kaldet $\alpha\beta$ receptor. CD4 regulatoriske celler er tredje type T-celler også udtrykker $\alpha\beta$ receptor. Deres funktion er at hæmme og regulere T-celle respons. Der er også andre T-celler med $\gamma\delta$ receptorer.

Der er mange kloner af B- og T-lymfocytter, dvs. de har forskellige antigen specificitet og hvert medlem af klonet udtrykker antigen receptorer med samme specificitet der er forskellige fra receptorer i de andre kloner. De forskellige receptorer kommer af rekombination af DNA segment under modningen af disse celler. Der er flere millioner forskellige receptorer med et meget bredt spektrum af specificitet netop pga. rekombinationen.

Der findes også andre slags celler der indgår i immunsystemet. Natural Killer (NK) celler har lignende funktion som CTLs, men deres receptorer er forskellige fra B- og T-celler og er ikke kodet ved somatisk rekombination. NKT celler er en lille population af lymfocytter af samme karakteristika som T- og B-celler. De udtrykker også $\alpha\beta$ receptorer, der er kodede ved somatisk rekombination men i modsætning til de andre celler og ligesom $\gamma\delta$ T-celler og B-1 B-celler, mangler de mangfoldighed.

Membranproteiner bliver brugt som fænotype til at skelne mellem de forskellige celler. T-hjælpeceller udtrykker protein kaldet CD4, mens CTLs udtrykker proteinet CD8. CD står for "cluster og differentiation".

Lymfocytter bliver dannet i knoglemarven. B-lymfocytter modnes i selve knoglemarven, træder ind i blodcirkulation og derefter i de sekundære perifere lymfeorganer hvor de færdiggør deres modning. T-lymfocytter efter dannelse i knoglemarven migrerer til thymus, hvor deres modningen foregår, derefter træder de ind i blodcirkulation og de ender i sekundært perifere lymfoide væv. De mature B- og T-lymfocytter kaldes for naive lymfocytter. De har aldrig mødt et antigen, og hvis de ikke gør det, dør de efter 1-3 måneder.

Når de engang møder antigenet, bliver de aktiveret til proliferation og differentiering til effektor celler og hukommelsesceller. Aktivering af lymfocytter indeholder flere trin f.eks. syntese af nye proteiner som cytokiner og cytokin-receptorer (de fungerer som kommunikationsformidlere). De naive celler øges i antal, en proces der kaldes klonal expansion.

I visse infektioner kan antallet af T-lymfocytter øges til mere end det 50.000 x mere og B-lymfocytter kan øget med mere end 5000 x mere. Denne egenskab er vigtig, da lymfocytter er nødt til at følge den fart, som bakterier har med replikation og proliferation.

Effektor cellernes funktion er at eliminere antigener. Hukommelsesceller er meget vigtige fordi de kan huske tidligere infektioner med antigener, så anden gang når man får infektion med antigen, vil immunrespons være hurtigere og kraftigere for at eliminere antigenet og dermed infektionen.

Man kan sige at naive og hukommelsesceller er hvilende celler, fordi de ikke er under delingen og ikke udfører en aktiv effektor celle rolle. Før antigen-stimulation er naive celler i hvilende tilstand, G_0 stadie af cellecyklus. Størrelsesmæssig er de 8-10 μm i diameter. Ved aktivering træder de ind i G_1 stadie af cellecyklus før de begynder at dele sig.

Aktiverede lymfocytter er store, ca. 10-12 μm i diameter, har meget mere cytoplasma med organeller og øget mængde af cytoplasmatiske RNA. De kaldes for store lymfocytter eller lymfoblaster. Nogle af disse udvikles til effektor celler f.eks. T-hjælpeceller, CTLs og antistof-secernerende B-celler.

CD4 T-hjælpeceller udtrykker CD40 ligand og secernerer cytokiner der interagerer med makrofager og B-lymfocytter førende til deres aktivering.

Differentierede CTLs indeholder cytoplasmatiske granula med proteiner, der kan dræbe virus-inficerede og tumor celler.

Begge T-lymfocytter udtrykker CD25 (komponent af en receptor for T-celle vækst faktor IL-2) og klasse I og II MHC molekyler.

Cytokiner er secerneret proteiner der er også essentiel for overlevelse af naive lymfocytter, der udtrykker receptorer for disse cytokiner. IL-7 er den der promoverer overlevelse og B-celle aktiverende faktor, BAFF, der er krævet for naive B-celle overlevelse.

Antistof-secernerende B-celler er identiske med plasmaceller. De har rigelige med cytoplasma indeholdende tæt ru endoplasmatiske reticulum, der er site for syntese af antistoffer, og perinuclear Golgi-apparat, hvor antistoffer formes og pakkes til sekrektion. Plasmaceller udvikles i lymfeorganer, og nogle af dem migrerer tilbage til knoglemarven, og bliver der for mange år.

Hukommelsesceller kan også overleve i mange år efter antigenet er elimineret. Hukommelses-B-celler udtrykker forskellige isotyper af membran Ig såsom IgG, IgE eller IgA som en resultat af isotype skift, hvor naive B-celler udtrykker kun IgM og IgD. I mennesket er CD27 et godt mærke for at kende en hukommelses-B-celle. Hukommelses-T-celler og naive T-celler udtrykker IL-7 receptorer.

Antigen præsenterende celler

Deres funktion er at fange mikroorganismer og andre antigener, transporterer dem til lymfoidt væv og præsenterer dem for lymfocytterne og bidrager med signal der stimulerer proliferation og differentiering af lymfocytter. APC er normalt refereres til cellen, der afslører antigener til T-celler. Den største gruppe af APC er dendritiske celler. Makrofager præsenterer antigener til T-celler under celle-medierede immunrespons, og B-celler's funktion som APC for T-hjælpeceller er under humoral immunrespons. En speciel celle kaldet follikulær dendritiske celle afslører antigener til B-lymfocytter under humoral immunrespons.

Dendritiske celler spiller en meget vigtig rolle i det medfødte immunsystem, hvor de fanger mikroorganismer og inducerer T-lymfocyt respons til antigenet. De er også dannet i knoglemarven og er fundet i mange organer inkl. epithelial barriere. De har lange cytoplasmatiske projektioner, som er med til at øge deres overflade. De udtrykker også forskellige receptorer f.eks. Toll-like receptorer der kan genkende pathogen associeret molecular patterns og transducere aktiveringssignal i cellen. Når dendritiske celle bliver aktiv, bliver den meget mobil og migrerer til lymfoid væv til T-lymfocytter. De udtrykker også costimulatorer, hvis funktion er at stimulere T-lymfocytter.

Mononuclear fagocytter fungerer også som APC i T-celle-medierede adaptiv immunrespons. Makrofager med mikroorganismer kan afsløre antigener til differentierede effektor T-celler. T-celle aktiverer bagefter makrofager til at dræbe mikroorganismen. Her drejer det om intracellulære mikroorganismer. Deres funktion i det medfødte immunsystem er at fagocyttere mikroorganismer, producere cytokiner der rekrutterer og aktiverer de andre inflammatoriske celler.

Follikulære dendritiske celler findes i germinal centre i lymfoid follikler af lymfeknuder, milten og lymfoid væv. Den fanger antigen-antistof komplekser og viser dem til B-lymfocytter. Det er vigtige for selektion af aktiverede B-lymfocytter, hvor antigen receptorer binder sig til antigenet med højt affinitet.

Lymfeorganer

Lymfeorganer er klassificeres som generative organer, også kaldet de primære lymfoid organer (knoglemarv og thymus), hvor lymfocytter modnes og udtrykker antigen receptorer, og som perifere organer, også kaldet de sekundære lymfoid organer (lymfeknuder, milt, kutan og mucosal immunsystem), hvor lymfocytter møder antigenet og bliver aktiveret til proliferation og differentiering.

Knoglemarv er stedet hvor alle blodets celler bliver dannet fra en hæmatopoietisk stamcelle og er stedet for modningen af B-lymfocytter. Også modningen af celler i knoglemarven er stimuleret af cytokiner, kaldet koloni-stimulerende faktor fordi de stimulerer vækst og udvikling af forskellige leukocyt og erythrocyt kolonier fra knoglemarvsceller. Cytokiner bliver produceret af stromaceller og makrofager i knoglemarv og bidrager med et lokalt miljø for hæmatopoiesis.

Knoglemarven indeholder også plasmaceller, der blev genereret ved antigen stimulation af B-celler og havde migrerede tilbage til knoglemarven. De fortsætter med at danne antistoffer for mange år.

Thymus er stedet for T-celle modning. Den er et lobulært organ placeret anterior for mediastinum. Det er delt i lobuli af fibrøs septa og består af en ydre cortex og en indre medulla. Cortex indeholder en tæt pakkede T-lymfocytter, mens medulla er lysere og indeholder ikke så mange T-lymfocytter. Tværsnit gennem thymus finder man epithelial celler med rigelige cytoplasma, makrofager og dendritiske celler. Nogle af epithelial celler i medulla er tæt pakkede og kaldes for Hassalske celler. Man mener at de måske er rester af degenererede celler. Thymus er en rige blodforsyning.

Lymfocytter i thymus kaldes for thymocytter og de befinder sig i forskellige stadier af udviklingen. Udviklingen foregår i cortex og de mature thymocytter migrerer ind til medulla og herefter ud til blodet. Det er kun mature T-celler der forlader thymus.

Medfødt defekt i thymus kan forårsage sygdommen DiGeorge Syndrom, hvor der ikke sker modningen af T-celler.

Lymfesystemet består af lymfekar, lymfeknuder og selve lymfen. Væsken fra vævet og forskellige organer bliver dræneret i lymfesystemet. Der bliver cirkuleret ca. 2 liter lymfe om dagen. Mikroorganismen kan træde ind i lymfekarrene enten gennem huden, luftvejene og mavetarmkanalen. Disse steder er dækket af epithelia der indeholder dendritiske celler der bliver dræneret væk med lymfen. Når de fanger mikroorganismer, træder de ind i lymfekarrene og strømmer mod lymfeknuder. Lymfen træder ind i lymfeknude via afferent lymfekar, ind til subkapsulær sinus. Dendritiske celler forlader sinus og træder ind i pericortex. Her fremviser de mikroorganismer til naive T-lymfocytter og initierer adaptiv immunrespons.

Lymfeknuder er små knuder der er indskudt i lymfekarret og fungerer som et filter. Den består af en ydre cortex og en indre medulla. Den er omgivet af en fibrøs kapsel der er hullet af talrige afferente lymfekar, der tømmer lymfen i subkapsulær eller marginal sinus. Lymfen går gennem medullære sinus og forlader lymfeknuden igen via efferent lymfekar. Under subkapsulær sinus findes der aggregater af celler kaldet follikler. Nogle follikler indeholder centrale områder kaldet germinal centre. Follikler uden germinal centre kaldes for de primære follikler, mens dem med folliklerne kaldes for de sekundære follikler. Cortex omkring follikel kaldes for parafollikulær cortex og indeholder retikulære fibre, lymfocytter, dendritiske celler og mononuclear fagocytter. Helt inden i er der medulla med medullære sinus. I medulla findes makrofager og plasmaceller.

I folliklerne findes B-lymfocytter. Primære follikler indeholder hovedsageligt mature naive B-lymfocytter. Germinal centre udvikles ved antigen-aktivering. De er site for B-celle proliferation, selektion af B-celler producerende antistoffer med høj affinitet og generering af hukommelses-B-celler.

T-celler er lokaliseret under folliklerne mod centrum. Ca. 70 % af disse celler er CD4 T-hjælperceller og kun sparsomme CD8 T-celler, men under en viral infektion kan antallet af CD8 T-celler øges dramatisk.

Kemokiner er involveret i celle-mobilisering i forbindelse med udviklingen, immunologisk og inflammatorisk respons. De sørger også for at de rigtige lymfocytter ender de rigtige steder i lymfeknuden hos de rigtige ACP.

Fra cirkulationen træder naive T- og B-lymfocytter ind i lymfeknuden gennem speciale vener, high endothelial venules (HEV) (HEV findes ikke i milten). Naive T-lymfocytter udtrykker receptor, CCR7 (G-

protein-linked receptor), der kan binde kemokiner CCL19 og CCL21 produceret i T-celle zone. Kemokiner tiltrækker naive T-celler til T-celle zone. Dendritiske celler udtrykker også CCR7, og det er derfor de migrerer også til det samme sted som T-lymfocytter.

Naive B-celler udtrykker en anden receptor, CXCR5, der kan kende kemokine CXCL13 produceret kun i folliklerne, hvilket er jo zone for B-celler. Produktion af CXCL13 er stimuleret af lymfotoksin (LT β), som er en cytokin.

Segregeringen vil også sørge for at de 2 lymfocyt-klasse holdes adskilt indtil der er tid til at de skal interagere på en funktionel måde.

Milten spiller en stor rolle i at opfange blod-bårne antigener og promoverer adaptive immunrespons. Den er lokaliseret på venstre side over diaphragmakuppel. Den vejer ca. 150 g hos de voksne. Den er suppleret med en enkel arterie der går ind i milten gennem hilum og forgrener sig i parachymet. Milten er adskilles mellem 2 regioner: den hvide pulpa, der er rigt med lymfoidvævet og har centralarterier omgivet af skeder med T-lymfocytter (periarteriolar lymfoid sheats), og den røde pulpa med sinusoider med makrofager.

Den hvide og røde pulpa er afgrænset med en marginalzone, hvor der findes B-lymfocytter og makrofager. Også er begge klasse af lymfocytter meget velreguleret af de samme kemokiner, CXCL13, CCL19 og CCL21 som i lymfeknuder hhv. B- og T-lymfocytter. Receptorer til disse kemokiner er også de samme, CXCR5 og CCR7 hhv. B- og T-lymfocytter.

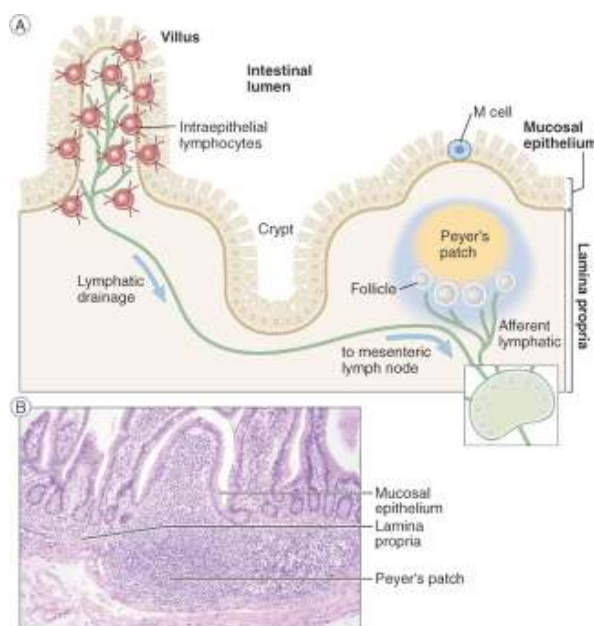
Huden danner en effektiv barriere mod udefra kommende mikroorganismer. Det kutan immunsystem består af T-lymfocytter (hovedsageligt CD8 i epidermis) og APC. I huden er der keratinocytter, melanocytter, epidermal Langerhans celler og intraepithelial celler. Keratinocytter producerer diverse cytokiner der deltager i immunologisk reaktioner og inflammation. Langerhans celler i epidermis er immature dendritiske celler, der kan fange et antigen med deres Toll-like receptor, og miste adhæsion til epidermis, udtrykker CCR7 kemokine receptor og transportere antigenet til lymfesystemet til T-celle zone.

Slimhinder i mavetarmkanalen og i luftvejene er koloniseret af lymfocytter og APC der er involveret i immunrespons. Ligesom huden er mucosal epithelia en barriere mellem interne og eksterne miljø og er derfor en vigtig port for mikroorganismer.

Der er 3 steder i mavetarmkanalen, hvor lymfocytterne er lokaliseret:

- Epitheliallaget
- Lamina propria
- Peyerske plaque

Størstedel af lymfocytter i intraepitheliallaget er T-lymfocytter, hvor de fleste er CD8 T-celler. 10 % af disse cellers receptorer udtrykker $\gamma\delta$ -receptorer. Men begge slags receptorer, dvs. $\alpha\beta$ og $\gamma\delta$ udviser begrænset specificitet til antigener-receptorer.



Lamina propria indeholder udover T-lymfocytter (< CD4), B-lymfocytter, plasmaceller, makrofager, dendritiske celler, eosinofile og mastceller.

I tyndtarmen er der også lymfoidt væv f.eks. Peyerske plaque, hvor central regioner af dem er fuldt med B-celle områder med indeholdende germinal centre. Peyerske plaque indeholder også små mængder af CD4 T-celler, især i interfollikulære regioner.

Nogle steder på epithelial celler over Peyerske plaque er der specialiserede M-celler. De mangler mikrovilli, er aktiv pinocytiske og transporter makromolekyler fra lumen til subepithelialt væv ved transcytose. De er kendt for at levere antigener til Peyerske plaque.

Lignende follikler er der fundet i appendix og endnu mindre i antal i resten af mavetarmkanalen og i luftvejene. Pharyngeal tonsiller er også lymfoide follikler analog med Peyerske plaque.

Mavetarmkanalen er i forbindelse med resten af kroppen anderledes med hensyn til immunforsvaret. Den er beskyttet mod antigener pr. oral af højt niveau af IgA-produktion og oral immuniseringen med antigenet pga. T-celle tolerance.

Kap 14 Effector Mechanisms of Humoral Immunity

Humoral immunitet er medieret af antistoffer dannet af B-lymfocytter og plasmaceller, og dets funktion er at neutralisere og eliminere mikroorganismer og toxiner ekstracellulært. Det kan dreje sig om ekstracellulære bakterier, svampe og endda obligate intracellulære mikroorganismer som vira, der er mærket af antistoffer før de inficerer værtceller eller når de bliver frigivet fra værtcellen.

Antistof-medieret elimination af antigener involverer et stort antal effektor mekanismer og kræver deltagelse af diverse cellulære og humorale komponenter af immunsystem, inkl. fagocytter og komplement proteiner.

Her nævnes nogle få:

- Neutralisering af mikroorganismer og toxiner
- Opsonization og fagocytose af mikroorganismer
- Antistof-afhængige cellulære cytotoxicitet
- Lysis af mikroorganismer
- Fagocytose af opsoniserede mikroorganismer af komplementsfragmenter
- Inflammation

B-lymfocytter dannes i knoglemarven, hvor efter modningen træder de ud i blodcirkulationen. I lymfoidt væv og knoglemarven producerer de antistoffer, hvorefter de træder ud i cirkulation og udøver deres effektor funktion de steder hvor der er antigenet.

Antistoffer der er produceret i mucosa-associerede lymfoidt væv transporteres gennem epithelial barriere ind til lumen f.eks. i luftvejene og mavetarmkanalen, hvor de hæmmer entreen af mikroorganismer, der er kommet ind med maden og inhalation.

Antistoffer dannes af plasmaceller. Ved deres første møde med antigenet, enten ved infektion eller vaccination, sker der aktivering af B-lymfocytter og deres differentiering til antistof-producerende celler og memory-B-celler. Hvis man udsættes et samme antigen, sker der aktivering af memory-B-celler, og en større og hurtigere antistof respons. De plasmaceller der er derivede i tidlige immunrespons eller fra marginalzone eller B-1 B-celler har en kort levetid, mens de plasmaceller, der er derivede fra germinalcentre og migrerer til knoglemarven, har en lang levetid, hvor de i knoglemarven kan blive ved at

danne antistoffer i lang tid. De fleste af antistoffer som de langlevende plasmaceller danner, er af IgG isotyper.

Nogle subklasse af IgG kan binde sig til fagocyt Fc-receptorer og promoverer fagocytose af antistof-dækkede partikler. IgM og nogle subklasse af IgG kan også aktivere komplementsystemet. IgE kan binde sig til mastceller til deres Fc-receptorer og trigge deres aktivering.

Humoral system er speciel på den måde, at forskellige mikroorganismer kan stimulere B-celler til at switche mellem de forskellige Ig isotyper, som er bedst til at bekæmpe den pågældende bakterie. **Isotype switching er medierede af T-hjælpecelle-deriverede cytokiner sammen med CD40 ligand.** Forskellige typer mikroorganismer kan stimulere differentiering af T-hjælpeceller til effektor celler som Th1 og Th2. Th1 stimuleres af vira og nogle bakterier, der leder til produktion af Th1-afhængige IgG isotype der binder sig til fagocytter og NK-celler og aktiverer komplementsystemet. Indvoldsorme kan stimulere Th2, der leder til Th2-afhængige IgE, der binder sig til mastceller og basofile og aktiverer dem. Cytokiner udskilt ved denne proces aktiverer eosinofile, der er potente til at bekæmpe indvoldsorme.

Antistoffer kan blokere mikroorganismernes og toxiners binding til almindelige værtceller. På den måde kan de neutralisere deres infektiøse effekt. Mange bakterier og vira bruger forskellige molekyler til at binde sig til epithelial celler for at træde ind. F.eks. influenza virus bruger hæmagglutinin på kappen til at inficere respiratorisk epithelial celler, mens gram-negative bakterier bruger pili til at hæfte sig fast på cellen. Antistoffer er derfor med til at forstyrre deres binding til værtceller.

Antistoffer kan også hæmme toxiner, f.eks. tetanus toxin, der binder sig til receptorer til motor endeplade og dermed hæmmer neuromuskulær transmission, der fører til paralysse.

De flest neutraliserende antistoffer er af isotype IgG, mens i mucosal organer er det af IgA. Og de effektive er dem, der har en høj affinitet til antigener.

Antistoffer af isotyper IgG opsoniserer mikroorganismer og fremmer deres fagocytose ved at binde sig til Fc receptorer på fagocytter. Mononucleær fagocytter og neutrofile udtrykker receptorer for Fc af IgG antistoffer, der opsoniserer mikroorganismer. Mikroorganismer kan også opsoniseres af komplement proteinet C3b og blive fagocyteret ved at binde sig til en leukocyt receptor C3b.

Fc receptorer for forskellige Ig heavy-kæde isotyper er udtrykt på mange af leukocytter. Den vigtigste er FC γ receptorer. De findes i 3 forskellige typer med forskellige affinitet til heavy kæder af forskellige IgG subklasser og er udtrykt på forskellige celler. Fc γ -receptor med højt affinitet kaldes for Fc γ RI (CD64), der kan binde sig til IgG1 og IgG3.

Fagocytose af IgG-coated partikler er medieret af binding af Fc regioner af opsoniserede antistoffer til Fc γ receptorer på fagocytter. Derfor er IgG1 og IgG3 er de effektive opsoniner til at promovere fagocytose.

Induktion af signal transduktion (af FcR γ -kæde, der indeholder immunreceptor tyrosin-baseret aktivation motifs (ITAMs) i sit cytoplasma og er krævet for signal transduktion og udtrykket af Fc receptorer) af FC γ RI i fagocytter trigger produktion af forskellige mikrobicidale molekyler. Der produceres blandt andet enzymet fagocyt oxidase, der katalyserer den intracellulære generation af reaktive oxygen intermediatorer, der er toksisk for fagocyterede mikroorganismer. Leukocytter med Fc receptor secernerer også hydrolytiske enzymer og reaktive oxygen intermediatorer, der er i stand til at dræbe ekstracellulære mikroorganismer, der er for store til fagocytose.

Udtrykket af Fc γ RI på makrofagerne er også stimuleret af cytokine interferon- γ . De antistoffer der binder sig til receptoren, er også medierede af interferon- γ -medieret isotype switching af B-celler.

Fc γ RIIB receptor er en inhibitoriske receptor der er udtrykt i mange immunceller inkl. fagocytter og dendritiske celler og har en ITIM motif i sit cytoplasmatiske hale. I fagocytter kan deltagelse af Fc γ RIIB svække signaleringen fra de andre aktiverende receptorer inkl. Fc γ RI.

Human IgG (IVIg) er en behandling man tilbyder patienter med autoimmune sygdomme. IVIg inducerer udtrykket af Fc γ RIIB på fagocytter og få den til at bringe inhibitoriske signaler til fagocytter og dermed dæmpe inflammationen.

NK celler og andre leukocytter binder sig til de antistof-coated mikroorganismer via sine Fc γ RIII receptorer og tilintetgør dem. Denne proces kaldes for antistof-afhængig celle-medierede cytotoxicitet (ADCC). Fc γ RIII er en lav-affinitet receptor, der kan binde sig til IgG molekyler med celler. Aktiveringen af NK-celler medfører syntese og sekretion af cytokiner som interferon- γ samt udskillelse af granula, der straks kan dræbe den inficerede celle.

Indvoldsorme er for store til at blive fagocyteret af fagocytter. IgG og IgA antistoffer kan coate indvoldsorme, og kan binde sig til Fc receptorer på eosinofile og forårsage degranulation af disse celler. Granula's indhold kan så dræbe parasitten.

IgE antistoffer kan genkende nogle af molekyler på indvoldsorme og initierer mastcelle degranulation via binding til IgE receptor. Kemokiner og cytokiner udskilt fra mastcellerne tiltrækker eosinofile og får dem til at secernere deres granula, der så kan dræbe orme.

Komplementsystemet

Komplementsystemet er en af de store effektorer i humoral immunsystem og også en vigtig mekanisme i det medfødte immunsystem. Komplementsystemet består af et antal biologisk aktive proteiner, som samvirker i en fælles, afbalanceret kædereaktion, en såkaldt enzymkaskade. Komplementsystemet har betydning både som led i opsonisering, som et inflammationsskabende system og en mekanisme, der direkte bevirker celledrab.

Komplementproteiner (complement C1, C2 osv.) er små plasmaproteiner, som normalt findes i alle væv og er inaktive. De aktiveres under bestemte situationer for at generere nogle produkter der har en effektor rolle.

Aktiveringen af komplementsystemet involverer proteolyse af proteiner til at generere nogle enzymkomplekser, også med proteolytisk aktivitet. Produkter fra komplement aktiveringen kan hæftes på mikroorganismens overflade eller til antistoffer, der er bundet til mikroorganismer. Komplement proteiner er inaktive, men ved at hæfte sig på mikroorganismen eller antistoffet, bliver de hurtige aktive. Mange af kløvede produkter af komplementproteinerne hæfter også til mikroorganismer, antistoffer eller væv, hvor komplementsystemet er aktiveret. Der betyder også at komplementsystemet kun er aktivt på mikroorganismer eller antistoffer, og ikke i blodet. Der findes regulatoriske proteiner, der netop hæmmer eller

minimerer komplement-medierede skade på værtceller. Mikroorganismer mangler disse regulatoriske proteiner.

Der er 3 store veje af komplementsystemet, placeret omkring nøglefaktoren C3:

- Den klassiske aktiveringsvej
- Den alternative aktiveringsvej
- Den lectin aktiveringsvej

Den central begivenhed i komplementaktivering er proteolyse af komplementproteinet C3 for at generere biologiske aktive produkter og kovalent tilhæftning af produktet af C3, C3b, til mikroorganismens overflade. Komplement aktivering afhænger af generation af 2 proteolytiske komplekser, C3 convertase der kløver C3 i 2 proteolytiske fragmenter kaldet C3a og C3b og C5 convertase, der kløver C5 i C5a og C5b.

Komplement aktivering promoverer fagocytose fordi leukocytter og nogle fikserede makrofager udtrykker receptorer for C3b. Produkter dannet af proteolyse af C3 stimulerer inflammation. C5 convertase bidrager også til inflammation ved at generere C5a fragment samt formation af pore i membranen af mikroorganismen.

Den alternative aktiveringsvej

Systemet aktiveres ved tilstedeværelse af antigener, som egentlig ikke har nogen specificitet. Det begynder i et infektionsområde, hvor patogene mikroorganismer befinder sig. Komplement C3 og C5 spiller en central rolle for udløsningen af inflammationsreaktionen.

Der sker en proteolyse af C3 og binding af produktet C3b på mikroorganismens overflade uden der er et antistof til stede. C3 indeholder en reaktiv thioester binding, der er gemt i en stor domain kendt som thioester domain. Når C3 kløves, undergår den store konformationsforandringer hvor thioester domain afslører den tidligere gemt thioester bindingen. C3b hæfter sig på overfladen via thioester binding reagerer med amino- eller hydroxyl gruppe af proteiner eller polysaccharider på celleoverfladen og former amid eller ester-binding. Med konformationsforandringer bliver der afsløret en binding site for plasmaprotein kaldet faktor B, der binder sig til C3b. Faktor B bliver kløvet af plasma serine protease faktor D, og frigiver en lille fragment kaldet Ba og genererer en stor fragment kaldet Bb, der forbliver siddende på C3b. Komplekset C3bBb er den alternativ aktiveringsvejs C3 convertase og har funktion at kløve flere C3 molekyler. Der findes et andet protein der indgår den alternativ aktiveringsvej, kaldet properdin (faktor P), der kan binde til og stabilisere C3bBb komplekset, dvs. det er en positiv regulator af komplementet.

Når der er dannet et kompleks med 2 C3b og en Bb, er der dannet alternative pathway C5 convertase der vil nu kløve C5 og initierer den sidste trin af komplementære aktiveringen.

Den klassiske aktiveringsvej

Systemet aktiveres af antigen-antistof komplekser. Den er initieret af binding af komplementære protein C1 til CH2 domain af IgG eller CH3 domain af IgM molekyler, der har bundet antigenet. Blandt IgG antistoffer er IgG3 og IgG1 de effektive aktivatorer af komplement end de andre subklasser.

Protein C1 er et stort protein kompleks, der har subunits C1q, C1r og C1s. C1q binder sig til antistoffet, mens C1r og C1s er serine proteaser. C1q binder sig til antistoffet ved Ig Fc region, hvor den må binde sig til mindst 2 Ig heavy kæder for at blive aktiveret. Fordi hver IgG molekyle kun har en Fc region, må flere IgG

molekyler bringes tæt sammen før C1q kan bindes og for at bringe flere IgG molekyler sammen er kun muligt hvis de er bundet til et multivalent antigen.

Bindingen til Fc region af IgG fører til enzymatisk aktivering af C1r, der kløver og aktiverer C1s. Aktiverede C1s kløver det næste protein i cascade, C4, for at generere C4b. C4 er homolog til C3 og C4b indeholder også en intern thioester binding ligesom i C3b, der former en amid- eller ester binding med antigen-antistof kompleks eller til celleoverfladen, hvor antistoffet er bundet. Det næste protein C2 bliver også kløvet af C1s, hvor det store fragment C2b binder sig til C4b, som igen er bundet til antigen-antistof komplekset. Komplekset resulterende C4b2b komplekset er klassiske aktiveringsvej C3 convertase, der har evne til at binde og kløve C3. Bindingen af C3 er katalyseret af C4b komponent og proteolyse er katalyseret af C2b. Kløvning resulterer i binding af det store fragment C3b til komplekset. Når den er bundet, kan den binde faktor B og genererer flere C3 convertaser ved hjælp af den alternative aktiveringsvej. Komplekset C4b2b3b kaldes for klassiske aktiveringsvej C5 convertase, der kan binde C5 og kløve den og initierer den sidste trin i komplement aktivering.

Proteolytiske aktivitet af C1r og C1s kan hæmmes af et plasmaprotein, serine protease, kaldet C1 inhibitor (C1 INH). Bindingen til C1r og C1s dissocieres fra C1q og dermed stopper aktivering af den klassiske aktiveringsvej.

Den lectin aktiveringsvej

Denne aktiveringsvej er trigget af binding af polysaccharider af mikroorganismer til cirkulerende lectins f.eks. mannose eller mannan-binding lectin (MBL). MBL binder sig også til MBL-associeret serine protease (MASPs) som f.eks. MASP-1, MASP-2 og MASP-3. Typiske binder de sig til MASP-2 eller MASP-3. De 2 proteaser former et kompleks der ligner det formede af C1r og C1s og MASP-2 kløver C4 og C2.

Det sidste trin af komplement aktivering

C5 convertase genereret af den alternative, klassiske og lectin aktiveringsveje initierer aktivering af den sidste komponent i komplementsystemet, som kulminerer i formation af cytotoxic membran attack kompleks (MAC).

C5 convertase kløver C5, hvor fragmentet C5b forbliver bundet til komplekset. Resten af komponenter C6, C7, C8 og C9 er strukturelt relateret proteiner uden nogen enzymatisk aktivitet. C6 og C7 binder sig som de næste proteiner til komplekset. Formationen af C5b,6,7 kompleks er hydrofobisk og indsættes i cellemembranen, hvor den dannes til en receptor med højt affinitet for molekylet C8. C8 er trimer bestående af 3 forskellige kæder, hvor den ene binder sig til komplekset, former en kovalent heterodimer med den anden og den tredje indsættes i membranen. Kompleksets stabilitet er ikke stærkt nok til at lyse celler. Bindingen af C9 er der sidste trin i komplementsystemet, hvor der dannes aktiv MAC. Op til ca. 12-15 C9 er serum protein, der polymeriserer ved site af bundet C5b-8 for at forme MAC, der former porer i membranen. Disse porer frie adgang af vand og ioner i cellen, hvilke får cellen til at svulme op (osmose) og briste.

Disse pore ligner porer formede af perforin, et cytolytisk granula protein, fundet i cytotoxisk T-lymfocytter (CTLs) og NK-celler og C9 er strukturelt homolog til perforin. Porer er større i diameter, formede af perforin end de er med komplekset med C9 (160 Å:100 Å).

Komplementreceptorer

Mange af biologiske aktiviteter af komplementsystemet er medieret af binding af komplement fragment til membranreceptorer udtrykt i de forskellige celletyper.

Type 1 komplement receptor CR1 har en høje affinitet og har funktion at promovere fagocytose af C3b- og C4b-coated partikler og clearance af immunkomplekser fra cirkulation. Den er hovedsageligt udtrykt på blodlegemer inkl. erythrocytter, neutrofile, monocytter, eosinofile og T- og B-lymfocytter. Den er også fundet i follikulære dendritiske celler i perifere lymfoide organer. Fagocytter bruger disse receptorer for at binde og optage partikler opsoniserede af C3b eller C4b.

Type 2 komplement receptor CR2 har funktion at stimulere humoral immunrespons ved at øge B-celle aktivering af antigen og fange antistof-antigen komplekser (iC3b- og C3dg-coated) i germinal centre. CR2 er udtrykt på B-lymfocytter, follikulære dendritiske celler og nogle epithelial celler. Den binder især til kløvede produkter af C3b kaldet C3d, C3dg og iC3b, der er genererede af faktor I-medierede proteolyse, og inaktiverer dem. På B-celler er den udtrykt som en del af trimolekylær kompleks der inkl. 2 andre molekyler CD19 og antiproliferende antistof-1 TAPA-1. Dette kompleks bringer signaler til B-celler der øger respons af B-celler til antigener.

Type 3 komplement receptor CR3, også kaldet Mac-1, er en integrin der har funktion som receptor for iC3b fragment genererede af fagocytose af C3b. Den findes på neutrofile, mononuclear fagocytter, mastceller og NK-celler. Mac-1 på neutrofile og monocytter promoverer fagocytose af mikroorganismer opsoniserede af iC3b. Den binder sig også til adhæsin ICAM-1 på endothelial celler og promoverer stabilt tilhæftning af leukocytter til endothelium uden komplement aktivering.

Type 4 komplement receptor CR4, er også en integrin der også binder iC3b og har samme funktion som CR3. De er udtrykt på dendritiske celler.

Komplement receptor for immunglobulin familie (CRIg) er udtrykt på overfladen af makrofager i lever. CRIg er et integral membran protein med ekstracellulære region lavet for Ig domain. Den binder sig til komplement fragmenter med C3b og iC3b og er vigtig receptor for clearance af opsoniserede bakterier og andre blod-bårne patogener. SIGN-R1 er C-type lectin på marginal zone, der kan genkende pneumokokkokers polysakkarider og kan binde C1q og dermed medierer aktivering af det klassiske komplementsystem.

Regulering af det komplementsystem

Komplementsystemets aktivitet er reguleret også med hensyn til egne celler, så aktiveringen ikke opstår der. Der er reguleret af flere proteiner, der tilhører familie regulatorer af komplement aktivitet (RCA). Selve tidslængden af aktiveringen skal også holdes under kontrollen, da degradation af produkter af komplement proteiner kan diffundere til naboceller og skade dem.

Bindingen af regulatoriske proteiner til C3b og C4b deponerede på celleoverflader kan hæmme samlingen af C3 og C4 convertaser. Af proteiner kan der nævnes DAF, MCP, faktor H og CR1 for C3's vedkommende, mens for C4 er det DAF, CR1 og C4-bindings protein (C4BP).

DAF, MCP, faktor H og CR1 fungerer som cofaktorer for faktor I, der kan kløve C3b hæftet på celleoverflader og efterlader inaktive fragmenter af C3b, der er iC3b, C3d og C3dg. Disse fragmenter kan genkendes af fagocytter og B-lymfocytter.

C3b og iC3b fungerer som opsoniner hvor de kan binde sig til receptorer på neutrofile og makrofager og er en af de store forsvarsmekanismer mod infektioner i det medfødte og erhvervede immunsystem. C3b og C4b kan binde sig til CR1, iC3b kan binde sig til Mac-1 og CR4.

Formationen af MAC kan hindres af membranprotein CD59. Det er et glycofasfoatidylinositol-lænket protein der er udtrykt på mange celletyper. Det sætter sig ind i komplekset af C5b-8, og dermed hindrer tilføjelsen af C9 molekyler. CD59 findes på værtceller og har derfor en beskyttende effekt.

Der findes også et S protein, der kan binde sig til C5b,6,7 og dermed hindrer komplekset i at sætte sig ind i cellemembranen når aktiveringsstedet.

Den proteolytiske aktivitet af C1r og C1s er hæmmet af et plasmaprotein (serine protease hæmmer) kaldet C1 inhibitor (C1 INH). Hvis C1q binder sig til et antistof og aktiverer den klassiske aktiveringsvej, vil C1 INH vil virke på C1r og C1s og dissocierer dem fra C1q og dermed stoppe aktiveringen.

Opsonisering

Opsonisering indebærer at komplement proteinet forandrer overfladen hos mikroorganismen, så at den lettere kan bindes til den fagocyterende celle. Desuden kan komplement udøve en direkte cellebeskadigende effekt såkaldt cytolyse.

Inflammation og cytolyse

Effektor funktion af komplementsystemet i det medfødte immunsystem og specifik i humoral immunitet er at fremme fagocytose af mikroorganismer, hvor komplementsystemet er aktiveret, at stimulere inflammation og lyse af mikroorganismer. Systemet aktiverer B-lymfocytter og produktion af antistoffer.

Komplement fragmenter C5a, C4a og C2a inducerer akut inflammation ved at aktivere mastceller og neutrofile. Alle 3 peptider binder sig til mastceller og inducerer degranulation med frigivelse af histamin. I neutrofile C5a stimulerer mobilitet, fast bindingen til endothelial celler og produktion af reaktive oxygen intermediatorer. C5a inducerer også øget vaskulære permeabilitet og udtryk af P-selektin der fremmer bindingen af neutrofile. Det hele medfører inflammation ved komplement aktiveringsstedet.

Både C5a og C3a er medlemmer af G-protein-koblede receptor familie. C5a receptor er udtrykt på diverse celler såsom neutrofile, eosinofile, basofile, monocytter, makrofager, mastceller, endothelial celler, glatte muskelceller, epithelial celler og astrocytter.

Eksempler på immunevasion af komplementsystemet

- Fortykkelse af cellevæg som hindrer funktionen af MAC

- Syntese af sialinsyre og rekruttering af faktor H. Derved hæmning af den alternative komplement aktiveringsvej
- Indsættelse af regulatoriske membranproteiner som CD59 og DAF i egen membran (HIV)
- Hæmning af inflammation (eksempelvis ved produktion af C5a antagonist)

Fejl i komplementsystemet

- Deficiens af opsonisation
- Deficiens af cellelysis
- Deficiens af lektin aktiveringsvejen

Eksempler på defekter i regulation af komplement

Faktor H deficiens:

Øget aktivering af den alternative komplement aktiveringsvej og derved mindre C3 tilstede. Glomerulonefritis som følge af mindsket clearing af immunkomplekser og deposition af komplementprodukter i nyren.

C1 inhibitor deficiens:

Arveligt karødem (Hereditært angio-ødem. Øget nedbrydning af C2 og C4 medfører forhøjede koncentrationer af kinin og bradykanin. C1 inhibitoren er også hæmmer af kallikrein og koagulationsfaktor XII hvilket også bidrager til produktion af bradykanin. Væskeansamlinger i hud og dels i slimhinderne i luftveje og tarmsystem.